

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.
Выходит один раз в два месяца
ISSN 1727-5776

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Рахманина Н., д.м.н., проф.;
Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Макинтош Д., проф.;
Петозлло-Мантовани М., проф;
Эйгенманн Ф., д.м.н., проф.

Ответственный редактор

Маргиева Т.В., к.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Секретариат редакции

Куличенко Т.В., д.м.н.,
Вишнёва Е.А., к.м.н.,
Алексеева А.А., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@nczd.ru
Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru
Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
Телефон (499) 132-72-04
Факс (499) 132-30-43
e-mail: pedpharm@nczd.ru
www.spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

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

Ахмедова Д.И. (Ташкент, Узбекистан), д.м.н., проф.

Баблюян А.С. (Ереван, Армения), д.м.н., проф.

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

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

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

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

Боранбаева Р.З. (Астана, Казахстан), д.м.н., проф.

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

Гедике Г. (Берлин, Германия), проф.

Гнусаев С.Ф. (Тверь), д.м.н., проф.

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

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

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.

Ильин А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Кокуграш Ф.Ч. (Стамбул, Турция), проф.

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

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Кудаяров Д.К. (Бишкек, Киргизия), д.м.н., проф.

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

Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

Лапшин В.Ф. (Киев, Украина), д.м.н., проф.

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

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.

Набиев З.Н. (Душанбе, Таджикистан), д.м.н., проф.

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Пикуза О.И. (Казань), д.м.н., проф.

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

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

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

Рубино А. (Неаполь, Италия), проф.

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

Савина Н.В. (Якутск), д.м.н., проф.

Сайгитов Р.Т. (Москва), д.м.н.

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

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

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Стасий Е.Д. (Кишинев, Молдова), д.м.н., проф.

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Эрих Й. (Ганновер, Германия)

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
119991, г. Москва,
Ломоносовский проспект, 2/62
Тел./факс: (499) 132-72-04



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

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

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11.

Тираж 7000 экземпляров.
Подписные индексы в каталоге «Роспечать»
Для физических лиц – 18100
Для юридических лиц – 18101

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 13/ № 1/ 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 14 Л.С. Намазова-Баранова

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 17 Т.В. Маргиева, О.В. Комарова, Т.В. Вашурина, И.С. Костюшина, О.А. Зробок, Т.В. Сергеева, А.Н. Цыгин
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 22 В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян
ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ СХЕМЫ СТАРТОВОЙ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- 27 Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Турти, О.Л. Лукоянова, Е.П. Зимина, И.А. Беляева, А.А. Горбачёва
ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ДЕТСКОГО МОЛОЧНОГО ПРОДУКТА ДЛЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ БЕЛКА И ЭНЕРГИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
- 33 О.А. Сенькевич, Е.А. Сметанина, А.Н. Йилг
ВЫБОР ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ У ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ

- 38 Л.М. Кузенкова, В.М. Шайтор, О.В. Глоба, Р.Ф. Тепаев
ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО И НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

- 44 Г.Т. Яхяева, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева, О.В. Чумакова
НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ АУДИТА ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА

ДИАГНОСТИКА В ПЕДИАТРИИ

- 49 **ДЕВОЧКА С ЛИХОРАДКОЙ И ЖЕЛТУХОЙ**
- 51 Е.Ю. Дьяконова, И.В. Поддубный, Л.С. Намазова-Баранова, М.Д. Бакрадзе, А.А. Гусев, А.С. Бекин
ОСТРАЯ КИШЕЧНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК МАСКА ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА У ДЕТЕЙ
- 54 Т.В. Павхун, И.К. Шишкина, И.В. Пищулина, М.Х. Юсупова, Л.В. Горшкова
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ФНО α АДАЛИМУМАБА У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКИМ УВЕИТОМ В ДЕБЮТЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

- 59 Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян, А.И. Материкин, Р.В. Епишев
ЗУДЯЩИЕ ДЕРМАТОЗЫ С ХРОНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОГО КУПИРОВАНИЯ СУБЪЕКТИВНЫХ ЖАЛОБ

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- 63 Р. Бокушев, Г.С. Китарова, Е.И. Кондратьева, М.С. Алымкулов
УПРАВЛЕНИЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМОЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ
- 66 А.А. Модестов, С.А. Дукоян
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ СИСТЕМЫ «1С: ПРЕДПРИЯТИЕ»

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- 71 **СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ДЕФИЦИТОМ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ**
- 74 **СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ПО РАЗРАБОТКЕ ФЕДЕРАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА**
- 76 **РЕЗОЛЮЦИЯ ЗАСЕДАНИЯ ОБЩЕСТВЕННОГО КООРДИНАЦИОННОГО СОВЕТА ПО ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ И ВАКЦИНАЦИИ В РОССИИ**



Адвантан

0,1 % метилпреднизолона ацепонат

**Способствует
быстрому
облегчению
зуда и воспаления
при дерматитах
и экземе¹**



ЭМУЛЬСИЯ

Острый процесс
с мокнутием

КРЕМ

Острый / подострый
процесс без мокнутия

МАЗЬ

Подострый /
хронический процесс

ЖИРНАЯ МАЗЬ

Длительный
хронический процесс



Адвантан помогает устранить зуд и воспаление, оказывает заметный эффект уже к 3-му дню лечения экземы и дерматита¹



Не содержит агрессивных для кожи галогенов фтора и хлора



Правильный выбор формы ускоряет выздоровление



Применяется один раз в сутки

Лекарственные формы: эмульсия, крем, мазь, жирная мазь. В каждой форме 0,1 % метилпреднизолона ацепоната.

Показания к применению: Воспалительные заболевания кожи, чувствительные к терапии глюкокортикостероидами: атопический дерматит, нейродермит, детская экзема, истинная экзема, микробная экзема, профессиональная экзема, простой контактный дерматит, аллергический (контактный) дерматит, дисгидротическая экзема.

Противопоказания: Туберкулезный или сифилитический процессы в области нанесения препарата, вирусные заболевания (например, ветряная оспа, опоясывающий лишай), в области нанесения препарата, розацеа, периоральный дерматит в области нанесения препарата, детский возраст до 4-х месяцев, участки кожи с проявлениями реакции на вакцинацию, гиперчувствительность к компонентам препарата.

Способ применения: препарат наносят 1 раз в сутки на пораженные участки кожи. Длительность терапии для крема, мази, жирной мази: для взрослых - не более 12 недель, для детей - не более 4 недель; для эмульсии - не более 2 недель. При солнечных ожогах эмульсию можно применять, максимум, 2 раза в сутки.

Беременность и лактация: При необходимости применения крема Адвантан во время беременности и лактации следует тщательно взвешивать

потенциальный риск для плода и ожидаемую пользу лечения для матери. В эти периоды не рекомендуется длительное применение препарата на обширных поверхностях кожи. Кормящим матерям не следует наносить препарат на молочные железы.

Побочное действие: Обычно препарат хорошо переносится. Очень редко (менее, чем в 0,01% случаев) могут наблюдаться местные реакции, такие как зуд, жжение, эритема, образование везикулёзной сыпи. Если препарат применяют более 4-х недель и/или на площади 10% и более поверхности тела. Могут возникнуть следующие реакции: атрофия кожи, телеангиэктазии, стрии, акнеформные изменения кожи, системные эффекты, обусловленные абсорбцией кортикостероида. В ходе клинических исследований ни один из вышеперечисленных побочных эффектов не был отмечен при применении Адвантана до 12 недель у взрослых и до 4-х недель у детей. В редких случаях (0,01% - 0,1%) может наблюдаться фолликулит, гипертрихоз, периоральный дерматит, депигментация кожи, аллергические реакции на один из компонентов препарата.

Рег. удостоверение: эмульсия ПН⁰013563/02; крем ПН⁰013563/01; мазь ПН⁰013563/03; жирная мазь ПН⁰013563/04. Отпускается без рецепта.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2 Тел.: (495)232-11-41, факс: 232-11-43

¹ Р. Нидер, Р.-П. Зоймсейл. Применение эмульсии / крема / мази Адвантан у детей с атопическим дерматитом и другими дерматозами. Обсервационное исследование у 558 детей. *Akt Dermatol* 2004; 30:200 - 203

Pediatric pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

ISSN 1727-5776

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

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

Research editors

McIntosh E.D.G., prof.;
Pettoello-Mantovani M., PhD, professor;
Eigennmann Ph., prof.

Associate Editor

Margieva T.V., MD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

Secretaries-general

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

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@nczd.ru
Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru
Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

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

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

Editorial board

Akhmedova D.I. (Tashkent, Uzbekistan), PhD, professor

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

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

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

Babloyan A.S. (Yerevan, Armenia), PhD, professor

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

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

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

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

Boranbaeva R.Z. (Astana, Kazakhstan), PhD, professor

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

Botvin'eva V.V. (Moscow), PhD, professor

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

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

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

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

Ehrich J. (Hannover, Germany), prof.

Gaedicke G. (Berlin, Germany), prof.

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

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

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

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

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

Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor

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

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

Konova S.R. (Moscow), PhD

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

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

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

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

Kudayarov D.K. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor

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

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

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

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

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

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

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Tajikistan), PhD, professor

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

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

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

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

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

Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD, professor

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

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

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

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

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

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

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

Saygıtoev R.T. (Moscow), MD, PhD

Savina N.V. (Yakutsk), PhD, professor

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

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

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

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

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

Stasii E.D. (Kishinev, Moldova), PhD, professor

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

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

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

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

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

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

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

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

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

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

Publishing group

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



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № Ф077-22767 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 by «Business printing» Ltd,
12-1-11, Davydovskaya street, Moscow, 121352

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101



- ☐ <http://streptatest.ru>
- ☐ <http://satius.ru>
- ☒ <http://vk.com/streptatest>

20

**Одноразовых
ТЕСТОВ**



СТРЕПТАТЕСТ®

Новый стандарт диагностики β - гемолитического стрептококка группы А

- возможность назначения этиотропной терапии на «первом визите»
- быстрота и точность диагностики
- возможность использовать на амбулаторных вызовах
- простота использования
- экономическая доступность



Эксклюзивный
дистрибутор
в России и СНГ

Телефон горячей линии «Стрептатест»: 7 (499) 340-0-394

CONTENT

EDITORIALS

- 14 L.S. Namazova-Baranova

MEDICAL NEWS

CLINICAL RECOMMENDATIONS

- 17 T.V. Margiyeva, O.V. Komarova, T.V. Vashurina, I.S. Kostyushina, O.A. Zrobok, T.V. Sergeyeva, A.N. Tsygin
RECOMMENDATIONS ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN

ORIGINAL ARTICLE

- 22 V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan
DYNAMICS OF CLINICAL LABORATORY PARAMETER IN HIV-INFECTED CHILDREN UNDERGOING DIFFERENT PATTERNS OF INITIAL HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY: RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
- 27 L.S. Namazova-Baranova, T.V. Turti, O.L. Lukyanova, E.P. Zimina, I.A. Belyayeva, A.A. Gorbachyova
CLINICAL NUTRITION INVOLVING A SPECIALIZED PROTEIN- AND CALORIE-RICH PEDIATRIC MILK PRODUCT FOR ENTERAL FEEDING OF INFANTS WITH PROTEIN-CALORIE DEFICIENCY
- 33 O.A. Senkevich, E.A. Smetanina, A.N. Yilg
SELECTION OF THERAPEUTIC TACTICS FOR EARLY ANEMIA OF PREMATURE INFANTS WITH VERY LOW OR EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT: RETROSPECTIVE STUDY RESULTS

EMERGENCY CONDITIONS IN CHILDREN

- 38 L.M. Kuzenkova, V.M. Shaytor, O.V. Globa, R.F. Tepayev
EPILEPTIC AND NON-EPILEPTIC PAROXYSMAL STATES IN CHILDREN. PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND THERAPY

RARE DISEASES

- 44 G.T. Yakhyayeva, L.S. Namazova-Baranova, T.V. Margiyeva, O.V. Chumakova
OSTEOGENESIS IMPERFECTA IN CHILDREN IN THE RUSSIAN FEDERATION: RESULTS OF THE FEDERAL REGISTRY AUDIT

PEDIATRIC DIAGNOSTICS

- 49 **A GIRL WITH FEVER AND JAUNDICE**
- 51 Y.Y. Dyakonova, I.V. Poddubnyi, L.S. Namazova-Baranova, M.D. Bakradze, A.A. Gusev, A.S. Bekin
ACUTE INTESTINAL INFECTION AS A DISGUISE OF ACUTE APPENDICITIS IN CHILDREN
- 54 T.V. Pavkhun, I.K. Shishkina, I.V. Pishchulina, M.K. Yusupova, L.V. Gorshkova
EFFICACY OF USE OF TNF α INHIBITOR ADALIMUMAB IN A FEMALE PATIENT WITH CHRONIC UVEITIS IN THE ONSET OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE

- 59 N.N. Murashkin, E.T. Ambarchyan, A.I. Materikin, R.V. Epishev
CHRONIC ITCHING DERMATOSIS IN CHILDREN: MODERN METHODS OF TREATMENT AND EFFICIENT TERMINATION OF SUBJECTIVE COMPLAINTS

HEALTH CARE

- 63 R. Bokushev, G.S. Kitarova, Y.I. Kondratyeva, M.S. Alymkulov
HEALTHCARE INFORMATION SYSTEM MANAGEMENT IN THE KYRGYZ REPUBLIC
- 66 A.A. Modestov, S.A. Dukoyan
EFFICACY OF MODIFIED MULTICOMPONENT SYSTEM "1C: ENTERPRISE" IMPLEMENTATION

PRESS-RELEASE

- 71 **MODERN APPROACH TO DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY PATIENTS**
- 74 **EXPERT COUNCIL "FEDERAL CLINICAL RECOMMENDATIONS ON VACCINAL PREVENTION OF THE DISEASES CAUSED BY HUMAN PAPILLOMA VIRUS"**
- 76 **RESOLUTION OF THE MEETING OF THE PUBLIC COORDINATION COUNCIL ON PNEUMOCOCCAL INFECTION AND VACCINATION IN RUSSIA**

Защитите Ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ*

Рак шейки матки

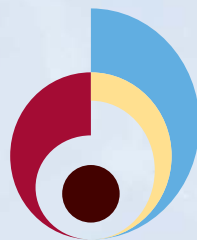
Рак вульвы

Рак влагалища

Анальный рак

Генитальные
кондиломы

вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов



ГАРДАСИЛ®



*Каждый
на счету*



Девочки и женщины 9-45 лет

Мальчики и мужчины 9-26 лет

Ключевая информация по безопасности вакцины Гардасил®

(на основании одобренной МЗ РФ инструкции по применению от 14.01.2014)

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины Гардасил®. При остром тяжелом лихорадочном заболевании, введение вакцины Гардасил® следует отложить. Наличие легкой инфекции или небольшого подъема температуры тела не является противопоказанием к вакцинации.

Побочное действие: наиболее частые: повышение температуры, головокружение, обморок, боль в конечностях, а также местные реакции в области введения инъекции: боль, припухлость, покраснение.

Особые указания: при проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин. Вакцину Гардасил® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение.

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



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916 71 00,
факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru
VACC-1084314-0045 (01.2016)



ГАРДАСИЛ®

[Квадριвалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]

*ВПЧ – вирус папилломы человека

Инфатрини – оптимально сбалансированная смесь для коррекции роста и веса у детей

ГРУДНОЕ МОЛОКО – ЛУЧШЕЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ИНФАТРИНИ + Я = РАСТУ БЫСТРЕЕ

Новая упаковка 125 мл

NUTRICIA Infatrini

бутылка, 125 мл	
ккал 126	белок 3,3 г
GOS/FOS	пищевые волокна 0,8 г

125 ml e

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ + CD

2-е, обновленное и дополненное издание

Под редакцией: А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой

Год издания: 2015

Количество страниц: 744

Представлены новейшие данные по основным разделам профилактической педиатрии: по формированию и охране здоровья нерожденного ребенка (плода) и новорожденного, здоровья подрастающего поколения; по созданию оптимальных условий для формирования здоровья, физических и интеллектуальных возможностей детей; по организации медицинского обслуживания детей, оценке физического, нервно-психического развития, диспансерному наблюдению здоровых детей, организации грудного вскармливания, ухода; по организации оздоровления часто болеющих детей и лечебно-профилактической помощи в дошкольных образовательных учреждениях и школах.

Книга предназначена для врачей детских поликлиник, педиатров, неонатологов и других специалистов, работающих с детьми, сотрудников образовательных и научных учреждений, организаторов здравоохранения, врачей общей практики, студентов VI курса медицинских вузов, интернов и ординаторов.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ

Под редакцией А.А. Баранова,
Л.С. Намазовой-Барановой



Москва
ПедиатрЪ
2015

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13
(вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13-ти серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇, и адсорбированные на алюминии фосфате.

ОПИСАНИЕ:

Гомогенная суспензия белого цвета.

НАЗНАЧЕНИЕ: Профилактика пневмококковых заболеваний, включая инвазивные инфекции (в том числе менингит, бактериемию, сепсис), пневмонии и средние отиты, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);

– Повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

– Острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2 мес-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Первая и единственная пневмококковая
конъюгированная вакцина для детей*
и взрослых

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяца независимо от массы тела ребенка с интервалом 1 месяц между дозами. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 были подтверждены для пожилых пациентов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Петензии потребителей направлять по адресу:

- Представительство корпорации Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн, 123317 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
- ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1
Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1
Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

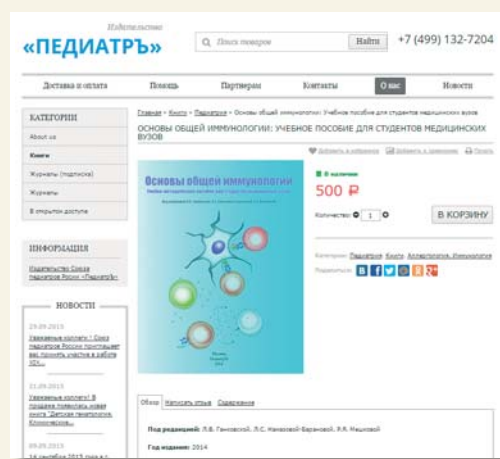
На правах рекламы

WRUPRAMO15025

ООО «Пфайзер», Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



Информация о сайте www.spr-journal.ru



- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на статью, номер, на год журналов последнего года выпуска — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов Издательства требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Academic Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации)



<http://www.spr-journal.ru/ojs/index.php/onco>



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru



Создает ВОЗМОЖНОСТИ

**Улучшает
качество
жизни**

**Избавляет
от страданий***

destination you™

Уважаемые коллеги!

Издательство «ПедиатрЪ» было создано в 2012 г. при поддержке общественной организации «Союз педиатров России». В настоящий момент мы являемся единственным российским издательством, которое специализируется на публикациях научной и научно-популярной литературы только по проблемам детского возраста.

Медицинским вузам и библиотекам, сделавшим оптовый заказ, предоставляются льготные цены на все книги нашего издательства, а в зависимости от объема покупки — дополнительные скидки.

Основы общей иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Часть 1



380 Р

Под редакцией: Л. В. Ганковской, Л. С. Намазовой-Барановой, Р. Я. Мешковой
2014, 200 с., обложка, ISBN 978-5-906332-39-4

В учебном пособии подробно освещены основы общей иммунологии: структура и функции иммунной системы, формирование иммунного ответа в норме и при патологии, врожденный и приобретенный иммунитет. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, описанию различных антигенов, маркеров и рецепторов, процессам дифференцировки Т и В лимфоцитов, механизмам клеточной цитотоксичности, структуре и функциям антител, системе цитокинов. Рассматриваются строение и функции главного комплекса гистосовместимости человека. В пособии приведены перечень вопросов для самоконтроля, тестовые задания. Предложенная структура издания поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

Учебное пособие «Основы общей иммунологии» подготовлено по дисциплине «Иммунология» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования и предназначено для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» и «Стоматология».

Основы клинической иммунологии и аллергологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Часть 2



450 Р

Под редакцией: Л. В. Ганковской, Л. С. Намазовой-Барановой, Р. Я. Мешковой
2015, 160 с., обложка, ISBN 978-5-906332-32-5

Во второй части учебного пособия «Основы клинической иммунологии и аллергологии» подробно освещены методы оценки функционирования иммунной системы, дано описание основных иммунопатологических состояний, приведены новейшие данные по иммунопрофилактике и иммунотерапии различных заболеваний. Отдельные главы посвящены описанию групп болезней, манифестация которых связана с нарушениями в иммунном ответе организма, — иммунодефицитным состояниям, аллергическим и аутоиммунным заболеваниями. В последней главе широко представлены современные методы исследования в иммунологии. В пособии приведены перечень вопросов для самоконтроля и тестовые задания. Структура пособия поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

Учебное пособие «Основы клинической иммунологии и аллергологии» подготовлено по дисциплине «Иммунология» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Стоматология», «Биоинженерия и биоинформатика».



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

Детская ревматология. Атлас. 2-е издание

Под редакцией: А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой
2015, 348 с., переплет, ISBN 978-5-906332-59-2

Во втором дополненном и переработанном издании (первое вышло в 2009 г.) обновлены все сведения о ревматических болезнях детского возраста, методах их диагностики и лечения. В книгу включены новые главы и разделы. Рассматриваются хронические артриты, системные поражения соединительной ткани, острая ревматическая лихорадка, наиболее частые осложнения ревматических болезней. Представлены сведения о неревматических болезнях, обладающих сходной клинической картиной.

Издание предназначено педиатрам, ревматологам, врачам общей практики, терапевтам, ординаторам и студентам.

Издание рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» в качестве учебно-наглядного пособия для системы дополнительного профессионального образования по специальностям «Педиатрия» и «Ревматология».



1000 Р

Атлас редких заболеваний

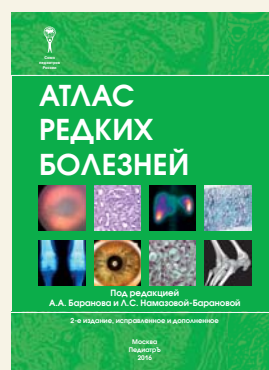
Под редакцией: А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой
2016, 420 с., переплет, ISBN 978-5-904753-32-0

В атласе представлены редкие болезни, как правило, генетически обусловленные, повреждающие в организме одновременно несколько органов и систем. Большинство из них являются тяжелыми и инвалидизирующими, нарушают качество жизни детей и их социальную адаптацию. Для ряда редких болезней уже разработана специфическая терапия, эффективность которой зависит от своевременного начала и регулярно-го правильного применения лекарственных средств.

Практически все представленные клинические случаи диагностированы в Научном центре здоровья детей, где осуществляются комплексное лечение и реабилитация таких пациентов. Книга поможет ознакомить широкий круг педиатров с клиническими проявлениями редких (орфанных) болезней для раннего выявления, своевременного и эффективного лечения, а также профилактики возникающих осложнений.

Атлас предназначен для педиатров, научных работников, клинических генетиков, врачей всех специальностей, работающих с детьми, организаторов здравоохранения, студентов педиатрических и лечебных факультетов медицинских вузов.

Атлас рекомендован ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» в качестве учебно-наглядного пособия для системы дополнительного профессионального образования по специальности «Педиатрия».



2000 Р

Скоро в продаже:

- «Поликлиническая педиатрия» под ред. А. А. Баранова
- «Факультетская педиатрия» под ред. Л. С. Намазовой-Барановой

По вопросам приобретения учебников издательства «ПедиатрЪ»
звоните по тел. **+7 (499) 132-70-04**,
или пишите: sales@nczd.ru



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru



Дорогие друзья!

Прошедший 2015 год для нас, педиатров, стал годом новых побед и свершений и в практической работе, и в научной деятельности.

По поручению Министра здравоохранения РФ В.И.Скворцовой экспертами Союза педиатров России под руководством главного педиатра страны академика А.А. Баранова подготовлены и утверждены 98 Федеральных клинических рекомендаций, публикуемых на страницах нашего журнала.

Под эгидой Минобрнауки России, Российской академии педиатрии и Союза педиатров России введена система совместного обсуждения планируемых и реализуемых научных исследований в области педиатрии из разных регионов страны.

В рамках реализации Мускокой инициативы по охране здоровья матерей, новорожденных и детей в возрасте до 5 лет, детские врачи России в 2015 году продолжали свои образовательные программы: обучено более 400 врачей из Анголы, Армении, Ботсваны, Вьетнама, Киргизии, Монголии, Никарагуа, Молдовы, Узбекистана, Таджикистана, Эфиопии, каждый из которых отметил высокий уровень подготовки российских специалистов.

Таким образом, подводя итоги года прошедшего и радуясь впечатляющим достижениям, мы вступили в новый 2016-й с многочисленными идеями, проектами, которыми с удовольствием поделимся с вами на грядущем Конгрессе педиатров и на страницах «Педиатрической фармакологии». Будем ждать от вас ответные предложения по сотрудничеству, а также результаты исследований для публикации в нашем журнале!

**С уважением,
главный редактор журнала, член-корреспондент РАН, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заместитель директора НЦЗД по научной работе — директор НИИ педиатрии НЦЗД,
заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии
педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 1 педиатрического
факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова,
советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

Dear friends!

For us, pediatricians, the past 2015 was a year of new victories and achievements in our practice and research work.

On behalf of the Minister of Health of the Russian Federation, V. I. Skvortsova, experts of the Union of pediatricians of Russia prepared and approved 98 Federal clinical guidelines under the direction of Chief Pediatrician, Academician A. A. Baranov.

Under the auspices of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Russian Academy of Pediatrics and the Union of pediatricians of Russia a system of joint discussion of planned and ongoing pediatric research in different regions of the country was introduced and was certainly contributing to the growth in the medical science level in our country.

As part of the Muskoka Initiative on Maternal, Newborn and Child Health, Russian pediatricians continued implementing their education programs in 2015: more than 400 physicians from Angola, Armenia, Botswana, Vietnam, Kyrgyzstan, Mongolia, Nicaragua, Moldova, Uzbekistan, Tajikistan, and Ethiopia completed training. Everyone confirmed high quality of background of Russian trainers.

That way, looking back on the past year and enjoying impressive achievements, we have entered a New 2016 Year full of numerous ideas, projects which we will be happy to present you at the upcoming Congress of pediatricians and on the pages of the journal «Pediatric Pharmacology». We are looking forward to your response, collaboration proposals, and research results for publication in our journal!

**Yours faithfully,
Editor-in-Chief, Corresponding Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Deputy Director for Science of Scientific Center of Children's Health
Director of the Research Institute of Pediatrics of SCCH,
Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology of Pediatric Faculty
of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Head of the Pediatric Department № 1 of Pediatric Faculty
of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,
WHO consultant, Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee,
the President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)
Leyla Namazova-Baranova**

Терапия акне: канадские практические рекомендации

(По материалам Asai Y, Baibergenova A, Dutil M, Humphrey S, Hull P, Lynde C, Poulin Y, Shear NH, Tan J, Toole J, Zip C. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *CMAJ*. 2015 Nov 16. pii: cmaj.140665. [Epub ahead of print])

Канадские исследователи опубликовали клинические рекомендации по лечению акне, основанные на принципах доказательной медицины. Данная патология актуальна почти для 85% подростков и молодых людей.

Обновленное руководство не имеет значимых отличий от принятого в Европе, однако оно дополнено собственным анализом вмешательств, используемых исключительно в Канаде. Акне следует лечить как можно в более ранние сроки и максимально эффективно с целью минимизации сопутствующих этой патологии психологических проблем, нарушений пигментации и риска образования рубцов.

В терапии для всех степеней тяжести акне выбор препаратов первой линии следует основывать на анализе предшествующего лечения, типе кожи пациента и виде лекарственной основы, целесообразности (локализация акне, частота аппликаций), а также стоимости лечения. Для акне с комедонами рекомендуется использование топического бензоил пероксида (БП), ретиноидов или комбинации БП с топическими ретиноидами, либо топические ретиноиды с клиндамицином. Если монотерапия неэффективна, следует рассмотреть назначение фиксированных доз клиндамицина/третионина и комбинированных оральных контрацептивов (для женщин). Для локализованных папуло-пустулезных

акне легкого и умеренно выраженного течения рекомендуется использование топического БП, топических ретиноидов и фиксированных комбинаций клиндамицина/третионина. Если акне имеют распространенный характер, следует добавить пероральную антибактериальную терапию или комбинированные оральные контрацептивы (для женщин) к топической терапии. Для тяжелых акне рекомендуется назначение перорального изотретионина, однако такая терапия должна проводиться профильным специалистом, а состояние пациента постоянно мониторироваться. При этом необходимо строго соблюдать рекомендации по предупреждению наступления беременности.

Экспертами, участвовавшими в подготовке данного руководства, было выявлено недостаточное количество сведений, касающихся исследований по акне. В частности, до настоящего времени сохраняется неопределенность в отношении длительности антибактериальной терапии при данной патологии, что может иметь значение в минимизации развития микробной резистентности (как на коже, так и другой локализации), а также отсутствие исследований с ожидаемо более высоким уровнем доказательности для часто используемой терапии, включая фиксированные комбинации эритромицина/третионина, спиронолактона и изотретионина.

15

Ингаляционные стероиды и бронхолегочная дисплазия

(По материалам сайта www.uptodate.com)

Систематические исследования показали, что постнатальное использование ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) не предотвращает развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) в группе детей высокого риска, родившихся с экстремально низкой массой тела (на сроке менее 28 нед гестации). Однако, последнее крупное рандомизированное исследование среди данной категории детей показало, что раннее назначение ингаляционного будесонида (в первые 24 ч жизни) уменьшает частоту развития БЛД в сравнении с пла-

цебо (28 и 38%, соответственно). Однако, на фоне данной терапии наблюдалось нестатистическое повышение смертности (16,9 и 13,6% в группе плацебо, соответственно). Авторы высказывают опасения, что ценой положительного эффекта раннего применения ингаляционного будесонида в качестве профилактики БЛД было увеличение смертности. Рутинное использование ИГКС в качестве профилактики БЛД не рекомендуется, пока не будет доказана не только эффективность, но и безопасность данного вида лечения.

Монотерапия ацетаминофеном неэффективна при болевом синдроме у новорожденных

(По материалам сайта www.uptodate.com)

Ацетаминофен (парацетамол) использовался в качестве обезболивающей терапии при легких и среднетяжелых процедурах и в послеоперационном периоде у новорожденных. Однако, последний систематический анализ рандомизированных исследований показал, что парацетамол в качестве монотерапии не имеет большей эффектив-

ности, чем плацебо, для предотвращения или уменьшения болезненных ощущений, связанных со скарификационным методом взятия крови из пятки или при офтальмологическом осмотре новорожденных. Таким образом, мы не рекомендуем использовать парацетамол в качестве монотерапии с целью обезболивания у новорожденных.

Показания к назначению повторной дозы эпинефрина при анафилаксии

(По материалам сайта www.uptodate.com)

Эпинефрин — препарат первого выбора при анафилаксии. Ретроспективные исследования показали, что около 1/3 пациентов может понадобиться повторное введение препарата. Однако, факторы, предрасполагающие к введению второй дозы препарата, точно не установлены. В проспективном исследовании, в котором приняли участие более 500 пациентов (всех возрастов), получавших лечение от анафилаксии в отделениях неотложной помощи, было выявлено, что среди пациентов, получивших в качестве терапии эпинефрин, 14% нужда-

лись в повторном введении препарата. Пациенты с анафилаксией в анамнезе и те, у кого наблюдались такие симптомы, как выраженная гиперемия кожных покровов, повышенное потоотделение или одышка, чаще нуждались в повторных инъекциях эпинефрина с целью купирования симптомов. Анафилаксия по своей природе может иметь непредсказуемое течение, однако результаты данного исследования способствуют лучшему пониманию тактики ведения пациентов и показаний для назначения повторной дозы эпинефрина.

Вакцинация против гриппа и гриппассоциированная пневмония

(По материалам сайта www.uptodate.com)

Многие исследования доказали снижение количества случаев заболевания гриппом с лабораторным подтверждением после вакцинации. Однако, до настоящего времени данных о возможности предотвращения развития тяжелых осложнений гриппа с помощью противогриппозной вакцины было недостаточно. Результаты последних наблюдений свидетельствуют о том, что вакцинация приводит к уменьшению риска развития гриппассоциированной пневмонии. В иссле-

довании методом «случай-контроль», проведенном среди детей и взрослых, госпитализированных с внебольничной пневмонией, было показано, что пациенты с подтвержденной гриппассоциированной пневмонией имели гораздо более низкий процент охвата вакцинацией, чем пациенты с пневмонией другой этиологии. Оценка эффективности вакцинации в качестве предотвращения гриппассоциированной пневмонии составила 57%.

Т.В. Маргиева^{1, 2}, О.В. Комарова¹, Т.В. Вашурина¹, И.С. Костюшина¹, О.А. Зробок¹, Т.В. Сергеева¹, А.Н. Цыгин¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Рекомендации по диагностике и лечению инфекций мочевыводящих путей у детей

Контактная информация:

Маргиева Теа Валиковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-43, e-mail: mailto:tea@nczd.ru

Статья поступила: 22.09.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Учитывая наибольшую распространенность инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) среди почечной патологии у детей, крайне важны своевременное выявление болезни, адекватное антибактериальное лечение и, при необходимости, проведение противорецидивной терапии. Как известно, рецидивирующая ИМВП является фактором риска прогрессирования почечного повреждения с формированием почечной недостаточности. Представленные клинические рекомендации по диагностике и ведению ИМВП основаны на принципах доказательности, позволят оптимизировать работу педиатров и детских нефрологов.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, этиология, клинические проявления, диагностика, лейкоцитурия, бактериурия, обследование, лечение, антибактериальная терапия, профилактика, дети.

(Для цитирования): Маргиева Т.В., Комарова О.В., Вашурина Т.В., Зробок О.А., Сергеева Т.В., Цыгин А.Н. Рекомендации по диагностике и лечению инфекций мочевыводящих путей у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (1): 17–21. doi: 10.15690/pf.v13i1.1509

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) — рост бактерий в мочевом тракте.

Бактериурия — присутствие бактерий в моче [более 10⁵ колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл мочи], выделенной из мочевого пузыря.

Асимптоматической называют бактериурию, обнаруженную при диспансерном или целенаправленном обследовании у ребенка без каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания мочевой системы.

Острый пиелонефрит — воспалительное заболевание почечной паренхимы и лоханки, возникшее вследствие бактериальной инфекции.

Острый цистит — воспалительное заболевание мочевого пузыря бактериального происхождения.

Хронический пиелонефрит — повреждение почек, проявляющееся фиброзом и деформацией чашечно-лоханочной системы, в результате повторных атак инфекции МВП. Как правило, возникает на фоне анатомических аномалий мочевыводящего тракта или обструкции.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — ретроградный ток мочи из мочевого пузыря в мочеточник.

Рефлюкс-нефропатия — фокальный или диффузный склероз почечной паренхимы, первопричиной которого является пузырно-мочеточниковый рефлюкс, при-

T.V. Margiyeva^{1, 2}, O.V. Komarova¹, T.V. Vashurina¹, I.S. Kostyushina¹, O.A. Zrobok¹, T.V. Sergeyeva¹, A.N. Tsygin¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Recommendations on Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections in Children

Given very high prevalence of urinary tract infection (UTI) in the setting of renal pathology in children, timely disease identification, adequate antibacterial treatment and, if necessary, anti relapse therapy are of extreme importance. It is known that recurrent UTI is a risk factor of renal damage progression and development of renal failure. The given clinical recommendations on UTI diagnosis and management are based on the evidence-based approach. This helps to optimize work of pediatricians and pediatric nephrologists.

Key words: urinary tract infection, etiology, clinical manifestations, diagnosis, leukocyturia, bacteriuria, examination, treatment, antibacterial therapy, prevention, children.

(For citation): Margiyeva T.V., Komarova O.V., Vashurina T.V., Kostyushina I.S., Zrobok O.A., Sergeyeva T.V., Tsygin A.N. Recommendations on Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 17–21. doi: 10.15690/pf.v13i1.1509

водящий к внутрипочечному рефлюксу, повторным атакам пиелонефрита и склерозированию почечной ткани.

Уросепсис — генерализованное неспецифическое инфекционное заболевание, развивающееся в результате проникновения из органов мочевой системы в кровеносное русло различных микроорганизмов и их токсинов.

КОД ПО МКБ-10

N10 Острый тубулоинтерстициальный нефрит.

N11 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит.

N11.0 Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом.

N11.1 Хронический обструктивный пиелонефрит.

N11.8 Другие хронические тубулоинтерстициальные нефриты.

N11.9 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный.

N13.6 Абсцесс почки и околопочечной клетчатки.

N30.0 Острый цистит.

N30.1 Интерстициальный цистит (хронический).

N39.0 Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ИМВП в детском возрасте составляет около 18 случаев на 1000 детского населения. Частота развития ИМВП зависит от возраста и пола, при этом чаще страдают дети первого года жизни. У детей грудного и раннего возраста ИМП — самая частая тяжелая бактериальная инфекция, наблюдается у 10–15% госпитализируемых лихорадящих больных этого возраста. До 3-месячного возраста ИМВП чаще встречается у мальчиков, в более старшем возрасте — у девочек. В младшем школьном возрасте — у 7,8% девочек и 1,6% мальчиков. С возрастом после первого перенесенного эпизода ИМВП возрастает относительный риск развития рецидива [1–3].

Частота рецидивов:

- ♦ у девочек:
 - у 30% в течение одного года после первого эпизода;
 - у 50% в течение 5 лет после первого эпизода;
- ♦ у мальчиков:
 - у 15–20% в течение одного года после первого эпизода.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Среди возбудителей инфекций мочевыводящих путей у детей преобладает грамотрицательная флора, при этом около 90% приходится на инфицирование бактериями *Escherichia coli*. Грамположительные микроорганизмы представлены в основном энтерококками и стафилококками (5–7%). Кроме того, выделяют внутрибольничные инфекции штаммами *Klebsiella*, *Serratia* и *Pseudomonas spp.* У новорожденных детей относительно частой причиной инфекций мочевыводящих путей являются стрептококки групп А и В. В последнее время отмечен рост выявления *Staphylococcus saprophyticus*, хотя его роль остается спорной.

В настоящее время более половины штаммов *E. coli* при ИМП у детей приобрели устойчивость к амоксициллину, однако сохраняют чувствительность к амоксициллину/клавуланату.

Среди многочисленных факторов, обуславливающих развитие инфекции МВП, приоритетное значение имеют биологические свойства микроорганизмов, колонизирующих почечную ткань, и нарушения уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивная уропатия, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря).

Наиболее частым путем распространения инфекции считается восходящий. Резервуаром уропатогенных бак-

терий являются прямая кишка, промежность, нижние отделы мочевыводящих путей.

Анатомические особенности женских мочевыводящих путей (короткая широкая уретра, близость аноректальной области) обуславливают большую частоту встречаемости и рецидивирования ИМВП у девочек и девушек.

При восходящем пути распространения инфекции МВП после преодоления бактериями везикоуретерального барьера происходит их быстрое размножение с выделением эндотоксинов. В ответ происходит активация местного иммунитета макроорганизма: активация макрофагов, лимфоцитов, клеток эндотелия, приводящая к выработке воспалительных цитокинов (ИЛ 1, ИЛ 2, ИЛ 6, фактора некроза опухоли), лизосомальных ферментов, медиаторов воспаления; происходит активация перекисного окисления липидов, что приводит к повреждению почечной ткани, в первую очередь канальцев.

Гематогенный путь развития инфекции мочевых путей встречается редко; характерен преимущественно для периода новорожденности, при развитии септицемии у детей грудного возраста, особенно при наличии иммунных дефектов. Этот путь также встречается при инфицировании *Actinomyces species*, *Brucella spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для новорожденных и детей грудного возраста при ИМВП характерна высокая лихорадка, часто рвота, режé — диарея, потеря массы тела, субфебрилитет; заболевание, как правило, не сопровождается дизурией.

У детей более старшего возраста к основным симптомам ИМВП следует относить подъемы температуры (чаще до фебрильных цифр) без катаральных явлений, рвоту, диарею, боли в животе и/или области поясницы, резкий запах мочи, дизурические явления (учащенное и/или болезненное мочеиспускание, дневное и ночное недержание мочи, императивные позывы на мочеиспускание).

При гнойном поражении почек бывает положительным симптом Пастернацкого (болезненность при поколачивании или при надавливании пальцем между основанием 12-го ребра и позвоночника — у маленьких детей).

ДИАГНОСТИКА

Диагноз инфекции мочевыводящих путей наиболее вероятен при лейкоцитурii > 25 в 1 мкл или > 10 в поле зрения и бактериурии > 100 000 микробных единиц/мл при посеве мочи на стерильность (**2b**). Изолированная пиурия, бактериурия или положительный нитратный тест у детей до 6 мес не являются достоверными признаками инфекции мочевыводящих путей (**3a**). В качестве диагностического метода рекомендуется проведение клинического анализа мочи с подсчетом количества лейкоцитов, эритроцитов и определением нитратов (**2b, B**).

Кроме того, лейкоцитоз (> 15×10⁹/л), повышение уровня С-реактивного белка ≥ 60 мг/л и прокальцитонина ≥ 2 нг/мл указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции почечной локализации.

Уровни достоверности и градация качества рекомендаций представлены в табл. 1 и 2. Дифференциально-диагностические критерии острого цистита и острого пиелонефрита приведены в табл. 3.

Визуализационная диагностика

1. Ультразвуковая диагностика

Является наиболее доступной и распространенной методикой, которая позволяет дать оценку размерам почек, состоянию чашечно-лоханочной системы, объему и состоянию стенки мочевого пузыря, заподозрить нали-

Таблица 1. Уровни достоверности

Уровень	Тип данных
1a	Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
1b	Данные получены по результатам одного РКИ
2a	Доказательства получены на основе метаанализов исследований без рандомизации
2b	Хотя бы одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования — сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»
4	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Таблица 2. Градация качества рекомендаций

Качество доказательности		Основание рекомендаций	Расшифровка
A	Высокий	Большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких РКИ	Мы уверены, что истинный эффект соответствует предполагаемому
B	Умеренный	Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных	Истинный эффект близок к предполагаемому, но есть вероятность различий
C	Низкий	Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов	Истинный эффект может значительно отличаться от предполагаемого
D	Очень низкий	Выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме	Предполагаемый эффект очень неопределенный и в большом проценте случаев может быть далек от истины

Таблица 3. Дифференциально-диагностические критерии острого цистита и острого пиелонефрита

Симптом	Цистит	Пиелонефрит
Повышение температуры более 38°C	Нехарактерно	Характерно
Интоксикация	Редко (у детей раннего возраста)	Характерно
Дизурия	Характерно	Нехарактерно
Боли в животе/пояснице	Нехарактерно	Характерно
Лейкоцитоз (нейтрофильный)	Нехарактерно	Характерно
Скорость оседания эритроцитов	Не изменена	Увеличена
Протеинурия	Нет	Небольшая
Гематурия	40–50%	20–30%
Макрогематурия	20–25%	Нет
Лейкоцитурия	Характерна	Характерна
Концентрационная функция почек	Сохранена	Снижена
Увеличение размеров почек (по УЗИ)	Нет	Иногда наблюдается
Утолщение стенки мочевого пузыря (по УЗИ)	Иногда наблюдается	Нет

чие аномалий строения мочевой системы (расширение чашечно-лоханочной системы, стеноз мочеточника и др.), камней. Для выявления вышеуказанных причин необходимо проводить УЗ-обследования при наполненном мочевом пузыре, а также после микции.

УЗИ проводится всем детям во время и после первого эпизода инфекции мочевыводящих путей.

2. Микционная цистография

Служит для выявления ПМР и определения его степени, а также для выявления уретероцеле, дивертикула, клапана задней уретры (**2a, B**). У детей с одним эпизодом ИМВП микционная цистография выявляет везикоуретеральный рефлюкс 3–5-й степени только в 17% случаев, 1–2-й степени — у 22% детей, обычно имеющих изменения, обнаруженные при ультразвуковом исследовании (УЗИ) [4].

Показания к проведению цистографии:

- все дети до 2 лет после фебрильного эпизода ИМВП при наличии патологических изменений при УЗИ (увеличение размеров почки, дилатация чашечно-лоханочной системы) — в стадию ремиссии;
- рецидивирующее течение ИМВП.

3. Статическая нефросцинтиграфия

Проводится не ранее чем через 6 мес после острого эпизода ИМВП (**2a, B**) с использованием радиофармпрепарата димеркаптосукциновой кислоты (Dimercaptosuccinic Acid, DMSA) для выявления очагов нефроросклероза.

4. Динамическая нефросцинтиграфия (возможно с микционной пробой)

Проводится радиофармпрепаратом ^{99m}Tc-Технемаг для выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Исследование с микционной пробой выполняется у детей, которые могут контролировать процесс мочеиспускания.

5. Экскреторная урография, МР-урография

Используется в качестве вспомогательной методики для выявления обструкции, аномалии развития органов мочевой системы (после исключения ПМР).

Показания к консультации специалистов

Консультация детского гинеколога или андролога необходима, так как у отдельных детей причиной дизурических расстройств и лейкоцитурии является локальное воспаление гениталий — вульвит или баланит. К развитию инфекции МВП может предрасполагать наличие фимоза (**2a, B**).

Скрининг

- У детей в период лихорадки без симптомов поражения верхних дыхательных путей показано проведение клинического анализа мочи (определение лейкоцитурии, гематурии).
- Всем детям на первом году жизни показано проведение УЗИ почек и мочевого пузыря.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- Острый пиелонефрит, активная стадия. Функции почек сохранены.
- Инфекция мочевыводящих путей, рецидивирующее течение, активная стадия. Функции почек сохранены.
- Рефлюкс-нефропатия. Вторичный хронический пиелонефрит. Стадия ремиссии. Функции почек сохранены.
- Острый цистит, активная стадия. Функции почек сохранены.
- Инфекция мочевыводящих путей (первый эпизод).

ЛЕЧЕНИЕ

- Безотлагательное назначение антибактериальных препаратов (табл. 4).
- Ориентация на чувствительность микроорганизмов (**1b, A**).
- Своевременное выявление и коррекция нарушений уродинамики.
- Длительная антимикробная профилактика при ПМР и рецидивирующей ИМВП (**2a, B**).
- Контроль функциональной способности кишечника.
- Уменьшение дозы антибактериального препарата в зависимости от клиренса креатинина.

У госпитализированных больных, особенно у детей грудного возраста, которым трудно дать препарат внутрь, обычно антибактериальную терапию начинают с парентерального пути введения препарата в первые трое суток (табл. 5) с последующим переходом на пероральный прием. При отсутствии выраженной интоксикации и сохранной способности ребенка получать препарат через рот возможен пероральный прием препарата с первых суток (**2a, B**).

Как препараты резерва, а также для комбинированной терапии при уросепсисе могут быть использованы аминогликозиды (**амикацин** по 20 мг/кг в сут 1 раз в день, **тобрамицин** по 5 мг/кг в сут 3 раза в день, **гентамицин** по 5–7,5 мг/кг в сут 3 раза в день), карбапенемы. При псевдомонадной инфекции — **тикарциллин/клавуланат** (по 250 мг/кг в сут) или **цефтазидим** (по 100 мг/кг в сут) + **тобрамицин** (по 6 мг/кг в сут); в особо рефрактерных случаях — фторхинолоны¹. Эффективность лечения оценивают через 24–48 ч по клиническим признакам и результатам исследования мочи. При неэффективности лечения следует заподозрить анатомические дефекты или абсцесс почки [4].

Таблица 4. Спектр антибактериальных препаратов, применяемых для лечения инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных

Препарат (МНН)	Код АТХ	Суточная доза*	Кратность приема (per os)
Амоксициллин + Клавулановая кислота	J01CR02	50 мг/кг в сут (по амоксициллину)	3 раза в день
Цефиксим	J01DD08	8 мг/кг в сут	2 раза в день
Цефуросим аксетил	J01DC02	50–75 мг/кг в сут	2 раза в день
Цефтибутен	J01DD14	9 мг/кг в сут	1 раз в день
Ко-тримоксазол	J01EE01	10 мг/кг в сут (по сульфаметоксазолу)	2–4 раза в день
Фуразидин	J01XE	3–5 мг/кг в сут	3–4 раза в день

Примечание. * — следует помнить, что при снижении клиренса эндогенного креатинина менее 50 мл/мин доза препарата уменьшается вдвое!

Таблица 5. Антибактериальные препараты для парентерального применения

Препарат	Код АТХ	Суточная доза*	Кратность приема
Амоксициллин + Клавулановая кислота	J01CR02	90 мг/кг в сут	3 раза в день
Цефтриаксон	J01DD04	50–80 мг/кг в сут	1 раз в день
Цефотаксим	J01DD01	150 мг/кг в сут	4 раза в день
Цефазолин	J01DB04	50 мг/кг в сут	3 раза в день

Примечание. * — следует помнить, что при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин доза препарата уменьшается вдвое!

¹ Применение у детей — с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей / законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

Таблица 6. Препараты, применяемые для длительной антимикробной профилактики

Препарат	Код АТХ	Суточная доза	Кратность приема
Фуразидин	J01XE	1 мг/кг	Однократно на ночь
Ко-тримоксазол	J01EE01	2 мг/кг (по сульфаметоксазолу)	Однократно на ночь
Амоксициллин + Клавулановая кислота	J01CR02	10 мг/кг	Однократно на ночь

Антибактериальная терапия в течение 7–10 дней обычно ликвидирует инфекцию, независимо от ее локализации. При более длительных курсах вырабатывается устойчивость флоры [1, 5]. У детей с циститом прием антибиотика в течение 3–5 дней оказывается достаточным (**1b, A**). Не рекомендуется проведение антибактериальной терапии длительностью менее 3 дней (**1a, A**) [1, 2, 6].

ПРОФИЛАКТИКА (ПЕРВИЧНАЯ)

- Регулярное опорожнение мочевого пузыря и кишечника.
- Достаточное потребление жидкости.
- Гигиена наружных половых органов.

Показания к проведению профилактического лечения (2a, B):

- наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса 2–5-й степени;
- рецидивы инфекции МВП;
- тяжелые аномалии развития МВП до хирургической коррекции.

Длительность профилактики избирается индивидуально: обычно не менее 6 мес.

Препараты, применяемые для длительной антимикробной профилактики, указаны в табл. 6.

Дополнительно может быть использована фитотерапия с бактерицидным действием, например препаратом Канефрон Н (**D**).

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

1. При повторении эпизодов инфекции МВП (более 2 — у девочек, более 1 — у мальчиков) рекомендуется проведение обследования для исключения ПМР (**2b, B**).
2. В первые 3 мес наблюдения при остром пиелонефрите и после обострения хронического пиелонефрита клинический анализ мочи проводится 1 раз в 10 дней, в течение 1–3 лет — ежемесячно, далее — 1 раз в 3 мес.
3. Посев мочи проводится при появлении лейкоцитуррии > 10 в п/зр. и/или при немотивированных подъемах температуры без катаральных явлений.
4. Пробу мочи по Зимницкому, определение уровня креатинина крови проводят 1 раз в год.
5. Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря — 1 раз в год.
6. Повторное инструментальное обследование (цистография, радиоизотопная нефросцинтиграфия) прово-

дят 1 раз в 1–2 года при хроническом пиелонефрите с частыми обострениями и установленным ПМР.

7. Вакцинация в рамках Национального календаря прививок продолжается при достижении ремиссии ИМВП.

Показания к госпитализации в специализированный стационар детей с инфекцией мочевыводящих путей (1b, A)

1. Дети раннего возраста (менее 2 лет).
2. Наличие симптомов интоксикации.
3. Невозможность осуществить оральную регидратацию при наличии признаков обезвоживания.
4. Бактериемия и сепсис.
5. Рецидивирующее течение ИМВП для исключения ее вторичного характера и подбора адекватного противорецидивного лечения.

Длительность пребывания в стационаре при ИМВП составляет 10–14 дней. При отсутствии данных показаний оказание медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей может осуществляться в условиях амбулаторного звена или специализированного дневного стационара.

ПРОГНОЗ

Подавляющее большинство случаев острой инфекции мочевых путей заканчивается выздоровлением. Очаговое сморщивание почек обнаруживается у 10–20% пациентов, перенесших пиелонефрит, особенно при рецидивах инфекции и наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса. При обнаружении ПМР в раннем возрасте (менее 2 лет) рубцовые изменения в почке через 5 лет обнаруживаются в 24%, у более старших детей — в 13% случаев. Таким образом, более активная диагностика и лечение в раннем возрасте снижают риск прогрессирования до стадии хронической почечной недостаточности. Артериальная гипертензия развивается у 10% детей с рефлюкс-нефропатией [4, 5].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Urinary tract infection: diagnosis, treatment and long-term management of urinary tract infection in children*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2007. pp. 54–136.
2. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:302–308.
3. *Детская нефрология: практическое руководство* / Под ред. Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литтерра. 2010. — 400 с. [*Pediatric Nephrology: a practical guide*. Ed by Loiman E., Tsygin A.N., Sarkisyan A.A. Moscow: Litterra; 2010. 400 p. (In Russ.)]

4. DeMuri GP, Wald ER. Imaging and antimicrobial prophylaxis following the diagnosis of urinary tract infection in children. *Pediatr Inf Dis J*. 2008;27(6):553–554. doi: 10.1097/INF.0b013e31817a739c.
5. Hewitt IK, Zucchetto P, Rigon L, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study trials. *Pediatrics*. 2008;122:486–490. doi: 10.1542/peds.2007-2894.
6. Michael M, Hodson EM, Craig JC, et al. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003966.

В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Динамика клинико-лабораторных показателей у детей с ВИЧ-инфекцией, получавших различные схемы стартовой высокоактивной антиретровирусной терапии: рандомизированное контролируемое исследование

Контактная информация:

Денисенко Валентин Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней РостГМУ

Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29, тел.: +7 (863) 232-73-58, e-mail: dvalentinb@gmail.com

Статья поступила: 28.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

22

Неблагоприятное течение ВИЧ-инфекции, быстрое развитие иммуносупрессии, тяжелых оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей, высокая летальность определяют важность своевременного назначения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). При этом стартовая схема терапии должна оставаться эффективной и безопасной при длительном применении. **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность различных схем стартовой ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией. **Методы:** в рандомизированное контролируемое исследование включали детей в возрасте от 1 до 3 лет с ВИЧ-инфекцией. Клиническое, иммунологическое и вирусологическое обследование проводили до начала и через 12 мес ВААРТ. Стартовая схема терапии включала 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ — зидовудин и ламивудин. Детей рандомизировали на прием третьего компонента терапии — лопинавир/ритонавир ($n = 25$) и невирапин ($n = 23$). **Результаты:** в группу лопинавир/ритонавир рандомизировано 25 пациентов, в группу невирапина — 23 ребенка. Через 12 мес лечения подавление репликации ВИЧ (вирусная нагрузка крови < 50 копий/мл) было достигнуто у 25 (100%) больных в группе лопинавира/ритонавира и у 16 (70%) — в группе невирапина ($p = 0,003$). При использовании обеих схем ВИЧ-инфекция клинически не прогрессировала. При применении лопинавира/ритонавира медиана числа $CD4+CD3+$ лимфоцитов увеличилась с 20,5 (12; 23) до 30% (27; 34) ($p < 0,001$), при лечении невирапином — с 21,5 (17; 23) до 29% (27; 38) ($p < 0,001$). Нежелательные явления развились у 13 (27%) из 48 пациентов обеих групп, участвовавших в исследовании. При приеме лопинавира/ритонавира у 3 детей возникла тошнота, у 2 — рвота. При приеме невирапина у 1 больного отмечено появление аллергической сыпи, еще у 1 развился лекарственный гепатит. **Заключение:** высокая эффективность и безопасность лопинавира/ритонавира позволяют рекомендовать препарат в качестве третьего компонента для стартовой схемы ВААРТ ВИЧ-инфицированных детей.

Ключевые слова: дети, ВИЧ-инфекция, трехкомпонентная антиретровирусная терапия, лопинавир/ритонавир, невирапин, эффективность, безопасность.

(Для цитирования: Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н. Динамика клинико-лабораторных показателей у детей с ВИЧ-инфекцией, получавших различные схемы стартовой высокоактивной антиретровирусной терапии: рандомизированное контролируемое исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (1): 22–26. doi: 10.15690/pf.v13i1.1510)

ОБОСНОВАНИЕ

Важность назначения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) определяется неблагоприятным течением ВИЧ-инфекции у детей, быстрым развитием иммуносупрессии, приводящей к присоединению тяжелых оппортунистических инфекций, развитию злокачественных опухолей и в конечном итоге к летальному исходу [1, 2]. ВААРТ позволяет подавить репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), о чем свидетельствует снижение уровня вирусемии (вирусной нагрузки крови, ВНК) < 50 копий/мл. Это способствует улучшению показателей иммунного статуса, прежде всего увеличению числа основных клеток-мишеней ВИЧ — Т-хелперов ($CD4+CD3+$ лимфоцитов) — в крови, что ведет

к положительной динамике клинической симптоматики, снижению скорости прогрессирования заболевания и летальности [3, 4]. В настоящее время специалистами Научно-практического центра Минздрава России по оказанию помощи беременным и детям с ВИЧ-инфекцией разработаны показания к назначению ВААРТ, принципы составления схем антиретровирусной терапии, контроля эффективности и безопасности лечения [5].

Не вызывает сомнений, что стартовая схема ВААРТ должна быть эффективной и безопасной при длительном применении [6, 7]. В схемы ВААРТ включают 3 препарата с различными механизмами противовирусной активности: 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ в сочетании с 1 ненуклеозид-

ным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитором протеазы вируса [5, 7]. Перечень антиретровирусных препаратов, применяемых у детей, ограничен из-за возрастных противопоказаний или отсутствия жидких лекарственных форм. У детей в возрасте старше 3 мес разрешен к применению препарат из группы ННИОТ невирапин, старше 6 мес — лопинавир/ритонавир [5]. В связи с этим представляет интерес сопоставление эффективности различных схем ВААРТ (достижение стойкого подавления репликации ВИЧ, улучшение клинических и иммунологических показателей), а также безопасности их использования, что будет способствовать оптимизации противовирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией.

Целью нашего исследования было изучить эффективность и безопасность различных схем стартовой ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено рандомизированное контролируемое исследование. Распределение последовательно госпитализируемых больных в группы осуществляли методом фиксированной простой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст от 1 до 3 лет;
- лабораторно подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции (двукратный положительный результат полимеразной цепной реакции на идентификацию провирусной ДНК);
- стадия вторичных заболеваний 4 Б по классификации В. И. Покровского;
- отсутствие указаний на предшествующую ВААРТ;
- информированное согласие родителей.

Критерии не включения:

- прием невирапина матерью и ребенком в качестве средства профилактики вертикальной передачи ВИЧ;
- наличие фоновой патологии печени.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (Ростов-на-Дону).

Продолжительность исследования

Пациентов включали в исследование в течение апреля-декабря 2013 г. Исследование завершали через 12 мес после начала ВААРТ.

Описание медицинского вмешательства

Стартовая схема ВААРТ включала 2 НИОТ (зидовудин и ламивудин) в сочетании с препаратом из группы ингибиторов протеазы вируса или ННИОТ. Зидовудин назначали в суточной дозе 360–480 мг/м² поверхности тела в 3–4 приема внутрь, ламивудин — в суточной дозе 8 мг/кг массы тела в 2 приема внутрь. В качестве третьего компонента ВААРТ больным назначали лопинавир/ритонавир в суточной дозе 460/115 мг/м² в 2 приема внутрь или невирапин в суточной дозе 4 мг/кг 1 раз/сут внутрь в течение 2 нед, затем — в суточной дозе 7 мг/кг в 2 приема внутрь. Длительность стартовой схемы ВААРТ составила 12 мес.

Исходы исследования

Основным исходом считали подавление репликации ВИЧ, о чем свидетельствовало снижение ВНК ВИЧ до уровня < 50 копий/мл. Дополнительными исходами являлись отсутствие перехода ВИЧ-инфекции в стадию вторичных заболеваний 4 В по классификации В. И. Покровского [8] и повышение относительного содержания CD4+CD3+ лимфоцитов.

V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Dynamics of Clinical Laboratory Parameter in HIV-Infected Children Undergoing Different Patterns of Initial Highly Active Antiretroviral Therapy: Randomized Controlled Trial

Background: Adverse course of HIV infection, rapid development of immunosuppression, severe opportunistic infections and malignant tumors and high mortality substantiate the importance of timely prescription of highly active antiretroviral therapy (HAART). The initial therapy pattern must remain efficient and safe in the long term. **Objective:** Our aim was to study effectiveness and safety of different patterns of initial HAART in HIV-infected children. **Methods:** The randomized controlled trial involved HIV-infected children aged 1–3 years. Clinical, immunological and virological examinations were conducted before and 12 months after HAART. The initial therapy pattern included 2 nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors — zidovudine and lamivudine. Children were randomized to the groups differing in the third therapy component: lopinavir/ritonavir or nevirapine. **Results:** 25 patients were randomized to the lopinavir/ritonavir group, 23 children — to the nevirapine group. After 12 months of treatment, HIV replication suppression (blood viral load < 50 copies/ml) was achieved in 25 (100%) lopinavir/ritonavir group patients and in 16 (70%) nevirapine group patients ($p = 0.003$). HIV infection did not progress clinically regardless of the pattern. The median number of CD4+CD3+ lymphocytes in the lopinavir/ritonavir group increased from 20.5% (12; 23) to 30% (27; 34) ($p < 0.001$), in the nevirapine group — from 21.5% (17; 23) to 29% (27; 38) ($p < 0.001$). Adverse events developed in 13 (27%) children. 3 and 2 children in the lopinavir/ritonavir group suffered from nausea and emesis, respectively. 1 and 1 patient in the nevirapine group suffered from allergic rash and drug-induced hepatitis, respectively. **Conclusion:** High effectiveness and safety of lopinavir/ritonavir allow recommending this drug as the third component of the initial HAART pattern for HIV-infected children.

Key words: children, HIV infection, three-component antiretroviral therapy, lopinavir/ritonavir, nevirapine, effectiveness, safety.

(For citation: Denisenko V.B., Simovanyan E.N. Dynamics of Clinical Laboratory Parameter in HIV-Infected Children Undergoing Different Patterns of Initial Highly Active Antiretroviral Therapy: Randomized Controlled Trial. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 22–26. doi: 10.15690/pf.v13i1.1510)

Методы регистрации исходов

Лабораторные исследования выполнены в лаборатории Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями в Ростовской обл.

О подавлении репликации ВИЧ судили по результатам полимеразной цепной реакции (тест-системы «Амплисенс», «Интерлабсервис», Россия), которую проводили на термоциклере Rotor Gene (Qiagen, Германия).

Относительное содержание Т-хелперов (CD4+CD3+ лимфоцитов) в крови исследовали в реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием двупараметрических моноклональных антител (Beckman Coulter, Франция). Учет полученных результатов осуществляли на лазерном проточном цитофлуориметре Coulter Epics-XL (Beckman Coulter, Франция).

Динамику клинических показателей оценивали путем анализа данных анамнеза, объективного обследования больного, лабораторных и инструментальных методов исследования (клинического анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, ликворограммы, рентгенологического исследования органов грудной клетки, ультразвукового исследования внутренних органов, компьютерной и магнитно-резонансной томографии). Критериями активной формы оппортунистической инфекции считали наличие клинической симптоматики и лабораторных показателей активности инфекции. Методом иммуноферментного анализа (тест-системы «Вектор-Бест», Россия) определяли антитела (Ig) класса М и G к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса (ВПГ), токсоплазме, IgM к VCA, IgG к EA и EBNA-антигенам вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). Посредством полимеразной цепной реакции исследовали содержание ДНК цитомегаловируса, ВПГ, ВЭБ в крови (тест-системы «Амплисенс», Россия). Серологическими маркерами активности цитомегаловируса, ВПГ и токсоплазм считали обнаружение IgM и/или нарастание титра IgG в 4 и более раз, для ВЭБ — IgM к VCA, IgG к EA-антигенам, нарастание титра IgG к EBNA-антигену вируса в 4 и более раз. Молекулярно-генетическими маркерами активности цитомегаловируса, ВПГ, ВЭБ считали обнаружение ДНК вирусов в крови. Диагностику бактериальных инфекций и кандидоза осуществляли с учетом клинической симптоматики, выделения возбудителей с использованием бактериологического и микологического метода.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным независимым этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 14.03.2013 г.).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Анализ рядов значений всех изученных количественных показателей продемонстрировал их несоответствие закону нормального распределения ($p < 0,05$ по критерию Шапиро–Уилка). В связи с этим для их характеристики использовали показатели медианы (25-й; 75-й процентиля). Статистическую значимость различий количественных показателей оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, дискретных показателей — с применением точного теста Фишера. Использовали двусторонние варианты непараметрических тестов. Обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «R». Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

На предмет соответствия критериям включения в исследование скринировано 56 пациентов: из них включены в исследование 48 детей; 7 человек не были включены по причине приема невирапина для профилактики вертикальной передачи ВИЧ матерью и ребенком, 1 больной — из-за отказа родителей от участия в исследовании. В группу лопинавира/ритонавира были рандомизированы 25 пациентов, в группу невирапина — 23.

Клинические и лабораторные характеристики больных в сравниваемых группах до начала лечения были сопоставимы. При клиническом обследовании до начала лечения у всех пациентов обнаружены ВИЧ-ассоциированные симптомы и локализованные оппортунистические инфекции (табл.). К наиболее частым ВИЧ-ассоциированным симптомам относились генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия, дефицит массы тела 10–20% и анемия, к более редким — спленомегалия, миокардиопатия, немотивированная лихорадка продолжительностью более 1 мес, нефропатия, энтеропатия, тромбоцитопения. В этиологической структуре оппортунистических инфекций доминировали бактериальные инфекции, реже встречались кандидоз, активные формы ВЭБ, ВПГ, цитомегаловирусной инфекции.

У всех пациентов имела место тяжелая иммуносупрессия (число CD4+CD3+ лимфоцитов $< 25\%$). Содержание CD4+CD3+ лимфоцитов у детей в группе лопинавира/ритонавира составило 20,5% (12; 23) и не отличалось от значений аналогичного показателя в группе невирапина — 21,5% (17; 23) ($p = 0,457$). Значения ВНК ВИЧ в сравниваемых группах также были сопоставимы: 315,3 (166,0; 768,3) и 288,1 тыс. копий/мл (133,1; 698,9), соответственно ($p = 0,328$).

Основной результат исследования

Через 12 мес после начала ВААПТ ВНК < 50 копий/мл была зафиксирована у 100% пациентов, получавших в качестве третьего компонента терапии лопинавир/ритонавир, и у 16 (70%) — в группе невирапина ($p = 0,003$). У детей ($n = 7$) группы невирапина с определяемым уровнем вирусемии медиана ВНК составила 12,5 (1,3; 19,7) тыс. копий/мл.

Дополнительные результаты исследования

В обеих группах в течение 12 мес ВААПТ заболевание не прогрессировало: отсутствовал переход из стадии вторичных заболеваний 4Б в 4В. У всех обследованных детей отмечено увеличение относительного содержания CD4+CD3+ лимфоцитов, в т. ч. в группе лопинавира/ритонавира — с 20,5 (12; 23) до 30% (27; 34) ($p < 0,001$), в группе невирапина — с 21,5 (17; 23) до 29% (27; 38) ($p < 0,001$).

Нежелательные явления

Нежелательные явления зарегистрированы у 13/48 (27%) детей, в том числе связанные с приемом зидовудина — у 5, рвота — у 4 пациентов. Прием лопинавира/ритонавира у 3 детей сопровождался тошнотой, у 3 больных — рвотой. При лечении с использованием невирапина у 1 больного отмечено появление аллергической сыпи, еще у 1 развился лекарственный гепатит.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Сопоставление клинико-лабораторных показателей свидетельствует об эффективности схем 2 НИОТ +

Таблица. Клинические и лабораторные показатели у детей с ВИЧ-инфекцией до начала высокоактивной антиретровирусной терапии

Показатели	Группа лопинавира/ ритонавира (n = 25), абс. (%)	Группа невирапина (n = 23), абс. (%)	p
Генерализованная лимфаденопатия	25 (100)	23 (100)	1,000
Гепатомегалия	25 (100)	23 (100)	1,000
Спленомегалия	12 (48)	10 (43,5)	0,779
Дефицит массы тела более 10%	21 (84)	18 (78,3)	0,711
Миокардиопатия	8 (32)	6 (26,1)	0,755
Нефропатия	1 (4)	3 (13)	0,338
Энтеропатия	2 (8)	2 (8,7)	1,000
Анемия	20 (80)	16 (69,6)	0,511
Тромбоцитопения	2 (8)	1 (4,3)	1,000
Длительная немотивированная лихорадка	4 (16)	4 (17,4)	1,000
Бактериальные инфекции	24 (96)	21 (91,3)	0,601
Активная форма инфекции ВПГ	8 (32)	8 (34,8)	1,000
Активная форма цитомегаловирусной инфекции	8 (32)	7 (30,4)	1,000
Активная форма ВЭБ-инфекции	9 (36)	9 (39,1)	1,000
CD4+CD3+ лимфоциты < 25%	25 (100)	23 (100)	1,000
Вирусная нагрузка крови > 100 тыс. копий/мл	25 (100)	23 (100)	1,000

Примечание. ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр, ВПГ — вирус простого герпеса.

лопинавир/ритонавир и 2 НИОТ + невирапин в плане стабилизации клинической симптоматики и увеличения относительного содержания CD4+CD3+ лимфоцитов. Вместе с тем на фоне схемы 2 НИОТ + лопинавир/ритонавир у всех пациентов удалось добиться подавления репликации ВИЧ, тогда как при использовании схемы 2 НИОТ + невирапин у 1/3 пациентов ВНК ВИЧ превышала 50 копий/мл. Следует отметить, что нежелательные явления от приема лопинавира/ритонавира были представлены диспептическими симптомами (тошнотой, рвотой), тогда как при применении невирапина развивались более тяжелые побочные эффекты в виде аллергической сыпи и лекарственного гепатита.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты исследования свидетельствуют об эффективности применявшихся схем ВААРТ, позволивших добиться подавления размножения ВИЧ у всех больных на фоне приема 2 НИОТ + лопинавир/ритонавир и у большинства пациентов, получавших 2 НИОТ + невирапин, о чем свидетельствовало снижение ВНК ВИЧ < 50 копий/мл. Достигнутый контроль репликации вируса способствовал восстановлению состояния иммунной системы, что подтверждалось увеличением числа основных клеток-мишеней для вируса — CD4+CD3+ лимфоцитов [5, 6]. В результате имела место стабилизация клинической симптоматики ВИЧ и отсутствовало прогрессирование инфекционного процесса.

Однако, следует отметить более высокую эффективность схемы ВААРТ с использованием лопинавира/ритонавира в плане подавления репликации ВИЧ, что можно объяснить составом препарата. Так, лопинавир обладает не только выраженной антиретровирусной активностью, но и высоким генетическим порогом резистентности — для выработки лекарственной устойчивости необходимы 6–8 мутаций [9, 10]. С другой стороны, в состав препарата входит ритонавир в бустирующей

дозе, который ингибирует цитохром P450 печени, что способствует уменьшению трансформации лопинавира в гепатоцитах, обеспечивает высокое и стабильное содержание этого препарата в крови [10, 11]. Кроме того, схема 2 НИОТ + лопинавир/ритонавир действует в 2 этапа репликативного цикла ВИЧ: синтез провирусной ДНК и созревание вириона [12]. В результате происходит устойчивое подавление репликации ВИЧ, что создает предпосылки для длительного применения этой схемы.

Схема 2 НИОТ + невирапин продемонстрировала меньшую эффективность в плане подавления репликации ВИЧ. Это может быть связано с низким порогом генетической резистентности: для выработки лекарственной устойчивости к невирапину достаточно 1 мутации [13]. При этом при резистентности к невирапину возникает перекрестная устойчивость к другим представителям ННИОТ [12]. Схема 2 НИОТ + невирапин подавляет лишь один этап жизненного цикла ВИЧ — синтез провирусной ДНК с участием фермента обратной транскриптазы [10]. Все это создает трудности при длительном использовании данной схемы и затрудняет подбор терапии второго ряда.

Неблагоприятным моментом являлось развитие тяжелых нежелательных явлений на фоне приема невирапина в виде аллергической сыпи и гепатита, тогда как при приеме лопинавира/ритонавира возникали только диспептические симптомы. Однако, с учетом профиля побочных эффектов препаратов из группы ингибиторов протеазы вируса в дальнейшем на фоне приема схемы 2 НИОТ + лопинавир/ритонавир можно ожидать развития липодистрофии и нарушения липидного обмена [10, 11]. В связи с этим представляется целесообразным дальнейшее наблюдение за обследованными пациентами, которое позволит оценить эффективность и безопасность длительного применения различных схем ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования следует отнести небольшой объем групп, отсутствие среди обследованных пациентов грудного возраста и возрастной группы старше 3 лет, больных с другими показаниями к назначению ВААРТ [5]. В т.ч. сюда относятся дети с клиническими показаниями «Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями 2В», «Стадия вторичных заболеваний 4В», «Терминальная стадия V»; с иммунологическими показаниями «Выраженный иммунодефицит независимо от стадии ВИЧ-инфекции» и «ВНК ВИЧ (CD4+CD3+ лимфоциты у детей грудного возраста менее 30%, от 1 до 3 лет — менее 25%, от 3 до 5 лет — менее 20%, старше 5 лет — менее $0,35 \times 10^9/\text{л}$); с вирусологическими показаниями «ВНК > 100 тыс. копий/мл у детей в латентной стадии 3 и стадии вторичных заболеваний 4А при умеренном иммунодефиците (CD4+CD3+ лимфоцитов у детей грудного возраста 30–35%, от 1 до 3 лет — 25–30%, от 3 до 5 лет — 20–25%, старше 5 лет — $0,35-0,5 \times 10^9/\text{л}$)». Все эти факторы ограничивают распространение результатов исследования на более широкую категорию больных с ВИЧ-инфекцией.

Краткие практические рекомендации

Высокая клинико-лабораторная эффективность и безопасность лопинавира/ритонавира позволяют рекомендовать широкое использование этого препарата в схемах выбора ВААРТ у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск наиболее эффективных и безопасных схем стартовой ВААРТ у детей является одной из наиболее актуальных проблем ВИЧ-медицины. Проведенное рандомизированное контролируемое исследование с участием

48 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 1 до 3 лет продемонстрировало эффективность стартовых схем ВААРТ, включавших зидовудин и ламивудин в сочетании с лопинавиrom/ритонавиrom или невирапином. Независимо от состава эти схемы позволяли добиться подавления репликации ВИЧ и снижения показателя основного исхода исследования ВНК ВИЧ до уровня < 50 копий/мл. При использовании обеих схем имела место позитивная динамика дополнительных результатов исследования: отсутствовало прогрессирование заболевания и отмечалось увеличение числа CD4+CD3+ лимфоцитов. Сопоставление клинико-лабораторных показателей продемонстрировало более высокую эффективность схемы с использованием лопинавира/ритонавира в плане подавления репликации ВИЧ и отсутствие тяжелых побочных эффектов при его применении, что позволяет рекомендовать этот препарат в качестве третьего компонента для стартовой схемы ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность за поддержку и помощь в проведении исследования сотрудникам Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями в Ростовской обл. — главному врачу д.м.н. Е.В. Бекетовой, заместителю главного врача по лечебной работе С.А. Быкову, врачу-педиатру С.В. Бойковой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Guillen S, Garcia San Miguel L, Resino S, et al. Opportunistic infections and organspecific diseases in HIV-1-infected children: a cohort study (1990-2006). *HIV Med.* 2010;11(4):245–252.
- Nachman SA, Chernoff M, Gona P, et al. Incidence of noninfectious conditions in perinatally HIV-infected children and adolescents in the HAART era. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(2):164–171.
- Симованьян ЭН, Денисенко ВБ. Эффективность применения комбинированной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией // *Педиатрическая фармакология.* 2010;(2):41–45. [Simovanyan AN, Denisenko VB. The effectiveness of the application of the combined therapy in children with HIV infection. *Pediatric Pharmacology.* 2010;(2):41–45. (In Russ).]
- Prasitsuebsai W, Kariminia A, Puthanakit T, et al. Impact of antiretroviral therapy on opportunistic infections of HIV-infected children in the therapeutic research, education and AIDS training Asia pediatric HIV observational database. *Pediatr Infect Dis.* 2014;33(7):747–752.
- Афони́на Л.Ю., Юрин О.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. Особенности АРВТ у детей, больных ВИЧ-инфекцией. В кн.: *ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство* / Под ред. В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. — С. 345–360. [Afonina LU, Yurin OG, Voronin EE, Fomin UA. *Features of ART in children with HIV infection.* In: *HIV and AIDS. National leadership.* Ed by Pokrovsky V.V. Moscow: GEOTAR Media; 2013. pp. 345–360. (In Russ).]
- Buchholz B, Hien S, Weichert S, Tenenbaum T. Pediatric aspects of HIV1-infection — an over view. *Minerva Pediatr.* 2010; 62(4):371–387.
- Lodha R, Mangani M. Antiretroviral therapy in children: recent advances. *Indian J Pediatr.* 2012;79(12):1625–1633.
- Покровский ВИ, Покровский ВВ, Юрин ОГ. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2001;1:7–10. [Pokrovsky VI, Pokrovsky VV, Yurin OG. Clinical aspects of HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases.* 2001;1:7–10. (In Russ).]
- Croxtall JD, Perry CM. Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs.* 2010;70(14):1885–1915.
- Бартлетт Дж, Галлант Дж, Фам П. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции, 2012.* — М.: Р. Валент. 2012. — 528 с. [Bartlett J, Gallant J, Pham P. *Clinical Management of HIV Infection, 2012.* Moscow: R. Valent; 2012. 528 p. (In Russ).]
- Estrela RC, Santoro AB, Barroso PF, et al. CYP3A5 genotype has no impact on plasma trough concentrations of lopinavir and ritonavir in HIV-infected subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(2):205–207.
- Хоффманн К, Рокштро ЮК. *Лечение ВИЧ-инфекции, 2011.* — М.: Р. Валент. 2011. — 736 с. [Hoffmann K, Rokshstro UK. *Treatment of HIV Infection, 2011.* Moscow: R. Valent; 2011. 736 p. (In Russ).]
- Samuel R, Paredes R, Parboosing R, et al. Minority HIV-1 drugresistant mutations and prevention of mother-to-child transmission: perspectives for resourcelimited countries. *AIDS Rev.* 2014; 16(4):187–198.

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Т.В. Турти^{1, 2}, О.Л. Лукоянова¹, Е.П. Зимина¹, И.А. Беляева^{1, 2}, А.А. Горбачёва¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Лечебное питание с применением специализированного детского молочного продукта для энтерального питания с повышенным содержанием белка и энергии у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью

Контактная информация:

Турти Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделом по клиническим исследованиям в педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-45, e-mail: turti@nczd.ru

Статья поступила: 03.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Дети, родившиеся недоношенными, с экстремальной и очень низкой массой тела, с тяжелой сочетанной перинатальной патологией нередко имеют сниженные темпы роста на протяжении первого года жизни и нуждаются в специальной нутритивной поддержке. **Цель исследования:** изучить физическое развитие младенцев с белково-энергетической недостаточностью при использовании специализированного детского молочного продукта для энтерального питания с повышенным содержанием белка и энергии. **Методы:** переносимость и эффективность лечебного питания изучали в проспективном двухмесячном наблюдении серии случаев. Оценивали фактическое питание и химический состав рационов детей. Определяли массу и длину тела, индекс массы тела (ИМТ), толщину кожно-жировой складки над трицепсом. Анаболический эффект лечебного питания оценивали по динамике содержания транстиретина. **Результаты:** в исследование были включены 30 младенцев с белково-энергетической недостаточностью, родившихся доношенными ($n = 7$) и недоношенными ($n = 23$), все с тяжелой перинатальной патологией. Хорошая переносимость изучаемой формулы зафиксирована у большинства пациентов. Купирование функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (срыгиваний, колик, метеоризма, запоров) отмечено у 23 (87%) пациентов. Использование формулы с повышенным содержанием белка и энергии в составе лечебной диеты в большинстве случаев позволяло удовлетворить потребности детей в белке и улучшить их массо-ростовые показатели: ИМТ увеличился у 19 (72%), масса тела — у 16 (63%), длина тела — у 24 (92%), толщина кожно-жировой складки над трицепсом — у всех (100%) детей. Установлено повышение концентрации транстиретина со 162 (157; 171) в начале исследования до 187 (170; 208) мг/л при его завершении ($p = 0,028$). **Заключение:** специализированный высокобелковый и высококалорийный продукт для энтерального питания может использоваться в питании младенцев с белково-энергетической недостаточностью, родившихся с тяжелой перинатальной патологией, в т. ч. недоношенными.

Ключевые слова: младенцы, недоношенные дети, гипотрофия, белково-энергетическая недостаточность, экстремально низкая масса тела, очень низкая масса тела, лечебное питание.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Лукоянова О.Л., Зимина Е.П., Беляева И.А., Горбачёва А.А. Лечебное питание с применением специализированного детского молочного продукта для энтерального питания с повышенным содержанием белка и энергии у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (1): 27–32. doi: 10.15690/pf.v13i1.1511)

ОБОСНОВАНИЕ

Недоношенные дети, родившиеся с тяжелой перинатальной патологией, нередко имеют белково-энергетическую недостаточность и нуждаются в специальной нутритивной поддержке. При этом дети, родившиеся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела, задержкой внутриутробного развития, часто значительно отстают в физическом и психомотор-

ном развитии, имеют нарушения нутритивного статуса в виде недостаточности питания не только на протяжении первого года, но и в последующей жизни [1]. В частности, установлено, что среди детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ и получивших лечение в отделении восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией Научного центра здоровья детей (Москва) в 2010–2011 гг., около 30% имели раз-

личную степень белково-энергетической недостаточности на протяжении первого года жизни [2]. Обеспечение нормального роста и развития этих детей представляло значительные трудности вследствие длительно сохраняющейся морфофункциональной незрелости органов и систем, что служило препятствием оптимальному усвоению пищевых веществ. Дети имели сниженный аппетит, были способны к усвоению только небольшого объема пищи, т.е. формировался порочный круг: имелась повышенная потребность в питательных веществах и энергии, но ограниченная возможность к их усвоению.

В настоящее время признано, что оптимальное физическое развитие ребенка на фоне рационально организованного питания в первый год — базис здоровья для всей последующей жизни человека [3–5].

Нутритивная поддержка в виде применения специализированного продукта с увеличенным содержанием белка и энергии может стимулировать анаболизм и привести к целевым уровням питания, что в свою очередь будет стимулировать физическое и психомоторное развитие ребенка [6]. Вместе с тем остаются недостаточно изученными темпы роста, белковый обмен в зависимости от вида питания, соотношения нутриентов и энергетической ценности у младенцев с тяжелой перинатальной патологией, начиная с первых дней жизни. В ранее проведенном исследовании было показано, что такие показатели белкового обмена, как общий белок, мочевины, транстиретин, ниже у незрелых недоношенных детей, получающих грудное молоко, по сравнению с детьми, которых вскармливали смесью для недоношенных детей. Это свидетельствует о необходимости оптимизации питания с увеличением квоты белка [7].

В ряде работ показано, что дефицит белка и энергии в критические периоды развития преждевременно родившегося ребенка приводит к неблагоприятным отда-

ленным последствиям в виде стойкой задержки физического развития, нарушений когнитивных функций и поведенческих реакций [8, 9]. По данным F. de Zegher и соавт., имеется тесная взаимосвязь между задержкой внутриутробного развития, обменом углеводов, ростом ребенка и его питанием в раннем возрасте [10].

В Российской Федерации для диагностики недостаточного питания детей традиционно использовали термин «гипотрофия», который определяет дефицит массы тела по отношению к длине тела, возрасту ребенка. Согласно рабочей классификации по Е.В. Неудыхину (2001), существуют пре- и постнатальная формы гипотрофии, которые в свою очередь подразделяют по степени дефицита массы тела на I (10–20%), II (20–30%), III (от 30% и более) степени [11]. Причины, вызывавшие гипотрофию, могут быть различными. К ним могут относиться болезни перинатального периода: хроническая внутриутробная гипоксия плода, недоношенность, внутриутробные инфекции, перинатальное поражение мозга, аномалии развития и др. При длительно текущем хроническом расстройстве питания постепенно нарастает расстройство обмена веществ: катаболизм белка начинает преобладать над его синтезом, истощаются запасы жира и углеводов, появляется дефицит макро- и микроэлементов. В результате страдают иммунные функции, нарушаются рост и развитие мозга [12]. Как результат, такие дети часто отстают в психомоторном развитии от своих сверстников [12, 13].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, хронические расстройства питания у младенцев, развивающиеся/сохраняющиеся постнатально, расценивают как белково-энергетическую недостаточность (E43, E44). Причинами таких нарушений могут быть неадекватное поступление пищи (анорексия, срыгивания и др.), повышенные потребности при тяже-

L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, T.V. Turti^{1, 2}, O.L. Lukoyanova¹, E.P. Zimina¹, I.A. Belyayeva^{1, 2}, A.A. Gorbachyova¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Clinical Nutrition Involving a Specialized Protein- and Calorie-Rich Pediatric Milk Product for Enteral Feeding of Infants with Protein-Calorie Deficiency

Background: Premature infants with extremely low and very low birth weight with a severe overlapping perinatal pathology often feature slower growth rate within the first year of life and require special nutritional support. **Objective:** Our aim was to study physical development of infants with protein-calorie deficiency in the setting of using a specialized protein- and calorie-rich pediatric milk product for enteral feeding. **Methods:** We analyzed tolerability and efficacy of clinical nutrition within the framework of a prospective two-month-long case series. We assessed actual children's diets and the chemical composition thereof. We determined body weight and length, body mass index (BMI), adipodermal flap thickness over the triceps. Anabolic effect of clinical nutrition was assessed on the basis of transthyretin concentration dynamics. **Results:** The study involved 30 infants with protein-calorie deficiency (7 term infants and 23 premature infants) with a severe perinatal pathology. High tolerability of the formula under analysis was registered in most patients. Termination of functional gastrointestinal tract disorders (possetting, colics, flatulence, constipations) was observed in 23 (87%) patients. In most cases, the use of a protein- and calorie-rich formula as a part of a therapeutic diet helped to satisfy children's protein demand and improve their weight/length parameters: BMI increased in 19 (72%) children, body weight — in 16 (63%), body length — in 24 (92%), adipodermal flap thickness over the triceps — in all the children (100%). We observed transthyretin concentration increase from 162 (157; 171) in the beginning of the study to 187 (170; 208) mg/l in the end thereof ($p = 0.028$). **Conclusion:** A specialized protein- and calorie-rich product for enteral feeding may be used for feeding infants with protein-calorie deficiency born with a severe a perinatal pathology, including premature infants.

Key words: infants, premature infants, hypotrophy, protein-calorie deficiency, extremely low body weight, very low body weight, clinical nutrition.

(For citation: Namazova-Baranova L. S., Turti T. V., Lukoyanova O. L., Zimina E. P., Belyayeva I. A., Gorbachyova A. A. Clinical Nutrition Involving a Specialized Protein- and Calorie-Rich Pediatric Milk Product for Enteral Feeding of Infants with Protein-Calorie Deficiency. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 27–32. doi: 10.15690/pf.v13i1.1511)

лых болезнях (гиперметаболизм), повышенные потери при гиперкатаболизме и др. Нередко причины белково-энергетической недостаточности у детей с тяжелой перинатальной патологией оказываются сочетанными [12, 13].

Целью нашего исследования было изучить физическое развитие младенцев с белково-энергетической недостаточностью при использовании специализированного детского молочного продукта для энтерального питания с повышенным содержанием белка и энергии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование с анализом серии случаев.

Критерии соответствия

Критерии включения детей в исследование:

- возраст ≥ 1 мес;
- масса тела ≤ 8000 г;
- белково-энергетическая недостаточность, развившаяся антенатально (недоношенные дети с задержкой внутриутробного развития);
- постнатальная белково-энергетическая недостаточность;
- отсутствие выраженных симптомов функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, ЖКТ (обильные срыгивания, колики, жидкий стул, запоры);
- смешанное и искусственное вскармливание.

Критерии исключения детей из исследования:

- острые инфекционные заболевания;
- отказ ребенка от приема продукта;
- появление симптомов пищевой аллергии;
- появление или усиление нарушений со стороны ЖКТ (срыгивания, колики, неустойчивый стул, запоры).

Критерием белково-энергетической недостаточности считали индекс массы тела (ИМТ) ниже 10-го перцентиля (как для доношенных, так и для недоношенных детей) для соответствующего возраста.

Условия проведения

Исследование проведено в Научном центре здоровья детей (Москва) на базе отделения восстановительного лечения детей с перинатальной патологией.

Продолжительность исследования

Период включения в исследование составил 4 мес, с января по июль 2013 г. Продолжительность периода наблюдения составила 2 мес с контролем изучаемых показателей через 1 и 2 мес.

Лечебное питание

Все дети, включенные в исследование, получали консультацию диетолога, в ходе которой проводилась коррекция их рационов в соответствии с Национальной программой оптимизации питания детей первого года жизни в РФ [5, 14, 15]. Всем детям было назначено лечебное питание Инфатрини (INFATRINI, Nutricia Advanced Medical Nutrition, Нидерланды), количество которого определяли индивидуально в зависимости от возраста и нутритивного статуса ребенка. Смесь рекомендовали применять как в качестве самостоятельного питания, так и для разведения безмолочной каши. Продукт вводили в рацион по схеме, начиная с 5–10 мл/сут, увеличивая в дальнейшем постепенно до 200 мл в течение 7–10 дней. Максимальный объем получаемой в ходе исследования лечебной смеси составил 300 мл/сут.

Изучение рациона питания

Суточное потребление детьми основных пищевых веществ и энергии оценивали на момент включения детей в исследование и после коррекции питания. Расчет был произведен на основании данных о количестве потребляемого детьми грудного молока/молочной смеси и продуктов прикорма в сутки и содержании в них изучаемых макронутриентов и энергии [16]. Полученные результаты интерпретировали согласно принятым в Российской Федерации нормам физиологической потребности для детей первого года жизни [17] и ориентировочной потребности в пищевых веществах и энергии для детей, родившихся недоношенными (табл. 1) [5, 18]. Рацион считали несбалансированным при отклонении любого показателя на 10% в ту или другую сторону от нормативных величин.

Исходы исследования и их оценка

В течение периода наблюдения каждый месяц осуществляли контроль показателей физического развития детей с измерением:

- массы тела с использованием стандартизованных весов;
- длины тела с применением ростомера;
- толщины кожно-жировой складки над трицепсом при помощи калипера.

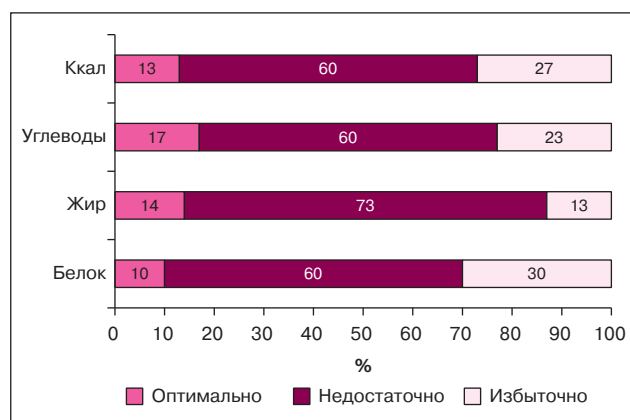
Ежедневно контролировали переносимость исследуемого продукта: характер аппетита, появление или усиление срыгиваний, метеоризма, изменение частоты и консистенции стула. Также оценивали состояние кожного покрова.

Для определения адекватности нутритивной поддержки, направленности анаболических/катаболических процессов производили оценку содержания транстиретина в сыворотке крови на старте и в конце исследования

Таблица 1. Среднесуточные нормы физиологической потребности в пищевых веществах и энергии для детей первого года (на 1 кг массы тела)

Возрастные группы	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергия, ккал
Доношенные дети				
1–3 мес	2,2	6,5	13	115
4–6 мес	2,6	6,0	13	115
7–12 мес	2,9	5,5	13	110
Недоношенные дети				
1–3 мес	2,5–3,0	6,5	14	120–130
3–6 мес	2,9–3,2	6,6–7,0	14	120–130
7–12 мес	3,2	6,0	14	115–120

Рис. Потребление пищевых веществ и энергии детьми на старте исследования



(в ЦКДЛ НЦЗД методом иммуноферментного анализа на биохимическом анализаторе Beckman Coulter UniCel DxС 600, США) Транстретин является чувствительным маркером белково-синтетической функции печени с коротким (1–2 сут) периодом полураспада. Низкое (референсные значения 180–380 мг/л) его содержание в сыворотке крови может служить маркером белково-энергетической недостаточности.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» [19]. От родителей всех детей было получено информированное согласие на проведение исследования.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения зависимых переменных использовали критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 30 детей (из них 20 девочек) первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью. Гестационный возраст детей при рождении варьировал от 25 до 40 нед. Преждевременно родились 24 ребенка, из них с ЭНМТ (< 1000 г) было 12, с ОНМТ (1001–1500 г) — 9, с низкой массой тела (НМТ, 1501–2500 г) — 3 ребенка. Доношенными (масса тела при рождении > 2500 г) родились 6 детей. Данные по массе тела, длине тела, окружности головы и груди при рождении детей, включенных в исследование, представлены в табл. 2. Задержка внутриутробного развития

была зарегистрирована у 10 пациентов. При включении в исследование фактический возраст детей составил от 12 до 65 нед, скорректированный возраст (фактический возраст минус число недостающих до нормального срока беременности недель) — от 4 до 56 нед.

Все дети имели задержку психомоторного развития, синдром мышечной дистонии вследствие перинатального поражения центральной нервной системы тяжелой и средней степени тяжести. Бронхолегочную дисплазию диагностировали преимущественно у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ ($n = 11$). Среди детей, родившихся с ОНМТ, было диагностировано по 1 случаю врожденного порока сердца, поликистозной болезни почек, синдрома Сильвера–Рассела; среди детей с ЭНМТ — 1 случай гидроцефалии; среди детей, родившихся с нормальной массой тела, — по 1 случаю спинальной амиотрофии Вернига–Гофмана, велокардиофасциального синдрома, синдрома Костелло, синдрома Робинова. Тяжесть состояния детей по основному заболеванию расценена как тяжелая у 26 (87%), как среднетяжелая — у 4 (13%) человек. Кожа и видимые слизистые оболочки на старте исследования были чистыми у всех (100%) детей.

Анализ фактического питания показал, что грудное молоко получали 3 (10%) ребенка, специализированные молочные смеси для недоношенных детей «после выписки» — 2 (7%) пациента. Остальные дети получали продукты прикорма в сочетании с различными адаптированными молочными смесями, в том числе смесь на основе гидролизата белка получали 3 (10%), смесь для недоношенных детей — 3 (10%), гипоаллергенную — 2 (7%) ребенка.

Анализ рациона питания детей, проведенный на старте исследования, показал, что у всех наблюдаемых, родившихся с тяжелой перинатальной патологией, в т.ч. с ОНМТ и ЭНМТ, питание было несбалансированным по основным макронутриентам и энергетической ценности (нормы физиологической потребности см. в табл. 1). Недостаточное количество (на 1 кг массы тела) белка получали 18 (60%), избыточное — 9 (30%); недостаточное количество жира — 22 (73%), избыточное — 4 (13%); недостаточное количество углеводов — 18 (60%), избыточное — 7 (23%) детей. Дефицит калорийности рациона зафиксирован у 18 (60%), избыток — у 8 (27%) пациентов (рис.). У 8 (67%) детей, родившихся с ЭНМТ, имело место избыточное потребление белка, в т.ч. у 6 (50%) из них была установлена повышенная калорийность рациона. Среди детей, родившихся с ОНМТ, у 8 (89%) человек зарегистрировано недостаточное потребление белка и энергии.

Переносимость и эффективность лечебного питания

Период адаптации к специализированному детскому молочному продукту для энтерального питания с повышенным содержанием белка и энергии у 26 (87%) детей протекал без особенностей. Дети охотно ели смесь, отказов от ее приема не было.

Симптомы дисфункции ЖКТ в начале исследования встречались со следующей частотой: синдром срыги-

Таблица 2. Антропометрические данные детей с разной массой тела при рождении

Масса тела при рождении, г	Масса тела, г	Рост, см	Окружность головы, см	Окружность груди, см
< 1000	843 (727; 925)	34 (30,5; 36,5)	24,5 (23; 25,5)	21 (20; 22)
1001–1500	1270 (1220; 1350)	38,5 (37; 40,5)	29 (24; 30)	25 (23,5; 25,5)
1501–1200	1990 (1970; 2000)	43 (43; 44)	31 (31; 31)	27 (27; 27)
> 2500	3490 (2880; 3850)	51 (48; 52)	34 (32; 35)	32 (28; 32)

вания и метеоризма — у 1, колики — у 6, запоры — у 10 детей. В ходе исследования перечисленные симптомы были купированы у всех (100%) детей. Новых случаев дисфункции ЖКТ зафиксировано не было.

Результаты исследования показали, что достаточная прибавка (значения показателей физического развития через 2 мес находились в интервале 25–75-го перцентилей возрастной нормы) по длине тела была зарегистрирована у 23 (92%), по массе тела — у 19 (63%), по толщине кожно-жировой складки над трицепсом — у всех (100%), по ИМТ — у 18 (72%) детей (табл. 3). Кроме того, у 21 (81%) из 26 детей установлено повышение концентрации транстиретина.

Нежелательные явления

У 1 (3%) ребенка на 16-е сут исследования отмечены срыгивания после каждого кормления. По этой причине специализированный детский молочный продукт был отменен. У 3 (10%) недоношенных детей на 2–3-е сут после введения изучаемого продукта появились симптомы кожной формы аллергии: у 1 ребенка — гиперемия и шелушение в области щек, у 1 — аллергическая папулезная сыпь в области груди, у 1 — распространенная аллергическая сыпь. Аллергологический анамнез был отрицателен в 1 случае. Эти дети были исключены из исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что высококалорийная молочная смесь в целом характеризуется хорошей переносимостью у детей с плохой прибавкой массы тела [20, 21]. Это наблюдение согласуется с результатами настоящего исследования: на фоне комплексной терапии, включая постепенное введение лечебного питания, практически у всех пациентов после периода адаптации к концу исследования были купированы такие симптомы дисфункции ЖКТ, как срыгивания, метеоризм, колики.

В исследовании, проведенном в медицинском центре университета Маастрихта (Нидерланды), было зарегистрировано, что раннее применение высокобелковой смеси с высокой калорийностью у тяжелобольных детей с дыхательной недостаточностью вследствие РС-вирусного бронхопневмонита обеспечивает адекватное потребление питательных веществ и улучшает энергетический и азотистый баланс без побочных эффектов [20].

В открытом рандомизированном исследовании у детей с плохой прибавкой массы тела сравнивали эффективность и безопасность смеси с увеличенным содержанием питательных веществ и смеси с увеличением калорийности. Показано, что концентрация мочевины в крови у детей, получавших смесь лишь с повышенной калорийностью, на протяжении периода исследования уменьшилась на 50%, что указывает на субоптималь-

ное соотношение белка и энергии в данной смеси. При использовании смеси с повышенным содержанием питательных веществ сохранялась нормальная средняя концентрация мочевины в крови, при этом отсутствовало значительное снижение z-оценки роста к возрасту, наблюдавшееся в группе контроля. Сделан вывод о том, что увеличение калорийности обычных питательных смесей для детей без повышения содержания белков и микронутриентов не следует использовать у детей с плохой прибавкой массы тела [22].

В нашей работе показано, что в большинстве случаев рационы детей с белково-энергетической недостаточностью не удовлетворяют их потребности в основных пищевых веществах и энергии. Несмотря на усилия некоторых врачей улучшить пищевую и энергетическую ценность рациона, зачастую все же сохраняется дисбаланс по основным нутриентам и энергии, что в конечном итоге не приводит к желаемому результату — адекватному росту и развитию ребенка. Дети, способные усвоить лишь ограниченный объем питания, требуют строго индивидуализированного подхода при составлении рациона с применением специализированного высокобелкового высококалорийного продукта для энтерального питания.

Хороший анаболический эффект лечебного питания с увеличенным содержанием питательных веществ и энергии показан в результатах двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования. Увеличение потребления белка и калорий стимулировало анаболизм белка у тяжелобольных детей в течение первых дней после назначения. Анализ показал, что значения синтеза и баланса белков в организме в целом были значимо выше в группе, получавшей обогащенную белками смесь с повышенной калорийностью, в сравнении с группой, у которой использовали стандартную смесь. Таким образом, в группе, получавшей обогащенную белками смесь с повышенной калорийностью, был достигнут положительный белковый баланс, который значимо превышал соответствующие значения в группе, получавшей стандартную смесь [23]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором было установлено, что при использовании на протяжении 2 мес высокобелкового и высококалорийного лечебного питания у большинства (78%) детей содержание сывороточного белка транстиретина возрастало. Это указывает на адекватность и достаточность белково-энергетического питания у детей, участвующих в исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специализированный высокобелковый высококалорийный продукт для энтерального питания хорошо переносится детьми грудного возраста с белково-энергетической недостаточностью. Его использование в составе

Таблица 3. Динамика показателей физического развития у детей, получавших лечебное питание

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 2 мес	p
Возраст, нед	28 (20; 32)	32 (24; 36)	36 (28; 40)	-
Масса тела, г	5915 (5245; 6500)*	6170 (5609; 6824)	6590 (6000; 7100)*	0,001
Длина, см	64 (61; 69)*	65,5 (63,5; 68,5)	68 (65; 69,5)*	0,001
ПЖК, мм	7,0 (5,5; 8,0)*	8,0 (7,0; 9,0)	9,0 (8,5; 10,0)*	0,001
ИМТ, кг/м ²	14,1 (13,4; 14,8)*	-	14,6 (13,8; 15,0)*	0,049
Транстиретин, мг/л	162 (157; 171)*	-	187 (170; 208)*	0,028

Примечание. ПЖК — подкожно-жировая клетчатка, ИМТ — индекс массы тела. * — сравнение проведено между показателями, полученными исходно и через 2 мес.

лечебной диеты позволяет удовлетворить потребности таких детей в белке, энергии, улучшить их массо-ростовые показатели. Увеличение содержания транзитрина, установленное у большинства наблюдаемых детей, указывает на эффективность нутритивной поддержки, проводимой с помощью данного лечебного питания. Незначительный эффект от использования изучаемой смеси у некоторых детей, очевидно, был обусловлен наличием у них тяжелой перинатальной и синдромальной патологии. Возможно, для получения более значимого положительного эффекта у таких детей требуется увеличение длительности приема продукта. Специализированный высокобелковый высококалорийный продукт для энтерального питания может быть применен в питании доношенных, недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, с перинатальной патологией и с постнатально развившейся белково-энергетической недостаточностью. Дети, способные усвоить ограниченный объем питания,

требуют строго индивидуализированного подхода при составлении рациона.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке компании Nutricia Advance.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т. В. Турти — получение исследовательского гранта от ОАО «ПРОГРЕСС».

Л. С. Намазова-Баранова, О. Л. Лукоянова, Е. П. Зими́на, И. А. Беляева, А. А. Горбачёва — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем слова благодарности коллективу отделения восстановительного лечения для детей с перинатальной патологией Научного центра здоровья детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cooke RJ. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infant. Nestle Nutrition Workshop Series: Pediatric Program. 2010;65:85–95.
- Принципы этапного выхаживания недоношенных детей / Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ. — 238 с. [Principles of staged nursing for premature babies. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Peditr; 238 p. (In Russ).]
- Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123:1337–1343.
- Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104:280–289.
- Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М.: 2011. — 68 с. [The national program of optimization of feeding children of the first year of life in the Russian Federation. Moscow; 2011. 68 p. (In Russ).]
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Беляева ИА, и др. Оценка нутритивного статуса недоношенных детей методом воздушной плетизмографии: первое российское проспективное наблюдение // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013;(4):10–16. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al. Assessment of nutritional status of premature infants by air plethysmography: the first Russian prospective research. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(4):10–16. (In Russ).]
- Тарзян ЭО. Оптимизация вскармливания недоношенных детей с использованием современных специализированных продуктов: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М.: 2013. — 27 с. [Tarzyan AO. Optimization of feeding preterm infants using modern specialpurpose products. [dissertation abstract] Moscow; 2013. 27 p. (In Russ).]
- Lucas A, Gore SM, Cole TJ, et al. Multicentre trial on feeding low birth weight infants: effects of diet on early growth. *Arch Dis Childhood Fetal Neonat Ed*. 1984;59(8):722–730.
- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85–91.
- de Zegher F, Sebastiani G, Diaz M, et al. Body composition and circulating high molecular weight adiponectin and IgF-I in infants born small for gestational age: breast versus formula feeding. *Diabetes*. 2012;61(8):1969–1973.
- Неудахин ЕВ. Клинико-метаболические и генетические аспекты гипотрофии у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М. 1992. — 39 с. [Neudahin EV. Clinical-metabolic and genetic aspects of hypotrofia in infants. [dissertation abstract] Moscow: 1992. 39 p. (In Russ).]
- Скворцова ВА, Боровик ТЭ, Баканов МИ, и др. Нарушения питания у детей раннего возраста и возможности их коррекции // Вопросы современной педиатрии. 2011;10(4):119–125. [Skvortsova VA, Borovik TE, Bakanov MI, et al. Nutrition disorders in infants and the possibility of their correction. *Current Pediatrics*. 2011;10(4):119–125. (In Russ).]
- Jahoor F, Badaloo A, Reid M, et al. Protein metabolism in severe childhood malnutrition. *Ann Trop Paediatr*. 2008;28(2):87–101.
- Боровик ТЭ, Скворцова ВА, Нетребенко ОК, и др. Научное обоснование схемы введения прикорма, изложенной в «Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации». Часть 1 // Вопросы современной педиатрии. 2011;10(6):128–136. [Borovik TA, Skvortsova VA, Netrebenco OK, et al. Scientific rationale of the supplemental feeding introducing scheme, stated in the «National nutrition optimization program for children of first year of life in the Russian Federation» Part 1. *Current Pediatrics*. 2011;10(6):128–136. (In Russ).]
- Скворцова ВА, Боровик ТЭ, Нетребенко ОК, и др. Научное обоснование схемы введения прикорма, изложенной в «Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации». Часть 2 // Вопросы современной педиатрии. 2012;11(4):158–166. [Skvortsova VA, Borovik TE, Netrebenco OK, et al. Scientific rationale of the supplemental feeding introducing scheme, stated in the «National nutrition optimization program for children of first year of life in the Russian Federation» Part 2. *Current Pediatrics*. 2012;11(4):158–166. (In Russ).]
- Химический состав российских пищевых продуктов: Справочник / Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. — М.: ДеЛипринт; 2002. — 236 с. [The chemical composition of Russian foods: Reference book. Ed by IM Skurikhin, VA Tutelian. Moscow: DeLiprint; 2002. 236 p. (In Russ).]
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. — М.: 2008. [The norms of physiological requirements in energy and nutrients for different groups of the Russian population. Moscow: 2008. (In Russ).]
- Рациональное вскармливание недоношенных детей. Методические указания. — М.: Союз педиатров России; 2010. — 72 с. [Rational feeding of preterm infants. Methodical guidelines. Moscow: The Union of Pediatricians of Russia; 2010. 72 p. (In Russ).]
- Надлежащая клиническая практика. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005. [Appropriate Clinical Practice. Russian Federation National Standard GOST R 52379-2005. (In Russ).]
- van Waardenburg DA, de Betue CT, van Goudoever JB, et al. Critically ill infants benefit from early administration of protein and energy enriched formula: a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2009;28(3):249–255.
- Evans S, Twaissi H, Daly A, et al. Should highenergy infant formula be given at full strength from its first day of usage? *J Hum Nutr Diet*. 2006;19:191–197.
- Clarke SE, Evans S, MacDonald A, et al. Randomized comparison of a nutrient dense formula with an energy supplemented formula for infants with faltering growth. *J Hum Nutr Diet*. 2007;20:329–339.
- de Betue CT, van Waardenburg DA, Deutz NE, et al. Increased protein energy intake promotes anabolism in critically ill infants with viral bronchiolitis: a double blind randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2011;96:817–822.

О.А. Сенькевич¹, Е.А. Сметанина², А.Н. Йилг¹¹ Дальневосточный государственный университет, Хабаровск, Российская Федерация² Клиника «Мать и дитя», Рязань, Российская Федерация

Выбор терапевтической тактики при ранней анемии недоношенных у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: результаты ретроспективного исследования

Контактная информация:

Сенькевич Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ДВГМУ

Адрес: 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35, тел.: +7 (4212) 305311, e-mail: senkrvicholga@ya.ru

Статья поступила: 18.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Ранняя анемия недоношенных (РАН) — серьезная проблема современной неонатологии в связи повышением выживаемости недоношенных детей. Одним из наиболее эффективных методов ее предупреждения является профилактика экстремальной недоношенности. Вместе с тем эффективность различных способов терапии РАН остается неопределенной. **Цель исследования:** сравнить эффективность эритроцитсодержащих компонентов донорской крови (эритроцитарная масса, эритроцитарная взвесь) и рекомбинантного эпоэтина бета в лечении недоношенных детей с РАН. **Методы:** в ретроспективном когортном исследовании проанализированы данные недоношенных детей (гестационный возраст 27–32 нед), родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела и РАН (гемоглобин < 110 г/л, гематокрит < 27%, доля ретикулоцитов < 20%, нормохромия, нормоцитоз; соответствие всем критериям было обязательным). Определяли основные гематологические морфологические показатели и популяционный состав лейкоцитов пуповинной (при рождении) и периферической (через 30 сут лечения) крови. **Результаты:** трансфузии компонентов донорской крови получили 32, рекомбинантный эпоэтин бета — 26 недоношенных ребенка с РАН. Группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным характеристикам. В возрасте 1 мес в группе детей, получавших эритроцитсодержащие компоненты донорской крови, отмечены более низкая концентрации гемоглобина (108 ± 17 в сравнении с 119 ± 16 г/л у детей в группе эпоэтина бета; $p = 0,07$) и доля ретикулоцитов ($3,7 \pm 1,5$ и $8,7 \pm 1,7\%$, соответственно; $p = 0,053$). На фоне трансфузий компонентов донорской крови обнаружено снижение значений показателей клеточного иммунитета: доли CD4+ лимфоцитов — до $32,2 \pm 14,0$ ($49,6 \pm 11,8$ в группе эпоэтина бета; $p = 0,055$); CD8+ лимфоцитов — до $21,2 \pm 7,1$ ($27,5 \pm 9,1$ в группе эпоэтина бета; $p = 0,050$). **Заключение:** для коррекции РАН у недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, эпоэтин бета более эффективен, чем трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Последние характеризуются негативным влиянием на показатели клеточного звена иммунитета.

Ключевые слова: дети, недоношенные, анемия, гемотрансфузия, рекомбинантный эпоэтин бета, клеточный иммунитет.

(Для цитирования: Сенькевич О.А., Сметанина Е.А., Йилг А.Н. Выбор терапевтической тактики при ранней анемии недоношенных у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: результаты ретроспективного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (1): 33–37. doi: 10.15690/pf.v13i1.1512)

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время в практической неонатологии и педиатрии особое внимание специалистов сконцентрировано на детях, родившихся преждевременно. Недоношенные дети, особенно дети с массой тела 1000–1500 (очень низкая масса тела при рождении, ОНМТ) и < 1000 г (экстремально низкая масса тела при рождении, ЭНМТ), составляют группу высокого риска по заболеваемости и смертности [1].

Ранняя анемия недоношенных (РАН) встречается у 75–100% недоношенных детей, родившихся с массой тела < 1500 г и гестационным возрастом < 32 нед [2–4]. При этом именно данные пациенты наиболее часто нуждаются в трансфузиях донорских эритроцитсодержащих сред [3, 5, 6], правила клинического использования которых регламентируются приказом Минздрава России [7].

Основными причинами развития РАН являются недостаточная продукция эритропоэтина [2], неблагоприятные факторы ante- и постнатального периода, перинатальные кровопотери и ятрогенные факторы, в частности лабораторная кровопотеря [8–10]. Одним из наиболее эффективных методов предупреждения развития РАН — профилактика экстремальной недоношенности и минимизация числа взятий и объема забираемой крови для лабораторных исследований [11, 12].

Целью нашего исследования было обосновать выбор терапевтической тактики для коррекции РАН у детей с ОНМТ и ЭНМТ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное (сплошное) исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- недоношенные дети, родившиеся на сроке гестации 27–32 нед с массой тела ≤ 1500 г;
- диагностированная РАН.

Диагноз РАН устанавливали на основании следующих критериев (обязательно соответствие всем перечисленным критериям): гемоглобин < 110 г/л, гематокрит $< 27\%$, доля ретикулоцитов $< 20\%$, нормохромия, нормоцитоз.

Критерии исключения:

- клинические проявления врожденной инфекционной патологии;
- клинические и лабораторные признаки инфекционного процесса при рождении и в неонатальном периоде;
- признаки задержки внутриутробного развития;
- наличие у матери явных признаков инфекционного процесса во время беременности и родов.

Источник данных

Данные о недоношенных детях получены в краевом учреждении здравоохранения «Перинатальный центр» Министерства здравоохранения Хабаровского края (г. Хабаровск). Период госпитализации — 2012–2014 гг.

Группы лечения

Результаты лечения недоношенных с РАН оценивали в зависимости от метода лечения: с помощью внутривенной трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови — эритроцитарной массы, эритроцитарной взвеси (Краевая станция переливания крови, Хабаровск, Россия), рекомбинантного эпоэтина бета (Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) и стандартной терапии детей с анемией.

Показанием для трансфузии эритроцитов считали уровень гематокрита $< 0,4$ и концентрацию гемоглобина < 140 г/л на 1-й нед жизни при наличии у ребенка

клинических признаков анемии. Определение объема и кратности гемотрансфузий (10–15 мл на 1 кг массы тела, кратность — от 1 до 3 переливаний) осуществляли по показаниям в дозе, рассчитанной с учетом веса ребенка. Лечение эпоэтином бета для подкожного введения проводили с использованием шприцов-тюбиков в дозе 250 МЕ/кг 3 раз/нед, начиная с 10–12-х сут жизни, на протяжении 4–6 нед [13]. Стандартную терапию анемии, включавшую препараты железа, фолиевую кислоту, витамин Е в расчетных возрастных дозировках, назначали при наличии противопоказаний (тромбоцитоз) к применению компонентов донорской крови и эпоэтина бета в соответствии с национальными рекомендациями [14].

Результаты лечения учитывали для первых 30 сут после рождения.

Исходы исследования и их регистрация

Основным исходом лечения считали его эффективность, которую оценивали по нормализации гематологических показателей (гемоглобина, гематокрита, числа ретикулоцитов). Дополнительные исходы анализировали по динамике показателей клеточного иммунитета (доля CD4+ и CD8+ лимфоцитов, соотношение CD4+/CD8+).

Гематологические показатели определяли в пуповинной (при рождении) и в периферической крови через 30 сут после рождения. С этой целью использовали кондуктометрический метод (Nihon Kohden Corporation, Япония). Морфологическое исследование периферической крови проведено с помощью световой микроскопии методом иммунофлуоресценции с применением моноклональных антител к поверхностным клеточным кластерам дифференцировки (CD) антигенов. Методом фенотипирования субпопуляций лимфоцитов периферической крови путем их выделения на градиенте плотности с последующей окраской флуоресцентно-мечеными антителами и подсчетом числа клеток изучали популяционный состав лимфоцитов крови.

O.A. Senkevich¹, E.A. Smetanina², A.N. Yilg¹

¹ Far Eastern State University, Khabarovsk, Russian Federation

² Clinic «The Mother and Child», Ryazan, Russian Federation

Selection of Therapeutic Tactics for Early Anemia of Premature Infants with Very Low or Extremely Low Birth Weight: Retrospective Study Results

Background: Early anemia of prematurity (EAP) is a serious issue of contemporary neonatology due to increasing survivability of premature infants. One of the most efficient preventive methods is extreme prematurity prevention. At the same time, efficacy of different methods of EAP therapy remains undetermined. **Objective:** Our aim was to compare efficacy of erythrocyte-containing donor blood components (packed red cells, erythrocytic suspension) and recombinant epoetin beta for treating premature infants with EAP. **Methods:** The retrospective cohort study provided analysis of data of premature infants (gestation age — 27–32 weeks) born with very low (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) and EAP (hemoglobin < 110 g/l, hematocrit $< 27\%$, reticulocyte share $< 20\%$, normochromia, normocytosis; all criteria must have been met). We determined primary hematological morphological parameters and population structure of umbilical (at birth) and peripheral blood (after 30 days of treatment) leukocytes. **Results:** 32 premature infants with EAP underwent donor blood component transfusions, 26 — recombinant epoetin beta injections. The groups were comparable in terms of the primary clinical laboratory parameters. In the donor blood component group, we observed lower hemoglobin concentration (108 ± 17 vs. 119 ± 16 g/l in the epoetin beta group; $p = 0.07$) and reticulocyte share (3.7 ± 1.5 vs. $8.7 \pm 1.7\%$, respectively; $p = 0.053$) at the age of 1 month. We revealed a drop in cell immunity parameters in the setting of donor blood component transfusions: CD4+ lymphocyte share — down to $32,2 \pm 14,0\%$ (in the epoetin beta group; $p = 0.055$); CD8+ lymphocyte share — down to $21,2 \pm 7,1\%$ (in the epoetin beta group; $p = 0.050$). **Conclusion:** Epoetin beta is more efficient in terms of EAP correction in premature infants with VLBW and ELBW that erythrocyte-containing donor blood component transfusions. The latter are characterized by adverse effect on cell immunity parameters.

Key words: children, premature infants, anemia, hemotransfusion, recombinant epoetin beta, cell immunity.

(For citation: Senkevich O. A., Smetanina E. A., Yilg A. N. Selection of Therapeutic Tactics for Early Anemia of Premature Infants with Very Low or Extremely Low Birth Weight: Retrospective Study Results. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 33–37. doi: 10.15690/pf.v13i1.1512)

Для получения референсных значений и определения исходного состояния клеточного звена иммунитета в периоде новорожденности были исследованы 30 проб пуповинной крови (отобранной в момент отделения последа) здоровых новорожденных, родившихся с нормальными показателями физического развития при физиологическом течении беременности у здоровых молодых матерей.

Этическая экспертиза

Все стадии исследования соответствовали действующему законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены Локальным этическим комитетом Дальневосточного государственного медицинского университета (протокол № 7 от 14.01.2012 г.). От законных представителей всех детей получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработка данных выполнена с применением пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). При оценке количественных показателей вычисляли медиану (25-й; 75-й процентиля) — при распределении значений признаков, отличных от нормального, или средние и стандартное отклонение — при нормальном распределении значений. Для сравнения количественных показателей в независимых выборках применяли критерий Краскела–Уоллиса (при сравнении 3 групп одновременно), для качественных показателей — критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения значений связанных выборок применяли t-критерий Стьюдента для парных выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки и описание групп лечения

Методом сплошной выборки в исследование включен 131 недоношенный новорожденный, родившийся на сроке гестации < 32 нед с весом при рождении ≤ 1500 г. В процессе наблюдения погибли 43 (32,8%) ребенка, возраст наступления летального исхода — 6 (3; 9) сут; вес умерших младенцев при рождении составлял 886 ± 28 г, гестацион-

ный возраст — 26 ± 2 нед. Основной причиной смерти большинства детей явились дыхательная недостаточность ($n = 16$), врожденные пороки развития, несовместимые с жизнью ($n = 13$), хроническая внутриутробная гипоксия с развитием полиорганной недостаточности ($n = 14$).

Выжившие недоношенные дети ($n = 88$) с ОНМТ и ЭНМТ, родившиеся на сроке беременности 27–32 нед, были распределены в одну из 3 групп на основании фактически полученного лечения РАН. 1-ю группу составили недоношенные новорожденные ($n = 32$), которым по клинико-лабораторным показаниям для лечения РАН применяли трансфузию эритроцитсодержащих компонентов донорской крови, 2-ю группу ($n = 26$) — дети, получавшие лечение препаратом эпоэтина бета, 3-ю ($n = 30$) — новорожденные, получавшие «стандартную терапию». Сравняемые группы были сопоставимы по некоторым показателям акушерско-гинекологического и соматического анамнеза (табл. 1). Лабораторные признаки РАН манифестировали в возрасте от 10 до 20 (Me 17) сут постнатальной жизни со снижением показателей гемоглобина до $65–75$ г/л, гематокрита — до 18–23.

Течение РАН у 29 (33%) недоношенных детей на 1-м мес жизни осложнилось развитием некротического энтероколита у 6 (21%) детей (в 3 случаях — с развитием перфорации и последующим оперативным лечением); инфекций, специфичных для перинатального периода, — у 3 (14%) пациентов. У 1 ребенка диагностирована гемолитическая болезнь новорожденных. При проведении дополнительного обследования (ПЦР-диагностика) внутриутробных причин развития инфекционного процесса (TORCH-инфекции) не обнаружено.

Основные результаты исследования

К 30-м сут наблюдения в группе недоношенных, получавших эритроцитсодержащие компоненты донорской крови, концентрация гемоглобина снизилась на $52 \pm 2,0$ г/л (в сравнении с $40 \pm 8,0$ г/л в группе детей, получавших эпоэтин бета; $p = 0,07$), значения гематокрита — на $14 \pm 1,5\%$ (в сравнении с $1 \pm 2\%$ в группе эпоэтина бета; $p = 0,06$), доля ретикулоцитов — на $2,0 \pm 0,1\%$ (в группе эпоэтина бета значение показателя увеличилось на $2,8 \pm 2,0\%$; $p = 0,053$). В группе стандартной терапии концентрация гемоглобина снизилась на 41 ± 9 г/л, уровень гематокрита — на $8 \pm 1\%$, доля ретикулоцитов — на $0,7 \pm 0,1\%$ (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика недоношенных детей, получавших лечение по поводу ранней анемии недоношенных

Показатель	1-я группа ($n = 32$)	2-я группа ($n = 26$)	3-я группа ($n = 30$)	p
Гестационный возраст, нед	$28,8 \pm 2,9$	$29,1 \pm 2,9$	$29,5 \pm 3,1$	0,989
Масса тела при рождении, г	1010 ± 126	1028 ± 233	1019 ± 296	0,096
Длина тела при рождении, см	$38,3 \pm 0,9$	$37,9 \pm 0,68$	$38,65 \pm 0,86$	0,998
Возраст матерей, лет	$23,0 \pm 1,9$	$28,4 \pm 1,35$	$26,3 \pm 2$	0,985
Хронические заболевания у матери, абс. (%)	8 (25)	9 (35)	9 (30)	0,998
Декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность, абс. (%)	4 (13)	5 (19)	3 (10)	0,987
Асфиксия при рождении, абс. (%)	19 (59)	19 (73)	20 (67)	1,000
РДС, абс. (%)	18 (56)	17 (65)	18 (60)	1,000
Церебральная ишемия 2/3 степени, абс. (%)	9 (28)	11 (42)	10 (33)	1,000

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: 1-я группа — трансфузия эритроцитсодержащих компонентов донорской крови, 2-я группа — терапия препаратом эпоэтина бета, 3-я группа — плановая стандартная терапия препаратами железа, фолиевой кислоты, витамина Е. РДС — респираторный дистресс-синдром.

Дополнительные результаты исследования

Анализ показателей клеточного звена иммунитета новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении продемонстрировал более низкие значения всех исследованных параметров в сравнении с новорожденными, родившимися в срок (контрольная группа; табл. 3). После проведения трансфузии эритроцитов отмечено снижение ряда показателей клеточного иммунитета, однако различий в динамике значений изученных показателей между группами зафиксировано не было.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений в результате применения изучаемых препаратов зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

По результатам проведенного исследования обоснован выбор терапевтической тактики коррекции РАН у детей с ОНМТ и ЭНМТ.

Обсуждение основного результата исследования

Трансфузия аллогенной крови значимо влияет на развитие тяжелых форм ретинопатии недоношенных новорожденных [15], утяжеление течения некротического энтероколита у детей с ОНМТ и ЭНМТ, особенно при многократных гемотрансфузиях [16]. Имеются единичные исследования, посвященные влиянию аллогенной крови на новорожденных [17]. В нашем исследовании в группе недоношенных, которым проводилась трансфузия эри-

троцитов, отмечено более существенное снижение показателей и более длительное восстановление содержания гемоглобина, показателя гематокрита, числа эритроцитов.

Применение рекомбинантного эритропоэтина существенно снижает частоту развития тяжелых форм ранней анемии недоношенных у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении [18]. В наших исследованиях коррекция РАН у детей с ЭНМТ и ОНМТ эпоэтином бэта нормализовала показатели клеточного иммунитета в постнеонатальном периоде. Кроме того, в подгруппе детей, получавших эпоэтин бэта для коррекции РАН, мы наблюдали значимо более высокие показатели числа эритроцитов, содержания гемоглобина и доли ретикулоцитов в возрасте 1 мес жизни, тогда как у детей, которым проводилась трансфузия эритроцитов, концентрация гемоглобина была значимо ниже.

Известно, что трансфузия препаратов крови и ее компонентов может сопровождаться реакцией «трансплантат против хозяина» за счет присутствия в препарате крови иммунокомпетентных клеток [19]. Неспецифическое влияние донорской крови на организм реципиента может приводить как к снижению, так и к извращению (реакция «трансплантат против хозяина») иммунного ответа [19]. Учитывая имеющуюся исходно в норме у новорожденных относительную иммуносупрессию, усугубляющуюся при различных патологических состояниях, аллогенные трансфузии наносят иммунной системе ребенка тяжелейший удар, сводя на нет эффекты других лечебных воздействий [17]. В нашем исследовании показатели клеточного иммунитета статистически значимо снижались у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при коррекции

Таблица 2. Динамика лабораторных признаков ранней анемии недоношенных у наблюдаемых детей

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	1-я группа (n = 32)		2-я группа (n = 26)		3-я группа (n = 30)	
		Исходно	Через 30 сут	Исходно	Через 30 сут	Исходно	Через 30 сут
Гемоглобин, г/л	220 ± 27	160 ± 19	108 ± 17*	159 ± 31	119 ± 16*	155 ± 27	114 ± 18*
Гематокрит, %	57 ± 14	36 ± 6	22 ± 5*	35 ± 6	34 ± 4	37 ± 7	29 ± 6*
Ретикулоциты, ‰	26 ± 9	5,7 ± 1,6	3,7 ± 1,5*	5,9 ± 1,5	8,7 ± 1,7*	5,7 ± 1,7	5,0 ± 1,6

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением.

Таблица 3. Изменение значений лейкоцитарных показателей у новорожденных с ранней анемией недоношенных в зависимости от выбранной терапевтической тактики

Показатель	Контрольные значения (n = 30)	1-я группа (n = 32)		2-я группа (n = 26)		3-я группа (n = 30)	
		Исходно	Через 30 сут	Исходно	Через 30 сут	Исходно	Через 30 сут
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,3 ± 1,5	9,5 ± 1,4	9,9 ± 1,5 ³	9,7 ± 1,6	9,2 ± 1,7 ²	10,3 ± 1,5	10,8 ± 1,3 ⁴
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,9 ± 1,4	3,5 ± 1,2	3,9 ± 1,2 ³	3,0 ± 1,1	2,9 ± 1,3 ²	3,3 ± 1,2	3,0 ± 1,3 ⁴
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,3 ± 1,5	5,3 ± 1,8	4,4 ± 1,5	4,6 ± 1,5	3,5 ± 1,3 ¹	4,8 ± 1,7	4,2 ± 1,8 ⁴
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,3 ± 1,5	3,9 ± 1,4	2,3 ± 1,3 ³	4,3 ± 1,5	3,9 ± 1,3 ²	4,4 ± 1,5	4,2 ± 1,8 ⁴
CD3+ лимфоциты, %	61,3 ± 12,6	67,2 ± 13,0	60,2 ± 9,2 ³	66,1 ± 7,1	64,3 ± 11,8	61,1 ± 9,9	53,7 ± 9,0 ^{1, 4}
CD4+ лимфоциты, %	34,5 ± 13,1	49,5 ± 13,2	32,2 ± 14,0 ¹	51,2 ± 9,0	49,6 ± 11,8 ²	46,6 ± 16,0	39,5 ± 9,0 ^{1, 4}
CD8+ лимфоциты, %	21,3 ± 9,2	28,8 ± 8,8	21,2 ± 7,1 ¹	29,4 ± 8,7	27,5 ± 9,1 ²	23 ± 8,8	23,2 ± 9,0
CD4+/CD8+	1,7 ± 1,5	1,66 ± 1,1	1,49 ± 1,3	1,67 ± 1,1	1,58 ± 1,0	2,02 ± 1,0	2,01 ± 1,1 ¹
CD16+ лимфоциты, %	17,5 ± 11,2	24,6 ± 6,2	16,6 ± 6,6 ¹	19,9 ± 6,0	17,1 ± 5,8	19,6 ± 6,0	16,7 ± 7,2
CD20+ лимфоциты, %	22,1 ± 7,6	21,7 ± 5,8	17,0 ± 3,6	22,3 ± 6,9	19,7 ± 5,8	22,6 ± 7,8	18,1 ± 6,0 ¹

Примечание. ¹ — $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением, ² — $p < 0,05$ при сравнении результатов между 1-й и 2-й группой через 30 сут, ³ — $p < 0,05$ при сравнении результатов между 1-й и 3-й группой через 30 сут, ⁴ — $p < 0,05$ при сравнении результатов между 2-й и 3-й группой через 30 сут.

РАН при помощи эритроцитсодержащих компонентов донорской крови, при этом риск иммуносупрессии возрастал в зависимости от кратности гемотрансфузий. Установлено значимое снижение основных показателей клеточного иммунитета (CD3, CD4, CD8, CD16) в динамике постнатальной жизни у детей, которым с целью коррекции РАН проведена трансфузия аллогенной крови. При сравнительном анализе полученных нами данных имеющиеся различия в основной группе достигали статистической значимости в зависимости от метода коррекции РАН, что может свидетельствовать о негативном воздействии препарата аллогенной крови и угнетении собственного эритропоэза ребенка.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является его ретроспективный дизайн. В связи с этим нельзя однозначно утверждать, что изменения гематологических и лейкоцитарных показателей у недоношенных, происходившие на фоне лечения РАН, связаны именно с назначенными препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнительном анализе влияния различных методов коррекции ранней анемии недоношенных на

параметры клеточного звена иммунитета обнаружена иммуносупрессия при переливании донорских эритроцитсодержащих сред, причем нормализация гематологических показателей у таких детей происходила значительно медленнее, чем у детей, получавших стандартную терапию и препараты эритропоэтина. Лечение ранней анемии недоношенных трансфузиями эритроцитсодержащих компонентов донорской крови сопровождалось значимым снижением концентрации гемоглобина в постнеонатальном периоде вследствие иммуномодуляции аллогенными эритроцитами в неонатальном периоде. Наименьшее негативное влияние на показатели клеточного звена иммунитета у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении зарегистрировано у детей, которым для лечения ранней анемии назначили рекомбинантный эпозтин, что может служить патогенетическим обоснованием выбора терапевтической тактики при ранней анемии недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тимошенко ВН. Недоношенные новорожденные дети. — Ростов-на-Дону: Феникс; 2007. — 192 с. [Timoshenko VN. *Nedonoshennyye novorozhdennyye deti*. Rostov-on-Don: Feniks; 2007. 192 p. (In Russ).]
2. Жетишев РА. Ранняя анемия недоношенных детей: методическое пособие. — Нальчик; 2003. — 32 с. [Zhetishev RA. *Rannyya anemiya nedonoshennykh detei: metodicheskoe posobie*. Nalchik; 2003. 32 p. (In Russ).]
3. Рюмина ИИ, Зубков ВА, Маркелова М. Ранняя анемия у недоношенных новорожденных детей: профилактика и лечение // *Врач*. 2012;1:61–63. [Ryumina II, Zubkov VA, Markelova M. *Rannyya anemiya u nedonoshennykh novorozhdennykh detei: profilaktika i lechenie*. *Vrach*. 2012;1:61–63. (In Russ).]
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных. — М.; 2013. — 11 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu rannei anemii nedonoshennykh. Moscow; 2013. 11 p. (In Russ).]
5. Blood Transfusion Guideline, 2011. Netherlands. *Transfus Med*. 2009;19(4):195–201.
6. El-Dib M, Narang S, Lee E, et al. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol*. 2011;31(3):183–187.
7. Приказ Минздрава России от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 183n «Ob utverzhdenii pravil klinicheskogo ispol'zovaniya donorskoi krovi i (ili) ee komponentov» dated April 2, 2013. (In Russ).] Доступно по ссылке <http://www.rg.ru/2013/08/28/donory-dok.html>. Доступ от 03.02.2016.
8. Сенькевич ОА, Сметанина ЕА, Дорофеев ЕЕ. Влияние коррекции ранней анемии недоношенных препаратами аллогенной крови на состояние клеточного иммунитета детей с очень низкой массой тела при рождении // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012;1:71–74. [Sen'kevich OA, Smetanina EA, Dorofeev EE. *Vliyaniye korrektsii rannei anemii nedonoshennykh preparatami allogennoi krovi na sostoyaniye kletochnogo immuniteta detei s ochen' nizkoy massoy tela pri rozhdenii*. *Dal'nevostochnyy meditsinskii zhurnal*. 2012;1:71–74. (In Russ).]
9. Baer VL, Lambert DK, Henry E, et al. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion*. 2011;51:1933–1999.
10. Румянцев АГ. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. — М.: МАКС Пресс; 2002. — 644 с. [Rumyantsev AG. *Gemotransfuzionnaya terapiya v pediatrii i neonatologii*. Moscow: MAKS Press; 2002. 644 p. (In Russ).]

11. von Lindern JS, Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines. *Exp Rev Hematol*. 2014;7(2):195–202.
12. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. — 896 с. [Neonatology. *Natsional'noye rukovodstvo. Kраткое izdanie*. Ed by N.N. Volodin. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 896 p. (In Russ).]
13. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants (Review) 1. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(9):CD004868. doi: 10.1002/14651858.
14. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера; 2006. — 312 с. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA*. Moscow: MediaSfera; 2006. 312 p. (In Russ).]
15. Анисимова АВ, Тychинкина НИ, Асташева ИБ, и др. Факторы, влияющие на развитие различных форм ретинопатии недоношенных // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2007;4:12–13. [Anisimova AV, Tychinkina NI, Astasheva IB, et al. *Faktory, vliyayushchie na razvitiye razlichnykh form retinopatii nedonoshennykh*. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2007;4:12–13. (In Russ).]
16. Demirel G, Celik IH, Aksoy HT, et al. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in very low birth weight premature infants. *Transfusion Med*. 2012;22(5):332–337. doi: 10.1111/j.1365-3148.2012.01170.x.
17. Федорова ТА, Аппалуп МВ, Байбарина ЕН, и др. Опыт применения аутологичной эритроцитной массы, полученной из пуповинной крови для терапии анемии у новорожденных // *Вестник службы крови России*. 2007;16:24–26. [Fedorova TA, Appalup MV, Baybarina EN, et al. *Opyt primeneniya autologichnoi eritrotsitnoi massy, poluchennoi iz pupovinnoi krovi dlya terapii anemii u novorozhdennykh*. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2007;16:24–26. (In Russ).]
18. Батман ЮА, Головкин ОК, Стрюковская ЕА, и др. Опыт применения рекомбинантного эритропоэтина «Эпобиокрин» с целью профилактики и лечения ранней анемии недоношенных // *Перинатология и педиатрия. Украина*. 2011;1:18–24. [Batman YuA, Golovko OK, Stryukovskaya EA, et al. *Opyt primeneniya rekombinantnogo eritropo-etina «Epobiokrin» s tsel'yu profilaktiki i lecheniya rannei anemii nedonoshennykh*. *Perinatologiya i pediatriya. Ukraina*. 2011;1:18–24. (In Russ).]
19. Писцотто П. Трансфузии, связанные с синдромом трансплантат против хозяина, и облучение компонентов крови. В сб.: *Актуальные темы трансфузионной медицины*. — Екатеринбург: Дельфус; 1998. — С. 3–13. [Pisciotto P. *Transfuzii, svyazannye s sindromom transplant protiv khozyaina, i oblucheniye komponentov krovi*. In: *Aktual'nye temy transfuzionnoy meditsiny*. Ekaterinburg: Del'rus; 1998. pp. 3–13. (In Russ).]

Л.М. Кузенкова^{1, 2}, В.М. Шайтор³, О.В. Глоба^{1, 2}, Р.Ф. Тепаев^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт Петербург, Российская Федерация

Пароксизмальные состояния эпилептического и неэпилептического генеза у детей. Принципы диагностики и терапии

Контактная информация:

Глоба Оксана Валерьевна, старший научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1Б, тел.: +7 (499) 134-04-09, e-mail: globa@nczd.ru

Статья поступила: 14.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Судороги, особенно пролонгированные, являются urgentной ситуацией, ассоциируемой с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений и частым развитием метаболических нарушений, полиорганной недостаточности, острого повреждения головного мозга. В детском возрасте одно из первых мест по распространенности занимают пароксизмальные состояния, имеющие как эпилептическую, так и неэпилептическую природу и сходную клиническую картину, затрудняющую диагностику и подбор этиопатогенетической терапии. В статье освещены вопросы этиологии, клинической картины, дифференциальной диагностики судорог у детей. Сформулированы рекомендации по оказанию помощи при развитии судорог эпилептического и неэпилептического генеза. В статье также описываются современные представления об эпилептическом статусе как жизнеугрожающем состоянии и принципы поэтапной терапии в зависимости от длительности течения судорожного эпилептического статуса.

Ключевые слова: судороги, эпилептический статус, дети, неэпилептические пароксизмальные состояния.

(Для цитирования: Кузенкова Л. М., Шайтор В. М., Глоба О. В., Тепаев Р. Ф. Пароксизмальные состояния эпилептического и неэпилептического генеза у детей. Принципы диагностики и терапии. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (1): 38–43. doi: 10.15690/pf.v13i1.1513)

ВВЕДЕНИЕ

В детском возрасте одно из первых мест по распространенности занимают пароксизмальные состояния, имеющие как эпилептическую, так и неэпилептическую природу. Зачастую постановка диагно-

за затруднена: требуется комплексное обследование и наблюдение за пациентом для уточнения диагноза и решения вопроса о лечении. Необходимо помнить, что не любое пароксизмальное состояние является судорогами.

L.M. Kuzenkova^{1, 2}, V.M. Shaytor³, O.V. Globa^{1, 2}, R.F. Tepayev^{1, 2}¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Epileptic and Non-Epileptic Paroxysmal States in Children. Principles of Diagnosis and Therapy

Convulsions, especially prolonged convulsion, are an urgent state associated with high risk of development of life-threatening complications and frequent development of metabolic disorders, multiple organ deficiency and acute brain damage. Paroxysmal states of both epileptic and non-epileptic nature and similar clinical presentation complicating diagnosis and selection of etiopathogenetic therapy are among the most prevalent conditions in children. The article presents the issues of etiology, clinical presentation and differential diagnosis of convulsions in children. We formulated recommendations on care rendering in the event of development of epileptic and non-epileptic convulsions. The article also describes contemporary views on epileptic status as a life-threatening condition and principles of stepped therapy based on the duration of paroxysmal epileptic status.

Key words: convulsions, epileptic status, children, non-epileptic paroxysmal states.

(For citation: Kuzenkova L. M., Shaytor V. M., Globa O. V., Tepayev R. F. Epileptic and Non-Epileptic Paroxysmal States in Children. Principles of Diagnosis and Therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 38–43. doi: 10.15690/pf.v13i1.1513)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Определение

Пароксизм — неожиданное, иногда повторяющееся, потенциально обратимое изменение деятельности органов и систем организма.

Судороги — неспецифическая реакция нервной системы на различные эндо- или экзогенные факторы: внезапные повторяющиеся непроизвольные сокращения скелетных мышц, часто с нарушением сознания. Как правило, сопутствуют многим патологическим состояниям на стадии их манифестации, являясь первичной ответной реакцией при ухудшении витальных функций организма.

Эпилепсия — состояние, характеризующееся рекуррентными (повторяющимися) эпилептическими приступами, неспровоцированными непосредственной определенной причиной.

Распространенность

По данным литературы, судорожный синдром встречается в 17–20 случаях из 1000; до 2/3 судорожных припадков у детей приходится на ранний возраст — первые 3 года жизни [1].

Среди пароксизмальных состояний детского возраста эпилепсия встречается наиболее часто: от 41 до 83 случаев, а среди пациентов первого года жизни — от 100 до 233 случаев на 100 тыс. детского населения.

Терминология

В 2001 г. Международной комиссией по классификации и терминологии Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy, ILAE) рекомендована замена слова «судороги» на «приступы», т.к. не все приступы проявляются именно судорогами, т.е. сопровождаются двигательными феноменами.

Однако, наиболее опасными состояниями являются именно судороги, которые часто сопровождаются нарушением дыхания, сердечной деятельности, следующими за ними метаболическими изменениями, повреждением центральной нервной системы (ЦНС) и требующие активного вмешательства.

Причины возникновения

В зависимости от возрастной группы причины возникновения судорог могут различаться. В неонатальном периоде неспецифическая реакция нервной системы чаще всего связана:

- с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС;
- внутричерепной родовой травмой;
- внутриутробной или постнатальной инфекцией;
- врожденными аномалиями развития мозга;
- синдромом отмены (у детей, рожденных от матерей с алкогольной или наркотической зависимостью);
- метаболическими нарушениями — транзиторными состояниями или эндокринной патологией (гипокальциемия, гипомagnesемия, гипо- и гипернатриемия, гипогликемия);

- наследственными болезнями обмена (некетотическая гиперглицинемия, галактоземия, нарушения в цикле мочевины и др.).

У детей грудного и раннего детского возраста в развитии судорог преобладают инфекционные заболевания (острые респираторные вирусные инфекции, пневмония, воспалительные заболевания ЛОР-органов, сепсис, нейроинфекции), черепно-мозговая травма, острые посттравматические судороги, посттравматическая эпилепсия, а также различные эпилептические синдромы. Реже причинами возникновения судорог в этом возрасте являются врожденные пороки развития головного мозга, новообразования, абсцессы мозга. Также встречаются судороги, возникающие в поствакцинальном периоде, а также при нарушениях ритма сердца, при отравлениях и интоксикациях.

Необходимо отличать моторные проявления, связанные с эпилепсией, от неэпилептических моторных реакций — тремора, гиперкинезов, гипоксических судорожных проявлений вследствие синкопальных состояний, аффективно-респираторных пароксизмов, нарушений ритма сердца, гипогликемии и других нарушений метаболизма [1]. Также у ребенка следует различать фебрильные/афебрильные приступы.

Диагностика

При возникновении судорог необходимо учитывать, являются ли они фебрильными, т.е. возникающими после или во время лихорадки, или афебрильными.

Афебрильные приступы могут быть первым эпилептическим пароксизмом, симптоматическими неонатальными судорогами, изолированным эпилептическим приступом, а также неэпилептическими пароксизмами, возникающими вследствие нарушения ритма сердца, асфиксии, психогенными пароксизмами.

Фебрильные судороги могут быть проявлением простых фебрильных судорог, системных или нейроинфекций, фебрильно-провоцируемых эпилептических приступов.

Однако, в urgentной клинической ситуации для купирования судорожных приступов приходится прибегать к симптоматической терапии. Проведение диагностических мероприятий может быть отсрочено.

Судороги, возникающие у ребенка, могут быть эпилептическими или неэпилептическими пароксизмами, а также состояниями, при которых дефиниция «эпилепсия» необязательна.

Неэпилептические судорожные и другие пароксизмальные состояния

1. Судороги как неспецифическая реакция головного мозга в ответ на различные эндо- или экзогенные факторы, т.е. острые симптоматические приступы:
 - фебрильные (на фоне лихорадки);
 - на фоне интоксикации;
 - гипоксические (при заболеваниях дыхательной системы, например при бронхиальной астме, асфиксии и др.);
 - аффективно-респираторные пароксизмы;
 - обменные и метаболические (синдром спазмофилии и гипервитаминоз витамина D при рахите и др., гипогликемии, гипо- и гиперкалиемии);

- при вегетативных нарушениях;
 - кардиальные синкопе (нарушение ритма сердца и др.) и т.д.
2. Симптоматические судороги при заболеваниях головного мозга, включающие в себя:
- опухоли;
 - абсцессы;
 - ишемические или геморрагические инсульты;
 - пороки развития головного мозга;
 - пороки развития сосудов головного мозга (аневризмы, болезнь Мойамойа и т.д.).

Отличительные признаки пароксизмальных состояний

- ◆ По характеру двигательных проявлений судороги подразделяют:
 - на тонические;
 - клонические;
 - тонико-клонические;
 - клонико-тонические;
 - атонические;
 - миоклонические.
- ◆ По длительности выделяют:
 - самокупирующиеся — фокальные, генерализованные;
 - продолжающиеся приступы — генерализованный эпилептический статус, фокальный эпилептический статус.

ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ

Фебрильные судороги возникают при наличии лихорадки у 2–5% детей и являются наиболее частым видом судорог до 5-летнего возраста.

Терминология

Нарушения метаболизма (гипогликемии или гипергликемии), а также нарушения электролитного обмена (в частности, натрия) чаще всего являются факторами нарушения сознания, иногда также сопровождаются мышечными сокращениями. Данные состояния требуют urgentной терапии.

Кардиальные синкопе связаны с нарушением ритма сердца, пароксизмальной тахикардией, нарушениями при врожденных пороках сердца, могут также проявляться потерей сознания, иногда сопровождаются мышечными сокращениями из-за развивающейся гипоксии мозга. Являются жизнеугрожающим состоянием и требуют экстренного вмешательства врача анестезиолога-реаниматолога!

Аффективно-респираторные приступы. Причиной данных состояний является нарушение регуляции автономной (вегетативной) нервной системы. Аффективно-респираторные пароксизмы протекают с потерей сознания примерно у 5% пациентов [1]. Данные состояния часто не требуют терапевтического вмешательства.

Причины возникновения

1. Инфекционный процесс с вовлечением ЦНС или судороги при энцефалите, менингите. При нейроинфекции после судорог сознание чаще всего восстанавливается не полностью [2].

2. Лихорадка как провоцирующий фактор имеющегося неврологического заболевания (например, фебрильно-провоцируемый эпилептический приступ).
3. Простые фебрильные приступы — возрастзависимые (от 6 мес до 5 лет) генетически детерминированные судороги, возникающие только при лихорадке и при отсутствии инфекционного процесса в ЦНС.

Клинические проявления

Простые фебрильные судороги характеризуются следующими клиническими проявлениями:

- развиваются обычно при температуре тела выше 38°C в первые часы заболевания;
- имеют, как правило, генерализованный характер;
- длительность судорог — менее 15 мин;
- не повторяются в течение 24 ч;
- часто в семейном анамнезе имеются указания на наличие фебрильных судорог у близких родственников.

Атипичные (сложные) фебрильные судороги характеризуются следующими клиническими проявлениями:

- наличие фокального компонента;
- длятся более 15 мин, может возникнуть фебрильный судорожный статус;
- могут повторяться в течение 24 ч.

При атипичных фебрильных судорогах высока вероятность наличия у ребенка инфекционного процесса или эпилепсии.

Электроэнцефалографическое обследование при типичных фебрильных судорогах обычно не выявляет эпилептических изменений, при атипичных фебрильных приступах, напротив, могут наблюдаться как неспецифические пароксизмальные изменения, так и эпилептические паттерны.

Около 1/3 пациентов с фебрильными приступами имеют повторные судороги.

Наиболее важным критерием возможных эпилептических фебрильно-провоцируемых приступов является изменение неврологического статуса и/или нарушение нервно-психического развития.

Обменные судороги при спазмофилии характеризуются следующими клиническими проявлениями:

- пароксизм начинается с апноэ — при вдохе исходное состояние восстанавливается;
- часто отмечается цианоз носогубного треугольника;
- судороги преимущественно клонического характера;
- пароксизмы могут провоцироваться внешними раздражителями — резким стуком, звуком, криком и т.д.;
- имеется тенденция к повторению в течение суток;
- являются афебрильными;
- обычно очаговая неврологическая симптоматика отсутствует;
- отсутствуют симптомы соматических воспалительных процессов;
- положительные симптомы Хвостека, Труссо и т.д., могут наблюдаться костные признаки рахита.

Аффективно-респираторные пароксизмы «синего типа» не являются эпилептическими пароксизмами, характеризуются следующими клиническими проявлениями:

- могут наблюдаться, начиная с 4-месячного возраста;
- провоцирующими факторами являются отрицательные эмоции, страх, дискомфорт;
- на фоне продолжительного крика возникает апноэ;
- примерно в 5% случаев происходит потеря сознания;
- на фоне продолжительного апноэ иногда наблюдают клонические или тонико-клонические судороги;
- пароксизмы кратковременные;
- после приступов наблюдается слабость, сонливость;
- могут случаться несколько раз в день, а иногда — 1–2 раза в жизни.

Аффективно-респираторные пароксизмы «белого типа» характеризуются следующими клиническими проявлениями:

- являются результатом рефлекторной асистолии;
- часто провоцируются болевым воздействием;
- у ребенка редко наблюдается длительный плач, достаточно быстро появляется бледность кожных покровов и происходит потеря сознания, длительность пароксизма — от нескольких секунд до нескольких часов;
- после пароксизма ребенок часто засыпает, после пробуждения сохраняется нормальная жизненная активность;
- при наличии заболеваний сердца, нарушений сердечного ритма данные состояния могут быть опасными для жизни.

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС

Терминология

Эпилептический статус (ЭС) — наиболее грозное патологическое состояние, требующее urgentного вмешательства, — характеризуется эпилептическими припадками длительностью до 5 мин и более или повторяющимися припадками, при этом в промежутке между ними функция центральной нервной системы полностью не восстанавливается.

В 2015 г. E. Trinka и соавт. было предложено новое определение эпилептического статуса как состояния, возникшего в результате истощения механизмов, ответственных за прекращение приступов, или инициации механизмов, приводящих к аномальным пролонгированным приступам. В результате продолжительного воздействия данное состояние может приводить к нейрональным повреждениям, нейрональной смерти, нарушению нейрональных цепей — в зависимости от типа и длительности судорог [3]. Для прогноза патологического состояния имеют значение временные интервалы и типы оказываемой помощи.

В urgentной ситуации следует различать собственно ЭС при эпилепсии и симптоматический ЭС при текущих церебральных процессах [4].

Наиболее неблагоприятным в плане прогноза и требующим проведения неотложных мероприятий является судорожный статус. Бессудорожные эпилептические статусы сложны для диагностики, однако являются более благоприятными в плане сохранения витальных функций.

Классификация [2, 4]

1. ЭС новорожденных:

- неонатальный эпилептический статус;

- эпилептический статус при эпилептических синдромах новорожденных.

2. ЭС детского возраста:

- инфантильные спазмы;
- фебрильный эпилептический статус;
- эпилептический статус у детей с миоклоническими синдромами;
- эпилептический статус при парциальных детских доброкачественных эпилептических синдромах;
- электрический статус во время медленноволнового сна;
- синдром приобретенной эпилептической афазии.

3. ЭС детского возраста и у взрослых:

- тонико-клонический статус;
- абсансный статус;
- *epilepsia partialis continua*;
- миоклонический статус в коме.

4. Специфические формы ЭС при умственной задержке:

- миоклонический статус при других эпилептических синдромах;
- неконвульсный статус простых парциальных припадков;
- эпилептический статус сложных парциальных припадков.

Клинические проявления

Эпилептический судорожный статус характеризуется следующими клиническими проявлениями:

- обычно провоцируется нарушением режима дозирования противосудорожных препаратов или прекращением их приема, если у ребенка эпилепсия, острыми инфекциями и др.;
- характерны повторные приступы с нарушением сознания;
- полного восстановления сознания между припадками не происходит;
- судороги носят генерализованный тонико-клонический характер;
- наблюдаются клонические подергивания глазных яблок и нистагм;
- приступы сопровождаются нарушениями дыхания, гемодинамики, метаболическими нарушениями и развитием отека головного мозга;
- прогностически неблагоприятным является нарастание глубины нарушения сознания и появление парезов и параличей после судорог.

Лечение

Эпилептический статус различают по стадиям; протокол лечения статуса строго регламентирован по времени течения судорог.

Ургентная помощь

При возникновении судорог urgentную помощь оказывают по следующим этапам:

- необходимо убедиться в проходимости дыхательных путей;
- обязательна ингаляция увлажненным кислородом;
- профилактика травм головы, конечностей, предотвращение прикусывания и западения языка, аспир-

рации рвотными массами, для чего следует положить пациента головой на мягкую поверхность и повернуть голову на бок;

- мониторинг гликемии, ЭКГ;
- если ребенок принимает противосудорожную терапию — измерение концентрации антиконвульсантов;
- сбор анамнеза с описанием пароксизма; если он к моменту осмотра закончился — прояснить ситуацию, предшествовавшую пароксизму: наблюдались ли подобные состояния ранее; по-возможности, семейный анамнез по наличию подобных или иных пароксизмальных состояний у родственников.

Анамнестические данные позволяют во многих случаях предположить epileptическую/неэpileptическую природу пароксизма.

Медикаментозная терапия

- Введение диазепама в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела внутривенно или внутримышечно, но не более 10 мг однократно.
- При неполном купировании судорог или отсутствии реакции на первичное введение диазепама возможно введение повторной дозы через 5–10 мин, суммарная доза препарата не должна превышать 20 мг.
- При подозрении на гипогликемические судороги внутривенно струйно вводят 20% раствор декстрозы в дозе 2,0 мл/кг.
- При подозрении на гипокальциемические судороги внутривенно медленно вводят 10% раствор кальция глюконата по 0,2 мл/кг (20 мг/кг), разведенного 20% раствором декстрозы в 2 раза.
- При продолжительных фебрильных судорогах и невозможности применения жаропонижающих препаратов внутрь внутривенно вводят раствор парацетамола из расчета 10 мг на 1 кг массы тела, используют физические методы охлаждения.

Медикаментозная терапия epileptического статуса проводится по следующим стадиям.

1. Стадия 1 (5–10 мин) — ранний epileptический статус:
 - диазепам — 0,5% р-р вводят внутривенно медленно (у детей 3 лет и старше по 0,3 мг/кг, у детей младше 3 лет дозировка может быть увеличена до 0,5 мг/кг);
 - мидазолам по 0,2 мг/кг (при отсутствии реакции на диазепам);
 - при отсутствии эффекта — внутривенное введение лиофилизата вальпроата натрия (табл.).
2. Стадия 2 (10–30 мин) — установившийся (развернутый) epileptический статус:

- вальпроевая кислота вводится внутривенно болюсно в дозе 15–30 мг/кг, далее в поддерживающей дозировке 2,5–5 мг/кг в час.

3. Стадия 3 (30–60 мин) — рефрактерный epileptический статус:

- тиопентал натрия применяют при epileptическом статусе, рефрактерном к другим видам лечения, болюсно, в дозе 3–5 мг/кг с последующей инфузией микроструйно по 1–3 мг/кг в час; максимальная доза 5 мг/кг в час (противопоказание — шок) под строгим контролем артериального давления. Введение тиопентала натрия требует мониторингирования артериального давления, содержания электролитов, особенно натрия, т.к. может приводить к гипотензии, гипернатриемии и продолжительному по времени выходу из лекарственной комы;
- мидазолам в дозе 100–200 мкг/кг в виде нагрузочной пробы болюсно, а затем по 1–2 мкг/кг в мин с увеличением на 1–2 мкг/кг в мин каждые 15 мин при некупировании судорог;
- пропופол в начальной дозировке 2 мг/кг.

4. Стадия 4 (> 24 ч) — суперрефрактерный epileptический статус — характеризуется тотальной гипотермией со снижением температуры до 34°C:

- продолжение терапии 3-й стадии;
- выявление возможных причин резистентности: имеются ли структурные, метаболические нарушения, а также инфекционная причина длительно продолжающихся судорог;
- пиридоксин (при подозрении на пиридоксинзависимые судороги) по 20–100 мг/кг внутривенно;
- стероиды в дозе от 1 до 10 мг на кг массы тела.

При развитии epileptического статуса

Оценка состояния пациента, при необходимости проведение сердечно-легочной реанимации, согласно рекомендациям Педиатрического передового жизнеобеспечения (Pediatric Advanced Life Support, PALS) [5], и оценка по шкале ком Глазго (ШКГ).

Проведение ингаляции 100% кислородом и определение необходимости в немедленной интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Показания для интубации трахеи и проведения ИВЛ включают:

- нарушение сознания (ШКГ < 9 баллов);
- клинические проявления нарастающего внутричерепного давления;
- отсутствие глоточных и гортанных рефлексов;
- гиповентиляцию;
- гипоксемию;
- шок.

Таблица. Двухэтапная схема введения лиофилизата вальпроата натрия

Этапы	Способ введения	Дозировка	Подготовка перед введением препарата	
1	Внутривенно болюсно (в течение 5 мин)	15–30 мг/кг	Растворить каждые 400 мг в 4,0 мл растворителя (вода для инъекций)	
2	Продленная инфузия	1–5 мг/кг в час	1-й вариант: растворить каждые 400 мг лиофилизата в 0,9% растворе натрия хлорида	2-й вариант: растворить каждые 400 мг лиофилизата в 20% растворе декстрозы

Кроме того, целесообразно проводить мониторинг лабораторных анализов (с оценкой уровня креатинкиназы, глюкозы, электролитов, газового состава крови, лактата, кислотно-основного состояния). Судороги не всегда требуют интубации, если проходимость дыхательных путей не нарушена и не развивается гипоксемия. Однако, чаще всего, особенно при продолжающемся судорожном эпилептическом статусе, интубация требуется: ее выполняют после внутривенной индукции или общей анестезии. При длительных судорогах возможно развитие гиперкалиемии, в связи с чем лучше использовать быстродействующие недеполяризующие миорелаксанты (например, рокурония бромид) и избегать применения деполяризующего миорелаксанта периферического действия суксаметония йодида.

Не следует проводить длительную инфузию миорелаксантов, поскольку они маскируют двигательные проявления судорожной активности. Их применяют только при выраженной мышечной активности, которая может препятствовать проведению интубации, обеспечению адекватной дыхательной поддержки, а также вызывает лактацидоз. Рекомендована установка назогастрального зонда для предотвращения развития аспирационной пневмонии. При наличии гипертермии проводят охлаждение до нормальной температуры. Осуществляют мероприятия по восстановлению показателей артериального давления, содержания кислорода и углекислого газа, глюкозы, электролитного статуса и т.д.

Все пациенты на ИВЛ должны быть подключены к монитору оценки функций коры головного мозга. Титрация препаратов проводится до появления паттерна «вспышка–подавление» в записи ЭЭГ. Дальнейшее углубление седации нежелательно, т.к. приводит к анестезии ствола мозга, которая характеризуется низковольтной «нативной» ЭЭГ на мониторе и угнетением фотореакции зрачков [3, 6–9].

При отсутствии своевременного и адекватного лечения эпилептический статус приводит к неврологичес-

кой инвалидизации пациентов, а также к высокой смертности. Большое значение приобретает постоянное проведение записи ЭЭГ как для контроля проведения мероприятий по купированию судорожного статуса, так и для выполнения дифференциально-диагностических мероприятий с бессудорожным эпилептическим статусом, который зачастую невозможно диагностировать без нейрофизиологического мониторинга.

При лечении впервые возникшего ЭС необходимо назначение базисной противосудорожной терапии или уточнение концентрации антиконвульсантов в сыворотке крови, если ребенок страдает эпилепсией и длительно получает терапию. Одной из возможных причин развития ЭС в детском возрасте может быть низкая концентрация противосудорожных препаратов в крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что при развитии судорог основополагающим фактором успеха терапии является адекватная постановка диагноза. Соматические, эндокринные, метаболические причины судорог предполагают соответствующую этиопатогенетическую терапию. Пароксизмальные «неврологические» неэпилептические расстройства часто не нуждаются в терапии. Именно поэтому при развитии судорог, особенно судорожного эпилептического статуса, необходим комплексный подход к обследованию и терапии с привлечением специалистов — неврологов, кардиологов, эндокринологов, инфекционистов, ЛОР-врачей, а также, возможно, генетиков.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fenichel GM. *Clinical pediatric neurology*. 5th ed. NY: Elsevier Saunders; 2005. pp. 1–76.
2. Hopkins A, Shorvon S, Cascino G, editors. *Epilepsy*. 2nd ed. London; 1995. pp. 331–354.
3. Trinka E, Cock H, Hesdorfer D, et al. A definition and classification of status epilepticus. Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–1523.
4. Карлов ВА. Судорожный эпилептический статус. — М.: МЕДпрессинформ; 2003. — 166 с. [Carlov VA. *Convulsive status epilepticus*. Moscow: MEDpress-inform; 2003. 166 p. (In Russ).]
5. Berg MD, Schexnayder SM, Chameides L, et al. Pediatric basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(Suppl 3):862–875.
6. Скорая медицинская помощь. Краткое руководство / Под ред. А.Г. Мирошниченко, В.В. Руксина, В.М. Шайтор. — М.:

- ГЭОТАР-Медиа; 2010. — С. 265–267. [Ambulance. Short guide. Ed by A.G. Miroshnichenko, V.V. Ruskin, V.M. Shaitor. Moscow: GEOTARMedia; 2010. pp. 265–267. (In Russ).]
7. Шайтор ВМ. Скорая и неотложная медицинская помощь детям на догоспитальном этапе: краткое руководство для врачей. — СПб.: Информ-Мед. 2013. — С. 197–204. [Shaitor VM. *Ambulance and emergency medical care for children at the pre-hospital stage: brief guide for physicians*. St. Petersburg: Inform-Med; 2013. pp. 197–204. (In Russ).]
8. Российский национальный педиатрический формуляр / Под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. — 912 с. [The Russian national pediatric form. Ed by A.A. Baranov. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 912 p. (In Russ).]
9. Wyatt J, Illingworth RN, Graham CA, et al. *Oxford handbook of emergency medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2012. pp. 663–668.

Г.Т. Яхьяева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Т.В. Маргиева^{1, 2}, О.В. Чумакова^{1, 4}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация⁴ Министерство здравоохранения России, Москва, Российская Федерация

Несовершенный остеогенез у детей в Российской Федерации: результаты аудита федерального регистра

Контактная информация:

Яхьяева Гузал Тахировна, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НИИ ППВЛ НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-07-43, e-mail: guzall_2404@mail.ru

Статья поступила: 14.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Создание и ведение регистров пациентов с редкими болезнями помогает определить их распространенность, оценить качество оказания медицинской помощи, разработать возможные пути оптимизации ведения больных, запланировать необходимый бюджет. **Цель исследования:** изучить обоснованность включения пациентов детского возраста в федеральный регистр по несовершенному остеогенезу, а также определить характеристики болезни, текущее или проведенное ранее лечение. **Методы:** проведено ретроспективное исследование данных о пациентах с несовершенным остеогенезом, включенных в федеральный регистр Минздрава России. Представлены результаты первого аудита регистра. Осуществлен анализ клинических и лабораторных данных, представленных в медицинской документации. **Результаты:** обоснованность включения пациентов с несовершенным остеогенезом в регистр подтверждена для 323 (96,4%) из 335 пациентов. Переломы костей в большинстве (> 90%) случаев происходят в возрасте после 6-го мес жизни. **Заключение:** целесообразно создание электронной формы индивидуальной карты пациента с несовершенным остеогенезом для длительного мониторинга состояния здоровья и проводимого лечения.

Ключевые слова: дети, несовершенный остеогенез, переломы костей, регистр, инвалидизация.

(Для цитирования: Яхьяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Чумакова О.В. Несовершенный остеогенез у детей в Российской Федерации: результаты аудита федерального регистра. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (1): 44–48. doi: 10.15690/pf.v13i1.1514)

ОБОСНОВАНИЕ

Несовершенный остеогенез, НО (OMIM: 166200, 166210, 259420, 166220), — это наследственное заболевание, которое характеризуется повышенной хрупкостью костей, низкой костной массой, низким ростом и другими признаками поражения соединительной ткани [1]. Основным признаком болезни — множе-

ственные повторяющиеся переломы костей, в т.ч. компрессионные переломы позвоночника у детей на фоне снижения минеральной плотности костной ткани, приводящие к инвалидизации, снижению или потере способности к самообслуживанию и трудоспособности [1]. Планирование специализированной помощи больным, лекарственное обеспечение, качество лечебно-профи-

G.T. Yakhyayeva¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, T.V. Margiyeva^{1, 2}, O.V. Chumakova^{1, 4}¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation⁴ Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

Osteogenesis Imperfecta in Children in the Russian Federation: Results of the Federal Registry Audit

Background: Development and maintenance of registries of patients with rare diseases helps to determine the prevalence thereof, assess quality of medical care rendering, develop possible ways of optimizing patient management and calculate the necessary budget.

Objective: Our aim was to study validity of including pediatric patients to the federal osteogenesis imperfecta registry and to determine disease characteristics, current or previous treatment. **Methods:** We conducted a retrospective study of the data on patients with osteogenesis imperfecta included in the federal registry of the Ministry of Health of Russia. We provide results of the first registry audit. We analyzed the clinical and laboratory data provided in the medical documentation. **Results:** Validity of inclusion of patients with osteogenesis imperfecta in the registry was confirmed for 323 (96.4%) patients out of 335. In most cases (> 90%), bone fractures take place at the age of 6 months or later. **Conclusion:** It is reasonable to develop an electronic individual record form for patients with osteogenesis imperfecta for long-term monitoring of health condition and the conducted treatment.

Key words: children, osteogenesis imperfecta, bone fractures, registry, incapacitation.

(For citation: Yakhyayeva G. T., Namazova-Baranova L. S., Margiyeva T. V., Chumakova O. V. Osteogenesis Imperfecta in Children in the Russian Federation: Results of the Federal Registry Audit. *Pediatricskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 44–48. doi: 10.15690/pf.v13i1.1514)

лактической помощи, подготовка и обеспечение специалистами требуют достоверной и оперативной информации, которую возможно собрать путем создания и регулярного анализа регистра.

Существуют единичные регистры НО по всему миру, один из них — международный регистр, являющийся совместной работой фонда пациентов с НО (США) и института Кеннеди Кригера в Балтиморе (США) [2]. Данный регистр был создан 10 лет назад, состоял из конфиденциальной веб-базы данных, которая служила потенциальным источником для начала клинических исследований и давала возможность исследователям непосредственно связываться с возможными волонтерами для исследования. На октябрь 2014 г. регистр содержал информацию о 2060 пациентах с НО [3]. В нем были представлены данные о пациентах их 48 стран, включая Афганистан ($n = 2$), Австралию ($n = 12$), Канаду ($n = 70$), Ирландию ($n = 6$), Индию ($n = 8$), Кыргызстан ($n = 1$), Филиппины ($n = 5$), Тайвань ($n = 35$). Однако, в июле 2015 г. работа данного регистра была прекращена в связи с тем, что сеть клинического исследования по редким заболеваниям (RDCRN) совместно с консорциумом болезни хрупких костей (BBD) создали контактный реестр для людей с НО [4]. В настоящее время результаты работы данного регистра не опубликованы.

Целью нашего исследования было оценить обоснованность включения пациентов детского возраста в федеральный регистр по НО, а также определить характеристики болезни, текущее или проведенное ранее лечение.

Задачи исследования:

- проанализировать клинические данные представленной медицинской документации на соответствие критериям постановки диагноза НО;
- сформулировать рекомендации по необходимому обследованию и лечению по месту жительства или в условиях федерального центра.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование данных о пациентах с несовершенным остеогенезом, включенных в федеральный регистр.

Методика сбора информации

Для анализа были использованы обезличенные выписки из медицинской документации больных НО в возрасте до 18 лет (код МКБ-10 Q78.0), включающие информацию по полу, дате рождения, возрасту постановки диагноза, клиническим и лабораторным проявлениям и степени их тяжести, проводимому лечению и его эффективности.

Осуществлена первичная оценка данных на соответствие критериям диагностики НО с последующей выборкой случаев с недостаточным объемом обследования. Сведения из оставшихся для окончательного изучения выписок были перенесены в электронную базу данных и подвергнуты анализу.

Продолжительность исследования

Проанализированы данные пациентов, включенных в регистр в период с января 2012 по июнь 2015 г.

Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ STATISTICA v. 22. (StatSoft Inc., США). Описание количественных данных с распределением, отличным от нормального, представлено в виде минимального и максимального значения, медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

На момент начала аудита (июнь 2015 г.) в федеральном регистре был зарегистрирован 421 случай НО у детей. В оценку не были включены данные 86 больных, т.к. выписки не были представлены. Таким образом, анализу подвергнуты данные 335 больных из 61 региона Российской Федерации. При первичном скрининге из анализа были исключены 4 (1,2%) выписки детей с диагнозами болезни Мак-Кьюна, Олбрайта–Брайцева (Q78.1), несовершенного дентиногенеза, эпиметафизарной дисплазии (Q78.5), синдрома Фримана–Шелдона. Еще в 8 (2,4%) случаях для уточнения диагноза была необходима дополнительная информация. Таким образом, диагноз НО был признан правомочным у 323 детей, из них у 131 (40,6%) девочки (табл.). Семейный анамнез по НО был отягощен в 128 (39,6%) случаях. Пренатальный УЗИ-скрининг позволил установить признаки болезни в 27 (8,4%) случаях. Возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 24 (0,1; 48) мес жизни (с рождения до 84 мес жизни). Типы НО клинически установлены только у 117 (36,2%) пациентов, из них I тип у 69 (59,0%), III тип у 32 (27,4%), IV тип у 16 (13,7%) пациентов. Молекулярно-генетический анализ не проведен ни у одного из пациентов.

Манифестация случаев переломов распределялась следующим образом: у 104 (32,1%) детей случаи переломов зарегистрированы сразу после рождения, у 146 (45,2%) — в первые 6 мес жизни, у 295 (91,3%) — после 6-го мес жизни. Деформации верхних конечностей наблюдали у 51 (15,7%), нижних — у 174 (53,8%) пациентов.

Лечение бисфосфонатами получают 123 (38,1%) пациента, возраст начала лечения — 48 (30; 90) мес жизни, самый ранний срок начала терапии — 48, максимальный — 192 мес жизни. Терапию препаратами кальция получают 226 (70,0%), витамином D — 167 (51,7%), гормоном роста — 21 (6,5%), кальцитонином — 31 (9,6%) больной. Оценить начало, длительность, а также эффективность проводимого лечения не удается из-за недостатка информации в анкетах.

Оперативные вмешательства на костях проводились у 116 (36%) пациентов.

Функциональное состояние пациентов было следующим: самостоятельно ходят 216 (65,2%), передвигаются при помощи коляски 87 (26,9%), самостоятельно не ходят и не могут себя обслуживать 28 (8,6%) пациентов.

У 13 (4,0%) детей зарегистрировано нарушение слуха (кондуктивная и нейросенсорная тугоухость); нарушение формирования зубов наблюдается у 77 (23,8%), голубые склеры — у 243 (75,2%) детей.

При анализе активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови в различные периоды жизни (от 0 до 6 мес; с 6 мес до 2 лет; с 2 до 18 лет) в ряде случаев представленная информация оказалась недостаточной для уточнения диагноза, т.к. отмечены:

- высокая вероятность гипофосфатазии (генетической болезни, возникающей вследствие отсутствия или дефицита щелочной фосфатазы, приводящей к нарушению минерализации костной ткани и сходной с НО симптоматике) — у 7 (2,2%) пациентов;
- высокая вероятность НО, но малая вероятность гипофосфатазии, однако, нуждающаяся в уточнении активности щелочной фосфатазы — у 45 (13,9%) пациентов.

В числе сопутствующих заболеваний зарегистрированы (по 1 случаю) фенилкетонурия, буллезный эпидермолиз, острый лимфобластный лейкоз, бронхиальная астма,

Таблица. Общие сведения из регионов Российской Федерации по детям с несовершенным остеогенезом

Регионы	n	Д	СА	УЗИ- скрининг	ВП	П > 6 м	Тип I	Тип III	Тип IV	БФ	ГР	МК	Са	D	P	O	CX	К
Алтайский край	5	4	2	0	2	3	0	0	0	0	0	0	5	5	0	0	2	3
Амурская область	3	3	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	1	3	1	2
Архангельская область	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
Астраханская область	4	3	3	0	1	3	3	0	0	1	1	0	2	0	1	2	4	0
Белгородская область	6	2	2	0	2	2	3	0	0	3	3	1	6	5	0	3	5	2
Бурятия	8	2	2	1	2	2	2	1	2	2	0	0	5	3	5	1	4	3
Владимирская область	7	0	3	1	4	6	0	0	2	4	0	1	6	6	2	4	4	2
Волгоградская область	8	3	3	2	3	2	1	2	1	3	1	1	7	5	5	2	4	2
Воронежская область	8	4	0	1	4	5	0	3	0	6	0	0	5	4	1	2	4	3
Ямало-Ненецкий автономный округ	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
Забайкальский край	6	1	1	0	3	4	0	0	0	2	2	0	5	4	1	3	1	5
Ивановская область	8	2	3	3	2	3	0	2	0	4	1	0	6	4	1	5	5	2
Иркутская область	2	2	1	0	2	2	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0
Калужская область	2	1	1	0	1	1	0	1	0	2	0	0	1	1	1	2	1	1
Калининградская область	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Карелия	2	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0
Кабардино-Балкарская Республика	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0
Кемеровская область	11	6	2	0	6	7	1	0	2	5	1	0	9	3	0	5	10	1
Кировская область	11	5	6	0	2	2	7	0	0	0	0	2	10	0	1	7	10	1
Костромская область	2	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
Краснодарский край	12	4	4	0	5	5	2	0	0	4	2	0	6	7	2	5	8	3
Красноярский край	5	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	0	2	5	0
Курская область	5	3	0	0	1	4	3	2	0	5	1	1	4	3	1	3	1	4
Ленинградская область	2	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0
Липецкая область	2	1	2	0	0	0	2	0	0	2	0	1	2	2	1	1	3	0
Москва	16	6	4	1	8	8	2	2	3	8	1	1	11	8	3	9	11	3
Московская область	14	5	5	1	7	9	6	2	0	5	1	0	12	12	3	7	9	4
Нижегородская область	4	3	2	1	3	3	0	0	0	3	0	0	3	2	33	3	2	2
Нижний Новгород	2	2	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0	2	0
Новосибирская область	3	1	3	1	1	2	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	1	1
Омская область	14	7	4	1	2	3	1	1	2	1	1	2	10	6	0	4	11	2
Оренбургская область	13	6	7	3	3	5	2	1	0	5	0	1	11	10	3	5	12	1

Таблица. Продолжение

Регионы	n	Д	СА	УЗИ- скрининг	ВП	П > 6 м	Тип I	Тип III	Тип IV	БФ	ГР	МК	Са	D	P	O	CX	K
Пензенская область	3	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	1	1	2	3	0
Пермский край	16	6	10	2	2	7	0	0	0	1	0	0	13	14	7	3	12	4
Республика Адыгея	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
Республика Башкортостан	14	4	6	2	3	7	0	0	0	8	1	4	6	8	2	3	11	2
Республика Марий Эл	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1	1
Республика Хакасия	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0
Ростовская область	6	1	1	0	2	4	0	3	0	4	0	4	5	4	3	3	1	4
Рязанская область	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
Санкт-Петербург	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0
Саратовская область	4	1	1	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	3	3	1
Свердловская область	21	7	11	0	4	7	14	3	1	1	0	0	18	4	2	3	8	6
Смоленская область	2	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1
Ставропольский край	8	3	2	1	3	4	3	3	0	4	0	1	3	2	2	2	4	4
Тамбовская область	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Татарстан	10	4	3	0	1	3	1	0	0	3	0	3	8	6	6	6	8	2
Тверская область	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Томская область	9	8	1	3	4	6	3	2	1	8	2	1	5	5	2	3	5	3
Тульская область	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1
Туменская область	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	2
Удмуртская республика	3	0	2	1	1	2	0	0	0	1	1	1	3	2	0	0	2	1
Урал	5	0	2	0	2	2	0	2	0	3	0	1	2	1	0	2	3	2
Хабаровский край	3	2	1	0	0	0	0	1	0	2	0	0	2	2	0	0	3	0
Ханты-Мансийск	2	1	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	2	1	0	0	2	0
Чеченская республика	4	2	4	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	3	1	2	5	1
Чувашская республика	2	2	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	2	1	1
Чукотский АО	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0
Якутия	7	3	2	1	3	4	1	0	1	5	0	0	2	3	0	1	4	2
Ярославская область	3	2	1	0	2	1	0	1	0	3	1	0	3	3	3	0	2	1
Общая сумма	323	131	123	27	104	146	69	32	16	123	21	31	226	167	103	116	216	87

Примечание. n — общее число детей; Д — девочки; ВП — число детей с врожденными переломами костей; П > 6 м — число детей с переломами костей, зафиксированными в возрасте старше 6 мес жизни; БФ — число детей, получающих бифосфонаты; ГР — число детей, получающих гормон роста; МК — число детей, получающих кальцитонин; Са — число детей, получающих препараты кальция; D — число детей, получающих препараты витамина D; P — число детей, получающих реабилитацию; O — число детей, которым проводились оперативные вмешательства; CX — число детей, передвигающихся самостоятельно; K — число детей, передвигающиеся на инвалидной коляске.

инсулинзависимый сахарный диабет, несахарный диабет, стеатоз печени, гемангиома печени, гипоплазия левой почки и поясничная дистопия правой почки, витилиго, хронический криптогенный гепатит.

ОБСУЖДЕНИЕ

Существует лишь несколько эпидемиологических исследований по оценке распространенности НО в популяции. В связи с перинатальной смертностью младенцев, у которых была диагностирована летальная форма болезни, частота рождения детей с несовершенным остеогенезом (1:15 000–1:25 000 новорожденных) [5, 6] и распространенность заболевания в популяции различаются. По данным исследования D. O. Sillence и соавт., в 1979 г. в Австралии распространенность НО была оценена в 127 случаев на 3746 млн населения, что соответствует 3–4 случаям на 100 тыс. населения. В период между 1955 и 1974 гг. включительно среди 1313101 живорожденного были 46 младенцев с НО, что соответствует 3–5 случаям на 100 тыс., или 1:28 тыс. живорожденных [7]. В Дании проведена оценка частоты рождения детей с НО путем систематического анализа всех детей, рожденных в период с 1978 по 1983 г. В результате было показано, что частота болезни в популяции составила 21,8 случая на 100 тыс. населения [8].

I и IV тип НО составляют почти половину всех случаев болезни [9]. Болезнь встречается в разных расовых и этнических группах, с одинаковой частотой среди мужчин и женщин (в российском регистре соотношение составило 60:40, соответственно). По оценке специалистов, в США распространенность НО в 2007 г. достигла 25–50 тыс. случаев [9]. Если учитывать данную оценку с поправкой на численность населения (в США в 2007 г. — 302,2 млн, в России на 1 августа 2015 г. — 146,4 млн человек), в РФ распространенность НО может составлять около 12,5–25 тыс. случаев. В российский регистр НО включено описание 650 случаев, из них 421 — у детей, что свидетельствует о значительной по масштабам гиподиагностике заболевания. Причиной этому может быть недостаточная осведомленность врачей в вопросах диагностики и лечения НО.

Согласно нашим результатам, у большинства российских детей с НО (91%) первые переломы костей возникают обычно с момента начала ходьбы, т.е. когда увеличиваются подвижность ребенка и осевая нагрузка на нижние конечности. С другой стороны, ограничение подвижности детей вследствие объективных (много-

численные переломы с выраженными деформациями костей) или субъективных причин (страх развития очередного перелома) могут привести к такому грозному осложнению, как иммобилизационный остеопороз [2], усугубляющий и так сниженную минеральную плотность костей.

Другие клинические симптомы НО, такие как голубые склеры, низкий рост, несовершенный дентиногенез, гипермобильность суставов и прогрессирующая потеря слуха, встречаются в зависимости от типа и степени тяжести заболевания. Большая степень потери слуха, например, наблюдается при I типе болезни [10]. Обычно первые симптомы нарушения слуха появляются в подростковом периоде. По данным российского регистра, данный симптом отмечается у небольшого числа детей.

Очевидно, что результаты лечения детей с НО зависят в равной степени от адекватности медикаментозной терапии и реабилитационной программы, включающей массаж и лечебную физкультуру, направленные на укрепления мышечного каркаса тела [11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение детей с несовершенным остеогенезом — сложный и многоступенчатый процесс, требующий участия многих врачей: педиатров, генетиков, специалистов по костной патологии, сурдологов, кардиологов, ортопедов, психологов, реабилитологов. В связи с прогрессирующим течением болезни повторные переломы костей и их последующие вторичные деформации приводят к инвалидизации пациента и определяют качество жизни больных. Ранняя диагностика заболевания и своевременно начатая терапия очень важны. Необходимо пропагандирование междисциплинарного подхода к пациенту с участием педиатра, который специализируется на проблемах диагностики и лечения детей с остеопорозами и другими патологиями костей, а также генетика, эндокринолога, ортопеда, стоматолога, невролога, оториноларинголога (сурдолога), психолога и специалиста по реабилитации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet.* 2014;164A:1470–1481.
2. www.rarediseasesnetwork.org [Internet]. Studies [cited 2016 Jan 14]. Available from: <https://www.osteogenesisimperfecta.org/oir.html>.
3. Brennen CF, Hart T, Huber MB, et al. *The Osteogenesis Imperfecta Registry: An International Resource for Research*. In: *The 12th International Conference on Osteogenesis Imperfecta*. Abstract book. 2014.
4. www.rarediseasesnetwork.org [Internet]. Registry [cited 2016 Jan 14]. Available from: <http://www.rarediseasesnetwork.org/cms/bbd/GetInvolved/ContactRegistry>.
5. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet.* 1986;23:328–332. doi: 10.1136/jmg.23.4.328.
6. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet.* 1989;35:88–92. doi: 10.1111/j.1399-0004.1989.tb02912.x.
7. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16:101–116.
8. Andersen PE Jr, Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. *Clin Genet.* 1989;36(4):250–255.
9. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep.* 2007;5(3):91–97.
10. Kuurila K, Kaitila I, Johansson R, Grenman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(10):939–946.
11. Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(6):1243–1257. doi: 10.1016/j.pcl.2014.08.010.
12. Biggin A, Munns CF. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(3):279–288. doi: 10.1007/s11914-014-0225-0.

Девочка с лихорадкой и желтухой

Пациентка М., 8 лет, обратилась к педиатру на 8-е сут болезни с жалобами на желтушность склер и кожных покровов, слабость, снижение аппетита.

Из анамнеза: в дебюте болезни — повышение температуры тела до 39,5°C без катаральных явлений. На 5-е сут лихорадка купировалась, С 6-х сут болезни появилась желтушность кожных покровов, склер, ахоличный стул. Ребенок не привит.

При осмотре на 8-е сут болезни: состояние удовлетворительное, не лихорадит, признаков интоксикации нет. Кожные покровы бледные, с желтушным оттенком, слизистые оболочки иктеричные. Язык обложен белым налетом. Пальпаторно — увеличение печени и селезенки. По остальным органам и системам без особенностей. В клиническом анализе крови: лейкоциты 8,12 тыс./мкл (норма 5,6–11,5 тыс./мкл), нейтрофилы 1,02 тыс./мкл (норма 1,8–8 тыс./мкл), лимфоциты 5,88 тыс./мкл (норма 1,5–6,5 тыс./мкл), тромбоциты 236 тыс./мкл (норма 150–440 тыс./мкл), СОЭ 22 мм/ч (норма 2–20 мм/ч). Концентрация С-реактивного белка 3,98 мг/л (норма до 5 мг/л). В биохимическом анализе крови: повышение активности трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы (табл.). Антитела к вирусам гепатита А, В и С отрицательные. По данным ультразвукового исследования брюшной полости: гепатоспленомегалия, признаки диффузного паренхиматозного процесса и периваскулярной реакции в печени, вторичные изменения поджелудочной железы.

При осмотре на 11-е сут болезни: не лихорадит, появились обильные белые наложения на небных миндалинах, увеличение шейных лимфатических узлов, затруднение носового дыхания. Желтуха уменьшилась, кал окрасился. Динамика биохимических показателей представлена в табл.

49

Таблица. Динамика биохимических показателей крови у пациентки М.

Биохимический анализ крови	Единицы измерения	Должные значения	Результат по дням болезни				
			8	11	14	21	27
Аланинаминотрансфераза	Ед/л	< 40	631	505	1 074	711	265
Аспартатаминотрансфераза	Ед/л	< 42	487	281	1 053	347	105
Билирубин общий	мкмоль/л	3,7–20,5	26,7	18,1	15,5	16,2	18,1
Билирубин прямой	мкмоль/л	< 5,1	13,9	7,4	5,3	3,1	3
Гамма-глутамилтрансфераза	Ед/л	5–35	136	142	104	74	54
Лактатдегидрогеназа	Ед/л	91–225	588	486	722	378	221
Щелочная фосфатаза	Ед/л	60–400	564	381	547	415	328

Ваш вероятный диагноз?

1. Вирусный гепатит А
2. Вирусный гепатит В
3. Инфекционный мононуклеоз
4. Аутоиммунный гепатит

Правильный ответ: 3. Инфекционный мононуклеоз.

Для гепатита А характерны острое начало заболевания, лихорадка, слабость, снижение аппетита, диспептические явления. В дальнейшем присоединяется желтуха, а самочувствие пациента улучшается. Источник заражения — человек. Вирус передается преимущественно контактно-бытовым путем, посредством загрязненных фекалиями рук, а также с пищевыми продуктами и питьевой водой. Для подтверждения диагноза гепатита А необходимо серологическое исследование крови на наличие специфических антител класса М (анти-HAV IgM). Выработка антител начинается до манифестации болезни, их концентрация увеличивается в острой фазе. Через 3–6 нед болезни данный класс антител в крови не обнаруживается. В крови у нашей пациентки анти-HAV IgM обнаружены не были.

Особенностями течения вирусного гепатита В являются более постепенное развитие болезни, как правило, отсутствие лихорадки (возможен субфебрилитет), длительный инкубационный период, с развитием желтухи общее состояние ребенка без улучшения (или даже с ухудшением). Инфицирование происходит при попадании крови больного в организм ребенка через поврежденную кожу и слизистые оболочки: например, через медицинские инструменты во время операций, при гемотрансфузиях, инъекциях, стоматологических манипуляциях за 3–6 мес до дебюта болезни. Возможность такого инфицирования родители девочки отрицали. Определяющим критерием в постановке диагноза гепатита В служит выявление в крови антител к поверхностному антигену HBsAg. Синтез антител начинается вскоре после инфицирования с исчезновением их из циркуляции в крови через 1 мес после появления желтухи. Идентификация HBsAg в более поздние сроки указывает на затяжное или хроническое течение болезни. У данной пациентки в крови не были обнаружены антитела к поверхностному антигену.

Аутоиммунный гепатит — это хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся прогрессирующим поражением печени. Примерно в 1/3 случаев дебют болезни характеризуется острым гепатитом с лихорадкой, общей слабостью, гепатоспленомегалией, желтухой, синдромом цитолиза и холестаза, поэтому клиницисты должны учитывать диагноз аутоиммунного гепатита у любого пациента с острым гепатитом или острой печеночной недостаточностью. В обследование таких больных необходимо включать определение специфических аутоантител к аутоиммунным гепатитам 1-го и 2-го типа. У нашей пациентки аутоантитела идентифицированы не были.

В день обращения пациентки ведущими симптомами болезни были развившиеся на фоне фебрильной лихорадки синдромы цитолиза и холестаза, гепатоспленомегалия, в связи с чем в первую очередь было исключено течение вирусных и аутоиммунных гепатитов. Назначена патогенетическая терапия препаратом урсодезоксихолиевой кислоты. На 11-е сут болезни появились типичные симптомы инфекционного мононуклеоза: наложения на небных миндалинах, лимфаденопатия, затруднение носового дыхания. Диагноз был подтвержден обнаружением антител класса М к капсидному белку вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ): Anti-VCA IgM > 160 Ед/мл. Как правило, характерная клиническая картина болезни разворачивается к концу 1-й нед болезни. В данном клиническом случае диагноз инфекционного мононуклеоза был поставлен отсроченно, лишь на 2-й нед болезни, поскольку при первом обращении ввиду отсутствия лимфаденопатии не была рассмотрена возможность ВЭБ-этиологии гепатита.

Инфицирование ВЭБ происходит в раннем детстве. Те, кто не заразился в детстве, инфицируются в подростковом периоде. Далее в течение жизни вирус постоянно выделяется в слюну. Около 90% людей являются носителями вируса как пожизненной латентной инфекции В лимфоцитов (в пуле длительно живущих В клеток памяти). Первичный контакт с вирусом может протекать бессимптомно, с незначительными признаками острой респираторной вирусной инфекции, но в большинстве случаев (50–75%) — в виде инфекционного мононуклеоза. Инфекция является антропонозной, источником болезни могут служить как больные бессимптомными, так и типичными формами болезни. Инфицирование происходит воздушно-капельным путем, в основном через слюну. Имеет место гемотрансфузионный и половой путь передачи.

Первичное инфицирование и размножение вируса происходит в лимфоидных образованиях ротоглотки, откуда вирионы гематогенным путем проникают в другие органы с лимфотетивулярной тканью, включая периферические лимфатические узлы, печень, селезенку. Под влиянием вируса В лимфоциты пролиферируют и превращаются в крупные атипичные лимфоциты (мононуклеары). У инфицированных лиц вирус сохраняется в эпителии ротоглотки пожизненно, поэтому выделение вируса в культуре клеток из слюны и крови методом полимеразной цепной реакции не имеет диагностической ценности.

К ведущим признакам инфекционного мононуклеоза относят лихорадку, увеличение лимфатических лимфоузлов, особенно шейных, поражение ротоглотки (увеличение и наложения на небных миндалинах), носоглотки (затрудненное носовое дыхание за счет гипертрофии аденоидов), гепатоспленомегалию. Заболевание может начинаться остро, с лихорадки и полного симптомокомплекса к концу 1-й нед болезни, или постепенно, когда в течение 2–5 сут отмечается субфебрилитет, общее недомогание, небольшие катаральные явления. Помимо ведущих симптомов могут иметь место экзантема, энантема, периорбитальный отек. Гепатоспленомегалию наблюдают очень часто. Печень и селезенка начинают увеличиваться с первых дней болезни, максимальных размеров они достигают к 10-м сут. Иногда в разгар болезни появляется желтушность кожи и склер. Лабораторные исследования позволяют диагностировать лейко- и лимфоцитоз, атипичные мононуклеары (> 10%), нейтро- и тромбоцитопению, повышение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемия (40%). Серологическая диагностика основана на обнаружении гетерофильных антител или IgM к капсидному белку ВЭБ, которые обнаруживают в острой фазе заболевания и в течение 1–2 мес после его разрешения. С первых дней болезни в крови начинают вырабатываться антитела IgG, которые сохраняются на всю жизнь, в связи с чем определение анти-IgG к ВЭБ у детей не имеет смысла (до возраста 1 мес — материнские антитела, далее — свидетельство об инфицированности).

Инфекционный мононуклеоз в большинстве случаев проходит самостоятельно. Иногда он может иметь тяжелое течение с поражением печени и почек. Осложнения очень редки. К ним относятся поражение черепно-мозговых нервов, гемолитическая анемия, разрыв селезенки, обструкция верхних дыхательных путей, миокардит, нефрит, пневмония. Случаи смерти также крайне редки (поражение центральной нервной системы, разрыв селезенки, суперинфекция).

Специфического лечения инфекционного мононуклеоза не существует. Назначают симптоматическое лечение. Тем не менее в тяжелых случаях с длительной фебрильной лихорадкой при появлении обструктивного апноэ во сне некоторые эксперты рекомендуют короткий курс глюкокортикоидов (преднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сут до 3–7 сут). У нашей пациентки положительная динамика была достигнута на фоне лечения гепатопротекторным препаратом (урсодезоксихолиевая кислота).

3. А. Алачева

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bennett NJ. Pediatric Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Infection. 2015 [cited 2016 Jan 12]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/963894-overview>.
2. Педиатрия: национальное руководство. В 2-х т. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. Т. 2. — С. 570–582. [Pediatrics: national leadership. In 2 v. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. pp. 570–582. (In Russ).]
3. Учайкин ВФ, Нисевич НИ, Шамшева ОВ. Инфекционные болезни у детей: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. — С. 232–240, 257–292. [Uchaikin VF, Nisevich NI, Shamsheva OV. Infectious diseases in children: a textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. pp 232–240, 257–292. (In Russ).]
4. David CW. Autoimmune Hepatitis. 2015 [cited 2016 Jan 12]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/172356-overview>.

Е.Ю. Дьяконова¹, И.В. Поддубный¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, М.Д. Бакрадзе¹, А.А. Гусев¹, А.С. Бекин¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Острая кишечная инфекция как маска острого аппендицита у детей

Контактная информация:

Дьяконова Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-14-55, e-mail: rytella@mail.ru

Статья поступила: 18.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Проблема дифференциальной диагностики острого аппендицита и острых кишечных инфекций в современной медицине остается актуальной проблемой в клинической практике врача-хирурга и педиатра. Недиагностированный вовремя аппендицит приводит к развитию осложненных форм воспаления червеобразного отростка, что пролонгирует оперативное вмешательство и сроки антибактериальной терапии, увеличивая длительность пребывания ребенка в стационаре. В статье представлено клиническое наблюдение трех детей, находившихся на лечении по поводу перфоративного аппендицита, разлитого гнойного перитонита. Описанные случаи демонстрируют необходимость мультидисциплинарного подхода и комплексной диагностики пациентов с такими жалобами, как боль в животе, лихорадка и диарея.

Ключевые слова: острый аппендицит, перитонит, кишечная инфекция, лапароскопия.

(Для цитирования: Дьяконова Е. Ю., Поддубный И. В., Намазова-Баранова Л. С., Бакрадзе М. Д., Гусев А. А., Бекин А. С. Острая кишечная инфекция как маска острого аппендицита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (1): 51–53. doi: 10.15690/pf.v13i1.1515)

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большое число работ, посвященных острому аппендициту и его осложнениям у детей, часто не своевременно диагностируемой острой хирургической патологии остается высокой.

Острый аппендицит продолжает скрываться под маской острых кишечных инфекций [1]. Схожесть клинических симптомов при воспалении червеобразного отростка и инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта значительно затрудняет диагностику и своевременную постановку диагноза [2].

Запоздалая диагностика хирургических осложнений у детей может иметь непоправимые последствия в свя-

зи с развитием запущенных форм перитонита, которые проявляются эндотоксиновым шоком и синдромом полиорганной недостаточности [3].

Аппендикулярный перитонит развивается на фоне деструктивных форм аппендицита и является следствием распространения воспаления на брюшину. Частота развития перитонита при остром аппендиците, по литературным данным, составляет до 4–8% [4].

Перфорация червеобразного отростка может произойти через 6 ч от манифестации первых симптомов, но чаще всего она возникает через 12–24 ч от начала первых клинических проявлений острого аппендицита.

Y.Y. Dyakonova¹, I.V. Poddubniy¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, M.D. Bakradze¹, A.A. Gusev¹, A.S. Bekin¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Acute Intestinal Infection as a Disguise of Acute Appendicitis in Children

The issue of differential diagnosis of acute appendicitis and acute intestinal infections in contemporary medicine remains relevant for clinical practice of surgeons and pediatricians. Late diagnosis of appendicitis results in development of complicated forms of vermiform appendix inflammation. This prolongs operative intervention, duration of antibacterial therapy and duration of a child's inpatient stay. The article presents clinical observation of three children treated for perforated appendix and generalized purulent peritonitis. The described cases demonstrate the need in multidisciplinary approach and complex diagnosis of patients with such complaints as abdominal pain, fever and diarrhea.

Key words: acute appendicitis, peritonitis, intestinal infection, laparoscopy.

(For citation: Dyakonova Y.Y., Poddubniy I.V., Namazova-Baranova L.S., Bakradze M.D., Gusev A.A., Bekin A.S. Acute Intestinal Infection as a Disguise of Acute Appendicitis in Children *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 51–53. doi: 10.15690/pf.v13i1.1515)

Скорость развития деструктивного процесса в червеобразном отростке, атипичность клинических проявлений и трудности диагностики данного заболевания у детей объясняют тот факт, что аппендикулярный перитонит остается наиболее острой проблемой неотложной абдоминальной хирургии [3, 5].

ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

Нами проведен ретроспективный анализ трех случаев аппендикулярного перитонита. На лечении в Научном центре здоровья детей (Москва) в 2015 г. находились 2 мальчика в возрасте 3 и 6 лет и 1 девочка в возрасте 6 лет. Все дети первично обращались или были направлены в педиатрические отделения НЦЗД с жалобами на боль в животе, лихорадку, диарею. Длительность заболевания составляла более 3 сут от начала первых симптомов. В анамнезе имелись эпизоды неоднократного обращения в службу скорой медицинской помощи с болью в животе. Всем детям при осмотре врачом скорой медицинской помощи диагноз острой хирургической патологии был исключен. В связи с этим с клинической картиной «острой кишечной инфекции» пациенты обращались к педиатру. После проведения стандартных клиничко-лабораторных обследований, в которых были зарегистрированы лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, высокие цифры маркеров воспаления, с целью дифференциальной диагностики детей осматривал хирург. При осмотре состояние детей тяжелое, обращала на себя внимание боль по всем отделам живота, положительные перитонеальные симптомы.

Всем пациентам на диагностическом этапе проводилось трансабдоминальное ультразвуковое сканирование. У обоих мальчиков выявлены УЗ-признаки деформации желчного пузыря, реактивные изменения печени и поджелудочной железы, УЗ-признаки энтероколита, мезаденита. У девочки визуализированы петли тонкой кишки, которые были частично спазмированы, частично заполнены жидкостным содержимым, перистальтика умеренно выраженная, свободная жидкость в малом тазу не определялась, купол слепой кишки вздут.

Во всех случаях врачи ультразвуковой диагностики отмечали повышенное газонаполнение кишечника, что затрудняло верификацию червеобразного отростка.

В связи с невозможностью исключения острой хирургической патологии всем детям выполнена диагностическая лапароскопия.

При ревизии брюшной полости особенно обращало на себя внимание атипичное расположение червеобразного отростка: у 2 детей (шестилетнего мальчика и девочки) — ретроцекально, в подпеченочном про-

странстве, у трехлетнего мальчика — в полости малого таза (рис. 1).

Во всех случаях установлены осложненные формы аппендицита. Обнаружено много гнойного выпота, расположенного во всех этажах брюшной полости с характерными изменениями на париетальной брюшине и внутренних органах (наложения фибрина, отек, петехиальные изменения) (рис. 2).

Всем детям удалось полностью выделить и удалить червеобразный отросток, провести санацию брюшной полости. Двум детям (мальчику 6 лет и девочке) установлены дренажи в подпеченочное пространство и полость малого таза, 1 ребенку, мальчику 3 лет, — только в полость малого таза.

Оперативное пособие проводилось на фоне эпидуральной анестезии, которая в раннем послеоперационном периоде дала возможность избежать пареза кишечника и минимизировать болевой синдром.

Дети получили стандартный курс антибиотикотерапии и пробиотиков, учитывая проявления кишечного синдрома в предоперационном периоде. Нормализация стула у всех детей была достигнута к 5-м послеоперационным суткам.

В копрограммах были обнаружены лишь нарушения нормального состава бифидо- и лактобактерий; патологических микроорганизмов, которые служат причиной кишечных расстройств, выявлено не было.

Пребывание детей в стационаре в среднем составило 14 ± 2 сут, выписаны в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В педиатрической практике кишечные инфекции продолжают занимать ведущие позиции среди острых инфекционных заболеваний у детей [2]. Интересен тот факт, что большое число педиатрических заболеваний протекает под маской острых диарейных инфекций [6]. Перед практикующими врачами стоит сложная проблема дифференциальной диагностики острых кишечных инфекций и острой хирургической патологии, в особенности острого аппендицита и его осложненных форм. К сожалению, мы не встретили в литературе данных, посвященных поздней диагностике острого аппендицита у детей в инфекционных стационарах.

При проведении дифференциальной диагностики острого аппендицита и острых диарейных инфекций особое внимание уделяют первым признакам проявления заболевания. Острые кишечные инфекции заявляют о себе диспептическими расстройствами, и только потом или одновременно с ними пациенты начинают ощущать боль в животе. Такие признаки токсикоза, как рвота и кишечная дисфункция, быстро нарастают. После рвоты

Рис. 1. Ретроцекальное расположение червеобразного отростка

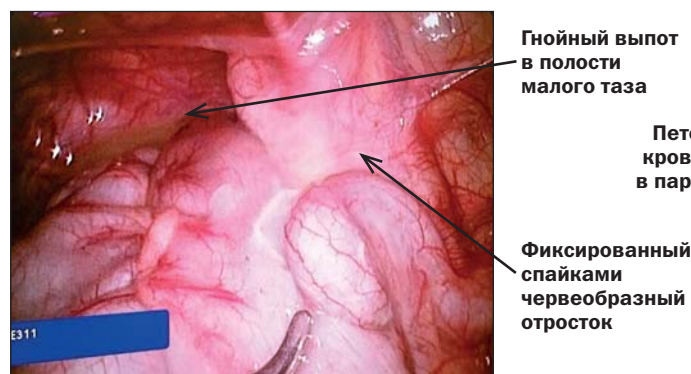
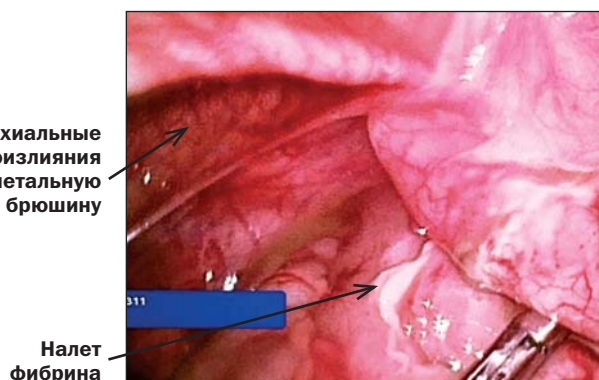


Рис. 2. Осложненная форма воспаления червеобразного отростка



дети отмечают облегчение, что при остром аппендиците встречается крайне редко. На фоне тяжелой интоксикации клинические признаки при осмотре живота незначительные. При пальпации живот остается мягким, с непостоянным активным мышечным напряжением передней брюшной стенки, которое проходит при пальпации на вдохе. Локализацию болезненности отмечают в эпигастальной или параумбиликальной области. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Атипичные проявления клинической картины аппендицита зачастую связаны с атипичным (тазовым) анатомическим расположением отростка, ранним назначением антибиотиков, жаропонижающих (нестероидные противовоспалительные препараты), прокинетики, которые «смазывают» клиническую картину, и только развитие перитонита, когда на первое место выходят перитонеальные симптомы, и боль в животе не купируется, заставляет повторно обратиться к хирургу.

В современной медицине проводят многочисленные исследования по улучшению качества диагностики острого аппендицита, особенно на ранних стадиях его развития [7, 8]. Большая их часть направлена на изучение диагностических возможностей дополнительных методов исследования (компьютерная томография, ультразвуковое исследование, электромиография). Использование этих методов, бесспорно, повышает качество диагностики острого аппендицита, но не решает проблемы в целом, поэтому «золотым стандартом» в решении вопроса остается лапароскопия [4, 9].

Причинами ошибок при диагностике острого аппендицита, как и в наших клинических примерах, являются отсутствие патогномичного признака острого аппендицита и наличие клинических признаков и симптомов, характерных как для острой диарейной инфекции, так и для острой хирургической патологии брюшной полости.

Причиной постановки неправильного диагноза во всех случаях была нетипично локализованная боль в животе. Однако, если при острых кишечных инфекциях ошибки в диагностике приводят к неправильному лечению и напрасному хирургическому вмешательству, то при несвоевременном распознавании острого аппендицита происходит развитие его осложненных форм, возникает угроза эндотоксического шока, полиорганной недостаточности. Все это значительно утяжеляет послеоперацион-

ный период, требует больших затрат на реабилитацию и в запущенных ситуациях может привести к летальному исходу.

Важно помнить, особенно начинающим врачам, как педиатрам, так и хирургам, что при сомнительном диагнозе либо при подозрении на острый аппендицит ребенок подлежит круглосуточному наблюдению в условиях стационара в хирургическом отделении. При отсутствии эффекта от консервативной терапии, направленной на лечение кишечной инфекции, необходимо подключить инструментальные и лабораторные методы исследования в динамике и расширить показания к диагностической лапароскопии. Это позволит избежать диагностических ошибок и осложненных форм аппендицита у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детей с подозрением на кишечную инфекцию и клинической картиной абдоминального болевого синдрома необходимо госпитализировать в стационар для совместного наблюдения педиатром и хирургом с динамическим лабораторным контролем маркеров воспаления.

В сомнительных случаях следует более широко выставлять показания для проведения диагностической лапароскопии, тем самым избегая развития осложненных форм аппендицита, перитонита.

Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с абдоминальным болевым синдромом позволяет своевременно заподозрить и исключить острое хирургическое заболевание.

Наличие в клинике высокотехнологического оборудования позволяет выполнить своевременную диагностическую и лечебную лапароскопию, что дает возможность вовремя верифицировать диагноз. Именно поэтому в каждой клинике необходимо иметь специалистов, владеющих навыками проведения лапароскопических операций, что позволит избежать врачебных ошибок и улучшить качество жизни детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горелов АВ, Усенко ДВ. Ротавирусная инфекция у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(6):72–78. [Gorelov AV, Usenko DV. Rotavirus infection in children. *Current Pediatrics*. 2008;7(6):72–78. (In Russ).]
2. Куличенко ТВ, Бакрадзе МД, Патрушева ЮС. Острая инфекционная диарея у детей // *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(3):97–103. [Kulichenko TV, Bakradze MD, Patrusheva JS. Acute infectious diarrhea in children. *Pediatric Pharmacology*. 2009;6(3):97–103. (In Russ).]
3. Карасёва ОВ, Рошаль ЛМ, Брянцев АВ, и др. Лечение аппендикулярного перитонита у детей // *Детская хирургия*. 2007;3:23–27. [Karaseva OV, Roshal LM, Bryantsev AV, et al. Treatment of appendicular peritonitis in children. *Pediatric Surgery*. 2007;3:23–27. (In Russ).]
4. Дронов АФ, Поддубный ИВ, Дедов КА, и др. Видеолaparоскопические операции в неотложной детской хирургии // *Детская хирургия*. 2000;4:15–17. [Dronov AF, Poddubny IV, Dedov KA, et al. Videolaparoscopic operations in the Emergency Children's Surgery. *Pediatric Surgery*. 2000;4:15–17. (In Russ).]
5. Коровин СА, Соколов ЮЮ. Лапароскопия при лечении детей с острым аппендицитом и перитонитом // *Русский медицинский журнал*. 2011;22:20–22. [Korovin SA, Sokolov YY. Laparoscopy in the treatment of children with acute appendicitis and peritonitis. *Russian Medical Journal*. 2011;22:20–22. (In Russ).]

6. Гумеров АА, Миронов ПИ, Викторова ТВ, Викторова ТВ. Метаболические и иммунологические изменения при аппендикулярном перитоните у детей, осложненном полиорганной недостаточностью // *Вестник хирургии*. 1997;5:61–64. [Gumerov AA, Mironov PI, Viktorov VV, Viktorova TV. Metabolic and immunological changes in appendicular peritonitis, complicated with multiple organ failure in children. *Surgery Newsteller*. 1997;5:61–64. (In Russ).]
7. Крйгер ДГ, Федоров АВ, Воскресенский ПК, Дронов АФ. *Острый аппендицит*. — М.: Медицина. 2007. — С. 92–93. [Krieger DG, Fedorov AV, Voskresenskii PK, Dronov AF. *Acute appendicitis*. Moscow: Medicine; 2007. pp 92–93. (In Russ).]
8. Фёдоров ВД, Гостищев ВК, Ермолов АС, Богницкая ТН. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных // *Хирургия*. 2000;4:58–62. [Fedorov VD, Gostishev VK, Ermolov AS, Bognitskaya TN. Modern views on the classification of peritonitis and the systems of assessment the patients' conditions. *Surgery*. 2000;4:58–62. (In Russ).]
9. Щитинин ВЕ, Коровин СА, Дворовенко ЕВ. Хирургическая тактика при аппендикулярном перитоните у детей // *Детская хирургия*. 2000;4:13–15. [Schitinin VE, Korovin SA, Dvorovenko EV. Surgical tactics in appendicular peritonitis in children. *Pediatric Surgery*. 2000;4:13–15. (In Russ).]

Т.В. Павхун, И.К. Шишкина, И.В. Пищулина, М.Х. Юсупова, Л.В. Горшкова

Ульяновская областная детская клиническая больница им. общественного и политического деятеля Ю.Ф. Горячева, Ульяновск, Российская Федерация

Эффективность применения ингибитора ФНО α адалимумаба у пациентки с хроническим увеитом в дебюте ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Павхун Татьяна Викторовна, заведующая кардиологическим отделением Ульяновской ОДКБ им. политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева

Адрес: 432011, Ульяновск, ул. Радищева, д. 42, тел.: +7 (8422) 44-08-59, e-mail: pawhun@uandex.ru

Статья поступила: 20.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

В статье представлен клинический случай успешного применения моноклональных антител к ФНО α — адалимумаба — в качестве препарата выбора для лечения непрерывно рецидивирующего хронического двустороннего увеита, осложненного катарактой, возникшего в дебюте ювенильного идиопатического артрита задолго до суставного синдрома в отсутствие гуморальной активности у ребенка, заболевшего в возрасте 12 лет. Терапия адалимумабом индуцировала ремиссию увеита по истечении 12 нед от ее инициализации.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, увеит, лечение, адалимумаб.

(Для цитирования: Павхун Т.В., Шишкина И.К., Пищулина И.В., Юсупова М.Х., Горшкова Л.В. Эффективность применения ингибитора ФНО α адалимумаба у пациентки с хроническим увеитом в дебюте ювенильного идиопатического артрита. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (1): 54–58. doi: 10.15690/pf.v13i1.1516)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — системное хроническое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет.

ЮИА характеризуется преимущественным деструктивным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [1].

В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего развития ЮИА лежат взаимосвязанные иммуннопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые выражаются определенной клинической

картиной, снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией пациентов [2].

ЮИА — одна из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических болезней у детей. Заболеваемость ЮИА составляет от 16 до 20 на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах равна 0,05–0,6%. Распространенность ЮИА у детей в возрасте до 18 лет на территории Российской Федерации составляет 62,3 на 100 тыс. детей, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 тыс. Весьма неблагоприятная ситуация по ЮИА наблюдается среди подростков: распространенность составляет

T.V. Pavkhun, I.K. Shishkina, I.V. Pishchulina, M.K. Yusupova, L.V. Gorshkova

Y.F. Goryachev Ulyanovsk Regional Pediatric Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russian Federation

Efficacy of Use of TNF α Inhibitor Adalimumab in a Female Patient with Chronic Uveitis in the Onset of Juvenile Idiopathic Arthritis

The article presents a clinical case of successful use of adalimumab (monoclonal antibodies to TNF α) as a drug of choice for treating continuously recurrent chronic bilateral uveitis complicated with a cataract that developed in the onset of juvenile idiopathic arthritis long before articular syndrome in the absence of humoral activity in a child who developed the disease at the age of 12 years. Adalimumab therapy launch induced uveitis remission 12 weeks after initiation.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, uveitis, treatment, adalimumab.

(For citation: Pavkhun T.V., Shishkina I.K., Pishchulina I.V., Yusupova M.K., Gorshkova L.V. Efficacy of Use of TNF α Inhibitor Adalimumab in a Female Patient with Chronic Uveitis in the Onset of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 54–58. doi: 10.15690/pf.v13i1.1516)

116,4 на 100 тыс. (для сравнения — у детей до 14 лет она равна 45,8 на 100 тыс.), а первичная заболеваемость — 28,3 на 100 тыс. (для сравнения — у детей до 14 лет она равна 12,6 на 100 тыс.) [3].

Предшествовать появлению суставного синдрома при ювенильном артрите в некоторых случаях может развитие патологии глаз, в т. ч. увеит [3], который развивается у 12–24% детей с ЮИА [4].

Наиболее часто поражение глаз встречается у девочек с олигоартикулярным ЮИА. Увеит, самое тяжелое экстраартикулярное проявление ЮИА, которое может носить как острое, так и подострое хроническое течение. Наиболее частой формой острого увеита является иридоциклит с яркими клиническими признаками — инъекцией склеры и конъюнктивы, светобоязнью, слезотечением и болью в глазном яблоке. Однако, достаточно часто увеит при ЮИА имеет вялотекущее хроническое течение, и пациенты обращаются к офтальмологу уже при снижении остроты зрения. При офтальмоскопии обнаруживают дистрофию роговицы, ангиогенез в радужке, сформированные спайки, приводящие к деформации зрачка и уменьшению его реакции на свет. Развивается помутнение хрусталика — катаракта.

Актуальность своевременной патогенетической терапии увеита, ассоциированного с ЮИА, состоит в том, что без адекватного лечения острота зрения в конечном итоге снижается вплоть до полной слепоты с возможным развитием глаукомы.

Снижение остроты зрения вследствие развития осложнений увеита, приводящее к инвалидизации детей, может достигать 12% [5], поэтому лечение воспаления при ЮИА должно быть достаточно агрессивным и начинаться сразу после установления диагноза. Зачастую локальная терапия, осуществляемая офтальмологами, обладает недостаточной эффективностью, в связи с чем пациентам требуется назначение иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка К., 2002 г.р., впервые обратилась в областную детскую клиническую больницу (Ульяновск) 30.06.2014 г. для верификации диагноза и лечения.

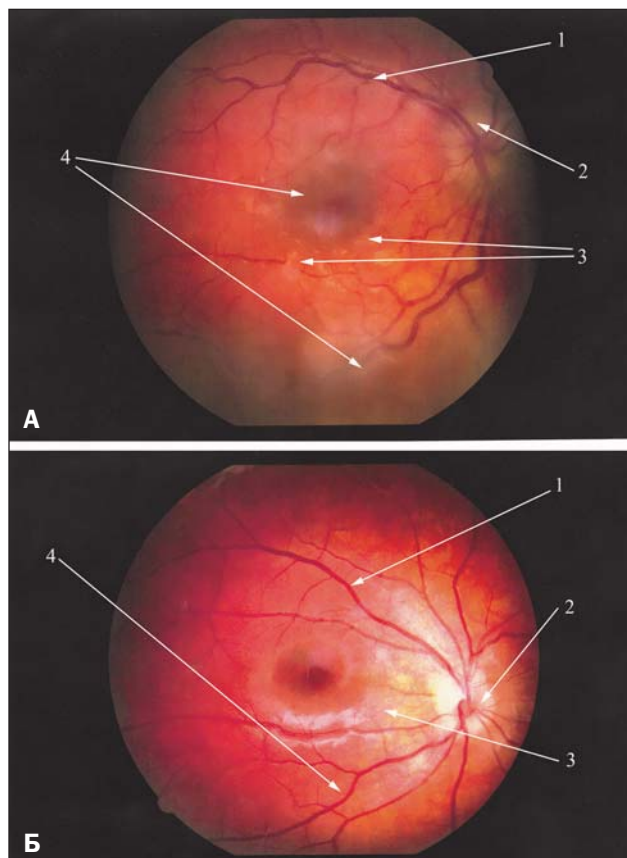
Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне гестоза I и II триместра, угрозы прерывания в I триместре; 2-х срочных родов. Масса тела при рождении составила 3400 г, рост 52 см. Неонатальный период протекал без осложнений. Девочка в физическом и психическом развитии от сверстников не отставала. Привита согласно календарю профилактических прививок.

Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции (нечасто), ветряная оспа; в 2011 г. оперирована по поводу аденоидов 3-й ст. Аллергологический анамнез неотягощен. Гемотрансфузии не проводились. Наследственность не отягощена. Туберкулез среди окружения отрицает.

Анамнез заболевания: пациентка больна с 2012 г., когда впервые появились признаки поражения глаз — покраснение, снижение зрения (кратковременно). Стационарно не обследована, на приеме у офтальмолога в ОДКБ не была. Осмотрена специалистом по месту жительства в районной больнице, проведено симптоматическое лечение с кратковременным эффектом. В конце апреля 2014 г. без явной причины у девочки появились высыпания на коже лица и рук без лихорадки, которые врачом по месту жительства были расценены как аллер-

гическая сыпь. Пациентке был назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение 5 сут. На фоне лечения проявления дерматита купировались. В начале мая 2014 г. появилось покраснение слизистой оболочки конъюнктивы, инъекция склеры, боль в правом глазу, снижение остроты зрения правого глаза. С 07.05.14 по 16.05.14 г. обследована в Республиканской офтальмологической клинике г. Саранска (Республика Мордовия). Проведено КТ головного мозга — патологии не выявлено. Обследована на хламидии, токсоплазмы, гельминты, вирус простого герпеса — результат (IgM) отрицательный. Диагностирован очень высокий (189,8 МЕ/мл; положительным считается результат при концентрации более 15 МЕ/мл) титр IgG к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса (22,7 Ед; положительным считается результат при концентрации более 1,1 Ед). По данным ультразвукового исследования диагностированы помутнения в стекловидном теле обоих глаз, больше справа; поля зрения — в пределах нормы. Были назначены инстилляции дексаметазона, левоблоксацина, циклопентолата, диклофенака; парентеральная антибактериальная терапия; электрофорез с кальцием. Пациентка выписана с диагнозом «Иридоциклит правого глаза, застойный диск зрительного нерва с двух сторон (больше справа)» (рис. 1). Учитывая наличие застойных

Рис. 1. Картина глазного дна в дебюте заболевания пациентки К., возраст 12 лет, с ЮИА-ассоциированным увеитом



Примечание. А — правый глаз: 1 — расширение и извитость вен; 2 — перипапиллярный отек сетчатки, папиллит, проминенция диска зрительного нерва; 3 — отек сетчатки, мягкие экссудаты; 4 — помутнение в стекловидном теле. Б — левый глаз: 1 — расширение и извитость вен; 2 — менее выражены перипапиллярный отек сетчатки, проминенция диска зрительного нерва, контуры прослеживаются; 3 — менее выраженный отек сетчатки; 4 — невыраженное помутнение в стекловидном теле.

явлений на глазном дне, была осмотрена неврологом ОДКБ (Ульяновск): данных за неврологическую патологию не выявлено. Офтальмологом установлен диагноз: «Иридоциклит правого глаза в стадии ремиссии; застойный диск зрительного нерва 2-й ст. справа, 1-й ст. слева, в стадии регресса». С целью исключения увеита, ассоциированного с ЮИА, девочка была госпитализирована в кардиоревматологическое отделение ОДКБ.

Состояние ребенка при поступлении расценено как удовлетворительное. Кожный покров чистый, бледно-розового цвета. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Островоспалительных изменений в суставах не обнаружено, активные и пассивные движения в суставах в полном объеме.

В отделении проведено полное обследование.

Проконсультирована окулистом. Острота зрения: правый глаз — 0,7, левый глаз — 0,9–1,0.

Правый глаз: 3 спайки на 5, 18, 11 ч. Объективно: оба глаза спокойные, подвижность в полном объеме, положение глазных яблок правильное, передняя камера средней глубины, радужка структурна, оптические среды прозрачные. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розового цвета, границы ступеваны, вены расширены, отношение артерий к венам 2:3, макулярные рефлекс четкие, периферия без патологии. Правый глаз: диск зрительных нервов проминирует в стекловидное тело, левый глаз: границы незначительно ступеваны.

Пациентка проконсультирована фтизиатром: контакт с больными туберкулезом родители отрицают. Состоит на учете с тубинфицированием с 12.04.13 г., реакция Манту от 01.07.14 г.: +2 мм. Диаскинтест от 01.07.14 г. отрицательный.

Осмотрена тубостеологом: данных за туберкулез костей нет.

Осмотрена фтизиоофтальмологом: констатирована ремиссия увеита правого глаза.

По результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки патологии не обнаружено.

Согласно данным рентгенографии шейного отдела позвоночника с функциональными пробами, выявлена нестабильность шейного отдела позвоночника на уровне C_{II}–C_{III}, C_{IV}–C_V, C_V–C_{VI}.

По данным рентгенографии кистей: околосуставной остеопороз.

Лабораторные показатели активности находились в пределах нормы (гемоглобин 145 г/л при норме 120–160, число лейкоцитов $6,6 \times 10^9$ /л при норме 4,0–9,0, тромбоцитов — 344×10^9 /л при норме 180–320, СОЭ 3 мм/ч при норме 5–15, сывороточный уровень С-реактивного белка 0,5 мг/л при норме 0–5,0; антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, антитела к ДНК отрицательные.

В августе–сентябре 2014 г. девочка обследована в Республиканской детской клинической больнице (Москва), где ей поставлен диагноз: «Увеит неуточненной этиологии. Visus OD = 0,8, OS = 0,9». Проведено противовоспалительное лечение — аппликации с адреналином и инстилляции дексаметазона.

В октябре, ноябре, декабре 2014 г. увеит непрерывно рецидивировал. Ребенок пролечен в офтальмологическом отделении ОДКБ. Эффект от терапии был кратковременным и связанным с применением местных глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов. По окончании курсового лечения вновь развивалось обострение увеита. В октябре 2014 г. у пациентки появилось стойкое снижение зрения на пра-

вый глаз. При поступлении в отделение острота зрения на правый глаз была равна 0,7, не корректировалась очковой коррекцией, острота зрения на левый глаз составляла 0,9–1, характер зрения — бинокулярный. Оба глаза были спокойные, подвижные в полном объеме, положение глазных яблок правильное, придаточный аппарат сохранен, роговица прозрачная, на эндотелии роговицы выявлялись единичные старые преципитаты, передняя камера средней глубины, радужка структурна, в цвете и рисунке не изменена, новообразованных сосудов не выявлено, зрачок слева круглый, диаметром 3,5 мм, реакция на свет живая, зрачок справа — задние синехии на 5, 7, 11 ч, отложение пигмента на передней капсуле хрусталика. В обоих глазах определялись плавающие помутнения в стекловидном теле.

Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розового цвета, контуры ступеваны, вены умеренно расширены, отношение артерий к венам 2:3,5, периферия без особенностей. Пальпаторно тонус в норме.

С октября 2015 г. у пациентки развивался суставной синдром. Появились боль и скованность в коленных и голеностопных суставах.

В связи с рецидивированием увеита ребенок направлен в МНИИ ГБ им. Гельмгольца (Москва), где был подтвержден увеит в стадии обострения, папиллит.

Девочка также была проконсультирована в НИИ ревматологии (Москва). Учитывая выраженные воспалительные изменения в пястно-фаланговых, коленных и голеностопных суставах с ограничением движений, поставлен диагноз: «Хронический ювенильный артрит, полиартикулярный вариант с поражением глаз, 2-й ст. активности, 2-й функциональный класс. Хронический увеит. Обострение». В качестве базисной терапии назначен метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед с дальнейшим решением вопроса об инициации терапии генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП).

В марте 2015 г. пациентка повторно обследована и пролечена в ОДКБ. Лабораторные показатели находились в пределах нормы. По данным магнитно-резонансной томографии правого коленного сустава выявлены зоны инфильтрации костного мозга в метафизах и медиальном мыщелке бедренной кости и в эпифизе большеберцовой кости, признаки синовита (рис. 2).

Девочка продолжала получать метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед.

Ребенок был вновь госпитализирован в НИИ ревматологии для обследования и коррекции терапии.

По результатам обследования установлено обострение суставного синдрома и увеита. Учитывая непрерывно-рецидивирующее течение увеита, резистентность к терапии метотрексатом, было принято решение о назначении человеческих моноклональных антител к ФНО α адалимумаба для подкожного введения в дозе 40 мг кратностью 1 раз/нед.

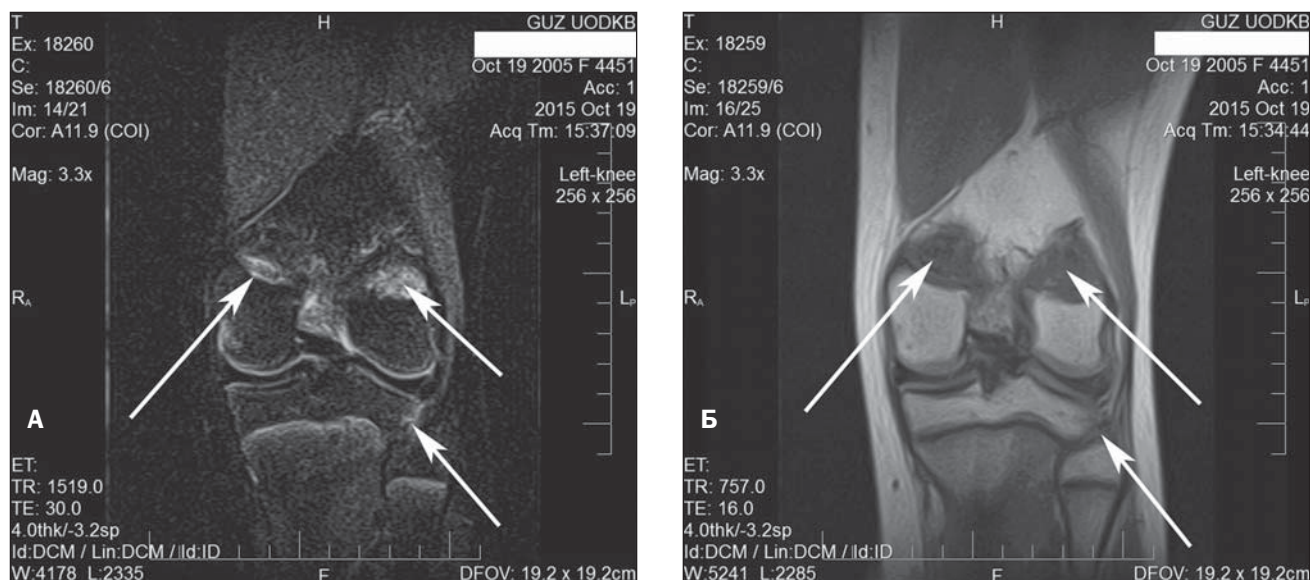
Адалимумаб пациентка начала получать в июле 2015 г.

На фоне лечения у девочки полностью купировался суставной синдром, а в сентябре 2015 г. была констатирована ремиссия увеита (табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Значительное число пациентов с ЮИА в период дебюта увеита уже получают иммунодепрессанты в связи с активностью суставного синдрома. Однако, в ряде случаев увеит может быть первичным и единственным проявлением ревматического процесса.

Рис. 2. Магнитно-резонансная томография правого коленного сустава пациентки К., возраст 12 лет, с ЮИА-ассоциированным увеитом



Примечание. А — корональная проекция в T_2 -последовательности с подавлением жира (STIR) в дистальном метафизе, медиальном мыщелке бедренной кости, латеральном отделе эпифиза большеберцовой кости — зонах инфильтрации костного мозга. Б — корональная проекция в T_2 -последовательности в дистальном метафизе, медиальном мыщелке бедренной кости, латеральном отделе эпифиза большеберцовой кости — зонах инфильтрации костного мозга. Инфильтрация и отек костного мозга отмечены стрелками.

Таблица. Динамика картины глазного дна у пациентки К. на фоне лечения

Показатели	До лечения		На фоне терапии адалимумабом	
	Октябрь 2014 г.		Сентябрь 2015 г.	
	Правый глаз	Левый глаз	Правый глаз	Левый глаз
Острота зрения	0,8	0,9	1,0	1,0
Положение глаз	Dev 0, положение правильное, движения сохранены в полном объеме	Правильное, движения сохранены в полном объеме	Dev 0, движения в полном объеме	Правильное, движения в полном объеме
Конъюнктивa	Не изменена, спокойная	Не изменена, спокойная	Не изменена, спокойная	Не изменена, спокойная
Роговица	С преципитатами и запотелостью эндотелия	С единичными преципитатами и запотелостью эндотелия (меньше чем в OD)	Единичные элементы эндотелиопатии	Единичные элементы эндотелиопатии
Передняя камера	Равномерная, средняя, влага прозрачная, с клетками 1,0+	Равномерная, средняя, влага прозрачная с единичными клетками 0,5+	Равномерная, средней глубины	Равномерная, средней глубины
Радужка, зрачок	Структурна, зрачок в центре, задние синехии на 4, 8, 11 ч	Структурна, зрачок в центре	Спокойная, задние синехии на 4, 8, 11 ч	Спокойная, зрачок округлый
Хрусталик	Прозрачен, иридо-капсулярные синехии	Прозрачен	Уплотнение задней капсулы	Уплотнение задней капсулы
Стекловидное тело	Со свежими клетками	Со свежими клетками	Мелкие клетки (небольшое число)	Мелкие клетки (небольшое число)
Глазное дно	Диск зрительного нерва бледно-розовый, проминирует, границы размыты, ход и калибр сосудов не нарушены, макула по возрасту, очаговых симптомов нет	Диск зрительного нерва бледно-розовый, проминирует, меньше чем OD, границы размыты, ход и калибр сосудов не нарушены, макула по возрасту, очаговых симптомов нет	Диск зрительного нерва бледно-розовый, проминирует, границы прослеживаются, сосуды не изменены, макула — рефлексы выражены, периферия — без патологии	Диск зрительного нерва бледно-розовый, проминирует, границы прослеживаются, сосуды не изменены, макула — рефлексы выражены, периферия — без патологии

Примечание. OD (лат. *oculus dexter*) — правый глаз.

У нашей пациентки развитие увеита не коррелировало с активностью артрита, что совпадает с данными литературы [6, 7]. Лечение у офтальмологов включало активную местную терапию увеита с использованием глюкокортикоидов и НПВС-содержащих глазных капель. В качестве базисной терапии был назначен метотрексат

подкожно. Несмотря на проводимое лечение, в течение 3 мес увеит продолжал рецидивировать, что привело к снижению остроты зрения. Согласно данным литературы, эффективность метотрексата и глюкокортикоидов при увеите при моно- или комбинированном применении не превышает 48–71% [5, 8, 9].

Пациентке требовалась коррекция лечения для достижения ремиссии увеита. Препаратом выбора в нашем случае стал ГИБП адалимумаб, который зарекомендовал себя во многих клинических исследованиях как эффективное средство в терапии ЮИА, в т. ч. с офтальмологическими проявлениями [6–8].

Анализ эффективности терапии адалимумабом уже через 3 мес лечения показал, что у пациентки К. с ЮИА достигнуты ремиссия увеита и статус неактивной болезни. В настоящее время девочка продолжает получать адалимумаб в дозе 40 мг подкожно 1 раз/2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/нед. Пациентка переносит препарат хорошо, без нежелательных явлений. Острота зрения на оба глаза восстановилась (см. табл.).

Адалимумаб — представитель группы ингибиторов (блокаторов) ФНО α — в настоящее время является одним из основных биологических препаратов для лечения ЮИА без системных проявлений. Он представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела, пептидная последовательность которых идентична IgG₁ человека. Препарат получен путем рекомбинантной ДНК-технологии и имеет высокую аффинность к р55- и р75-рецепторам растворимого и связанного с мембранами ФНО α . Адалимумаб может вызывать активацию системы комплемента, что приводит к лизису клеток, на поверхности которых находится ФНО α . Адалимумаб вводят подкожно 1 раз/2 нед (период его полураспада составляет 2 нед), что определяет возможность удобного для большинства пациентов применения препарата в амбулаторных условиях [1, 3]. В Российской Федерации у детей с ЮИА адалимумаб зарегистрирован с возраста 4 лет. Возможно применение адалимумаба как в комбинации с метотрексатом, так и в качестве монотерапии [1].

В клинических исследованиях показано, что адалимумаб эффективен у детей с ЮИА, в т. ч. при сопутствующем увеите [6–8]. Несмотря на убедительные доказательства высокой эффективности препарата, данные, полученные

в результате клинических исследований и практического применения адалимумаба в Европе и США, наибольший интерес представляет собственный отечественный опыт использования того или иного метода лечения [10]. Результаты российских клинических исследований эффективности и безопасности адалимумаба у пациентов с ЮИА и артритом с поражением глаз, рефрактерным к терапии классическими иммунодепрессантами, демонстрируют его высокую эффективность и безопасность в качестве препарата первого выбора [5, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ревматологи располагают современным арсеналом средств, позволяющим контролировать патологический процесс у детей с ЮИА. Системную терапию детям с офтальмологическими проявлениями ЮИА необходимо начинать рано, и корректировать ее должны ревматологи и офтальмологи, находясь в тесном контакте. Появление ГИБП в арсенале детского ревматолога изменило прогноз такого тяжелого заболевания, как ЮИА.

Наше клиническое наблюдение свидетельствует о высокой эффективности ингибитора ФНО α адалимумаба, который позволил добиться успеха после длительного этапа предшествующей неэффективной терапии базисными препаратами локального и системного действия.

Индукция ремиссии увеита после 12 нед терапии у нашей пациентки позволяет считать адалимумаб перспективным в лечении ЮИА-ассоциированных увеитов с хроническим непрерывно рецидивирующим и резистентным к терапии течением у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):37–56. [Baranov AA, Alexeeva EI, Bzarova TM, et al. Minutes of the management of patients with juvenile arthritis. *Current Pediatrics*. 2013;12(1):37–56. (In Russ).]
2. Малиевский ВА. Качество жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом // *Вопросы современной педиатрии. Приложение. Ревматические болезни*. 2006;5(2):5–11. [Malievsky VA. Quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. *Current Pediatrics. Application. Rheumatic diseases*. 2006;5(2):5–11. (In Russ).]
3. Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под ред. АА Баранова. — М.: ВЕДИ. 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitsky PF. *Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment algorithms*. Guidelines for doctors, teachers, scientist researchers. Ed by A.A. Baranov. Moscow: VEDI; 2007. 368 p. (In Russ).]
4. *Детская ревматология. Атлас* / Под редакцией АА Баранова, ЕИ Алексеевой. — М.: ПедиатрЪ; 2015. [Pediatric Rheumatology. Atlas. Ed by A.A. Baranov, E.I. Alexeeva. Moscow: Paediatrician Publishers; 2015. (In Russ).]
5. Жолобова ЕС, Галстян ЛА, Николаева МН, Лоскутова ОЮ. Эффективность адалимумаба при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом // *Педиатрия*. 2014;5:66–71. [Zholobova ES, Galstyan LA, Nikolaeva MN, Loskutova OY. Effectiveness of adalimumab in treatment of juvenile idiopathic arthritis with uveitis. *Pediatrriia*. 2014;5:66–71. (In Russ).]
6. Нероев ВВ, Катаргина ЛА, Денисова ЕВ. Результаты и перспективы применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении эндогенных увеитов у детей // *Российский офталь-*

- мологический журнал. 2012;2:39–44. [Neroev VV, Katargina LA, Denisova EV. Results and prospects of application of genetically engineered biological drugs in treatment of endogenous uveitis in children. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012;2:39–44. (In Russ).]
7. Нероев ВВ, Катаргина ЛА, Денисова ЕВ, и др. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей // *Научно-практическая ревматология*. 2012;53(4):91–95. [Neroev VV, Katargina LA, Denisova EV, et al. The effectiveness of genetically engineered biological drugs in the treatment of uveitis associated with rheumatic diseases in children. *Scientific and practical rheumatology*. 2012;53(4):91–95. (In Russ).]
8. Алексеева ЕИ, Митенко ЕВ, Валиева СИ, и др. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом // *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(1):111–118. [Alexeeva EI, Mitenko EV, Valieva SI, et al. Effectiveness and safety of adalimumab therapy in children with juvenile idiopathic arthritis and uveitis. *Current Pediatrics*. 2012;11(1):111–118. (In Russ).]
9. Алексеева ЕИ, Лисицин АО, Карагулян НА, и др. Адалимумаб: новые возможности лечения ревматических болезней // *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(3):20–26. [Alexeeva EI, Lisitsyn AO, Karagulyan NA, et al. Adalimumab: new possibilities of treatment of rheumatic diseases. *Current Pediatrics*. 2009;8(3):20–26. (In Russ).]
10. Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Первый опыт применения адалимумаба в России: предварительные результаты 24-недельного открытого исследования // *Научно-практическая ревматология*. 2008;5:59–63. [Luchikhina EL, Karateev DE, Nasonov EL. The first experience of adalimumab application in Russia: preliminary results of a 24-week open research. *Scientific and practical rheumatology*. 2008;5:59–63. (In Russ).]

Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян, А.И. Материкин, Р.В. Епишев

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Зудящие дерматозы с хроническим течением в детском возрасте: современные методы лечения и эффективного купирования субъективных жалоб

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НЦЗД

Адрес: Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 14.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

В статье представлены современные данные об особенностях этиологии и патогенеза зудящих дерматозов с хроническим течением у детей. Приведена классификация различных форм зуда и патофизиологический механизм его развития, лежащего в основе хронических заболеваний кожи. Освещены результаты клинических исследований эффективности и безопасности метилпреднизолона ацепоната в лечении зудящих дерматозов в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, зуд, метилпреднизолон ацепонат.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Зудящие дерматозы с хроническим течением в детском возрасте: современные методы лечения и эффективного купирования субъективных жалоб. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (1): 59–62. doi: 10.15690/pf.v13i1.1517)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Зуд — это локализирующееся, вызывающее стресс неприятное ощущение, приводящее к сильному желанию почесаться, к которому невозможно адаптироваться [1].

ПАТОГЕНЕЗ

Зуд — наиболее частый симптом, описанный в дерматологии. Известны разные триггеры, провоцирующие зуд, такие как стресс, потливость, сухость кожи, физические упражнения, пища. Все это может активировать сенсорные нервные волокна, участвующие в формировании зуда [2]. Окончания этих волокон расположены

в месте соединения эпидермиса и дермы. Стимуляция рецепторов сопровождается высвобождением медиаторов воспаления (гистамин, кинины, интерлейкины, протеазы, нейропептиды, простагландины, цистеин, гастринвысвобождающий пептид и др.), в результате чего импульс подается в заднекорешковые ганглии, достигая спинного и головного мозга [3]. Более подробное изучение безмиелиновых нервных волокон показало, что афферентные С-волокна с особенно тонкими аксонами обладают очень низкой скоростью проводимости импульсов и обширными конечными разветвлениями. В проводящих путях спинного мозга, а также в центральной нервной системе возможно

N.N. Murashkin, E.T. Ambarchyan, A.I. Materikin, R.V. Epishev

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

Chronic Itching Dermatitis in Children: Modern Methods of Treatment and Efficient Termination of Subjective Complaints

The article presents contemporary data on the peculiarities of etiology and pathogenesis of chronic itching dermatitis in children. We provide classification of various itching forms and pathophysiological mechanism of the development thereof underlying chronic skin disorders. We describe results of clinical studies of effectiveness and safety of methylprednisolone aceponate for treating itching dermatitis in children.

Key words: children, itching, methylprednisolone aceponate.

(For citation: Murashkin N. N., Ambarchyan E. T., Materikin A. I., Epishev R. V. Chronic Itching Dermatitis in Children: Modern Methods of Treatment and Efficient Termination of Subjective Complaints. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 59–62. doi: 10.15690/pf.v13i1.1517)

наличие механизмов, которые могут как смягчать ощущения зуда, так и усиливать его (температура, боль). Так, например, расчесывание служит альтернативой болевой индукции зуда и обычным способом ослабить неприятное ощущение.

При отсутствии лечения зуд может хронизировать течение заболевания кожи. Экскориированные очаги на поверхности кожного покрова приводят к усугублению дермальных барьерных нарушений и создают предпосылки для инфекционных осложнений.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует множество опубликованных классификаций зуда, основанных на этиологии и клинической морфологии хронического зуда [1]. Международный форум изучения зуда (International Forum for Study of Itch, IFSI) предлагает классификацию, разделяющую пациентов с хроническим зудом на 3 группы на основании клинических и отличительных диагностических признаков [4]:

- первая группа (зуд на первично воспаленной коже) включает пациентов с первичными дерматологическими заболеваниями;
- вторая (зуд на первично невоспаленной коже) — пациентов с системными заболеваниями и некоторыми дерматозами (астеатотическая экзема у пожилых, полиморфный фотодерматоз);
- третья (зуд с хроническими вторичными очагами вследствие расчесов) — пациентов, страдающих простым хроническим лишаем, амилоидозным лишаем, узловатым пруриго, пациентов с соматической патологией (болезнями почек и печени), с зудом при беременности или приеме лекарств или связанным с неврологическими и психиатрическими нарушениями [3, 4].

Благодаря тщательному изучению патофизиологического механизма развития зуда, лежащего в основе хронических заболеваний кожи, отметим необходимость современного и индивидуализированного подхода к ведению хронического зуда у педиатрических пациентов. В качестве инструмента оценки интенсивности зуда предложен Эппендорфский опросник для сбора информации о субъективном ощущении зуда пациентами [4]. Также разработаны дневник для оценки зуда, индекс зуда, шкала тяжести зуда и 5D-шкала оценки зуда.

Наиболее частыми зудящими дерматозами в детском возрасте, наблюдаемыми в практике дерматолога, являются атопический дерматит, хроническая крапивница и псориаз. В 2009 г. E. Weisshaar и F. Dalgard привели данные о наличии зуда у 87% пациентов, страдающих псориазом, а при атопическом дерматите и хронической крапивнице этот показатель составил 100% [5].

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

По разным данным, доля детей, страдающих атопическим дерматитом (АтД), составляет 8–20% [6]. Чаще всего дебют заболевания приходится на младенческий возраст: в 45% случаев возникает в первые 6 мес, в 60% — на первом году жизни, в 85–95% — в возрасте до 5 лет [7].

Клиническая картина АтД варьирует в зависимости от возраста. Так, в младенческом возрасте высыпания представлены папулами и везикулами, склонными к мокнущей, сопровождаются интенсивным зудом. За 2 года до наступления полового созревания кожный патологический процесс менее экссудативный, формируются участки лихенификации, более «излюбленной» локализацией становятся сгибы локтевых, лучезапястных, коленных и голеностопных суставов, прогрессируют явления ксероза [8]. Важным медико-социальным аспектом зуда является его способность нарушать сон, концентрацию внимания в школе [9]. Зуд и ксероз — одни из ключевых критериев АтД.

Постоянный зуд также приводит к ряду вторичных проблем, влияющих на эмоциональное состояние ребенка и его родителей. Нарушение внимания и способности к обучению, а также проблемы в поведении могут негативно сказаться на самооценке и уверенности в себе [10]. На родителей накладываются дополнительные обязанности — им необходимо тратить огромное количество времени на уход за ребенком, что в свою очередь негативно влияет на социальное и эмоциональное благополучие семьи в целом. В ряде работ доказано, что родителям детей, страдающих АтД, психологическая поддержка требуется в большем объеме, чем семьям с ребенком, больным сахарным диабетом [11–13].

Масса негативных эмоций, связанных с некупируемым зудом, индуцирует его интенсивность и еще большую частоту.

В случае если обострение АтД продолжается свыше 6 нед, зуд приобретает хронический характер [1].

Длительное время в качестве противозудных средств использовали антигистаминные препараты. Такое лечение было показано при нарушении сна вследствие зуда в течение недлительного времени и рекомендовалось в качестве рутинного метода терапии зуда. Главным недостатком этой группы препаратов являются связанные с ними побочные эффекты — сухость во рту, нарушение зрения, тахикардия и др. [14].

Доказательства, подтверждающих эффективность антигистаминных препаратов в купировании зуда у детей с АтД, в настоящее время недостаточно [15]. Этот факт объясняется существованием иных механизмов, формирующих зуд при АтД, таких как дегрануляция тучных клеток при внутрикожной инъекции субстанции Р, относящейся к нейропептидам; повышенная экспрессия ацетилхолина в коже пациентов, страдающих АтД. Также индукторами зуда служат триптаза, катепсин S, интерлейкин 8, лейкотриены и др. [4].

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА

Хроническая крапивница является единственным известным «гистаминовым» зудящим заболеванием. Хроническая крапивница — распространенный и крайне тяжело переносимый зудящий дерматоз, серьезно нарушающий множество граней повседневной жизни. Ей свойственно дневное или преимущественно дневное формирование рецидивирующих и сильно зудящих волдырей с сопутствующим ангиоотеком или без него в течение 6 нед [16–18].

Хотя причинные факторы возникновения хронической крапивницы довольно размыты и требуют более глубокого дальнейшего изучения триггеров и патофизиологии, существуют потенциальные факторы риска зудящего дерматоза — вирусная и бактериальная инфекция, пищевая аллергия и т.д. [3].

ПСОРИАЗ

При псориазе зуд, как правило, локализованный и беспокоит в местах псориатических бляшек, наблюдается чаще в вечернее время. Субъективно ощущается как щекощущий, жгучий или напоминающий «мурашки на коже». Зуд при псориазе как основная жалоба выходит на первый план при очень высоком индексе тяжести поражения (Psoriasis Area and Severity Index, PASI). У таких пациентов наблюдают генерализованный зуд, не ограниченный псориатическими бляшками, который характеризуется торпидностью к терапии. Изучение нервных волокон и распределение нейропептидов свидетельствует в пользу невротического происхождения зуда у данной группы пациентов. Антигистаминные препараты в качестве средств купирования зуда при псориазе неэффективны [19, 20]. В связи с этим дифференциальную диагностику зуда у детей необходимо проводить для исключения сомато-, нейро- и психогенных заболеваний, при которых характеристики зуда могут быть схожи с таковыми при хронических дерматозах. Зуд при АтД клинически схож с более редким зудом при гематологических заболеваниях и обсессивно-компульсивных расстройствах. При вульгарном псориазе, особенно при обширном поражении кожного покрова, ощущения схожи с зудом при шизофрении. Печеночный зуд и зуд при депрессии клинически подобен тому, что беспокоит пациентов, страдающих хронической крапивницей [3].

ЛЕЧЕНИЕ

Одним из современных методов купирования зуда является использование топических глюкокортикоидов. Проблемы, связанные с внедрением наружных глюкокортикоидных препаратов в лечение зуда у детей и младенцев, были связаны с огромной площадью поражения кожи, что приводило к увеличению поглощения любого активного ингредиента. У детей, особенно в возрасте до 18 мес, применение наружной терапии гидрокортизоном приводило к значимому увеличению показателей содержания кортизола в сыворотке крови [21]. С появлением глюкокортикоидных препаратов IV поколения возникла возможность безопасно и эффективно купировать зуд, не наблюдая побочных эффектов. Один из таких препаратов — метилпреднизолон ацепонат (МПА), который в отличие от многих других сочетает в себе качества сильного противовоспалительного средства с относительной безопасностью, при этом разрешен к применению с четырехмесячного возраста.

Принципиальное отличие МПА при его разработке состояло во введении метильной группы C_6 для более высокой активности препарата при отсутствии фтора или хлора, наличие которых способно привести к силь-

ной диссоциации между ожидаемым терапевтическим эффектом и системными побочными действиями. Благодаря группам сложных эфиров C_{17} и C_{21} , МПА является высоколипофильным препаратом, легко проникает в роговой слой, где под действием ферментов происходит высвобождение активного метаболита — метилпреднизолон пропионата. Данное вещество обладает более высокой связывающей способностью с рецепторами глюкокортикоидов (в 6,1 раза выше), чем гидрокортизон. В связи с более высоким уровнем активности ферментов (эстераз) в поврежденной коже отмечается ускорение биоактивации МПА [22]. После функционального связывания и последующего отщепления от рецептора кортикостероидов метилпреднизолон пропионат быстро инактивируется глюкуроновой кислотой. Затем полученный неактивный метаболит выводится с мочой, что также способствует низкой концентрации МПА в сыворотке крови.

Купирование зуда топическими глюкокортикоидами обусловлено увеличением интенсивности связывания гистамина и серотонина в коже и уменьшением чувствительности нервных окончаний к нейропептидам и гистамину, а также регрессом воспалительного процесса в коже. Действие препарата приводит к разрыву порочного круга «зуд–расчесы–последующее раздражение и гнев–зуд», тем самым улучшая течение кожного патологического процесса. При изучении механизмов эффективного купирования зуда при применении МПА была также установлена его способность ингибировать один из мощных пруритогенных медиаторов — фермент фосфолипазу A_2 , что приводит к подавлению либерации арахидоновой кислоты и торможению липоксигеназного пути синтеза простагландинов [23].

Метилпреднизолон ацепонат — негалогенизированный глюкокортикоид IV поколения — был всесторонне оценен при применении у детей с легким, средним и тяжелым АтД как в острой, так и в стационарной стадии. Терапия МПА вызывала быстрый и эффективный регресс симптомов АтД у детей и новорожденных (в пределах 2–3 сут) с низкой частотой местных и системных побочных эффектов.

Оптимизация применения МПА обусловлена многообразием форм препарата: жирная мазь, мазь, крем и эмульсия. Выбор формы препарата зависит от поражения кожи и локализации высыпаний.

В ряде исследований доказана более высокая эффективность МПА, чем такролимуса в виде мази 0,03%, характеризующаяся улучшением сна за счет лучшего купирования зуда. МПА, в отличие от такролимуса, наносит 1 раз/сут [3, 24].

После купирования обострения АтД рекомендовано применять МПА 2 раза/нед совместно с ежедневным использованием эмолентов [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор топического средства должен обеспечивать быстрое и безопасное уменьшение зуда, что является одним из основных тактических приоритетов в комплексном лечении зудящих дерматозов у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Bayer.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen,

Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas.

Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин, Р. В. Епишев — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weissshaar E, Szepietowski JC, Darsow U, et al. European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:563–568.
2. Metz M, Stander S. Chronic pruritus — pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1249–1260.
3. Metz M, Wahn U, Gieler U, et al. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(6):527–539.
4. Адаскевич ВП. Кожный зуд. Дерматологический и междисциплинарный феномен. — М.: Изд-во Панфилова. 2014. — С. 27–97, 34–39. [Adaskevich VP. Itching. *Dermatologic and interdisciplinary phenomenon.* Moscow: Publishing House of Panfilov; 2014. pp. 27–29, 34–39. (In Russ).]
5. Weissshaar E, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:339–350.
6. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:35–39.
7. Weissshaar E, Diepgen TL, Luger TA, et al. Pruritus in pregnancy and childhood do we really consider all relevant differential diagnoses? *Eur J Dermatol.* 2005;15:320–331.
8. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:152–169.
9. Gupta D. Atopic Dermatitis A Common Pediatric Condition and Its Evolution in Adulthood. *Med Clin North Am.* 2015;99(6):1269–1285.
10. Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child.* 1997;76:159–162.
11. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, et al. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. *Br J Dermatol.* 1998;138:107–113.
12. Warschburger P, Buchholz HT, Petermann F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life? *Br J Dermatol.* 2004;150:304–311.
13. Al Shobaili HA. The impact of childhood atopic dermatitis on the patients' family. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:618–623.
14. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116–132.
15. Carbone A, Siu A, Patel R. Pediatric atopic dermatitis: a review of the medical management. *Ann Pharmacother.* 2010;44(9):1448–1458.
16. Herguner S, Kilic G, Karakoc S, et al. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 2011;164:1342–1347.
17. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol.* 1997;136:197–201.
18. Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy.* 2000;55:309–320.
19. Yosipovic G, Goon A, Wee J, et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000;143:969–973.
20. Yosipovic G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet.* 2003;351:690–694.
21. Turpeinen M. Influence of age and severity of dermatitis on the percutaneous absorption of hydrocortisone in children. *Br J Dermatol.* 1988;118:517–522.
22. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders — a clinical update. *Int J Clin Pract.* 2006;60(1):85–92.
23. Garcia Ponte L, Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(Suppl 6):9–13.
24. Blume-Peytavi U, Wahn U. Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(5):508–515.

Р. Бокушев¹, Г.С. Китарова², Е.И. Кондратьева¹, М.С. Алымкулов³

¹ Кыргызско-Российский славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

² Республиканская научная медицинская библиотека, Бишкек, Кыргызская Республика

³ Министерство здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек, Кыргызская Республика

Управление информационной системой здравоохранения в Кыргызской Республике

Контактная информация:

Кондратьева Елена Игоревна, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры физики, медицинской информатики и биологии Кыргызско-Российского славянского университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина

Адрес: 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. Киевская, д. 44, тел.: +7 (996312) 90-16-91, e-mail: ktu1995@mail.ru

Статья поступила: 30.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Несмотря на активные процессы реформирования здравоохранения и информатизации, имеют место различия в степени оснащенности медицинских организаций разных уровней информационными ресурсами, а также их вовлечения в процесс сбора информации; необеспеченность регионов средствами коммуникации затрудняет обмен данными с целью принятия оперативных управленческих решений. Необходимы определение степени соответствия информационных систем и подсистем в здравоохранении потребностям пользователей всех уровней, а также оценка способностей информационных систем своевременно и качественно предоставлять им информацию по здравоохранению для принятия управленческих решений. В статье представлены результаты комплексной оценки текущей ситуации информатизации системы здравоохранения Кыргызской Республики с использованием аналитических инструментов, разработанных компанией HMN (Health Metrics Network). Показано, что имеются существенные различия в управлении информационной системой здравоохранения в Кыргызской Республике, отмечается ее неравномерное использование, особенно в областях и районах.

Ключевые слова: здравоохранение, управление, информационная система, оценка.

(Для цитирования: Бокушев Р., Китарова Г.С., Кондратьева Е.И., Алымкулов М.С. Управление информационной системой здравоохранения в Кыргызской Республике. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (1): 63–65. doi: 10.15690/pf.v13i1.1518)

За последние десятилетия информационно-коммуникационные технологии прочно внедрены на всех уровнях здравоохранения и стали неотъемлемой составляющей в повседневной деятельности сектора здравоохранения Кыргызской Республики. Информация, предоставляемая сектором здравоохранения, широко используется:

- на уровне правительства — для мониторинга прогресса реализации стратегий по сокращению бед-

ности, достижению целей развития тысячелетия, обеспечения прозрачности финансовых потоков;

- на уровне сектора здравоохранения — для оценки проводимых вмешательств и принятия решений;
- на уровне гражданского сектора — для проведения информационной, образовательной работы, социальной мобилизации местных сообществ.

С 2001 г. в Кыргызстане при грантовой поддержке донорского сообщества началось активное внедрение

R. Bokushev¹, G.S. Kitarova², Y.I. Kondratyeva¹, M.S. Alymkulov³

¹ Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of Russia Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Republican Medical Research Library, Bishkek, Kyrgyz Republic

³ Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic

Healthcare Information System Management in the Kyrgyz Republic

Despite the active reformation and informatization of healthcare, healthcare establishments of different levels feature a different degree of access to information resources. The situation is also characterized by parallel development of information collection flows, different level of development of different regions, poorly developed infrastructure. These aspects complicate operative information exchange for the purposes of managerial decision-making. We need to determine the degree of compliance of healthcare information systems and subsystems with user needs, as well as assess the capabilities of information systems to provide timely and quality healthcare information to all users of all levels for the purposes of managerial decision-making. The article presents results of a comprehensive assessment of the current state of healthcare informatization in the Kyrgyz Republic using HMN-developed (Health Metrics Network) analytical tools. We demonstrate significant differences in healthcare information system management in the Kyrgyz Republic and note the heterogenous use thereof, especially in regions and districts.

Key words: healthcare, management, information system, assessment.

(For citation: Bokushev R., Kitarova G.S., Kondratyeva Y.I., Alymkulov M.S. Healthcare Information System Management in the Kyrgyz Republic. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 63–65. doi: 10.15690/pf.v13i1.1518)

информационно-коммуникационных технологий в деятельность системы здравоохранения, что было продиктовано возросшими потребностями в получении качественной, достоверной и своевременной информации для улучшения менеджмента на всех уровнях системы здравоохранения. Появился спрос со стороны населения и других секторов на электронные услуги здравоохранения, а также повысились требования к качеству предоставляемой информации.

С развитием информационно-коммуникационных технологий программные продукты стали переводиться на современные платформы для дальнейшей их интеграции, расширен спектр задач по автоматизации процессов сбора, учета и анализа данных по здравоохранению [1].

Введение в 1997 г. системы обязательного медицинского страхования и новых методов оплаты стационарам за пролеченный случай послужило катализатором к развитию соответствующих информационных систем здравоохранения.

Становление информационной системы здравоохранения в Кыргызской Республике осуществлялось в рамках инвестиционных проектов поэтапно; наряду с обеспечением компьютерной техникой требовалось создание информационной среды (инфраструктуры, коммуникаций, информационной культуры), обучение пользователей и поставщиков информации по здравоохранению работе с персональной техникой, использованию инструментов. За это время возникла потребность в интеграции программных продуктов, которые на начальном этапе создавались на разных платформах, оперативном сборе информации с разной степенью детализации для своевременного принятия решений и оценки проводимых вмешательств.

С развитием общественного здравоохранения в рамках программ по контролю туберкулеза, профилактике СПИДа, контролю заболеваний, а также при реализации отдельных проектов из-за несовершенства системы сбора данных систематизация (процесс получения информации, анализ, использование) имела фрагментарное развитие. В результате стала нецелесообразно увеличиваться нагрузка на организации здравоохранения из-за дублирования подачи информации, различной и порой неоправданной степенью детализации. При этом данные, предоставляемые в разные структуры, могли отличаться, что нередко приводило к разноречивым выводам [1].

Применение информационных технологий при оплате за предоставляемые медицинские услуги, формирование баз данных по населению, их интеграция с базами данных других ведомств (с Социальным фондом, Министерством труда и социального развития), ориентация на адресное предоставление льгот для населения в значительной степени повлияли на развитие инфраструктуры информационной системы здравоохранения (ИСЗ). Наряду с улучшением процессов сбора информации по здравоохранению повысилась потребность в улучшении внутриучрежденческого менеджмента, автоматизации учета и отчетности.

В рамках национальной программы «Манас таалими» (1996–2011 гг.) [2] большое внимание было уделено обеспечению устойчивости функционирования ИСЗ, совершенствованию механизмов мониторинга и анализа данных для последующего принятия управленческих решений. В рамках реформы сектора здравоохранения, включающей и децентрализацию управления, усиление роли первичного здравоохранения, изменение функциональной иерархии между всеми уровнями ИСЗ, появились новые информационные потребности и необходимость повышения эффективности механизмов, обработки, анализа информации, ее распространения и использования

равно как внутри сектора здравоохранения, так и в виде предоставления электронных услуг населению, представителям деловой среды. Учитывая неравномерность развития ИСЗ в регионах, сохраняющуюся ее фрагментарность, возникла необходимость проведения оценки состояния ИСЗ.

С этой целью был проведен ситуационный анализ состояния ИСЗ на различных уровнях, определена степень соответствия ИСЗ и ее подсистем потребностям пользователей, определены потребности регионов в развитии ИСЗ для повышения эффективности процессов сбора, анализа, использования и распространения данных. Разработана стратегия устойчивого функционирования ИСЗ, способная предоставить своевременную достоверную и качественную информацию для оперативного принятия решений [1].

Структура оценки состояния ИСЗ, разработанная Health Metrics Network (HMN), проводилась с помощью аналитических инструментов для комплексной оценки информационных систем здравоохранения и была основана на 4 основных компонентах:

- ресурсы ИСЗ;
- источники данных;
- управление данными;
- использование и распространение информации.

Сбор данных производили на протяжении 2011 г. на всех уровнях системы: локальном (уровень районов — 1-й уровень), областном (2-й уровень) и республиканском (3-й уровень). Всего затронуто 178 организаций здравоохранения Кыргызской Республики. В соответствии с уровнями системы разделы вопросника, затрагивающие формирование политики ИСЗ, не применяли для 1-го уровня.

Собранные данные обрабатывали при помощи аналитических инструментов для комплексной оценки информационных систем здравоохранения, разработанного HMN, по каждому району/городу отдельно. Учитывая трехуровневую организацию ИСЗ, отдельно осуществляли оценку ИСЗ на областном, а также республиканском уровне. Отдельно выделен г. Бишкек — столица Кыргызской Республики, поскольку многие информационные продукты и механизмы их сбора первоначально тестируются на уровне Бишкека, а затем постепенно распространяются в другие регионы. Сведения по отдельным районам и областным организациям здравоохранения объединяли в областные базы данных, которые сводили в единую базу, включая показатели по Бишкеку и центральным органам здравоохранения.

Параллельно осуществляли сбор данных о наличии компьютерной техники, использовании информационных продуктов для улучшения сбора, анализа и использования данных в информационной системе здравоохранения. Именно поэтому оценка информационной системы здравоохранения включает наряду с анализом результатов на основе инструментов оценки, предоставленных секретариатом HMN, дополнительный материал с учетом проводимых ранее мероприятий по развитию единой информационной системы здравоохранения.

На основе результатов анализа были разработаны рекомендации и предложения по гармонизации структуры ИСЗ, улучшению доступа, качества, приемлемости и использования информации по здравоохранению.

В целом по республике отмечается адекватное развитие ИСЗ, включая ресурсное обеспечение, а также методы сбора и распространения данных (рис.).

Вместе с тем при анализе состояния ИСЗ на различных уровнях обнаружены существенные различия, отмечено неравномерное развитие системы, что связано преимуще-

щественно с различиями в ресурсном обеспечении и имеющемся потенциале, особенно на областном и районном уровне. Наиболее проблемными зонами для ИСЗ районного и областного уровней в Кыргызской Республике являются:

- обеспечение ресурсами (кадры, компьютерная техника, каналы связи и др.), особенно на районном и областном уровне, где совершенно четко прослеживается связь между ресурсным обеспечением и использованием информации о состоянии инфраструктуры и ее ресурсного обеспечения;
- улучшение процессов сбора данных, включая административную информацию;
- создание хранилища данных.

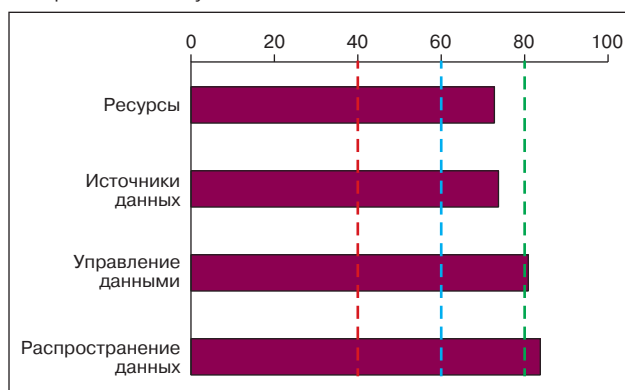
Важным вопросом для областного и районного уровня организаций здравоохранения является распространение информации для повышения эффективности ее использования. В республике собирается большое количество административной информации, имеется достаточный потенциал для ее сбора и интеграции, что упрощает использование данных административного учета. В отдельных регионах необходимо повысить потенциал организаций здравоохранения по практическому применению имеющихся данных.

Не все руководители организаций здравоохранения придают должное значение важности службы информационной поддержки, ее влиянию на оценку результатов деятельности самих организаций здравоохранения и финансирование. У многих руководителей отсутствует приверженность к внедрению информационных технологий, что сказывается на качестве данных и рациональном использовании человеческих и технических ресурсов. Если в последние годы многие руководители изыскивают средства для поддержания техники в рабочем состоянии, то низкая заработная плата IT-специалистов остается одной из основных проблем в организации бесперебойного функционирования ИСЗ [3].

Ограничения в возможности практического применения данных связаны с повышением потребности организаций здравоохранения в анализе своей работы для повышения эффективности собственной деятельности, о чем свидетельствует высокая оценка обоих уровней по интеграции данных учета. Для управления данными и своевременного обмена ими большинство регионов не имеет доступа к Интернет-ресурсам, хотя отдельные организации на уровне районов активно пользуются Интернетом для обмена информацией. Малодоступность электронной почты объясняется низким уровнем качества передачи данных и высоким уровнем абонентской платы за услуги провайдеров.

Оценка системы управления данными как «высокой степени соответствия» в целом по республике завышена, хотя в настоящее время обзоры по реализации программ «Манас таалими», пакет индикаторов, отчеты по финансовому мониторингу размещаются на веб-сайте и доступны партнерам для мониторинга. В республике имеется большое количество данных, четко определены источники

Рис. Общая оценка информационной системы здравоохранения в Кыргызской Республике



их сбора, но процесс интеграции находится в начальной фазе институционализации.

Наличие адекватной информации и ее использование имеют прямую зависимость относительно планирования и распределения ресурсов. Областной и районные уровни ИСЗ мало используют информацию для планирования ресурсов, что в значительной степени связано со стереотипами, сложившимися в условиях хронического недофинансирования и централизованного обеспечения оборудованием. Для повышения эффективности использования ресурсов требуется постоянный доступ к необходимой информации и обучение представителей ИСЗ пользованию Интернет-ресурсами, правилами доступа к информации, размещаемой на сайтах здравоохранения, а также распространение информации о наличии таких сайтов.

Итогом проведенного исследования стало утверждение и внедрение Стратегии электронного здравоохранения Кыргызской Республики на 2016–2020 г. [4]. Одним из важных направлений формирования Единой информационной системы здравоохранения является создание системы учета медицинских услуг и внедрения современных технологий электронного здравоохранения как элемента электронного правительства. Внедрение системы электронного здравоохранения необходимо для решения административных задач и с клинической целью. В Кыргызской Республике сделано уже многое в области применения информационно-коммуникационных технологий для повышения эффективности управления путем создания необходимых баз данных и инструкций к их использованию. В дальнейшем особое внимание будет уделено применению электронного здравоохранения в медицинской практике.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Информационная система здравоохранения: обзор и оценка. Документ исследования политики № 78. 2012. [Healthcare information system: review and assessment. Policy research paper № 78. 2012. (In Russ).]
2. Национальная программа реформы здравоохранения Кыргызской Республики «Манас таалими» на 2006-2010 гг. [The National Healthcare Reform Programme of the Republic of Kazakhstan «Manas Taalimi» for 2006-2010. (In Russ).]
3. Кыргызстан: обзор системы здравоохранения // Системы здравоохранения: время перемен. 2011;13(3):176. [Kyrgyzstan: review of the healthcare system. *Healthcare Systems: time for change*. 2011;13(3):176. (In Russ).]

4. euro.who.int [Internet]. Кыргызстан. Обзор системы здравоохранения. [Kyrgyzstan. *Obzor sistemy zdravookhraneniya*. (In Russ).] Доступно по: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0003/151248/e95045R.pdf. Доступ от 10.01.2016.
5. Национальная программа реформирования системы здравоохранения Кыргызской Республики «Ден соолук» на 2012–2016 гг. [The National Healthcare Reform Programme of the Kyrgyz Republic «Den Sooluk» for 2012–2016. (In Russ).]

А.А. Модестов, С.А. Дукоян

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Эффективность внедрения модифицированной многокомпонентной системы «1С: Предприятие»

Контактная информация:

Модестов Арсений Арсеньевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научного отдела организации сестринского дела в педиатрии НИИ педиатрии им. Г.Н. Сперанского НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 4, тел.: +7 (499) 134-01-50, e-mail: modestov@yandex.ru

Статья поступила: 14.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

В России с целью оптимизации системы контроля материально-технических ресурсов широко применяется автоматизированная система учета и контроля «1С: Предприятие». Медицинские организации в соответствии с основными задачами своей деятельности вносят в нее различные дополнения. В Научном центре здоровья детей (НЦЗД, Москва) в течение многих лет на базе программы 1С успешно применяется медицинская информационная система, включающая электронную историю болезни. В 2014 г. был разработан инновационный продукт — дополнительный блок по учету товарно-материальных ценностей (ТМЦ). **Цель исследования:** изучение результатов первого этапа внедрения модифицированной многокомпонентной системы «1С: Предприятие». **Методы:** сплошное одномерное исследование проводили в период с октября 2014 по июнь 2015 г. Использованы аналитический метод, метод социологического опроса и экспертный. Для опроса была разработана специальная анкета. Оценивали ответы сотрудников клиник, отделений и служб, имеющих как косвенное, так и непосредственное отношение к работе с системой. **Результаты:** итоги исследования свидетельствуют о том, что многофункциональная, адаптированная к особенностям деятельности НЦЗД, система «1С: Предприятие» позволяет осуществлять более эффективный контроль использования лекарственных средств, расходных материалов и других ТМЦ применительно к пациенту, упростить и автоматизировать работу сотрудников в системе учета ТМЦ и формировать финансовую отчетность за период в разрезе пациент/отделение/клиника. В то же время социологический опрос выявил проблемные зоны технического, информационного и мотивационного характера. Это подтверждается степенью вовлеченности/личной заинтересованности сотрудников в конечном результате, приоритетами мотивации за качественно выполненную работу. **Заключение:** изучение отношения материально-ответственных лиц к изменению учетной политики НЦЗД послужило основанием для разработки мер по оптимизации работы сотрудников с системой. Они включают дополнительное проведение учебы на рабочем месте, персонализированную систему стимулов.

Ключевые слова: менеджмент, товарно-материальные ценности, учет и контроль, мотивация персонала.

(Для цитирования: Модестов А.А., Дукоян С.А. Эффективность внедрения модифицированной многокомпонентной системы «1С: предприятие». Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (1): 66–70. doi: 10.15690/pf.v13i1.1519)

A.A. Modestov, S.A. Dukoyan

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

Efficacy of Modified Multicomponent System “1C: Enterprise” Implementation

Background: Automated accounting and controlling system “1C: Enterprise” is widely used in Russia for optimizing the system of controlling materials and technical resources. Medical organizations modify them in line with their primary activity objectives. For many years, the Scientific Center of Children's Health has been successfully using a 1C-based medical information system including electronic patient records. An innovative product — an additional block for accounting equipment and supplies (E&S) — was developed in 2014.

Objective: Our aim was to conduct a sociological analysis of results of the first stage of modified multicomponent system “1C: Enterprise” implementation. **Methods:** The cross-sectional full-design study was conducted from October 2014 to June 2015. We used the analytical method, the opinion poll method and the expert method. We developed a special questionnaire for the purposes of the poll. We assessed opinions of clinic employees, departments and services indirectly or directly working with the system. **Results:** The study results demonstrate that multifunctional and adapted towards peculiarities of activities of the Scientific Center of Children's Health system “1C: Enterprise” provides more efficient control over the use of drugs, expendables and other E&S in patient terms. It also allows simplifying and automatizing operation of the E&S accounting system by the employees and generating financial statements for a given period in terms of patient/department/clinic. At the same time, the poll revealed problematic technical, informational and motivational aspects. This is confirmed by the degree of involvement/personal interest of employees in the end result, as well as by the priorities of motivation for quality work. **Conclusion:** Analysis of attitude of accountable persons to the modification of accounting policy of the Scientific Center of Children's Health served as the basis for developing measures of optimizing system operation by the employees. These measures include additional on-site training and a personified incentive system.

Key words: management, equipment and supplies, accounting and control, personnel motivation.

(For citation: Modestov A.A., Dukoyan S.A. Efficacy of Modified Multicomponent System “1C: Enterprise” Implementation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 66–70. doi: 10.15690/pf.v13i1.1519)

ОБОСНОВАНИЕ

Развитие рынка медицинских услуг ставит учреждения здравоохранения перед необходимостью разработки стратегий, обеспечивающих повышение конкурентоспособности [1–3]. При этом эффективность инноваций определяется не только техническим оснащением, но и вовлечением персонала в разработку и внедрение нового продукта; процессным подходом, идентифицированным для каждого пациента; маркетингом конкурентной среды [4–6]. В этом контексте важными показателями оценки финансового менеджмента являются себестоимость пролеченного больного, безубыточность и рентабельность, которые во многом зависят от стратегии организации и эффективности системы контроля за расходованием лекарственных средств, расходных материалов и хозяйственных средств [7–9].

В России с целью оптимизации системы контроля материально-технических ресурсов широко применяется автоматизированная система учета и контроля «1С: Предприятие».

Необходимость внедрения автоматизированных систем учета и электронного документооборота учреждений в сфере здравоохранения обусловлена:

- значительными временными затратами при бумажном документообороте и наличием ошибок связанных с человеческим фактором;
- возможностью улучшения качества и оперативности составления документов;
- отсутствием возможности оперативного контроля над расходованием товарно-материальных ценностей (ТМЦ), что не позволяет своевременно обеспечить руководителей учреждения информацией, необходимой для оценки ситуации и принятия решений;
- возможностью качественного анализа деятельности учреждения (оперативная отчетность в различных срезах);
- отсутствием механизма отражающего фактические расходы на пациента, на момент оказания медицинской услуги;
- получением финансовых результатов с привязкой к пациенту.

Важными показателями оценки финансового менеджмента являются себестоимость пролеченного больного, безубыточность и рентабельность, которые во многом зависят от стратегии организации и эффективности системы контроля за расходованием лекарственных средств, расходных материалов и хозяйственных средств [7–9].

Под стратегией организации мы понимаем совокупность решений и действий, касающихся отбора, распределения и контроля использования ресурсов, направленных для достижения целей Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва). В связи с этим на базе программы «1С: Предприятие» была создана и успешно применяется на протяжении многих лет медицинская информационная система, включающая электронную историю болезни с учетом спектра медицинских услуг и научных исследований.

В настоящее время разработан дополнительный блок, состоящий из процессов оперативного оформления заказов на поставку ТМЦ (лекарственных, расходных и хозяйственных материалов), управления их запасами, контроля эффективности расходования в каждом клиническом отделении НЦЗД, что позволяет гибко реагировать на потребности пациентов.

Для работы с данным блоком были назначены и обучены работе с новым программным продуктом ответственные лица; организован обучающий контроль деятельности, направленный на выявление проблемных зон в работе персонала и принятие мер по их устранению.

Гипотеза исследования: эффективность функционирования модифицированной системы зависит от мотивации работающих специалистов участвовать в процессе ее совершенствования, наглядности результатов и наличия востребованных стимулов, что, с одной стороны, способствует снижению затрат, повышению производительности труда и качеству медицинской помощи, а с другой — улучшает производственный климат и повышает конкурентоспособность НЦЗД на рынке медицинских услуг.

Целью исследования было изучить эффективность первого этапа внедрения модифицированной многокомпонентной системы «1С: Предприятие» в многопрофильной клинике высоких технологий.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сплошное одномоментное исследование.

Условия проведения

НЦЗД с суммарной мощностью 616 коек. В том числе: 505 коек круглосуточного пребывания и 111 коек дневного стационара, работающего в две смены, консультативно-диагностический центр, рассчитанный на 700 посещений в одну смену.

На койках круглосуточного пребывания функционируют 13 клинических отделений, на базе дневного стационара — 14.

Продолжительность исследования

Октябрь 2014–июнь 2015 г.

Опрос

Качество процессов, входящих в систему оперативного оформления заказов на поставку ТМЦ, управления их запасами, контроля эффективности расходования в каждом клиническом отделении НЦЗД, оценивали путем социологического опроса сотрудников, участвующих в составлении отчетов и занесении данных в модернизированную систему «1С: Предприятие».

Опрос проводили по специально разработанной анкете, которая состояла из 10 вопросов, разбитых на 3 раздела. Первый раздел анкеты был представлен вопросами, отражающими оценку эффективности новой системы учета и расходования ТМЦ с позиции исполнителя. Второй раздел состоял из вопросов, ответы на которые позволили бы выявить проблемные зоны в работе пользователей. Третий раздел давал представление об эффективности обучения и наиболее востребованных мерах стимулирования персонала, занятого в процессе работы с системой.

Методы оценки результатов

Оценку результатов анонимного социологического опроса осуществляли в 2 этапа. На первом суммарно оценивали ответы всех участников. На втором этапе оценка ответов производилась дифференцированно, по следующим группам респондентов: главные врачи, заведующие отделениями и врачи-специалисты; главные, старшие и медицинские сестры; сестры-хозяйки; инженерная груп-

па. Дифференциация респондентов была связана с тем, что первая группа — врачи — лица, выполняющие функции по управлению качеством лечебно-диагностического процесса. Их основной задачей является планирование медицинской, хозяйственной деятельности, реализация плана, контроль исполнения и корректирующие действия по результатам контроля [10]. Непосредственно вводят данные в систему медицинские сестры, составляющие наиболее многочисленную группу пользователей. Для них оборудованы компьютеризированные рабочие места, проведен обучающий тренинг, инженерной группой осуществляется контроль над ошибками при работе с системой.

Была проведена экспертиза типичных ошибок при работе с системой, а также причин, препятствующих пользователям работать с новым блоком многокомпонентной системы по учету и расходованию ТМЦ. В качестве экспертов выступали 3 специалиста отдела автоматизированного учета, обучавшие сотрудников клинических отделений работе с системой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Всего опрошено 86 сотрудников, из них главные врачи, заведующие отделениями и врачи-специалисты — 20 (23,3%), главные, старшие и медицинские сестры — 43 (50%), сестры-хозяйки — 17 (19,7%), инженерная группа — 6 (7%) человек.

Эффективность работы модернизированной системы учета товарно-материальных ценностей

Опрос показал, что более 2/3 лиц, работающих с системой «1С: Предприятие», считают ее разработку и внедрение значимой для НЦЗД по части экономии ТМЦ. Остальные полагают ее недостаточно эффективной или затруднились ответить (табл. 1). Только 40% опрошенных считают, что работа в программе организована эффективно. Столько же придерживаются противоположного мнения, а каждый пятый респондент затруднился ответить на этот вопрос.

Оценка ситуации, связанной с документооборотом между структурными подразделениями НЦЗД, позволила установить сложности в координации деятельности на уровнях:

- отделение—отделение;
- отделение—отдел материально-технического снабжения;
- отделение—бухгалтерия.

Опрос продемонстрировал наличие выраженной проблемной зоны на уровне отделение—бухгалтерия. Только каждый третий респондент оценил документооборот между этими подразделениями как эффективный. Наиболее выражен положительный эффект в документообороте отделение—отделение и отделение—отдел материально-технического снабжения (см. табл. 1).

Отношение респондентов к созданию в системе ряда составляющих ее документов было следующим. Максимальную положительную оценку получили документы, созданные для списания расходных материалов, хозяйственных и лекарственных средств. В среднем 60% опрошенных считают, что эти документы эффективны. Несколько ниже оценили респонденты документы, разработанные для внутренних заказов: каждый второй счел их эффективными. Наименее удачным считают участники опроса создание документа «Внутренние заказы на услуги», который как эффективный оценило менее половины специалистов.

Опрос показал, что из числа ответственных лиц ($n = 60$), непосредственно занятых вводом информации в программу, 30 (50%) тратят на эту работу более 20, 19 (31,7%) — 11–19, 11 (18,3%) — до 10 мин рабочего времени. Для сокращения времени работы с программой и преодоления возникающих трудностей респонденты предложили:

- упорядочить единицы измерения при списании лекарств;
- пересмотреть целесообразность списания расходных материалов в реанимационном отделении;
- оптимизировать время поиска по спискам наименований.

На вопрос «Позволяет ли блок «Внутренние заказы» осуществлять контроль за правильным, своевре-

Таблица 1. Оценка эффективности учета и расходования товарно-материальных ценностей

Вопросы	Число респондентов, ответивших на вопрос	Удельный вес ответивших на вопросы об эффективности системы, %		
		Эффективна	Недостаточно эффективна	Затрудняюсь ответить
Считаете ли Вы разработку системы 1С значимой для НЦЗД?	86	69,8	11,6	18,6
Насколько эффективно организована работа в системе 1С?	81	39,5	39,5	21,0
Облегчила ли работа в системе документооборот между структурными подразделениями НЦЗД?				
• Отделение—отделение	78	59,0	17,9	23,1
• Отделение—отдел материально-технического снабжения	79	57,0	25,3	17,7
• Отделение—бухгалтерия	74	33,8	35,1	31,1
Есть ли положительные моменты в работе с системой: учет ТМЦ?				
• Создание документа списания лекарственных средств	81	56,8	16,0	27,2
• Создание документа списания расходных материалов и хоз. средств	83	62,6	16,9	20,5
• Создание документа внутренних заказов на лекарственные средства	79	57,0	17,7	25,3
• Создание документа внутренних заказов на расходные материалы, хозсредства	83	57,8	20,5	21,7
• Создание документа внутренних заказов на услуги	82	47,6	21,9	30,5
• Составление отчетов	80	60,0	20,0	20,0

менным введением, утверждением и исполнением заказов (на лекарственные средства, расходные материалы, хозяйственные средства и услуги) каждый второй респондент — 43 (49%) — ответил положительно.

Эффективность обучения и мотивация для работы с системой 1С

Большинство опрошенных — 69 (80%) — считают обучение работе с системой и сопровождение этой деятельности эффективными. При этом 54 (63%) респондента высказались за необходимость периодического обучения.

В числе мер материального и нематериального стимулирования сотрудников за безошибочную работу в программе ведущее место занимает такой вид поощрения, как ежеквартальные премии по результатам работы (табл. 2). Пятое, шестое и седьмое место с практически одинаковым числом ответивших заняли такие виды стимулирования, как бесплатное питание, ценные подарки и корпоративные мероприятия (совместные праздники, поездки).

Анализ в подгруппах

Внедрение системы считают необходимым для НЦЗД 12 (60%) врачей, 33 (76,7%) медицинских сестры, 12 (70,5%) сестер-хозяек и 3 (50%) представителя инженерной группы. При этом эффективной систему считают 12 (60%) врачей, 16 (37%) медицинских сестер, 3 (17,6%) сестры-хозяйки и 1 из 6 (17%) сотрудников инженерной группы.

В связи с тем, что выраженной проблемной зоной является документооборот между отделением и бухгалтерией, мы проанализировали ситуацию применительно к выделенным группам. Выяснилось, что документооборот считают эффективным 4 (20%) врачей, 15 (37%) медицинских сестер, 2 (12%) сестры-хозяйки и 3 (50%) представителей инженерной группы.

Большого всего времени на работу с программой затрачивали сестры-хозяйки: > 20 мин на эти цели уделяли 16 (94%) опрошенных этой категории, тогда как в группе врачей больше этого времени уделяли 6 (30%), в группе медицинских сестер — 6 (14%), в инженерной группе — 1 (16,7%).

При анализе ответов на вопрос: «Позволяет ли блок «Внутренние заказы» осуществлять контроль за правильным, своевременным введением, утверждением и исполнением заказов» была получена следующая информация. В ответе на вопрос по лекарственным средствам приняли участие только 12 (60%) из числа опрошенных врачей, причем лишь 1 оценил раздел «Внутренние заказы» в части «Лекарственные средства» как эффективный. На раздел по расходным материалам ответили 22 (75%) респондента, из них только 2 оценили раздел как эффективный. Раздел «Хозяйственные средства и услуги» эффективным, как и лекарственные средства, считает 1 врач из 14 (7,1%, табл. 3). При анализе ответов медицинских сестер было обнаружено, что раздел учета лекарственных средств считают удобным для пользователя 43 (51%), раздел с расходными материалами — 51 (62%), с общехозяйственными услугами — 46 (58,5%) респондентов. В отличие от врачей и медицинских сестер на вопрос о разделе «Внутренние заказы» ответили все сестры-хозяйки. Его считают эффективным, соответственно, 75 (73,2%) опрошенных.

Мнение членов инженерной группы разделилось поровну (см. табл. 3).

На вопрос «Есть ли положительные моменты в работе с программой «1С Учет ТМЦ» от врачей были получены более оптимистичные ответы по всему спектру, состоящему из 6 подпунктов, касающиеся создания документов по списанию и заказам. При этом на вопросы ответили от 95 до 100% врачей, а из их числа утвердительно отве-

Таблица 2. Рейтинг мер поощрения в порядке значимости (по мнению респондентов)

Вид поощрения	Рейтинг	Ответы, абс. (%)
Ежеквартальные премии по результатам работы	1	69 (80)
Обслуживание сотрудников и их детей по льготным тарифам	2	54 (63)
Устное поощрение в присутствии коллег	3	-
Карьерный рост	4	-
Бесплатное питание	5	46 (53,4)
Ценные подарки	6	45 (52,3)
Корпоративные мероприятия (совместные праздники, поездки)	7	45 (52,3)

Таблица 3. Эффективность блока «Внутренние заказы» согласно оценкам групп респондентов

Респонденты	Перечень заказов								
	Лекарственные средства			Расходные материалы			Хозсредства и услуги		
	Да	Нет	З/о	Да	Нет	З/о	Да	Нет	З/о
Врачи (n = 20), абс.	1	2	9	2	4	9	1	4	9
Медицинские сестры (n = 43), абс.	20	10	9	26	10	6	24	10	7
Сестры-хозяйки (n = 17), абс.	11	3	3	10	5	2	12	4	1
Инженерная группа (n = 20), абс.	2	-	3	4	-	2	3	-	3

Примечание. З/о — затруднились ответить.

тили от 35 до 45% опрошенных; столько же затруднились оценить ситуацию.

Среди предложений по совершенствованию работы с системой «1С: Предприятие» респонденты отметили необходимость:

- более оперативной связи с бухгалтерией;
- более устойчивого контакта исполнителей с сотрудниками программы;
- в реанимационных отделениях производить списание ТМЦ на отделение, а не на пациента;
- установки компьютеров на рабочих местах исполнителей;
- создание сестринского листа и электронной технологической карты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Напомним, что документооборот эффективным считают 33,8% респондентов недифференцированной группы. Столь вариабельная оценка эффективности документооборота является проблемной и требует адресной работы с каждой группой специалистов. Можно предположить, что оценка ситуации с лекарственными средствами и расходными материалами строится ими на основе производственных контактов с медицинскими работниками и общения с пациентами.

Ликвидации выявленной проблемной зоны способствовало обучение специалистов, ориентированное на следующие ключевые позиции:

- придание работе творческого характера;
- организация и сплочение команды;
- повышение квалификации сотрудников (овладение новыми навыками);
- снижение потерь от неэффективных, нерациональных, неквалифицированных действий, связанных с обеспечением клинических отделений ТМЦ.

Применение модифицированной системы 1С способствует снижению затрат, повышению производительности труда и качеству медицинской помощи, наглядности

результатов, улучшает производственный климат и повышает конкурентоспособность НЦЗД на рынке медицинских услуг, а также создает оптимальные условия для лечения пациентов и научных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модернизация системы «1С: Предприятие», адаптированной к особенностям деятельности ФГАУ «НЦЗД», позволяет учитывать использование лекарственных средств, расходных материалов и других ТМЦ применительно к пациенту; упростить и автоматизировать работу сотрудников в системе учета ТМЦ; формировать финансовую отчетность за период в разрезе пациент/отделение/клиника. В ходе внедрения были созданы автоматизированные рабочие места для специалистов, отвечающих в подразделениях за учет и расходование товарно-материальных ценностей, и разработан алгоритм электронного документооборота, включающий подачу заявок, их согласование, закупку, поступление на склад, в подразделение и списание. Социологический опрос выявил проблемные зоны технического, информационного и мотивационного характера. Это подтверждается степенью вовлеченности/личной заинтересованности сотрудников в конечном результате, приоритетами мотивации за качественно выполненную работу. Изучение отношения материально-ответственных лиц к изменению учетной политики НЦЗД послужило основанием для разработки мер по оптимизации работы сотрудников с системой. Они включают дополнительное проведение учебы на рабочем месте, более адресную систему стимулов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сибурин ТА. Современные технологии обеспечения конкурентного преимущества учреждений здравоохранения на рынке медицинских услуг // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2010;3(15). [Siburina TA. Modern technologies, which provide competitive advantage of medical organizations in the market of medical services. *Social aspects of public health*. 2010;3(15). (In Russ.)]
2. Тигунов ИА. Конкуренция в здравоохранении и медицине. Корпоративный менеджмент. 2012;(5):11–14. [Tigunov IA. Competition in health care and medicine. *Corporate management*. 2012;(5):11–14. (In Russ.)]
3. Kickbusch I, Gleicher D. *Governance for health in the 21st century*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012.
4. Аакер Д. *Стратегическое рыночное управление*. Пер. с англ. / Под ред. Ю.Н. Каптуревского. — СПб.: Питер; 2002. — 544 с. [Aaker D. *Strategic market management*. Trans. from English. Ed by Kapturevskii Y.N. St. Petersburg: Piter; 2002. 544 p. (In Russ.)]
5. Адлер ЮП. Восемь принципов, которые меняют мир. Стандарты и качество. [Adler YP. The eight principles that change the world. *Standards and Quality*. (In Russ.)] Available from: <http://www.betec.ru/index.php?id=6&sid=17>. Доступно от 12.11.2015.
6. Ettelt S, Nolte E, Thomson S, Mays N. *Основы политики. Планирование оказания медицинской помощи. Обзор международного опыта*. — М.: Реал Тайм. 2009. — 64 с. [Ettelt S, Nolte E, Thomson S, Mays N. *Policy Framework. Medical care planning. International experience overview*. Moscow: Real Time; 2009. 64 p. (In Russ.)]
7. Стародубов ВИ, Флек ВО. *Эффективность использования финансовых ресурсов при оказании медицинской помощи населению Российской Федерации*. — М.: Менеджер здравоохранения; 2006. — 198 с. [Starodubov VI, Fleck VO. *The efficiency of financial resources usage in the provision of medical care to the population of the Russian Federation*. Moscow: Health Manager; 2006. 198 p. (In Russ.)]
8. Габуева ЛА, Захарченко НД, Мартынов ВН. Разработка финансовой модели деятельности лечебно-профилактического учреждения при переходе к одноканальному финансированию // *Экономика здравоохранения*. 2009;10:5–15. [Gabueva LA, Zakharchenko ND, Martynov VN. The development of the financial model for treatment and prophylactic institution work in switching to a single stream of funding. *Health Manager*. 2009;10:5–15. (In Russ.)]
9. Мартынич СА, Филатенкова СВ. Планирование и оценка эффективности бюджетных расходов стационара в рамках финансового менеджмента, ориентированного на результат // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2010;3(15). [Martynchik SA, Filatenkova SV. Planning and evaluation of the efficiency of budget spending in the framework of hospital financial management, result-oriented. *Social aspects of public health*. 2010;3(15). (In Russ.)]
10. Деминг Э. *Выход из кризиса*. — Тверь: Альба; 1994. — 239 с. [Deming A. *Overcoming the crisis*. Tver: Alba; 1994. 239 p. (In Russ.)]

Современный подход к диагностике и ведению пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы

12 декабря 2015 г. в Москве состоялся первый Экспертный совет, посвященный современному подходу к диагностике и ведению пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы.

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — редкое наследственное заболевание, представляющее болезнь накопления с генетическим дефектом гена *LIPA* и приводящее к заметному снижению или потере активности фермента лизосомной кислой липазы. Такой дефицит характеризуется отсутствием расщепления эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах, нарушением функции внутренних органов, в большей степени в печени и селезенке, а также дислипидемией.

Важность мультидисциплинарного подхода к редкому заболеванию была продемонстрирована составом участников Экспертного совета: на заседании выступили 17 ведущих экспертов страны в области гастроэнтерологии, гепатологии, педиатрии, генетики и неонатологии. Совет проходил под председательством директора клиники им. В.Х. Василенко академика РАН В.Т. Ивашкина, директора НИИ педиатрии НЦЗД члена-корреспондента РАН Л.С. Намазовой-Барановой, директора ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» профессора С.И. Куцева.

В России уже имеется опыт диагностики и ведения нескольких пациентов с ДЛКЛ, в рамках клинических исследований некоторые из них получают патогенетическую ферментозаместительную терапию. Но в связи с низкой осведомленностью медицинского сообщества о заболевании зачастую диагноз устанавливается несвоевременно, многие больные остаются без должного внимания, что приводит к печальным последствиям, в частности направлению ребенка на трансплантацию печени или летальному исходу в младенческом возрасте при тяжелых формах заболевания (болезни Вольмана).

Обменявшись накопленным опытом ведения пациентов с ДЛКЛ, эксперты обсудили важные положения по его диагностике, были рекомендованы меры по повышению осведомленности врачей о данном заболевании, принято решение разработать клинические рекомендации по ДЛКЛ, а также рассмотреть возможность включения ДЛКЛ в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний.

Работа Экспертного совета завершилась принятием резолюции.

РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО ИТОГАМ ЗАСЕДАНИЯ 12 ДЕКАБРЯ 2015 г., МОСКВА «Современный подход к диагностике и ведению пациентов с редким наследственным заболеванием — дефицитом лизосомной кислой липазы»

Цель

Выработать единый подход к диагностике и тактике ведения пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы.

Вопросы к обсуждению

1. Международная терминология и классификация заболевания.
2. Современные методы диагностики ДЛКЛ, программы скрининга, дифференциальный диагноз.
3. Возможности терапии и тактика ведения пациентов.

Международная терминология и классификация заболевания

Дефицит лизосомной кислой липазы — редкое хроническое прогрессирующее жизнеугрожающее аутосомно-рецессивное заболевание лизосомного накопления, вызванное мутациями гена *LIPA*, в результате которых происходит значительное снижение или потеря ферментативной активности лизосомной кислой липазы (ЛКЛ), что приводит к хроническому накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях.

Впервые описанные как отдельные заболевания болезнь Вольмана (в 1956 г.) и болезнь накопления эфиров холестерина (в 1963 г.) в настоящее время рассматриваются как клинические формы ДЛКЛ, поскольку имеют общие этиологию и патогенез. Возраст начала заболевания и темпы его прогрессирования в значительной степени варьируемы и могут быть связаны с природой лежащих в основе мутаций. При ранней форме ДЛКЛ (болезнь Вольмана) наблюдается быстро прогрессирующее течение, с развитием симптомов в первые недели жизни: гепатоспленомегалия, стеаторея, увеличение размеров живота, тяжелый синдром мальабсорбции с развитием истощения, а также кальцификация надпочечников. Такие пациенты без лечения редко доживают до возраста, превышающего 6 мес. При поздней форме ДЛКЛ (болезнь накопления эфиров холестерина) у детей и взрослых наблюдается сочетание дислипидемии, гепатомегалии, повышения уровня трансаминаз и микровезикулярного стеатоза. У большей части пациентов происходит повреждение печени с исходом в фиброз, цирроз и печеночную недостаточность. При вовлечении селезенки могут наблюдаться признаки гиперспленизма и спленомегалия. Частыми изменениями являются повышение уровней общего холестерина, триглицеридов, холестерина на липопротеинов низкой плотности и снижение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности. Начиная с детского возраста, могут проявляться нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленные ранним атеросклерозом.

Точное значение распространенности ДЛКЛ неизвестно и варьируемо в связи с факторами этнической принадлежности и географического расположения, а также возможностью диагностических ошибок. Так, по све-

дениям зарубежных источников распространенность колеблется от 1:40 000 до 1:300 000, в России предполагаемая распространенность заболевания достигает 1:100 000. В связи с этим ДЛКЛ является редким (орфанным) заболеванием. Обе формы дефицита лизосомной кислой липазы (болезнь Вольмана и болезнь накопления эфиров холестерина) входят в Перечень редких (орфанных) болезней МЗ РФ (код по МКБ-10 E75.5).

ДЛКЛ обусловлен мутациями гена *LIPA*, которых к настоящему времени обнаружено более 40, связанных с нарушением функции фермента. Поскольку ДЛКЛ представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, то пораженные лица являются, как правило, либо гомозиготами, либо компаунд-гетерозиготами по мутациям гена *LIPA*, хотя у некоторых пациентов могут иметь место мутации, не выявляемые стандартными методами ДНК-анализа. Наиболее серьезные повреждения, такие как нонсенс-мутации, перестройки гена, мутации со сдвигом рамки считывания, как правило, выявляют при тяжелой форме заболевания — болезни Вольмана.

Современные методы диагностики ДЛКЛ, программы скрининга, дифференциальный диагноз

Диагноз ДЛКЛ может быть заподозрен при наличии сочетания изменений со стороны печени (гепатомегалия, повышение активности трансаминаз, признаки стеатоза) и нарушения липидного профиля. Сложность своевременной диагностики заключается в отсутствии или немногочисленности жалоб пациента, несмотря на прогрессирование патологического процесса в печени. Во многих случаях ДЛКЛ представляет случайную находку, например при обнаружении изменений в биохимическом анализе крови или при ультразвуковом исследовании печени.

Диагноз ДЛКЛ подтверждается на основании обнаружения дефицита активности ЛКЛ, которая оценивается биохимически — путем определения активности фермента в культуре фибробластов, лейкоцитов периферической крови. Одним из наиболее достоверных методов считается измерение активности ЛКЛ в сухих пятнах высушенной крови на специальных диагностических фильтрах. Анализ крови на ЛКЛ может выступать в качестве мощного инструмента в программах скрининга и крупных популяционных исследованиях ДЛКЛ, он также может быть адаптирован для скрининга новорожденных. ДНК-диагностика для обнаружения мутации гена *LIPA* является дополнительным методом исследования. Хотя большинство пораженных пациентов являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами в отношении мутаций гена *LIPA*, у некоторых из них могут иметь место интронные мутации, не выявляемые при проведении стандартного генетического скрининга.

Дифференциальный диагноз проводят с заболеваниями печени, нарушениями липидного обмена и другими редкими болезнями накопления. У пациентов с гепатомегалией и постоянно повышенным уровнем трансаминаз в сыворотке крови неверные диагнозы могут включать неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит или криптогенное заболевание печени, либо диагноз вообще может быть не поставлен. Для исключения более частых заболеваний, таких как вирусный гепатит и аутоиммунное поражение печени, необходимо осуществить полную оценку вирусного и иммуноло-

гического профиля. На основании нарушения липидного профиля может быть поставлен неверный диагноз семейной гиперхолестеринемии, семейного дефекта апопротеина В и полигенной гиперхолестеринемии. Среди редких болезней накопления дифференциальный диагноз может проводиться с тирозинемией 1-го типа, галактоземией, болезнью Ниманна–Пика, болезнью Гоше, болезнью Коновалова–Вильсона, дефектами β -окисления жирных кислот.

Возможности терапии и тактика ведения пациентов

На сегодняшний день единственным патогенетическим лечением дефицита лизосомной кислой липазы является ферментозаместительная терапия себелипазой альфа — рекомбинантной человеческой лизосомной кислой липазой, при использовании которой в международных клинических исследованиях была продемонстрирована достаточная эффективность на фоне относительной безопасности. Препарат себелипаза альфа зарегистрирован в Европе и США. В РФ ожидаемая регистрация орфанного препарата является крайне важной, поскольку российские пациенты нуждаются в жизнеспасющей терапии.

С учетом вышеизложенного, Эксперты считают необходимым рекомендовать следующие меры, направленные на улучшение качества медицинской помощи больным с ДЛКЛ в Российской Федерации, снижение показателей смертности и инвалидизации, улучшение качества жизни данных пациентов:

1. Для повышения осведомленности врачей различных специальностей и своевременной диагностики ДЛКЛ необходимо разработать образовательную программу для врачей по теме «Редкие метаболические нарушения в дифференциальном диагнозе заболеваний печени», а также включить раздел по ДЛКЛ в темы по заболеваниям печени программ непрерывного медицинского образования врачей.
2. Рекомендовать главным специалистам по профилям гастроэнтерология, педиатрия, неонатология, генетика, неврология, кардиология внести в стандарты диагностики и оказания медицинской помощи определение активности лизосомной кислой липазы пациентам с заболеваниями, сопровождающимися гепатомегалией, гепатоспленомегалией, повышением трансаминаз и изменениями липидного спектра, особенно при криптогенных состояниях печени. Также подготовить информационные письма о мерах своевременной диагностики ДЛКЛ врачам этих специальностей.
3. Учитывая потенциальный рост выявляемости ДЛКЛ в РФ, необходим систематизированный подход к ведению таких пациентов. С этой целью разработать клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи больным с ДЛКЛ отдельно для детей и взрослых. Особую ценность будет иметь междисциплинарный подход к подготовке рекомендаций (совместно с генетиками, педиатрами, гепатологами, неонатологами, неврологами, кардиологами) и привлечение профессиональных научных обществ и ассоциаций.
4. С целью своевременной диагностики ранней формы ДЛКЛ и снижения младенческой смертности по этой причине, а также учитывая доступность проведения

теста на активность фермента, разработать программу селективного скрининга в группах риска у младенцев с гепатоспленомегалией, стеатореей, увеличением размеров живота, синдромом мальабсорбции с развитием истощения.

5. По жизненным показаниям у пациентов с клиническими и лабораторными проявлениями ДЛКЛ с целью снижения смертности и предотвращения развития тяжелых осложнений своевременно должна быть рассмотрена возможность проведения им ферментозаместительной терапии препаратом себелипаза альфа в рамках существующих программ раннего доступа к препарату.
6. Обеспечить преемственность ведения пациентов с ДЛКЛ от неонатальной, детской во взрослую сеть медицинской помощи, для чего проводить совместные мероприятия детских и взрослых гастроэнтерологов, гепатологов, генетиков на регулярной основе, в том числе расширенных консилиумов с обсуждением клинических случаев.
7. Основываясь на современных данных о тяжести заболевания и высоком риске развития необратимых и жизнеугрожающих состояний, рассмотреть возможность включить заболевание ДЛКЛ в «Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации» при ближайшем пересмотре.
8. Для обеспечения координационной, методической и образовательной деятельности в области диагностики, дифференциальной диагностики и лечения ДЛКЛ предлагается рассмотреть возможность создания и регулярной работы уполномоченного Экспертного совета.

Резолюция, принятая участниками Совета экспертов, будет опубликована в журналах, на сайтах по соответствующим терапевтическим областям и направлена в региональные органы здравоохранения и профильным специалистам.

Участники Экспертного совета

Председатели:

Ивашкин Владимир Трофимович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор клиники им. В.Х. Василенко при ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный гастроэнтеролог Минздрава России

Куцев Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», главный специалист по медицинской генетике Минздрава России

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора НЦЗД по научной работе — директор НИИ педиатрии Центра, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая кафедрой факультетской

педиатрии №1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный детский аллерголог-иммунолог Минздрава России

Чумакова Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России

Эксперты:

Гундобина Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, руководитель отделения диагностики и восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России

Дяттерёва Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Жаркова Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая отделением гепатологии клиники им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Захарова Екатерина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии РМАПО МЗ РФ, заслуженный врач РФ, главный педиатр Центрального федерального округа РФ

Зубков Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Маевская Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИО Инновационной терапии НОК центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, вице-президент Российского общества по изучению печени

Михайлова Светлана Витальевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы

Пальгова Людмила Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Полякова Светлана Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ неотложной детской хирургии и травматологии

Рогозина Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ «НИИДИ» ФМБА

Строкова Татьяна Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой диетологии и нутрициологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБНУ «НИИ питания», профессор кафедры диетологии РМАПО

Совет экспертов по разработке Федеральных клинических рекомендаций по вакцинопрофилактике заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека

31 октября 2015 г. на базе Научного центра здоровья детей (Москва) состоялся Совет экспертов по разработке клинических рекомендаций по вакцинопрофилактике заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека.

В заседании приняли участие главные внештатные специалисты Министерства здравоохранения Российской Федерации по педиатрии (академик РАН А.А. Баранов), эпидемиологии (академик РАН Н.И. Брико), инфекционным болезням у детей (академик РАН Ю.В. Лобзин), детской онкологии (В.Г. Поляков), детской аллергологии и иммунологии (член-корреспондент РАН Л.С. Намазова-Баранова), детской и юношеской гинекологии (профессор Е.В. Уварова), а также представители ведущих институтов и профессиональных ассоциаций страны — НИИ детских инфекций ФМБА России (профессор С.М. Харит), Научного центра здоровья детей (профессор В.К. Таточенко), НИИ вакцин и сывороток (профессор М.П. Костинов), Московского областного института акушерства и гинекологии (профессор Н.В. Зароченцева), Гильдии специалистов по ИППП (профессор М.А. Гомберг), Союза педиатров России, НАСКИ и др., а также и представители регионов с опытом реализации программ вакцинации против вируса папилломы человека [профессора Л.Д. Белоцерковцева (Смоленск), К.А. Тхапа (Смоленск), Д.В. Донской (Тверь)].

Открыл заседание Совета экспертов академик РАН А.А. Баранов, отметив, что стратегическим направлением развития современного здравоохранения в Российской Федерации является профилактика и диагностика заболеваний на ранних стадиях. Первичная профилактика (вакцинация) признана во всем мире как наиболее эффективное, безопасное и экономичное средство предупреждения инфекционных заболеваний: более 20 заболеваний, причиняющих серьезный ущерб здоровью людей, можно предотвратить с помощью вакцин. Это касается в т.ч. ряда онкологических и других заболеваний, вызываемых папилломавирусной инфекцией. Профессор Л.С. Намазова-Баранова акцентировала внимание на том, что вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) в настоящее время еще не включена в Национальный календарь прививок России, поэтому существует необходимость создания клинических рекомендаций по профилактике заболеваний, вызванных ВПЧ, в которых была бы представлена объективная информация о ВПЧ-инфекции, ее последствиях, а также даны рекомендации практикующим врачам по особенно-

стям и применению зарегистрированных в России вакцин против папилломавирусной инфекции.

Академик Н.И. Брико остановился на эпидемиологических особенностях инфекции и отметил, что на сегодняшний день около 12% населения мира поражены этим вирусом, и можно говорить о глобальной эпидемии. Он обратил внимание, что вакцинация против данной инфекции не внесена в Национальный календарь прививок России даже по эпидемиологическим показаниям, хотя рекомендована экспертами Всемирной организации здравоохранения для всех стран мира в качестве одной из приоритетных. Академик отметил, что профилактика ВПЧ-инфекции должна быть включена во вторую часть Национального календаря профилактических прививок.

Академик Ю.В. Лобзин отметил, что многообразие заболеваний, вызванных ВПЧ как у мужчин, так и у женщин, и особенности организации вакцинального процесса диктуют необходимость мультидисциплинарного подхода к решению проблемы, что подтверждено участием в Совете экспертов специалистов разных областей медицины. Доклады академика В.Г. Полякова и профессора Е.В. Уваровой были посвящены последствиям ВПЧ-инфекции в онкологической и гинекологической практике. Стремительный рост и «омоложение» рака шейки матки в России говорят о необходимости внедрения срочных мер для борьбы с распространением ВПЧ-инфекции. Ежегодно более 15 тыс. женщин в Российской Федерации слышат диагноз «Рак шейки матки», примерно 50% из них умирают в ближайшие годы. У женщин в возрасте до 30 лет рак шейки матки занимает первое место в структуре онкологических заболеваний репродуктивных органов. Особенности сексуального поведения современных подростков и несформировавшийся эпителий половых органов способствуют быстрому проникновению вируса в глубинные ткани и приводят к предраковым поражениям. Хирургическое лечение этих поражений может негативно влиять на репродуктивные функции у молодых женщин, что отрицательно скажется на демографическом потенциале нашей страны. Профессор С.М. Харит подробно изложила рекомендации экспертов Всемирной организации здравоохранения по вакцинам против ВПЧ с учетом особенностей применения каж-

дой из них. Обе зарегистрированные в России вакцины позволяют значительно снизить риск развития предраковых изменений и рака гениталий у женщин. Кроме того, квадριвалентная вакцина, предназначенная для использования среди лиц женского и мужского пола, позволяет предотвратить риск развития аноректальных бородавок и дисплазий, а также рака и предраковых поражений анальной области.

Профессор М.А. Гомберг сделал акцент на важности вакцинации мальчиков против ВПЧ. Как известно, ВПЧ передается чаще всего половым путем, и мужчины являются одним из звеньев эпидемического процесса. Кроме того, ежегодно в мире регистрируют огромное число ВПЧ-ассоциированных заболеваний у мужчин: рак полового члена, анального канала, орофарингеальный рак и аногенитальные кондиломы. Этические аспекты вакцинации только женщин против ВПЧ пересматривают, и на сегодня несколько стран мира уже включили ВПЧ-вакцинацию мальчиков в национальные календари прививок. Профессор Н.В. Зароченцева доложила о результатах программы вакцинации против ВПЧ в Московской области. Именно в этом регионе впервые в России была оценена эффективность программы вакцинации с использованием четырехвалентной вакцины по снижению заболеваемости аногенитальными кондиломами (на 42%), и накоплен большой материал по безопасности

вакцин против ВПЧ. Профессор Л.Д. Белоцерковцева рассказала о дальнейших перспективах программы вакцинации против ВПЧ в Ханты-Мансийском автономном округе. Это единственный регион в России, где обсуждается включение мальчиков в региональную программу вакцинации, и где будет внедрен электронный ВПЧ-регистр для дальнейшей оценки эффективности программы.

В заключении эксперты решили:

- принять и опубликовать клинические рекомендации по вакцинопрофилактике заболеваний, вызванных ВПЧ;
- поднять вопрос о включении в 2016 г. папилломавирусной инфекции во вторую часть Национального календаря по эпидемиологическим показаниям;
- применить накопленный опыт регионов России по программам вакцинопрофилактики против ВПЧ и поднять вопрос об усовершенствовании регистрации ВПЧ-ассоциированных заболеваний для дальнейшего обоснования массовой вакцинации против ВПЧ в Российской Федерации;
- продолжить образовательно-просветительскую работу по улучшению осведомленности медицинского сообщества и населения страны о проблеме ВПЧ-инфекции и ее последствиях.

Информация для педиатров



Консультативно-диагностический центр (КДЦ) — структурное подразделение Научного центра здоровья детей, оказывающее полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг детям и подросткам в возрасте от 0 до 18 лет.

В консультативном отделении Центра медицинскую помощь оказывают свыше **200 специалистов** по **36 специальностям**, функционирует также Центр семейной вакцинопрофилактики.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СЛУЖБЫ КДЦ

• Отдел лучевой диагностики

МРТ, КТ-исследования с анестезиологическим обеспечением. Также выполняются КТ-исследование коронарного кальция (Ca-score); КТ-коронарография, МРТ проводящих путей головного и спинного мозга (диффузионно-тензорная трактография), чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца, УЗИ дистального отдела толстой кишки

и анального сфинктера с акваконтрастированием (комбинированная методика). Отделение оснащено четырьмя МР-томографами (один с напряженностью в 3,0 Тесла), двумя КТ-аппаратами с возможностью «двухэнергетического сканирования», маммографом, денситометром, УЗ-приборами экспертного класса.

• Отделение инструментальной и лабораторной диагностики

Длительные мониторинги ЭЭГ в ночное и дневное время; суточные мониторирования ЭКГ, АД; комбинированные мониторинги; полисомнография; кардиореспираторные мониторинги, исследования функции внешнего дыхания (спонтанное дыхание во время сна) у детей грудного и раннего возраста; исследования вызванных потенциалов (соматосенсорных, зрительных, слуховых); электронейромиография (поверхностная и стимуляционная). В кабинете лабораторной диагностики проводятся исследования с целью раннего выявления предикторов сахарного диабета (гликированный гемоглобин в крови, микроальбумин в моче); аллергодиагностика (на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250; Phadia, Швеция, признанном «золотым стандартом» аллергодиагностики во всем мире), а также диагностика аутоиммунных заболеваний.

Тесное взаимодействие двух составных частей НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей — КДЦ и Реабилитационного центра — позволяет осуществлять восстановительные и профилактические мероприятия в полном объеме для всех обратившихся пациентов.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 2,

тел.: регистратура — +7 (495) 967-14-20, +7 (499) 134-03-64, +7 (495) 798-26-51, кабинет МРТ — +7 (499) 134-10-65, Центр семейной вакцинопрофилактики — +7 (499) 134-20-92

Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru

Резолюция заседания Общественного Координационного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России

19 декабря 2015 г. в Научном центре здоровья детей Минздрава России прошло очередное заседание Общественного Координационного совета по изучению пневмококковых инфекций и организации противопневмококковой вакцинации в России.

В заседании приняли участие главные специалисты Министерства здравоохранения РФ по педиатрии (академик РАН А.А. Баранов), эпидемиологии (академик РАН Н.И. Брико), инфекционным болезням у детей (академик РАН Ю.В. Лобзин), детской аллергологии и иммунологии (член-корреспондент РАН Л.С. Намазова-Баранова), клинической микробиологии и антимикробной резистентности (профессор Р.С. Козлов), представители Союза педиатров России, ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА, ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им И.И. Мечникова», ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России.

Заседание было посвящено нескольким ключевым вопросам:

- определению рекомендаций по оптимальным схемам вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием полисахаридной и конъюгированных вакцин, включая детей групп риска любого возраста;
- продолжению эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией в РФ;
- определению подходов к оптимизации охвата и оценке результатов вакцинации в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

В ходе обсуждения вышеуказанных тем отмечено следующее.

Федеральным законом № 157-ФЗ от 17.09.1998 «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (в ред. Федерального закона № 368-ФЗ от 21.12.2013) утверждено право на защиту от пневмококковой инфекции и вакцинацию против нее в рамках Национального календаря профилактических прививок для всех детей, родившихся с 1 января 2014 г. С эпидемиологической точки зрения, охват и соблюдение схемы вакцинации являются одними из ключевых показателей обеспечения эффективности всей программы иммунизации. Для создания иммунной прослойки и достижения эффекта от программы противопневмококковой вакцинации (снижение заболеваемости пневмониями, отитами, менингитами, создание популяционной защиты) охват прививками должен составить не менее 85–95% целевой когорты. Качественно проведенная иммунизация влияет на эпидемический процесс, который, в свою очередь, определяет профилактическую эффективность вакцинации. Так как пневмококковая инфекция сегодня относится к вакциноуправляемым, качество про-

веденной иммунизации (своевременность, полнота охвата, соблюдение схемы) является основным фактором, влияющим на заболеваемость и смертность от этой болезни.

Пневмококковая конъюгированная вакцина поступила в регионы в конце ноября 2014 г., что в сочетании с сезоном острых респираторных инфекций и относительной загруженностью графика вакцинации детей первого года жизни за счет отсутствия комбинированных вакцин обусловило несколько растянутый старт программы новой вакцинации. Так, при анализе состояния вакцинации в среднем по РФ за 6 мес 2015 г. выявлен низкий охват первичной вакцинацией детей, рожденных в 2014 г. (14,1% от подлежащих) и неоптимальный охват иммунизацией детей 2015 года рождения (40,1% от подлежащих).

Для улучшения ситуации по охвату и своевременности иммунизации против пневмококковой инфекции Министерством здравоохранения РФ совместно с экспертным сообществом проведен целый ряд мероприятий, включая селекторные совещания с руководителями региональных органов управления здравоохранением, рассылку информационных и методических материалов для педиатров и эпидемиологов, провакцинальную кампанию для населения.

1. Во все регионы России 05.06.2015 г. направлено информационное письмо № 24-2-2031252 с разъяснениями и рекомендациями по схемам вакцинации против пневмококковой инфекции детей 2014–2015 гг. рождения. В письме подчеркнуто, что иммунизации против пневмококковой инфекции подлежат все дети, рожденные в 2014 г., а также предложены различные схемы догоняющей вакцинации в зависимости от возраста детей на момент начала иммунизации.
2. В августе-сентябре 2015 г. после повторного анализа хода иммунизационной кампании руководителям органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья было направлено еще одно письмо (№ 14-5/10/2-5995 от 09.10.2015), в котором рекомендовано взять проведение вакцинации всех обозначенных в Национальном календаре профилактических прививок категорий лиц под особый контроль.
3. С апреля по сентябрь 2015 г. во всех федеральных округах России по инициативе Министерства здравоохранения РФ прошла широкомасштабная Всероссийская провакцинальная кампания «Вакцинация — здоровая нация!» с привлечением федеральных специалистов, более 100 представителей территориальных органов управления здравоохранением и профессионального

медицинского сообщества и более 230 журналистов. Совокупный охват марафона, по предварительным оценкам, составил более 60 млн человек.

4. Союзом педиатров России и Национальной ассоциацией специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ») выпущены Федеральные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции»¹, в которых отражены основные положения относительно лечения, надзора и вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, включая вакцинацию пациентов особых групп риска и схемы при смещенных графиках вакцинации.

5. Более 20 000 педиатров получили специализированный пакет информационных и методических материалов по вопросам вакцинопрофилактики, подготовленный Союзом педиатров России. Подобная акция для эпидемиологов планируется Национальной ассоциацией специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»). Все эти меры имели действенный характер, и по итогам 10 месяцев 2015 г. охват вакцинацией против пневмококковой инфекции в среднем по России составил 79% детей 2015 года рождения.

С учетом полученного опыта определены основные аспекты, влияющие на качество и своевременность иммунизации:

- определение когорты вакцинируемых (кого прививать: возрастные группы, особенности состояния здоровья);
- соблюдение схемы иммунизации с учетом Приказа 125-н МЗ РФ и инструкций по медицинскому применению вакцинных препаратов;
- адекватность планирования подлежащей когорты с созданием 3-месячного переходящего запаса вакцины. Расчет количества доз должен проводиться по следующей формуле:

$$(K \times 2 \times 95\%) + (K_p \times 1 \times 95\%) + (K \times 25\%),$$

где K — численность когорты новорожденных на территории по статистическим данным за год, K_п — численность когорты новорожденных на территории по статистическим данным за предыдущий год (дозы для ревакцинации), 2 — количество доз в первичной схеме иммунизации и в догоняющей схеме иммунизации детей второго года жизни, 1 — количество доз для ревакцинации, 95% — рекомендуемый охват вакцинацией, 25% — переходящий остаток для создания запаса вак-

цины в целях непрерывности программы иммунизации.

Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приложение № 2 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125-Н) предусматривает вакцинацию против пневмококковой инфекции детей в возрасте от 2 до 5 лет, взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу². Финансирование программ вакцинации детей старше 2 лет возложено на регионы, которым необходимо сделать выбор в пользу грамотного использования бюджета с максимальным эффектом вакцинации.

Для профилактики пневмококковой инфекции у детей 2–18 лет зарегистрированы два качественно различных типа невазимоаменяемых вакцин: пневмококковая конъюгированная 13-валентная (ПКВ13)³ и полисахаридная 23-валентная (ППВ23)⁴. Пневмококковая конъюгированная 10-валентная вакцина (ПКВ10)⁵ применяется у детей до 5 лет.

С учетом клинических исследований, международных рекомендаций и накопленного регионального опыта рассмотрены различные схемы иммунизации против пневмококковой инфекции для пациентов групп риска. Для достижения оптимального эффекта вакцинации с учетом особенностей формирования иммунитета детям 2–18 лет из групп повышенного риска [пациентам с иммунодефицитными состояниями, ВИЧ-инфекцией, любыми онкологическими заболеваниями; получающим иммуносупрессивную терапию, в том числе кортикостероидами; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантатом или планирующим эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, в том числе бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких; с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени (в т.ч. хронический гепатит В, хронический гепатит С), почек (в т.ч. нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ); больным сахарным диабетом; лицам, подлежащим трансплантации или получившим трансплантацию органов, тканей и/или костного мозга] начинать вакцинацию против пневмококковой инфекции необходимо с ПКВ13, затем не ранее чем через 8 нед рекомендуется введение одной дозы ППВ23 (уровень доказательности 1А-1В). Даже в особых случаях (подготовка к трансплантации и/или иммуносупрессивной терапии, оперативным вмешательствам) допустимый минимальный интервал между ПКВ и ППВ23 — 8 нед (уровень доказательности 1А-1В)⁶.

¹ Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/klinicheskie-rekomendatsii-po-vaktsinoprofilaktike-pnevmonokokkovoy-infektsii>

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125-н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

³ Инструкция Превенар 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная тринадцативалентная) ЛП 000798-140915.

⁴ Инструкция по применению Пневмо 23 (вакцина пневмококковая поливалентная полисахаридная) от 18.02.2014 № 011092.

⁵ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Синфлорикс ЛП 001412-110112.

⁶ Однако, результаты проведенных у взрослых лиц исследований сравнения эффективности вакцинации при различных схемах введения (вакцинация ППВ через 8 нед — 3 года после предшествующей дозы ПКВ) показали, что оптимальная эффективность и иммунный ответ достигается при увеличении интервала ПКВ-ПСВ до 12 мес (CDC. Pneumococcal Disease. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook — 13th Edition (2015); CDC. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. September 4, 2015/64(34):944–947). Это позволяет экспертам сделать вывод о том, что такой интервал с иммунологической точки зрения может быть оправдан (уровень доказательности 2В–2С).

Кроме того, Совет экспертов подчеркивает, что есть и иные рекомендации, до настоящего времени имеющие доказательства меньшей силы (2В–2С), согласно которым выделяют еще две группы риска для проведения противопневмококковой вакцинации:

- дети 2–18 лет — реконвалесценты острого среднего отита, менингита и/или пневмонии, которым рекомендуется однократное введение ПКВ13 через 1 мес после выздоровления (для детей 2–5 лет возможно использование ПКВ10 по двухдозовой схеме, когда 2 дозы вакцины вводятся с интервалом не менее 8 недель между ними);
- дети 2–18 лет, часто болеющие респираторными инфекциями, а также инфицированные микобактериями туберкулеза⁷, которым рекомендуется однократное введение ППВ23 или ПКВ13 (для детей 2–5 лет возможно использование ПКВ10 по двухдозовой схеме, когда 2 дозы вакцины вводятся с интервалом не менее 8 нед между ними).

В Российской Федерации, согласно рекомендации Всемирной организации здравоохранения, получены эпидемиологические данные о распространенности циркулирующих серотипов *Streptococcus pneumoniae* более чем за 2 года до внедрения программы массовой иммунизации против пневмококковой инфекции. В 2010–2014 гг. ретроспективные и проспективные исследования сероэпидемиологии пневмококковых инфекций у детей и взрослых были проведены в исследовательских центрах Санкт-Петербурга, Москвы, Смоленска, Екатеринбурга, Мурманска и Барнаула, а также еще в 14 городах России. По данным Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами в 2014 г. (то есть еще до начала массовой иммунизации ПКВ в России) 25% гнойных менингитов были вызваны *S. pneumoniae*. При этом результаты типирования в 2015 г. показали, что 76% пневмококковых изолятов перекрываются серотипами, входящими в ПКВ13, и 46% — в ПКВ10.

Важно продолжать эпидемиологический мониторинг и после внедрения вакцинации в течение как минимум 5 лет (ВОЗ, 2012). Следует также учитывать возможность относительного повышения уровня заболеваемости за счет улучшения выявляемости и репортирования случаев пневмококковой инфекции по мере совершенствования диагностических подходов, как это уже наблюдалось в Германии.

Для оценки вклада вакцинации ПКВ13 в состояние здоровья детей, динамики серотипового пейзажа в течение 2015–2018 гг., используя опыт российских научно-исследовательских центров [НИИДИ ФМБА России (Санкт-Петербург), ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва), НЦЗД (Москва), НИИАХ ГБОУ ВПО «СГМУ» Минздрава России (Смоленск)], с расширением сети опорных центров в регионах (Екатеринбург, Челябинск, Пермь, Ханты-Мансийск, Красноярск, Хабаровск), при поддержке Благотворительного фонда Ростроповича–Вишневской «Во имя здоровья и будущего

детей» предложено проведение многоцентрового международного проспективного неинтервенционного наблюдательного эпидемиологического исследования особенностей пневмококковой инфекции (SAPIENS). Развитие сети микробиологических лабораторий, действующих по единой методологии выявления, верификации, типирования и оценки антибиотикорезистентности пневмококков, поможет улучшить качество получаемых данных, повысить их надежность и доверие к результатам. Задачи исследования включают:

- 1) определение серотипового пейзажа пневмококков:
 - при носительстве у здоровых детей в возрасте ≤ 5 лет;
 - при носительстве у детей с острыми респираторными инфекциями в возрасте ≤ 5 лет;
 - при носительстве у здоровых детей в возрасте 3–5 лет в организованных коллективах (детских садах);
 - при среднем отите у детей в возрасте 0–5 лет;
 - при внебольничной пневмонии у детей и взрослых;
 - при менингите у детей и взрослых;
- 2) определение профиля антибиотикорезистентности пневмококков;
- 3) ретроспективный и проспективный эпидемиологический анализ уровня заболеваемости внебольничными пневмониями, средними отитами и менингитом;
- 4) серотиповой пейзаж у вакцинированных и невакцинированных детей (проспективно в сходных возрастных группах и в сравнении с историческими данными);
- 5) разработка стандартных операционных процедур этиологической диагностики пневмококковой инфекции для микробиологических и ПЦР-лабораторий.

На основании полученных данных через 2 и 3 года после старта массовой иммунизации будет проведена сравнительная оценка экономических результатов вакцинации и результатов смоделированного эффекта с последующим анализом факторов влияния и прогнозом.

В продолжение активной деятельности медицинского сообщества по повышению приверженности населения вакцинации, Всероссийской провакцинальной кампании «Вакцинация — здоровая нация!» экспертами рассмотрен научно-практический проект «HUMAN» Благотворительного фонда Ростроповича–Вишневской «Во имя здоровья и будущего детей», предусматривающий анкетирование медицинских работников (педиатров, среднего медицинского персонала, организаторов здравоохранения) и родителей с последующим анализом результатов, проведением круглых столов и фокус-групп по оптимальной коммуникации для кампании в средствах массовой информации, направленной как на медработников, так и на население в целом. Также Союзом педиатров России подготовлена книга для врачей «Вакцинация: простые ответы на непростые вопросы».

Таким образом, по результатам обсуждения Общественный Координационный совет считает необходимым рекомендовать:

⁷ Исследования эффективности у пациентов, инфицированных микобактериями туберкулеза, имеются только для ППВ23 [Дрозденко Т. С., Харит С. М., Довгалюк И. Ф. Тактика вакцинации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции. *Педиатрическая фармакология*. 2011,8(4):60–63].

1. Догоняющую иммунизацию (в соответствии с указанными в инструкции Превенар 13 схемами) с охватом всех родившихся в 2014 и 2015 гг. детей для повышения эффективности иммунизации и реализации права детей на защиту от пневмококковой инфекции.
2. Вакцинацию детей, родившихся в 2016 г., осуществлять в плановом порядке с соблюдением старта начала вакцинации с 2 мес жизни. Расчет когорты подлежащих вакцинации осуществлять на основании когорты новорожденных с учетом необходимости 100% целевого охвата.
3. Органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации контролировать заявки на поставку иммунобиологических лекарственных препаратов, а также отчет об использовании иммунобиологических лекарственных препаратов, закупленных в рамках Национального календаря профилактических прививок.
4. Разработать стратегический план развития Национального календаря профилактических прививок, включающий в том числе поэтапное внедрение вакцинации против пневмококковой инфекции лиц из групп риска.
5. Включить вакцинацию против пневмококковой инфекции в клинические рекомендации и стандарты оказания высокотехнологичной медицинской помощи для категорий лиц из группы риска.
6. Инициировать совершенствование санитарных правил и норм Роспотребнадзора по вакцинации против пневмококковой инфекции (с указанием схем иммунизации и групп подлежащих вакцинации).
7. Направить предложения в Министерство здравоохранения РФ по внесению дополнений в приказ № 125-н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» от 21 марта 2014 г. по интервалам вакцинации при нарушенных графиках и группам риска.
8. Внедрить обязательность компонента вакцинопрофилактики в программах до- и последипломного медицинского образования. Дополнить Федеральный государственный образовательный стандарт (ФГОС) высшего и среднего медицинского образования единой рабочей программой по вопросам вакцинопрофилактики со сквозным преподаванием на всех курсах.
9. Аттестацию преподавательского состава средних и высших медицинских учебных заведений и врачей любых специальностей проводить с обязательным включением вопросов вакцинопрофилактики.
10. Информировать Роспотребнадзор и Министерство здравоохранения РФ о проекте многоцентрового международного проспективного неинтервенционного наблюдательного эпидемиологического исследования особенностей пневмококковой инфекции (SAPIENS). В городах, участвующих в исследовании SAPIENS, в электронную систему управления иммунизацией ввести графы для учета заболеваемости привитых и непривитых детей пневмониями, менингитами, средними отитами (острыми, рецидивирующими и хроническими).
11. Продолжить образовательную кампанию по вакцинопрофилактике для населения с отслеживанием содержания публикаций в средствах массовой информации и предоставлением комментариев медицинскими экспертами в случае некорректной подачи информации.
12. Инициировать совершенствование законодательной базы и ввести меру ответственности, прежде всего, медработников за предоставление недостоверной или клеветнической информации о вакцинации и вакцинах.
13. Создать консультативный орган по вопросам проведения профилактических прививок — Национальный комитет по иммунизации — с участием представителей медицинского экспертного сообщества, Министерства здравоохранения РФ, Роспотребнадзора, организаций и федеральных служб, отвечающих за обращение лекарственных средств (в том числе вакцин), для оптимизации организационно-консультативной деятельности по вопросам иммунизации и придания им особой значимости в решении вопросов охраны здоровья населения.



Симуляционно-тренинговый центр Научного центра здоровья детей

Научный центр здоровья детей — уникальный педиатрический центр с инновационной технологической и научной инфраструктурой, являющийся крупнейшим образовательным центром послевузовского профессионального образования детских врачей (педиатров и детских хирургов) России и стран СНГ.

В 2013 г. на базе Центра открыт современный высокоспециализированный компьютеризированный симуляционно-тренинговый центр. Центр оснащен современным оборудованием: роботы-симуляторы (PediaSIM, BabySIM), виртуальные симуляторы (ЛапСим, ВиртуОрт), педиатрические манекены (НЬЮБОРН, ВиртуБэби, ТравмаКинд

и др.), респираторный тренажер (ТестЧест), медицинские видеотренажеры для лапароскопии, муляжи и фантомы для отработки практических навыков различной сложности. Пять учебных классов снабжены видеокамерами и объединены в сеть, изображение из них транслируется в зал дебрифинга. В ходе тренингов манекен-имитаторы высочайшего уровня позволяют создать множество приближенных к реальности клинических ситуаций, овладеть мануальными навыками оказания базовой и экстренной медицинской помощи детям в возрасте до 5 лет, смоделировать принципы оказания экстренной посиндромной терапии.



Тематические курсы: *

- базовая и расширенная сердечно-легочная реанимация (основы тренинга PALS);
- нарушения сердечного ритма и антиаритмическая терапия;
- острая дыхательная недостаточность и респираторная терапия;
- первая помощь при неотложных состояниях в педиатрии;
- оказание помощи при травмах у детей;
- эндоскопическая хирургия;
- отработка навыков наложения детских швов и основ десмургии.

Преподаватели-тренеры:

- высококвалифицированные специалисты Центра, ежедневно оказывающие неотложную помощь (педиатрическую, хирургическую, реанимационную) детям,
- профессионалы, имеющие специализацию в неонатологии, анестезиологии-реаниматологии, пульмонологии, аллергологии, нефрологии, хирургии, ортопедии и др.

В рамках программы подготовки национальных кадров стран-участниц российского проекта по реализации Мусковской инициативы в 2014 году на базе Центра проведено 5 обучающих научно-практических семинаров.



* — с выдачей сертификатов государственного (русского и международного) образца.