

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.

617

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2015 / ТОМ 12 / № 6

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

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;
Eigenmann Ph., prof.

Associate Editor

Margieva T.V., MD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

Secretaries-general

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

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

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

Correspondence address

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

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

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

Sayg'itov 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.

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

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

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

618

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

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

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

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

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 12/ № 6/ 2015

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ
636	Л.С. Намазова-Баранова
637	НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
639	Т.К. Кручина, Г.А. Новик, Д.Ф. Егоров ВАГУСНЫЕ ПРИЕМЫ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПОВ ТАХИКАРДИИ У ДЕТЕЙ: ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОБЫ ВАЛЬСАЛВЫ
	В.А. Малиевский, О.А. Малиевский, Г.Р. Гареева, Л.Ш. Назарова, А.А. Хасанова, А.Ж. Нуриахметова, Д.Д. Пролыгина
645	РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АДАЛИМУМАБА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ ИДИОПАТИЧЕСКИМИ АРТРИТАМИ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН
651	М.И. Петровская, Л.С. Намазова-Баранова, И.В. Винярская, С.Г. Макарова ЛИНГВИСТИЧЕСКАЯ РАТИФИКАЦИЯ И ОЦЕНКА ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ВОПРОСНИКА FLIP ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЧЛЕНОВ СЕМЬИ РЕБЕНКА С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
	КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
657	А.А. Баранов, С.Ф. Багненко, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов, Е.А. Алексеева, Л.Р. Селимзянова КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ У ДЕТЕЙ
	ДИАГНОСТИКА В ПЕДИАТРИИ
668	Е.Ю. Дьяконова, И.В. Поддубный, В.Ю. Петров, М.У. Исмаилов, Е.В. Фёдорова, О.Н. Наковкин, А.С. Бекин, Т.В. Кузнецова ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА У РЕБЕНКА
672	Ю.М. Спиваковский, Ю.В. Черненко, А.Ю. Спиваковская, О.В. Скупова, Е.Н. Шульгина КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТА С СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА
677	ПАЦИЕНТ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
679	Е.В. Костырко, П.В. Шумилов СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ
686	Г.З. Суфианова, Н.Е. Иванова, А.А. Суфианов, С.С.-Х. Гаилов ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА КАК СПОСОБ КРОВΟΣБЕРЕЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ С НЕСИНДРОМАЛЬНЫМИ КРАНИОСИНОСТОЗАМИ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
692	И.Н. Захарова, И.С. Тарасова, В.М. Чернов, Е.Б. Мачнева, Т.М. Васильева РЕТИКУЛОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ В ДИАГНОСТИКЕ И КОНТРОЛЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ
697	С.Г. Макарова ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВВЕДЕНИЮ ПРИКОРМА
	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
705	ХІХ КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
	ПРЕСС-РЕЛИЗ
707	НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА ОПТИМИЗАЦИИ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 1 ДО 3 ЛЕТ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
709	РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПОФОСФАТАЗИЕЙ ПО ИТОГАМ ЗАСЕДАНИЯ ОТ 21 НОЯБРЯ 2015 г., г. МОСКВА



* ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ

**

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКА

Пиковит®

Витамины и минералы для
успеха Вашего ребенка!

www.pikovit.ru



Реклама

Лекарственное средство:

«Пиковит» РУ № ПН013559/02 от 31.08.2007

«Пиковит» таблетки РУ № ПН013559/01 от 05.09.2007

«Пиковит» Д РУ № – ПН013771/01 от 07.12.2007

«Пиковит» Форте РУ № ПН013746/01 от 26.11.2007

БАД:

«Пиковит Юник» СГР № RU.77.99.11.003.E.006991.08.14 от 27.08.2014

«ПИКОВИТ ПЛЮС» СГР № RU.77.99.11.003.E.006992.08.14 от 27.08.2014

НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

CONTENT

	EDITORIALS
636	L.S. Namazova-Baranova
637	MEDICAL NEWS
	ORIGINAL ARTICLE
	T.K. Kruchina, G.A. Novik, D.F. Yegorov
639	VAGAL TECHNIQUES FOR TERMINATING PAROXYSMAL TACHYCARDIA IN CHILDREN: ASSESSMENT OF CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGICAL FACTORS OF VALSALVA TEST EFFECTIVENESS
	V.A. Maliyevskiy, O.A. Maliyevskiy, G.R. Gareyeva, L.S. Nazarova, A.A. Khasanova, A.Z. Nuriyakhmetova, D.D. Prolygina
645	RETROSPECTIVE COHORT STUDY OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ADALIMUMAB USE IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
	M.I. Petrovskaya, L.S. Namazova-Baranova, I.V. Vinyarskaya, S.G. Makarova
651	LINGUISTIC RATIFICATION AND EVALUATION OF PSYCHOMETRIC PROPERTIES OF THE SPECIALIZED FLIP QUESTIONNAIRE IN RUSSIAN FOR ASSESSING QUALITY OF LIFE OF A FOOD-ALLERGIC CHILD'S FAMILY MEMBERS: THE FIRST RESULTS
	CLINICAL RECOMMENDATIONS
	A.A. Baranov, S.F. Bagnenko, L.S. Namazova-Baranova, Y.S. Alexandrovich, K.V. Pshenishnov, E.A. Alexeyeva, L.R. Selimzyanova
657	CLINICAL RECOMMENDATIONS ON EMERGENCY MEDICAL CARE RENDERING TO CHILDREN WITH ACUTE INTOXICATION
	PEDIATRIC DIAGNOSTICS
	E.Y. Dyakonova, I.V. Poddubny, V.Y. Petrov, M.U. Ismayilov, E.V. Fyodorova, O.N. Nakovkin, A.S. Bekin, T.V. Kuznetsova
668	SURGICAL COMPLICATIONS OF HEMORRHAGIC VASCULITIS IN A CHILD
	Y.M. Spivakovskiy, Y.V. Chernenkov, A.Y. Spivakovskaya, O.V. Skupova, E.N. Shulgina
672	CLINICAL CASE OF TOCILIZUMAB USE IN A PATIENT WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
677	PATIENT WITH INFLAMMATORY PAROTID GLAND DISEASE
	REVIEW
	E.V. Kostyrko, P.V. Shumilov
679	CONTEMPORARY METHODS OF TREATING CHILDREN WITH AUTOIMMUNE NEPHRIC DISEASES
	G.Z. Sufiyanova, N.E. Ivanova, A.A. Sufiyanov, S.S.-K. Gayibov
686	PREOPERATIVE USE OF ERYTHROPOIETIN AS A MEAN OF BLOOD SAVING IN CHILDREN WITH NONSYNDROMIC CRANIOSYNOSTOSIS
	FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE
	I.N. Zakharova, I.S. Tarasova, V.M. Chernov, E.B. Machneva, T.M. Vasilyeva
692	RETICULOCYTE INDICES IN DIAGNOSIS AND CONTROL OF EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF IRON DEFICIENCY CONDITIONS IN CHILDREN
	S.G. Makarova
697	PRACTICAL RECOMMENDATIONS ON SUPPLEMENTAL FEEDING INTRODUCTION
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
705	XIX CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS"
	PRESS-RELEASE
707	NATIONAL PROGRAM OF FEEDING OPTIMIZATION AMONG CHILDREN AGED 1–3 YEARS IN THE RUSSIAN FEDERATION
709	EXPERT COUNCIL RESOLUTION ON THE DEFINITION OF TACTICS OF MANAGING PATIENTS WITH HYPOPHOSPHATASIA FOLLOWING THE MEETING OF NOVEMBER 21, 2015, MOSCOW

КАЛЬЦЕМИН

Больше,
чем кальций!



Содержит кальций, витамин D₃ и остеотропные минералы: цинк, марганец, медь, бор и магний.^{1,2}

Краткая инструкция по применению препарата КАЛЬЦЕМИН.

Показания к применению: Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза. Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков, у женщин – в период беременности и грудного вскармливания. **Противопоказания к применению препарата КАЛЬЦЕМИН:** мочекаменная болезнь; гиперкальциемия; гиперкальциурия; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение препарата КАЛЬЦЕМИН при беременности и кормлении грудью.

Возможно назначение препарата КАЛЬЦЕМИН при беременности и в период лактации по показаниям. При применении в период грудного вскармливания следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты выделяются с грудным молоком.

Применение при нарушениях функции почек. Противопоказано применение препарата при мочекаменной болезни, гиперкальциурии. **Применение у детей.** Препарат назначают детям старше 5 лет. **Особые указания.** При применении препарата не следует превышать рекомендованные дозы, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов.

Передозировка. *Симптомы:* запоры, тошнота, рвота; возможно также развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии, приводящие к накоплению кальция в мягких тканях и необратимым изменениям в почках и сердечно-сосудистой системе.

Лекарственное взаимодействие. Данные о лекарственном взаимодействии препарата КАЛЬЦЕМИН не предоставлены. **Условия отпуска из аптек.** Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности – 3 года. РУ ПН015890/01 от 30.06.09

Реклама

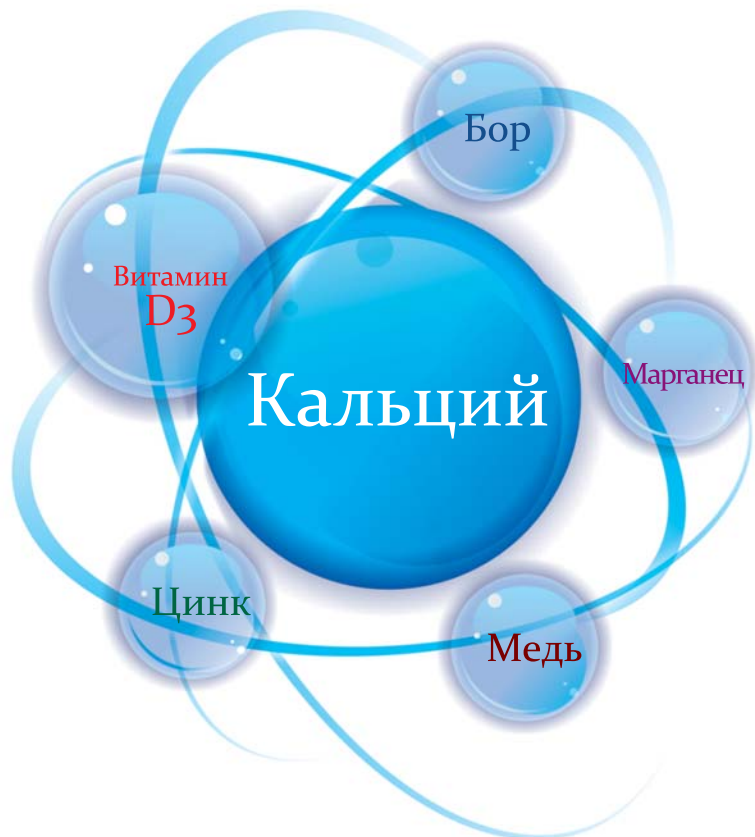
Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцецин

² Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцецин Адванс

Кальцецин: РУ МЗ России П №015890/01 16.10.2009

Кальцецин Адванс: РУ МЗ России П №015747/01 26.05.2009



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



Союз
педиатров
России

Москва
Педиатр
2015

Затяжной насморк? Гайморит?

Лекарственный растительный препарат

Синупрет®



Для взрослых
и детей
от 2 лет*

Рег. уд. ПН⁰ 014247/01; 014247/02

- Устраняет отек и воспаление
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений

Природа. Наука. Здоровье.



РЕКЛАМА

www.bionorica.ru

*Синупрет® капли - для взрослых и детей от 2-х лет
Синупрет® драже - для взрослых и детей старше 6 лет

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, Akademik Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации)



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В свет вышло новое учебное пособие для студентов медицинских вузов «Основы общей иммунологии» под редакцией Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.Я. Мешковой, подготовленное коллективами кафедр аллергологии и иммунологии нескольких вузов России и Научного центра здоровья детей.

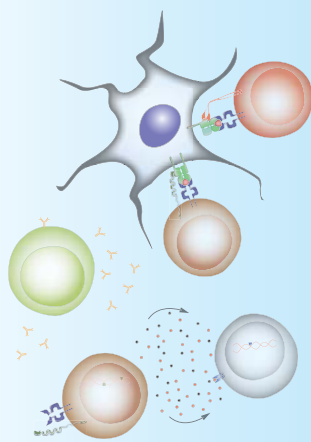
В учебном пособии подробно освещены основы общей иммунологии: структура и функции иммунной системы, формирование иммунного ответа в норме и при патологии, врожденный и приобретенный иммунитет. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, описанию различных антигенов, маркеров и рецепторов, 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 пособия поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

По вопросам приобретения можно обращаться в издательство «ПедиатрЪ»
e-mail: sales@nczd.ru,
тел. +7 (499) 132-72-04.
 Сулейманова Эльвира

Основы общей иммунологии

Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов

Под редакцией Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.Я. Мешковой



Москва
ПедиатрЪ
2014

124 стр., мягкий переплет, 2014 г.
 Цена 500 руб.

Для «железного» здоровья Ваших пациентов*

- Восстановление уровня гемоглобина и запасов железа¹
- Хорошая переносимость¹
- Высокая приверженность к лечению¹

Для каждого возраста свой Мальтофер®



Капельный дозатор

Предпочтителен
 для детей до 3 лет

Мерный колпачок

Предпочтителен
 для детей старше 3 лет



* Для пациентов с железодефицитной анемией, латентным дефицитом железа и повышенной потребностью в железе.
 ** Продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа (железодефицитной анемии) составляет 3–5 месяцев до нормализации содержания гемоглобина².

1. Del Aguila CM & Nunez O. Revista del AWGLA 2004;1:33–42.
 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Мальтофер®.

Сокращенная инструкция по применению.
 Торговое название: Мальтофер® (Maltofer®). МНН или группировочное название: железа (III) гидроксид полимальтозат. Активное вещество: железа (III) гидроксид полимальтозат. Лекарственная форма: капли для приема внутрь. Показания к применению: Лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА); Профилактика дефицита железа во время беременности и в период грудного вскармливания, у женщин детородного возраста, у детей, в подростковом возрасте и у взрослых (например, вегетарианцев и пожилых людей). Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; перегрузка железом: нарушение утилизации железа; анемия, не связанная с дефицитом железа; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приемов или принимать за один раз. Мальтофер® следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Для точного отмеривания дозы препарата флакон/контейнер (тубу) следует держать вертикально. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение ЖДА у детей и взрослых:** лечение до достижения нормального содержания гемоглобина (Hb) занимает приблизительно от 3 до 5 месяцев. После этого лечения следует продолжить в течение 1–2 месяцев в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа. **Лечение ЖДА во время беременности:** лечение следует продолжать до нормализации содержания гемоглобина (Hb). После этого лечения следует продолжить как минимум до конца беременности в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возросших в связи с беременностью потребностей в железе. **Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии:** занимает приблизительно 1–2 месяца. Побочное действие: очень частые: изменение цвета кала; частые: диарея, тошнота, диспепсия, нечастые: головная боль, рвота, запор, боль в животе, изменение цвета эмали зубов, сыпь, зуд. Особые указания: Предполагается, что прием препарата Мальтофер® не должен оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 мл капель содержит 0,01 хлебных единиц. Препарат содержит сахарозу. Вспомогательные вещества натрия метилпарагидроксибензоат и натрия пропилпарагидроксибензоат могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа). Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная инструкция по применению.
 Торговое название: Мальтофер® (Maltofer®). МНН или группировочное название: железа (III) гидроксид полимальтозат. Химическое название: железа (III) гидроксид полимальтозат. Лекарственная форма: сироп. Показания к применению: Лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Повышенная потребность в железе во время беременности и в период грудного вскармливания, доношения крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. Противопоказания: гиперчувствительность к железу (III) гидроксид полимальтозату или к любому вспомогательному веществу; перегрузка железом: нарушение утилизации железа; анемия, не связанная с дефицитом железа; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приемов или принимать за один раз. Препарат следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Точную дозу препарата можно отмерить с помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп. Сироп можно смешивать с фруктовыми и овощными соками, или с детской пищей, или с неалкогольными напитками. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение ЖДА у детей и взрослых:** лечение до достижения нормального содержания гемоглобина (Hb) занимает приблизительно от 3 до 5 мес. После этого лечения следует продолжить в течение 1–2 мес. в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа. **Лечение ЖДА во время беременности:** лечение следует продолжать до нормализации содержания гемоглобина (Hb). После этого лечения следует продолжить, как минимум, до конца беременности в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возросших в связи с беременностью потребностей в железе. **Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии:** занимает приблизительно 1–2 мес. Побочное действие: очень частые: изменение цвета кала; частые: диарея, тошнота, диспепсия, нечастые: головная боль, рвота, запор, боль в животе, изменение цвета эмали зубов, сыпь (включая экзему), зуд. Особые указания: суточная доза препарата содержит этанол в количестве от 0,008 г до 0,1 г. При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом следует учитывать, что 1 мл сиропа содержит 0,04 хлебных единиц. Препарат содержит сахарозу. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: январь 2016 г.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»;
 19048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1.
 Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625,
 www.takeda.com.ru.
 Рег. удостоверения: П N011981/01 от 11.10.2011 г.,
 П N011981/04 от 11.10.2011 г.

Он не редкий, он особенный



ИЛАРИС®

Ингибитор интерлейкина 1-β (канакинумаб 150 mg)

Быстрая и продолжительная ремиссия симптомов у пациентов с CAPS* после первого введения^{1,2}

CAPS – КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ³

- **FCAS⁺** – Семейный холодовой аутовоспалительный синдром
- **MWS⁺⁺** – Синдром Макл-Уэльса
- **NOMID/CINCA^{**}** – Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание

*CAPS – Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome

+FCAS – Familial Cold Autoinflammatory Syndrome

**MWS – Muckle-Wells-Syndrome

** NOMID/CINCA – Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease/ Chronic Infantile Neurological, Cutaneous and Articular Syndrome

ССЫЛКИ: 1. Lachmann HJ et al. Use of Canakinumab in the cryopyrin-Associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 2416-25. 2. Kone-Paul J et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of double-blind placebo controlled randomised withdrawal study. *Arthritis Research & Therapy* 2011; 13:R202. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Иларис.

Краткое описание ИЛАРИС®

Лекарственная форма: Иларис® (канакинумаб), лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг. Показания: острый подгартический артрит; лечение частых острых приступов подгартического артрита и предупреждение развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов и/или колхицина и при невозможности проведения терапии повторными курсами глюкокортикостероидов. Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), Синдром Макл-Уэльса (MWS), Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/Хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA). Активная фаза системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) у детей в возрасте 2 лет и старше. Способ применения и дозы: для пациентов с CAPS (взрослых и детей): 150 мг для пациентов 4 лет с массой тела более 40 кг; 2 мг/кг для пациентов 4 лет с массой тела от 15 кг до 40 кг; 4 мг/кг для пациентов с массой тела 7,5 кг. Если у пациентов при стартовой дозе 150 мг или 2 мг/кг есть и симптомы генерализованного воспаления не разрешаются в течение семи дней после начала лечения, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 4 мг/кг. Препарат вводят каждые 8 недель в виде однократной подкожной инъекции. сЮИА: рекомендуемая доза у пациентов с массой тела 7,5 кг составляет 4 мг/кг (с увеличением до 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции). Подгартический артрит (только взрослые): рекомендуемая доза препарата Иларис® у пациентов с подгартическим артритом составляет 150 мг однократной подкожной инъекцией во время приступа. Для достижения максимального эффекта Иларис® следует вводить как можно раньше после начала приступа подгартического артрита. У пациентов, у которых после первого введения препарата эффекта не возникло, повторную инъекцию препарата Иларис® проводить не следует. У пациентов, у которых возник эффект и которым требуется повторная инъекция, следующую инъекцию препарата Иларис® можно проводить не ранее чем через 12 недель после первой. Применять препарат Иларис® следует по мере необходимости для лечения приступов подгартического артрита. Оптимизирование контроля гиперурикемии следует проводить с помощью соответствующих гипогартических препаратов. Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения подгартического артрита и применения биологических препаратов. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата в анамнезе. Острые инфекционные заболевания. Беременность и период грудного вскармливания. Дети младше 4 лет и массой тела менее 15 кг (безопасность и эффективность для указанной категории пациентов изучены не достаточно). Предупреждения / меры предосторожности: инфекции. С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми инфекциями, хроническими или острыми инфекциями в анамнезе или состояниями, предрасполагающими к развитию инфекции. Лечение подгартического артрита не следует проводить при наличии у пациента инфекции в активной фазе. Лечение препаратом Иларис® пациентов с CAPS не следует начинать и продолжать при обнаружении у больных активных инфекций, требующих медицинского вмешательства. Препарат не рекомендуется назначать одновременно с ингибиторами ФНО поскольку их использование на фоне применения препарата Иларис® повышает риск развития тяжелых инфекций. Туберкулез и оппортунистические инфекции: может увеличивать риск развития туберкулеза или других оппортунистических инфекций, до, во время и после лечения за пациентами следует наблюдать на предмет активной или скрытой туберкулезной инфекции. Ввиду того, что туберкулезная проба может давать ложноположительные результаты, у пациентов, у которых на фоне лечения получен положительный результат туберкулиновой пробы, следует рассмотреть возможность использования альтернативного метода выявления туберкулезной инфекции. При выявлении туберкулезной инфекции лечение препаратом Иларис® не следует начинать или продолжать. Злокачественные новообразования: Риск возникновения злокачественных новообразований на фоне применения анти-интерлейкина (ИЛ)-1 неизвестен. Аллергические реакции: как и другие белки, применяемые в форме инъекций, канакинумаб может вызывать реакции гиперчувствительности: об анафилактических или анафилактических реакциях не сообщалось. Вакцинация: не следует применять одновременно с живыми вакцинами. Нейтропения: у пациентов с нейтропенией лечение канакинумабом начинать не следует. Перед применением следует определить число нейтрофилов. Синдром активации макрофагов у пациентов с сЮИА. Синдром активации макрофагов – известное жизнеугрожающее состояние, которое может развиваться у пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности у пациентов с сЮИА и требует интенсивной терапии. Врачам следует внимательно относиться к симптомам инфекции или ухудшению течения сЮИА, известными как пусковой механизм для синдрома активации макрофагов. По данным клинических исследований препарат Иларис®, по всей вероятности, не увеличивает риск развития синдрома активации макрофагов у пациентов с сЮИА. Побочные реакции: очень часто: инфекции (например, насморк, синусит, инфекции верхних дыхательных путей (вирусной этиологии), гингивит, фарингит, тонзиллит, отит, бронхит, инфекционные заболевания уха, воспаление подкожной жировой клетчатки, инфекции мочевыводящих путей, грипп, гастроэнтерит, вирусные инфекции, боль в верхних отделах живота, реакции в месте введения препарата. Часто: боль в спине, повышенная утомляемость, астения, головноекружение, изменение лабораторных показателей. Нечасто: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Побочные реакции, полученные из спонтанных отчетов: оппортунистические инфекции. Взаимодействия: препараты, метаболизирующиеся с помощью изоферментов системы цитохрома P450 и имеющие узкий терапевтический индекс: при назначении препарата Иларис® пациентам, принимающим такие препараты, их дозу следует при необходимости корректировать (в зависимости от их клинического эффекта и концентрации действующего вещества в плазме крови). Форма выпуска: Леофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг во флаконе бесцветного стекла вместимостью 6 мл, укупоренный резиновой пробкой, обкатанный алюминевым колпачком с пластиковой крышкой. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку. Условия отпуска: по рецепту. Применение для врача: прежде, чем назначить препарат, пожелания, прочитать также инструкцию по применению. Новаartis Фарма АГ, произведено Новаartis Фарма Штейн АГ, Швейцария. Регистрационное удостоверение: ЛП-001414 от 11.01.2012 г.

ПЕРВЫЙ ВЫБОР

Что давать малышу сначала, что потом? Этот вопрос волнует всех мам и пап. Схемы кормления могут быть разными, но для любой из них родители могут смело выбирать продукты из нашей гипоаллергенной линейки. ФрутоНяня помощь маме! Низкая иммуногенность продуктов прикорма «ФрутоНяня» клинически доказана* Гипоаллергенные продукты «ФрутоНяня» - «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» для питания:

- здоровых детей
- детей с риском развития аллергии
- детей, страдающих аллергией



ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически
доказано



Пюре натуральное из капусты брокколи рекомендовано для питания детей с 4 мес. Пюре из мяса индейки рекомендовано для питания детей с 6 мес. Сок яблочный осветленный для питания детей с 4 мес. Пюре яблочное натуральное для питания детей с 4 мес. Каша гречневая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная витаминами и минеральными веществами, для питания детей с 4 мес. Вода питьевая артезианская для питания детей с 0 мес. Необходима консультация специалиста.

* Гипоаллергенность клинически доказана в НЦЗД РАМН в 2011–2013 гг., в исследовании принимали участие 13 продуктов прикорма «ФрутоНяня»:

сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из чернослива, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, каша гречневая безмолочная. Первый выбор продуктов для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня».

Реклама.



Когда высокие дозы
ИГКС не дают
достаточного
контроля, и симптомы
аллергической астмы
среднетяжелого/тяжелого
течения ухудшаются...

КСОЛАР даст Вам возможность снизить риск обострений¹⁻⁶ и вернуть пациентов к нормальной жизни

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. КСОЛАР / XOLAIR®

Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). **ПОКАЗАНИЯ.** Лечение персистирующей atopической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ. Atopическая бронхиальная астма:** В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. **Хроническая идиопатическая крапивница:** Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития паразитарных болезней, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сыровоточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции (наличие анафилактических реакций в анамнезе может быть фактором риска), включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сыровоточная болезнь. **Очень часто:** головная боль. **Часто:** гипертермия (**очень часто – у детей 6–12 лет с atopической бронхиальной астмой**), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в эпигастрии (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, синусит, головная боль и головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. **Нечасто:** головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, онемение рук, гриппоподобное состояние. **Редко:** паразитарные болезни, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алоpecia, онемение суставов. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Леофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с леофилизатом в комплекте с одной ампулой растворителя и с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению.

Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария.
Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007

Литература:

1. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309–16. 2. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701–8. 3. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). *Allergy* 2004;59:709–17. 4. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001;108:184–90. 5. Sol r M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254–61. Erratum in: *European Respiratory Journal* 2001;18:739–40. 6. Holgate ST, Church AG, H bert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2004;34:632–8.

496541/Xol/A4/01.2016/7000

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий»

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. КСОЛАР / XOLAIR®

Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг.

Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE).

ПОКАЗАНИЯ.

Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше.

Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше.

ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.**Атопическая бронхиальная астма:**

В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели.

Хроническая идиопатическая крапивница:

Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата.

ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.

Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития паразитарных болезней, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.

На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции (наличие анафилактических реакций в анамнезе может быть фактором риска), включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангиит (синдром



Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь.

Очень часто: головная боль. *Часто:* гипертермия (очень часто — у детей 6–12 лет с атопической бронхиальной астмой), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в эпигастрии (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, синусит, головная боль и головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. *Нечасто:* головокружение, сонливость, парестезия, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. *Редко:* паразитарные болезни, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату.

При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алопеция, отечность суставов.

ФОРМА ВЫПУСКА.

Ллиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем — вода для инъекций. Один флакон с ллиофилизатом в комплекте с одной ампулой растворителя и с инструкцией по применению в картонной пачке.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению.

Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария.

Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий»



Возвращая ДЕТСТВО

Современный стандарт терапии системного ювенильного идиопатического артрита^{1,2}

- У 9 из 10 детей значительно снижаются проявления системного артрита и отсутствует лихорадка к 12 неделе лечения³
- Каждый второй ребенок преодолевает зависимость от глюкокортикоидов через год терапии⁴

1. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6249-standard-ot-28-yanvary-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 2. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6156-standard-ot-29-yanvary-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 3. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. N Engl J Med 2012; 367: 2385-95; 4. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Pediatric Rheumatology 2011; 9 (Suppl 1): P 164

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.

2014-0803, 02.2014

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru





Создает
ВОЗМОЖНОСТИ

Избавляет
от страданий*

destination you™

*Совместный проект Союза педиатров России, Европейской педиатрической ассоциации
EPA/UNEPSA и Французского общества амбулаторной педиатрии*

ПРАВА ДЕТЕЙ В СКАЗКАХ НАРОДОВ МИРА

По инициативе российских педиатров Издательство «ПедиатрЪ» приступает к выпуску книг на разных языках, иллюстрирующих Конвенцию ООН о правах ребенка. Первая книга этого проекта вышла на русском и французском.

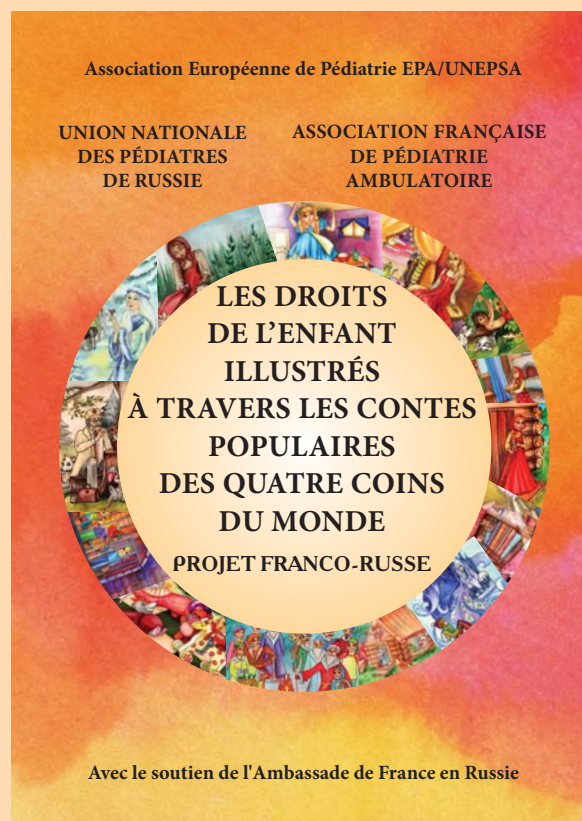
Книга представляет собой оригинальное изложение Конвенции ООН о правах ребенка. Текст Конвенции передан без изменений. Часть I (статьи с 1 по 41) сопровождается специально подобранными и адаптированными сказками, изображениями и тезисами, иллюстрирующими каждую статью. Часть II (статьи 42–54) приведена без иллюстраций, т.к. в ней изложены правила исполнения обществом статей Конвенции.

Цель проекта — пропаганда общечеловеческих ценностей, в частности, знаний о правах ребенка, — реализована в наиболее доступной для детей форме сказки. Этот выбор не случаен.

Сказки помогают сформировать понятия о таких важных категориях, как добро и зло, любовь и ненависть, жестокость и великодушие, а также бесправие и справедливость. Эти ценностные категории характерны для любой нации, любого народа. Сказка, содержащая мораль, способна сблизить людей, раскрыть их сходство в восприятии общечеловеческих ценностей.

Именно в форме сказки наиболее очевидной становится идея о том, что права ребенка — это не отвлеченное юридическое понятие, а отражение и обобщение многовекового духовного наследия различных народов, приобретенного в ходе культурного развития от этапа равнодушного игнорирования, через интерес и сочувствие к охране детства и закреплению прав ребенка в основных законах государств.

**Эта книга — полезный подарок детям, в том числе и тем,
кто изучает французский язык**



2014 г., 224 с., формат А4, твердый переплет.
Подробнее на сайте www.spr-journal.ru

Карманный справочник ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Карманный справочник предназначен для врачей, медицинских сестер и других работников здравоохранения, которые оказывают медицинскую помощь детям в учреждениях первичного звена. Данное издание, второе по счету, содержит недавно обновленные и опубликованные клинические рекомендации ВОЗ, которые перевели и адаптировали для читателей российские педиатры.

В справочнике приведены рекомендации как по стационарному, так и по амбулаторному лечению детей в условиях ограниченных ресурсов, т.е. в небольшой больнице с базовыми возможностями по лабораторной диагностике и самыми необходимыми лекарствами. В некоторых случаях эти рекомендации, могут использоваться в крупных медико-санитарных центрах первичного уровня, где оказывается амбулаторная медицинская помощь больным детям.

Рекомендации карманного справочника направлены на лечение болезней, которые являются основными причинами детской смертности в развивающихся странах. К таким причинам относятся болезни новорожденных, пневмония, диарея, малярия, менингит, септицемия, корь и связанные с ними состояния, тяжелое острое нарушение питания, ВИЧ/СПИД у детей. Также здесь приведены рекомендации по лечению в условиях небольшой больницы наиболее частых хирургических болезней.

ИЗДАНИЕ 2013 ГОДА

**КАРМАННЫЙ
СПРАВОЧНИК**

**ОКАЗАНИЕ
СТАЦИОНАРНОЙ
ПОМОЩИ ДЕТЯМ**



РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ
НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ
БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

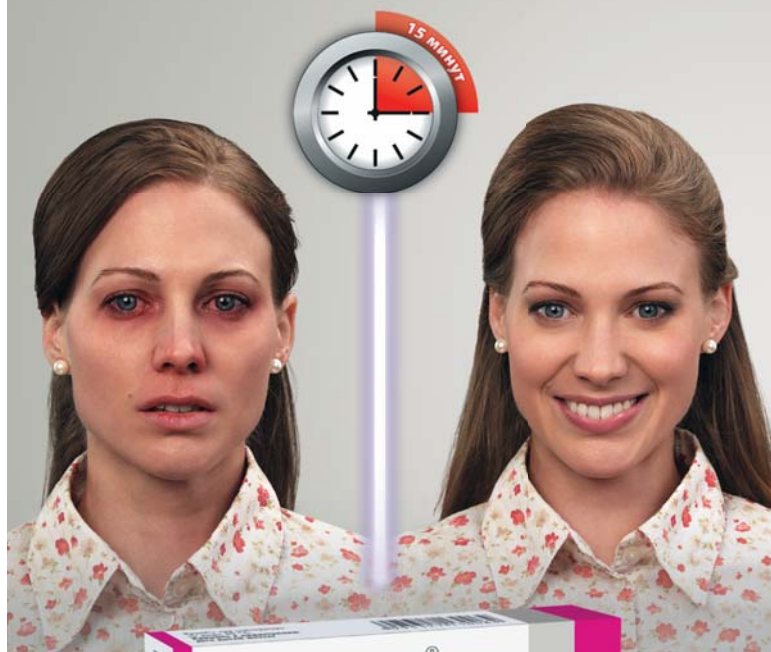
ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ



**World Health
Organization**

Цена без учета доставки 500 руб.

Супрастин® НА АЛЛЕРГИЮ НЕТ ВРЕМЕНИ



**Супрастин начинает
действовать уже
в течение 15-30 минут¹**

1. Супрастин. Инструкция по медицинскому применению.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Супрастин®

Лекарственная форма: таблетки. **Показания:** крапивница, ангионеврический отек (отек Квинке), сывороточная болезнь, сезонный и круглогодичный аллергический ринит, конъюнктивит, контактный дерматит, кожный зуд, острая и хроническая экзема, атопический дерматит, пищевая и лекарственная аллергия, аллергические реакции на укусы насекомых. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острый приступ бронхиальной астмы, новорожденные дети (дети до 12 месяцев), беременность, период лактации. **С осторожностью:** закрытоугольная глаукома, задержка мочи, гипертрофия предстательной железы, нарушение функции почек, сердечно-сосудистые заболевания, пожилые больные. **Побочные эффекты:** Побочные эффекты, как правило, возникают крайне редко и носят временный характер, проходят после отмены препарата. **Со стороны ЦНС:** сонливость, утомляемость, головокружение, нервное возбуждение, тремор, головная боль, зифория. **Со стороны ЖКТ:** дискомфорт в животе, сухость во рту, тошнота, рвота, понос, запор, потеря или повышение аппетита, боль в верхней части живота. **Со стороны ССС:** снижение артериального давления, тахикардия, аритмия. Не всегда была установлена прямая связь этих побочных эффектов с приемом препарата. **Со стороны системы кроветворения:** очень редко: лейкопения, агранулоцитоз. Прочее: затрудненное мочеиспускание, мышечная слабость, повышение внутриглазного давления, фотосенсибилизация. При возникновении любого из перечисленных выше эффектов, следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. **Способ применения и дозы.** Таблетки принимают внутрь во время еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. **Взрослым:** назначают по 1 таблетке 3-4 раза в день (75-100 мг в сутки). **Детям:** В возрасте от 1 до 12 месяцев: по 1/4 таблетки (6,5 мг) 2-3 раза в день (в растертом до порошка виде вместе с детским питанием); В возрасте от 1 до 6 лет: по 1/4 таблетки 3 раза в день или по 1/2 таблетки 2 раза в день; В возрасте от 6 до 14 лет: по 1/2 таблетки (12,5 мг) 2-3 раза в день. РУП № 012426/01. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).
Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31,
e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



РЕДАКЦИЯ 11.11.2015

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

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

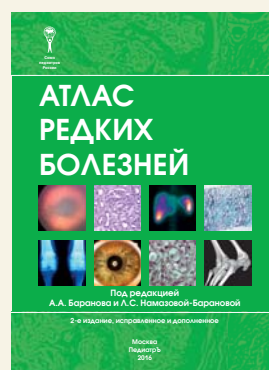
Под редакцией: А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой
2016, 420 с., переплет, ISBN 978-5-904753-32-0

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 коллеги, друзья!

Наша жизнь удивительна и непредсказуема, в ней есть место радостям и огорчениям, взлетам и падениям, периодам белым и серым... Конечно, хотелось бы, чтобы полосы по возможности были светлыми, а мы двигались по ним вдоль, а не поперек. Хотя и в этом вопросе могут быть разные точки зрения. Вот, например, йоги сознательно отказываются от счастья и радостей, чтобы не почувствовать разочарования и страданий, чтобы сделать жизнь равномерной, но, с нашей точки зрения, совершенно никакой! И это совсем не по-нашему! Во-первых, жизнь без адреналина нам давно не мила: ведь действительно, «какой русский не любит быстрой езды»? А во-вторых, пусть прыгают вниз-вверх цены на нефть и курсы валют — педиатрам есть, чем заняться. В этом наша жизнь и залог нашего равновесия: ведь если детишки болеют, нам надо им помочь, а остальное все не так уж и важно!

**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 colleagues, friends!

Our life is wonderful and unpredictable. It has place for joy and sorrow, rise and fall, white and black streaks... Although it would be nice to have mostly white streaks and we could move along them, not across. However, even in this matter there are different points of view. For example, yogi consciously give up happiness and joy so they won't feel disappointment and suffering and have a homogenous life. Yet, we think this is no life at all! That's not the way we are! Firstly, a life without adrenaline rush has long been unpalatable to us. Indeed, "what Russian is there who doesn't love fast driving?" Secondly, oil prices and currency rates may go up and down, but pediatricians still have work to do. That is our life and an insurance of harmony: if children ail, they need help, and nothing else matters much!

**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**

Аллергия у детей может быть причиной интернализированного поведения

(По материалам Nanda MK, LeMasters GK, Levin L, Rothenberg ME, Assa'ad AH, Newman N, Bernstein D, Khurana-Hershey G, Lockett JE, Ryan PH. *Allergic Diseases and Internalizing Behaviors in Early Childhood Pediatrics*. 2016 Jan;137(1):1–10. doi: 10.1542/peds.2015-1922)

Целью исследования было изучение связи различных аллергических заболеваний в раннем и дошкольном возрасте с интернализированным поведением (включая тревожность и депрессию) детей в школьном периоде. В Цинциннати (США) было проведено лонгитудинальное исследование среди 546 детей с аллергопатологией. В возрасте 1, 2, 3, 4 и 7 лет у пациентов анализировались симптомы аллергического ринита, эпизоды свистящих хрипов и атопического дерматита, проводились кожные прик-тесты; кроме того, по достижении детьми 7 лет родители заполняли опросник «Система оценки поведения, второе издание» (Behavior Assessment System for Children, Second Edition, BASC-2) для детей с целью оценки их поведения и эмоций. Аллергический ринит в возрасте 4 лет был значимо ассоциирован с повышением балльной оценки степени интернализации, в том

числе тревожности и депрессии, в семилетнем возрасте. Аналогичные данные были получены у пациентов с персистирующими свистящими хрипами. Кроме того, выявлена дозозависимая ассоциация между балльной оценкой степени интернализации и наличием более одного аллергического заболевания в возрасте 4 лет или наличием аллергического ринита с коморбидными аллергическими болезнями. Исследователи заключают, что доктора должны учитывать повышенный риск (в 2–4 раза) развития интернализированного поведения у детей с аллергией, особенно с полиорганными поражениями. Несмотря на то, что в исследовании не изучались нарушения психики в семьях пациентов, его результаты позволяют предположить возможное профилактическое воздействие терапии аллергических заболеваний на развитие расстройств интернализации.

637

Шестьдесят минут на что? Перспективы развивающегося головного мозга для стимулирования активности детей с помощью интегративного подхода к физическим упражнениям

(По материалам Myer GD, Faigenbaum AD, Edwards NM, Clark JF, Best TM, Sallis RE. *Sixty minutes of what? A developing brain perspective for activating children with an integrative exercise approach*. *Br J Sports Med*. 2015 Dec;49(23):1510–6. doi: 10.1136/bjsports-2014-093661. Epub 2015 Jan 23)

Существующие в настоящее время в Британии рекомендации по физической активности детей недооценивают важность освоения моторной ловкости в этом возрасте. Рекомендации в основном фокусируются на количественных аспектах физической активности (например, набрать 60 мин в день физической активности от средней до интенсивной) и выборочных, ориентированных на здоровье, компонентах физических упражнений (например, аэробные, упражнения для мышечной силы, выносливости, гибкости и формирования фигуры). Такое внимание количественным аспектам упражнений у детей может ограничить качественную сторону программы физического развития, включающую развитие ловкости, социализацию и получение удовольствия от упражнений. Временные рамки развития головного мозга и связанная с ним нейропластичность, необходимая для освоения моторных навыков, делает препубертатный период критическим временем для развития и закрепления основных навыков моторной ловкости как у мальчи-

ков, так и у девочек. Дети, не занимающиеся регулярно физической активностью, требующей моторной ловкости (прыжки, броски, упражнения на координацию, реакцию и балансировку), могут не реализовать свой генетический потенциал в плане контроля моторных навыков, который является основополагающим для полноценной физической активности в дальнейшей жизни. Развитие моторной ловкости способствует уменьшению травматизма, игры стимулируют общение детей, а также формируют положительные мотивации для активного образа жизни в будущем. Данный обзор преследует две цели: поставить под сомнение существующие установки, при которых рекомендации по физической активности детей базируются по большей части на количественных, нежели на качественных характеристиках, а также синтезировать новейшие доказательства в отношении связи развития головного мозга и контроля моторных функций, которые могут служить основой для создания интегративных программ по физической активности.

Чтение в семье и когнитивная деятельность у дошкольников, слушающих рассказы

(По материалам Hutton JS, Horowitz-Kraus T, Mendelsohn AL, DeWitt T, Holland SK. C-MIND Authorship Consortium. Home Reading Environment and Brain Activation in Preschool Children Listening to Stories. *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):466–78. doi: 10.1542/peds.2015-0359. Epub 2015 Aug 10)

Чтение в семье детям широко пропагандируется, в том числе Американской академией педиатрии, для стимуляции развития когнитивных способностей практически с рождения. Результаты исследования поведенческих функций свидетельствуют о том, что чтение детям улучшает их устную речь и понимание информации, однако количественные эффекты воздействия данного вида деятельности на головной мозг до сих пор не были изучены. В данном исследовании при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии с определением уровня кислорода в крови определялась связь между домашним чтением и активацией головного мозга во время прослушивания через наушники подходящей по возрасту истории в группе 19 дошкольников от 3 до 5 лет. Обследовались дети, включенные в лонгитудинальное исследование, с нормальным развитием головного мозга. Повествование велось с меняющимися интонациями: предполагалось, что во время прослушивания истории у детей, которым больше читают дома, активация левополушарной области, вовлеченной в семантический

процесс (понимание смысла прочитанного), будет более выраженной. Также была предпринята серия регрессионных анализов общемозговых функций с использованием композитных, дополнительных и индивидуальных категорий, относящихся к чтению из валидизированного опросника для родителей по определению различных типов игрушек и игр, которые они используют для своих детей, а также совместной деятельности детей и родителей (StimQ-P) для оценки когнитивной среды, окружающей ребенка. Результаты исследования показали четкую положительную корреляцию между чтением детям в семье (включая доступность книг, частоту и разнообразие информации) и активацией головного мозга в процессе прослушивания текста. Дети из семей, где читают больше, имели наивысшие показатели активации теменно-затылочной части коры левого полушария, которая обеспечивает образное мышление и понимание текста — важнейшие для развития навыков обработки лингвистической информации. Результаты данного исследования могут помочь объяснить эко-биомодели развития грамотности.

Взаимосвязь atopических заболеваний и анемии у детей в США

(По материалам Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JL. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. *JAMA Pediatr*. 2016 Jan 1;170(1):29–34. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3065)

Согласно недавним исследованиям (1997–2013 гг.), проведенным в рамках опроса Национальной организации, занимающейся анкетированием по вопросам здоровья в США (US National Health Interview Survey, NHIS), и включившим 207 007 детей и подростков, распространенность атопии в данной популяции такова: 17,1% — аллергический риноконъюнктивит (поллиноз), 12,8% — астма, 9,5% — atopический дерматит, 4,2% — пищевая аллергия. При этом у отдельных детей отмечалась комбинация нескольких заболеваний. Хроническое воспаление присутствует при любых atopических болезнях. В то время как atopический дерматит и астма имеют специфические клинические проявления, у всех пациентов с атопией отмечаются такие маркеры системного воспаления, как повышенный уровень общего иммуноглобулина Е и эозинофилия. Для детей с атопией характерны более частые респираторные инфекции, что в ряде случаев может быть следствием применения иммуносупрессивных препаратов или гипоаллергенной диеты. Все перечисленные факторы могут увеличивать риск развития анемии у детей с атопией. Был проведен метаанализ двух крупных перекрестных популяционных исследований в США: NHIS 1997–2013 гг. и Национальной программы оценки здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination

Survey, NHANES) с 1 августа 2014 по 28 августа 2015 г., включивших данные лабораторных исследований 30 673 детей и подростков. С учетом влияния других факторов (возраста, пола, этнической принадлежности, уровня образования и обеспеченности семьи, размера семьи, а также места рождения) исследователи пришли к выводу, что дети с любой формой атопии имеют повышенные шансы развития анемии по сравнению с их сверстниками без атопии. Согласно данным NHIS, у детей с пищевой аллергией анемия встречается чаще (отношение шансов, ОШ, 2,08), чем у детей с atopическим дерматитом (ОШ 1,83), поллинозом (ОШ 1,57) и астмой (ОШ 1,31). Данные NHANES свидетельствуют о том, что анемия чаще встречается у детей с atopическим дерматитом и астмой (ОШ 1,93 и 1,33, соответственно), особенно микроцитарная (ОШ 2,03 и 1,61, соответственно). По данным NHANES, в отличие от результатов NHIS, поллиноз не ассоциировался с анемией. Результаты метаанализа двух исследований позволили заключить, что дети с атопией имеют более высокий риск развития анемии. Необходимы дальнейшие наблюдения для оценки связи тяжести аллергической болезни с частотой развития анемии, анализа питания пациентов, объема и состава лекарственной терапии, а также маркеров дефицита железа.

Т.К. Кручина^{1, 2, 3}, Г.А. Новик¹, Д.Ф. Егоров^{2, 3, 4}¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Вагусные приемы для купирования приступов тахикардии у детей: оценка клинико-электрофизиологических факторов эффективности пробы Вальсальвы

Контактная информация:

Кручина Татьяна Кимовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ, ведущий научный сотрудник НИЛ детской аритмологии СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова, кардиолог-электрофизиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГKB № 31

Адрес: 197110, Санкт-Петербург, пр-т Динамо, д. 3, тел.: +7 (812) 235-24-16, e-mail: tkuchina@gmail.com

Статья поступила: 17.11.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

639

Вагусные приемы являются первой линией медицинской помощи при купировании приступов суправентрикулярной тахикардии у детей и взрослых, что связано с простотой их выполнения, относительной безопасностью и возможностью избежать введения антиаритмических препаратов. Эффективность вагусных приемов зависит от техники исполнения, а также ряда клинических и электрофизиологических факторов, которые нуждаются в изучении и уточнении.

Цель исследования: изучить эффективность модифицированной пробы Вальсальвы для купирования приступов тахикардии у детей. **Методы:** в ретроспективном исследовании оценивали эффективность пробы Вальсальвы для купирования приступов тахикардии, индуцированных в ходе чреспищеводного электрофизиологического исследования у детей в возрасте от 7 до 18 лет. **Результаты:** изучены данные 306 детей (средний возраст $13,1 \pm 3,2$ года), из них 130 (42,5%) с пароксизмальной АВ-узловой реципрокной тахикардией (ПАВУРТ) и 176 (57,5%) с пароксизмальной АВ-реципрокной тахикардией с участием дополнительного АВ-соединения (ПАВРТ). Проба Вальсальвы была эффективна у 88 (28,8%) детей: у 44 (33,8%) с ПАВУРТ и 44 (25,1%) с ПАВРТ. В большинстве случаев тахикардия купировалась за счет антероградной блокады: ПАВРТ — в 65,5%, ПАВУРТ — в 92,7% случаев. Дети с неэффективной пробой Вальсальвы имели более длительный анамнез заболевания ($p = 0,035$), большую частоту исходного синусового ритма перед воспроизведением тахикардии ($p = 0,043$) и большую частоту ритма во время тахикардии ($p = 0,019$), а также более высокий уровень проведения через АВ-узел ($p = 0,038$). **Заключение:** проба Вальсальвы купирует приступ тахикардии не более чем у 1/3 детей с пароксизмальными АВ-реципрокными тахикардиями. Эффективность пробы зависит от длительности анамнеза заболевания и электрофизиологических характеристик АВ-узловое проведения. Проба Вальсальвы наиболее эффективна в начале приступа тахикардии и в большинстве случаев купирует его за счет антероградной блокады АВ-узла.

Ключевые слова: дети, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, проба Вальсальвы, чреспищеводное электрофизиологическое исследование, эффективность.

(Для цитирования): Кручина Т.К., Новик Г.А., Егоров Д.Ф. Вагусные приемы для купирования приступов тахикардии у детей: оценка клинико-электрофизиологических факторов эффективности пробы Вальсальвы. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (6): 639–644. doi: 10.15690/pf.v12i6.1486)

ОБОСНОВАНИЕ

Вегетативная нервная система играет важную роль в возникновении и клиническом течении пароксизмальных тахикардий у детей [1, 2]. Симпатическую стимуляцию с помощью введения изопроterenола или ваготоническое действие атропина используют для индукции тахикардии во время электрофизиологического исследования [3, 4]. Вагусные приемы традиционно применяют как первый этап купирования приступов суправентрикулярной тахи-

кардии (СВТ) у детей и взрослых, что связано с простотой их выполнения, относительной безопасностью и возможностью избежать введения антиаритмических препаратов [5–7]. По Европейским рекомендациям 2013 г., вагусные приемы для купирования СВТ у детей имеют показания I класса, уровень доказательности B [7].

Вагусные приемы эффективны при реципрокных (re-entry) тахикардиях с включением в круг движения импульса атриовентрикулярного (АВ) узла. К данным тахи-

кардиям относятся пароксизмальная АВ-реципрокная тахикардия с участием дополнительного АВ-соединения (ПАВРТ) и пароксизмальная АВ-узловая реципрокная тахикардия (ПАВУРТ), которые вместе составляют более 90% всех пароксизмальных СВТ у детей [4, 8, 9]. Стимуляция блуждающего нерва в результате выполнения вагусной пробы приводит к повышению рефрактерности ткани АВ-узла, замедлению проведения импульса через АВ-узел и прерыванию круга re-entry. Полагают, что преимущественно левый блуждающий нерв вызывает отрицательный дромоторпный эффект в АВ-узле, а преимущественно левый симпатический нерв укорачивает время АВ-проведения возбуждения [10]. У пациентов с предсердными тахикардиями вагусные приемы чаще всего не приводят к купированию приступа, но могут оказать диагностическую помощь, т.к. на фоне транзиторного ухудшения АВ-проведения и возникновения переходящей АВ-блокады II степени лучше визуализируются предсердные зубцы P или волны трепетания F [6].

У детей применяют различные вагусные приемы: холодную пробу (рефлекс ныряльщика, погружения), пробу Вальсальвы, массаж каротидного синуса, а также действия, вызывающие подобные вагусным приемам реакции (глубокий вдох с коротким выдохом, питье воды со льдом, надавливание на корень языка, вызывание кашля, рвоты и т.д.). Эффективность этих приемов сильно варьирует: купировать приступ тахикардии, по разным данным, удается у 10–60% пациентов [8, 11, 12]. Успешность вагусных приемов зависит от техники выполнения и возраста детей [8, 12]. У детей первых лет жизни наиболее эффективна холодная проба, у подростков и молодых людей — проба Вальсальвы [8]. Вагусные при-

емы используют для купирования приступов тахикардии со стабильной гемодинамикой, и только холодную пробу можно провести в момент подготовки к проведению экстренной кардиоверсии.

Целью исследования было оценить эффективность купирования приступов АВ-реципрокной тахикардии у детей с помощью модифицированной пробы Вальсальвы и установить клинические и электрофизиологические факторы, определяющие успешность применения вагусного приема.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведен ретроспективный анализ данных, полученных из историй болезни пациентов, госпитализированных в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Городской клинической больницы № 31 (Санкт-Петербург) в период с 1998 по 2013 г.

Критерии соответствия

Учитывали данные детей с гемодинамически стабильными индуцированными приступами АВ-реципрокной тахикардии в возрасте от 7 до 18 лет. Возрастные ограничения определялись способностью детей школьного возраста правильно воспринимать рекомендации врача по методике выполнения пробы Вальсальвы.

Чреспищеводное электрофизиологическое исследование (ЧПЭФИ)

ЧПЭФИ и вагусные приемы выполняли в кабинете электрофизиологических исследований сердца и про-

T.K. Kruchina^{1, 2, 3}, G.A. Novik¹, D.F. Yegorov^{2, 3, 4}

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Almazov Federal North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 31, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Vagal Techniques for Terminating Paroxysmal Tachycardia in Children: Assessment of Clinical Electrophysiological Factors of Valsalva Test Effectiveness

Background: Vagal techniques constitute the first line of medical care for terminating paroxysmal supraventricular tachycardia in children and adults due to ease of application, relative safety and possibility of avoiding injection of antiarrhythmic drugs. Effectiveness of vagal techniques depends on the method of execution, as well as a range of clinical and electrophysiological factors, which require study and specification. **Objective:** Our aim was to study effectiveness of the modified Valsalva test for terminating paroxysmal tachycardia in children. **Methods:** Effectiveness of the Valsalva test for terminating paroxysmal tachycardia induced in the course of a transesophageal electrophysiological examination in children aged 7–18 years was studied retrospectively. **Results:** Data of 306 children (mean age — 13.1 ± 3.2 years) were analyzed; 130 of them (42.5%) suffered from paroxysmal AV nodal reentrant tachycardia (PAVNRT), 176 — from paroxysmal AV reentrant tachycardia involving an additional AV connection (PAVRT). Valsalva test was effective in 88 children (28.8%) — 44 children (33.8%) with PAVNRT and 44 children (25.1%) with PAVRT. In most cases, tachycardia was terminated by means of antegrade block: PAVRT — in 65.5% of the cases, PAVNRT — in 92.7% of the cases. Children with ineffective Valsalva test featured longer duration of the disorder ($p = 0.035$), higher rate of the initial sinus rhythm before a tachycardic paroxysm ($p = 0.043$) and higher rhythm rate during tachycardia ($p = 0.019$), as well as high level of AV node conduction ($p = 0.038$). **Conclusion:** Valsalva test terminates paroxysmal tachycardia in not more than 1/3 of children with paroxysmal AV reentrant tachycardia. Test effectiveness depends on duration of the disorder and electrophysiological characteristics of AV node conduction. Valsalva test is especially effective in the onset of tachycardic paroxysm and terminates it by means of antegrade AV node block in most cases.

Key words: children, paroxysmal supraventricular tachycardia, Valsalva test, transesophageal electrophysiological examination, effectiveness.

(For citation: Kruchina T. K., Novik G. A., Yegorov D. F. Vagal Techniques for Terminating Paroxysmal Tachycardia in Children: Assessment of Clinical Electrophysiological Factors of Valsalva Test Effectiveness. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 639–644. doi: 10.15690/pf.v12i6.1486)

граммирования электрокардиостимуляторов. Для проведения ЧПЭФИ использовали автоматизированный комплекс Astrocard-Polysystem EP/L (Медитек, Россия). В качестве чреспищеводного электрода применяли биполярный электрод ПЭДСП-2 (СКБ МЭТ, Украина). Перед выполнением ЧПЭФИ антиаритмические препараты отменяли не менее чем за 5 периодов полувыведения, а прием амиодарона — не менее чем за 3 нед до выполнения исследования. ЧПЭФИ проводили утром натощак, не менее чем через 3 ч после приема пищи.

ЧПЭФИ, в первую очередь, выполнялось в диагностических целях, для верификации СВТ у детей с жалобами на сердцебиение и незарегистрированными приступами тахикардии на электрокардиограмме (ЭКГ). Обучение вагусным приемам, в частности технике выполнения пробы Вальсальвы, входит в протокол проведения ЧПЭФИ [4]. При желании родители могли присутствовать во время процедуры.

Вагусный прием

Проба Вальсальвы проводилась по модифицированной методике, общепринятой в детской аритмологии. Ребенок находился в горизонтальном положении, его просили сделать глубокий вдох и натужиться, напрячь мышцы живота в течение 10–15 с с последующим выдохом. Критерием эффективности купирования пароксизмальной тахикардии вагусным приемом считали купирование данным методом не менее 2 индуцированных в ходе ЧПЭФИ эпизодов тахикардии. Проба Вальсальвы выполнялась в первые 30 с после индукции тахикардии, обычно через 15–20 с после ее начала. Этот временной промежуток был необходим для оценки состояния ребенка и обучения его технике выполнения пробы.

Этическая экспертиза

Протокол обследования детей с суправентрикулярными тахикардиями с включением в него ЧПЭФИ одобрен Этическим комитетом СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова (протокол № 25 от 21.03.11 г.). ЧПЭФИ проводилось после получения информированного согласия родителей ребенка младше 15 лет или самого ребенка старше 15 лет.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков представлено в виде средних значений ($\pm$ стандартное отклонение), качественных — с указанием абсолютного числа и доли от общего числа наблюдений (в %). При сравнении количественных данных использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок; анализ их связи выполнен с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика данных

В исследовании изучены результаты вагусных приемов у 306 детей с пароксизмальными АВ-реципрокными тахикардиями: у 130 (42,5%) с пароксизмальной типичной (slow-fast) АВ-узловой реципрокной тахикардией и 176 (57,5%) с

пароксизмальной ортодромной АВ-реципрокной тахикардией с участием дополнительного АВ-соединения (синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта). Средний возраст на момент поступления в стационар составил $13,1 \pm 3,2$ года.

Основные результаты исследования

Проба Вальсальвы была эффективна у 88 (28,8%) детей с пароксизмальной тахикардией — у 44 (33,8%) детей с ПАВУРТ и у 44 (25%) детей с ПАВРТ ($p = 0,091$). Сравнение клинических, электрокардиографических и электрофизиологических параметров (по данным ЧПЭФИ) групп детей с разной эффективностью пробы Вальсальвы показало, что неэффективный вагусный прием у детей с ПАВРТ был связан с более длительным анамнезом заболевания, большей частотой исходного синусового ритма перед индукцией тахикардии и более высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) во время тахикардии (более короткая длина цикла тахикардии). У детей с ПАВУРТ и неэффективными вагусными приемами наблюдались более высокая точка Венкебаха, более короткий эффективный рефрактерный период быстрого и медленного пути (табл.). Таким образом, у детей с ПАВУРТ эффективность вагусных приемов зависела от электрофизиологических свойств быстрого и медленного путей, которые формируют круг re-entry при данном типе тахикардии.

Дополнительные результаты исследования

По записям чреспищеводной ЭКГ проведена оценка электрофизиологического варианта купирования пробой Вальсальвы 186 индуцированных приступов тахикардии (96 ПАВУРТ и 90 ПАВРТ). Приступ тахикардии чаще купировался за счет антероградной блокады АВ-узла (в направлении от предсердий к желудочкам): ПАВРТ в 59 (65,5%), ПАВУРТ — в 89 (92,7%) случаях. В большинстве случаев перед купированием пароксизмальной АВ-реципрокной тахикардии наблюдалось замедление тахикардии, удлинение RR-интервалов за счет увеличения PR-интервалов, т.е. антероградного времени проведения через АВ-соединение (рис. 1).

Вагусные приемы были успешны при выполнении их в начале индуцированного приступа тахикардии. У 23 (26,1%) из 88 детей не получилось правильно выполнить пробу Вальсальвы в течение 30 с после начала первого индуцированного приступа тахикардии, правильное исполнение вагусного приема через 40–60 с после начала тахикардии привело к купированию приступа только у 5 (21,7%) из 23 детей, тогда как проба Вальсальвы в течение первых 30 с во время второго индуцированного приступа оказалась эффективной у всех 23 детей. У 76 (24,8%) из 306 детей после индукции тахикардии наблюдали спонтанное увеличение частоты ритма тахикардии, что приводило к неэффективности пробы Вальсальвы.

Нежелательные явления

Правильно выполненные вагусные приемы считаются достаточно безопасными, но могут спровоцировать выраженную брадикардию и даже асистолию, особенно у детей с дисфункцией синусового узла, а также на фоне постоянного приема антиаритмических препаратов.

Таблица. Данные анамнеза и чреспищеводного электрофизиологического исследования у детей с различной эффективностью пробы Вальсальвы

Показатель	ПАВРТ (n = 176/306)			ПАВУРТ (n = 130/306)		
	Проба (+) (n = 44/176)	Проба (-) (n = 132/176)	p	Проба (+) (n = 44/130)	Проба (-) (n = 86/130)	p
Возраст, лет	12,6 ± 2,8	13,3 ± 3,5	0,085	13,1 ± 3,2	13,6 ± 2,8	0,109
Длительность анамнеза нарушений ритма, лет	2,3 ± 1,7	3,2 ± 2,1	0,035	2,1 ± 1,9	3,8 ± 2,7	0,031
ЧСС, уд./мин	89 ± 17	99 ± 17	0,042	91 ± 18	107 ± 18	0,043
ТВ, имп./мин	188 ± 17	197 ± 19	0,057	185 ± 24	202 ± 19	0,038
ЭРП б.п., мс	-	-	-	344 ± 81	286 ± 46	0,012
ЭРП м.п., мс	-	-	-	263 ± 31	235 ± 25	0,035
ЭРП АВС, мс	277 ± 37	270 ± 39	0,078	263 ± 31	235 ± 25	0,038
ДЦТ, мс	322 ± 36	296 ± 42	0,019	336 ± 41	292 ± 42	0,013

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений, ТВ — точка Венкебаха, ЭРП б.п. — эффективный рефрактерный период быстрого пути, ЭРП м.п. — эффективный рефрактерный период медленного пути, ЭРП АВС — эффективный рефрактерный период АВ-соединения, ДЦТ — длина цикла тахикардии (RR-интервал). Проба (+) — пациенты, у которых пароксизм тахикардии был купирован, проба (-) — пациенты, у которых проба Вальсальвы оказалась неэффективной.

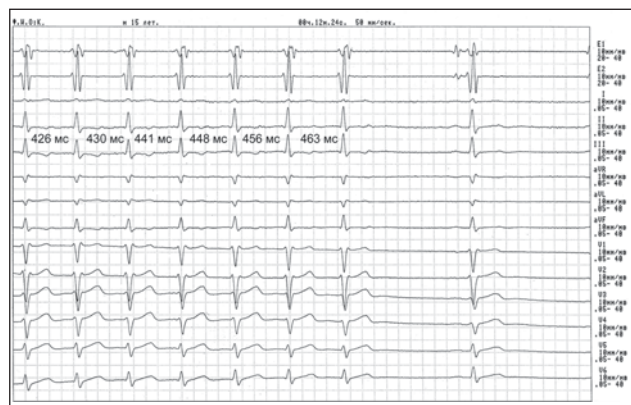
Клинический пример

Пациент Т., 17 лет. Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей без патологии. Роды на 39-й нед. Приступы тахикардии с 15 лет — до 2 раз/нед, без четкой связи с физической нагрузкой, чаще днем, длительностью 5–10 мин, купировались самостоятельно. Жалобы на головокружение и слабость во время спонтанного купирования приступа. При попытке использовать вагусные приемы для купирования приступа тахикардии головокружение усиливалось, появлялось потемнение в глазах, тошнота. На ЭКГ в возрасте 16 лет — Δ-волна, синусовая брадикардия с ЧСС 44 уд./мин. По данным суточного мониторирования ЭКГ в 16 лет — транзиторная Δ-волна, средняя дневная ЧСС 69 уд./мин, средняя ночная ЧСС 51 уд./мин, мини-

мальная ЧСС 45 уд./мин. На ЭКГ приступ тахикардии не зарегистрирован. В 17 лет выполнено диагностическое ЧПЭФИ. По данным ЧПЭФИ — вегетативная дисфункция синусового узла, интермиттирующий тип синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта, ПАВРТ (средняя ЧСС 146 уд./мин, RP 123 мс). При спонтанном купировании индуцированного приступа наблюдалась пауза сердечного ритма длительностью 1552 мс с последующей кратковременной брадикардией до 43 уд./мин (рис. 2А). При купировании приступа пробой Вальсальвы зарегистрирована пауза сердечного ритма длительностью 2537 мс с последующей более длительной брадикардией до 40 уд./мин (рис. 2Б).

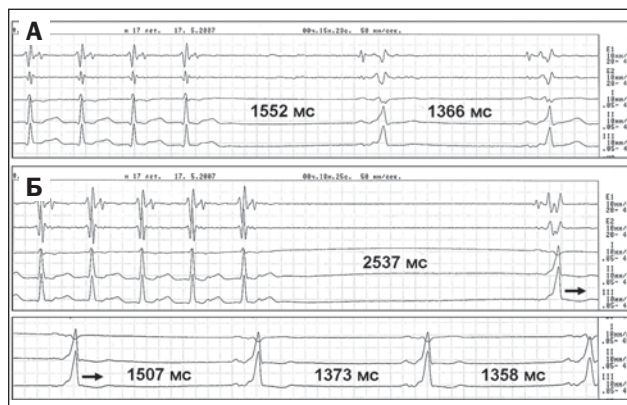
Данный клинический пример демонстрирует, что применение вагусных приемов у детей с выраженной бра-

Рис. 1. Фрагмент чреспищеводного электрофизиологического исследования у пациента К., 15 лет (50 мм/с, E₁ и E₂-пищеводные отведения)



Примечание. Индуцированный приступ АВ-узловой реципрокной тахикардии купирован пробой Вальсальвы за счет антероградной блокады медленного пути АВ-узла. Перед купированием наблюдалось увеличение длины цикла тахикардии (удлинение интервалов RR).

Рис. 2. Фрагменты чреспищеводного электрофизиологического исследования у пациента Т., 17 лет, с интермиттирующим типом синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта и вегетативной дисфункцией синусового узла (50 мм/с, E₁ и E₂-пищеводные отведения)



Примечание. А — спонтанное купирование приступа тахикардии, наблюдалась пауза ритма 1552 мс; Б — купирование приступа тахикардии пробой Вальсальвы, зарегистрирована пауза ритма 2537 мс с последующей брадикардией в течение 2 мин.

дикардией, вегетативной дисфункцией синусового узла может спровоцировать длительные паузы сердечного ритма и привести к появлению пресинкопальных и синкопальных состояний.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проба Вальсальвы у детей школьного возраста купирует приступ АВ-реципрокной тахикардии не более чем в 1/3 случаев. Успешность вагусного приема выше у детей с более низким уровнем проведения возбуждения через АВ-соединение, меньшей частотой ритма во время приступа тахикардии, в начале приступа тахикардии; с увеличением длительности анамнеза заболевания эффективность вагусного приема снижается. Применение пробы Вальсальвы безопасно у детей с гемодинамически стабильными приступами тахикардии и без выраженной дисфункции синусового узла.

Обсуждение основного результата исследования

Пробой Вальсальвы удалось купировать индуцированный приступ у каждого третьего ребенка с ПАВРТ и у каждого четвертого — с ПАВУРТ, причем в подавляющем большинстве случаев тахикардия прерывалась за счет антероградной блокады АВ-узла. У взрослых пациентов ПАВУРТ хуже купируется вагусными пробами, чем ПАВРТ, при этом в половине случаев прерывание тахикардии происходит за счет ретроградной блокады [13, 14]. По-видимому, купирование тахикардии за счет ретроградной блокады у детей является редкостью из-за высокого уровня ретроградного проведения через быстрый путь АВ-узла или через дополнительное АВ-соединение. По данным Z. C. Wen и соавт., у взрослых пациентов ПАВУРТ чаще купировалась ретроградной блокадой, при этом отмечалась более низкая ретроградная точка Венкебаха, чем у пациентов с купированием тахикардии за счет антероградной блокады [14]. Таким образом, преимущественное купирование ПАВУРТ за счет антероградной блокады медленного пути АВ-узла можно считать особенностью детского возраста.

Следует отметить, что методика проведения модифицированной пробы Вальсальвы значительно отличалась от классической пробы, предложенной итальянским анатомом и хирургом Antonio Maria Valsalva в 1704 г., который, изучив строение среднего уха и слуховой трубы, рекомендовал проводить форсированный выдох через рот с плотно закрытыми ноздрями для очищения инфицированного среднего уха от гноя [12, 15]. В классическом варианте проба Вальсальвы представляет собой дыхание в мундштук, соединенный с манометром, в котором поддерживается давление на уровне 40 мм рт. ст. в течение 15 с. Для купирования пароксизмальных тахикардий, а также в различных областях медицины — урологии, флебологии и других — используют совсем другой прием: задержку дыхания после глубокого вдоха с напряжением мышц живота, который часто сохраняет название «проба Вальсальвы», но в подобном виде впервые предложен Н.А. Лопаткиным для обследования пациентов с варикоцеле [15]. Однако патогенез вагусной активации сходен как в классической

пробе Вальсальвы, так и в модифицированном приеме Лопаткина: в результате повышения внутригрудного давления происходит стимуляция барорецепторов, что приводит к фазовому изменению артериального давления (АД) и ЧСС.

Выделяют 4 фазы пробы Вальсальвы:

- фаза 1 — подъем АД вследствие повышения внутригрудного давления;
- фаза 2 — падение АД вследствие уменьшения венозного притока, приводящее к рефлекторному повышению тонуса симпатической нервной системы, вазоконстрикции, повышению ЧСС; затем повышение АД, небольшое снижение ЧСС;
- фаза 3 (сразу после выдоха) — резкое уменьшение внутригрудного давления приводит к падению АД, повышению тонуса симпатической нервной системы и максимальному повышению ЧСС; во 2-й и 3-й фазе пробы Вальсальвы на фоне симпатической активации возможно ускорение АВ-узловое проведения импульса и наиболее вероятно купирование тахикардии за счет ретроградной блокады — блокады быстрого пути АВ-узла при ПАВУРТ или ретроградной блокады дополнительного АВ-соединения при ПАВРТ из-за неспособности этих путей поддерживать более быстрое круговое движение импульса;
- фаза 4 (восстановление после окончания выдоха до нормализации АД) — подъем АД в течение 10 с, резкое снижение ЧСС; именно в 4-й фазе на фоне максимальной вагусной стимуляции удлиняется рефрактерный период в ткани АВ-узла, замедляется АВ-проведение импульса, что приводит к купированию реципрокной тахикардии за счет антероградной блокады — блокады медленного пути АВ-узла при ПАВУРТ или блокады АВ-узла при ПАВРТ.

Успех купирования пароксизмальной тахикардии вагусными приемами зависит от электрофизиологических свойств путей проведения, включенных в круг движения импульса (re-entry). Типично это было для детей с ПАВУРТ, у которых при неэффективности пробы Вальсальвы медленный и быстрый пути отличались более короткими эффективными рефрактерными периодами, а также имелась большая точка Венкебаха. Более высокий исходный уровень проводимости через АВ-узел, по-видимому, препятствует достаточному для купирования тахикардии замедлению импульса в ткани АВ-узла под действием максимальной вагусной стимуляции.

При обследовании детей с пароксизмальной тахикардией не проводилась комплексная оценка состояния вегетативной нервной системы. Тем не менее дети с неэффективной пробой Вальсальвы имели большую частоту синусового ритма перед индукцией тахикардии, что, вероятно, определялось повышенным симпатическим влиянием на сердце. У взрослых пароксизмальные АВ-реципрокные тахикардии отличаются регулярным ритмом («как часы») [10]. У детей во время приступа тахикардии частота ритма может значительно меняться. У 25% детей после индукции тахикардии наблюдались ее «разгон», спонтанное увеличение ЧСС, что может быть связано с увеличением симпатических влияний

уже во время тахикардии и объяснять большую эффективность вагусных приемов в самом начале приступа. У детей с длительным анамнезом пароксизмальной тахикардии достаточно часто формируется повышенный вагусный тонус, что может приводить к снижению эффективности вагусных приемов по известному «закону исходного уровня», т.е. чем выше исходный уровень тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, тем меньше ожидается ответ на вагусную стимуляцию. Очевидно, что состояние вегетативной нервной системы у детей с пароксизмальной тахикардией является важным фактором эффективности вагусных приемов и может стать темой дальнейшего интересного исследования.

Ограничения исследования

Исследование показало низкую эффективность пробы Вальсальвы у детей с пароксизмальными АВ-реципрокными тахикардиями. Однако следует учитывать, что эффективность вагусных приемов оценивалась на фоне индуцированных во время ЧПЭФИ, а не спонтанных приступов тахикардии. Были получены клинические и электрофизиологические факторы, влияющие на успешность

пробы Вальсальвы, но не был проведен регрессионный анализ независимой роли выделенных факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проба Вальсальвы для купирования пароксизмальной тахикардии у детей (ее модифицированный вариант, применяемый в детской аритмологии) эффективна не более чем у 1/3 пациентов, и ее эффективность зависит от длительности анамнеза заболевания и электрофизиологических параметров АВ-узловое проведение. В большинстве случаев пароксизмальная АВ-реципрокная тахикардия купируется за счет антероградной блокады АВ-узла. Пробу Вальсальвы рекомендуется проводить в самом начале приступа тахикардии и использовать с осторожностью у детей с вегетативной дисфункцией синусового узла.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоконов НА, Кубергер МВ. Болезни сердца и сосудов у детей. М.: Медицина. 1987. Т. 2. 448 с.
2. Школьников МА. Жизнеугрожающие аритмии у детей. М. 1999. 229 с.
3. Чирейкин ЛВ, Шубик ЮВ, Медведев ММ, Татарский БА. Чреспищеводная электрокардиография и электрокардиостимуляция. СПб.: Инкарт. 1999. 150 с.
4. Диагностика и лечение нарушений ритма сердца у детей. Учебное пособие. Под ред. МА Школьниковой, ДФ Егорова. СПб.: Человек. 2012. 432 с.
5. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. Под ред. МА Школьниковой, ЕИ Алексеевой. М. 2011. 503 с.
6. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантированных антиаритмических устройств. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). 3-е изд., доп. и перераб. М.: МАКС Пресс. 2013. 596 с.
7. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, Blomstrom-Lundqvist C, Deanfield J, Janousek J, Abrams D, Bauersfeld U, Brugada R, Drago F, de Groot N, Happonen JM, Hebe J, Yen Ho S, Marijon E, Paul T, Pfammatter JP, Rosenthal E. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC Arrhythmia Working group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15:1337–1382.
8. Ludomirsky A, Garson A. Supraventricular tachycardia. In: Pediatric Arrhythmias: Electrophysiology and Pacing. Ed. by PC Gillette, A Garson. Philadelphia: WB Saunders. 1990. P. 380–426.
9. Кручина ТК, Васичкина ЕС, Новик ГА, Егоров ДФ. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта у детей: клиника, диагностика, лечение. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8 (5):49–53.
10. Кушаковский МС. Аритмии сердца. СПб.: Фолиант. 1999. 640 с.
11. Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, Goh PP, Tan AT. Comparison of treatment of supraventricular tachycardia by Valsalva maneuver and carotid sinus massage. *Annals of Emergency Medicine*. 1998;31(1):30–35.
12. Smith G. Management of supraventricular tachycardia using the Valsalva manoeuvre: a historical review and summary of published evidence. *Eur J Emerg Med*. 2012;19(6):346–352.
13. Mehta S, Wafa DE, Ward AJ, Camm AJ. Relative efficacy of various physical maneuvers in the termination of junctional tachycardia. *Lancet*. 1988;1:1181–1185.
14. Wen ZC, Chen SA, Tai CT, Chiang C, Chiou W, Chang M. Electrophysiological mechanisms and determinants of vagal maneuvers for termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1998;98:2716–2723.
15. Тимербулатов ВМ, Тимербулатов МВ, Какаулина ЛН. О приеме Вальсальвы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2009;11:58–59.

В.А. Малиевский¹, О.А. Малиевский¹, Г.Р. Гареева¹, Л.Ш. Назарова¹, А.А. Хасанова²,
А.Ж. Нуриахметова², Д.Д. Пролыгина²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

² Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Российская Федерация

Ретроспективное когортное исследование эффективности и безопасности применения адалимумаба у детей с ювенильными идиопатическими артритами в Республике Башкортостан

Контактная информация:

Малиевский Виктор Артурович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: +7 (347) 229-08-00, e-mail: vmalievsky@mail.ru

Статья поступила: 14.12.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

645

Препаратом первого ряда в лечении пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) является метотрексат, при неэффективности или непереносимости которого показано назначение генно-инженерных биологических препаратов. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность генно-инженерного биологического препарата адалимумаба при лечении детей с ЮИА. **Методы:** в ретроспективном когортном исследовании изучали результаты лечения пациентов с ЮИА в возрасте 2–17 лет. Адалимумаб назначали каждые 2 нед подкожно в дозе 24 мг/м² поверхности тела при массе тела до 30 кг и в дозе 40 мг/м² при массе тела > 30 кг. Оценку эффективности и безопасности осуществляли через 4–12–24–48–96 нед. **Результаты:** проанализированы результаты лечения 17 пациентов (15 с активным суставным синдромом, 2 с активным увеитом). Адалимумаб в течение 12 нед получали все больные с активным суставным синдромом, в течение 24 нед — 12, 48 нед — 8, 96 нед — 5 пациентов. По критериям АКР_{педи} через 4 нед лечения 30/50/70% улучшение было отмечено у 15/11/4, через 12 нед — у 15/13/11, через 48 нед — у 7/6/6 пациентов. Статус неактивной болезни через 12 нед установлен у 5 (33%), через 24 нед — у 9 (75%), через 48 нед — у 7 (70,0%), через 96 нед — у 4 (80%) пациентов. Активный увеит был купирован у всех 5 пациентов с признаками поражения глаз на старте лечения. Через 48 нед терапии у 1 больной развилось обострение болезни, препарат был отменен. Через 96 нед у 1 пациента установлено тубинфицирование без локальных проявлений (положительная проба Манту, папула 10 мм). На период проведения химиопрофилактики введение адалимумаба было прекращено. **Заключение:** адалимумаб обладает достаточно высокой эффективностью и безопасностью при длительном (до 2 лет) лечении детей с ЮИА.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, адалимумаб.

(Для цитирования: Малиевский В.А., Малиевский О.А., Гареева Г.Р., Назарова Л.Ш., Хасанова А.А., Нуриахметова А.Ж., Пролыгина Д.Д. Ретроспективное когортное исследование эффективности и безопасности применения адалимумаба у детей с ювенильными идиопатическими артритами в Республике Башкортостан. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (6): 645–650. doi: 10.15690/pf.v12i6.1487)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое хроническое ревматическое заболевание у детей [1]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Республике Башкортостан в 2004 г., распространенность и заболеваемость ЮИА составили 83,8 и 12,3 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет, соответственно [2].

Целями лечения ЮИА являются подавление воспаления с достижением ремиссии, купирование болевого синдрома, сохранение функции суставов [3]. Основным базисным противоревматическим препаратом для лечения ЮИА служит метотрексат, неэффективность или непереносимость которого является показанием для назначения генно-инженерных биологических препа-

ратов (ГИБП) [4, 5]. В соответствии с современными рекомендациями, препаратами первого ряда являются ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α [1, 4]. Один из препаратов этого класса — адалимумаб — рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО α, нейтрализующее его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными рецепторами к ФНО α.

Эффективность и безопасность адалимумаба была подтверждена в ряде рандомизированных клинических исследований [6–8]. При анализе долгосрочной безопасности адалимумаба установлено, что профиль безопасности препарата у детей в возрасте 2–17 лет сопоставим с таковым у взрослых пациентов с ревматоидным артритом; не было установлено случаев ново-

образований, оппортунистических инфекций и смерти больных [7].

Так, в исследовании, проведенном с участием детей в возрасте 4–13 лет, через 106 нед от начала лечения 30% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) было достигнуто у всех больных, 50% улучшение — у 96%, статус неактивной болезни (90% улучшение по критериям АКР_{педи}) — у 71% [8]. Выраженный контроль над заболеванием сохранялся на протяжении шестилетнего периода лечения [8]. В исследованиях показали, что профиль эффективности и безопасности адалимумаба у детей в возрасте от 2 до 4 лет сопоставим с таковым у детей в возрасте старше 4 лет [9].

Результаты отечественных клинических исследований также свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности адалимумаба у детей [10, 11]. В частности, в исследовании Е.И. Алексеевой и соавт. продолжительностью 1 год ремиссия была констатирована у 85% больных [10]. Препарат был эффективен и хорошо переносился пациентами и при первичной неэффективности, частичном эффекте и утрате эффективности других биологических препаратов. Через 2 года наблюдения неактивный статус был зафиксирован у 98%, а ремиссия — у 96% пациентов [11].

По данным немецкого регистра BIKER, адалимумаб характеризовался сопоставимой эффективностью при применении как в качестве препарата первой линии терапии, так и в качестве второго биологического агента у детей с ЮИА [12]. Важность этих наблюдений продиктована тем, что исследования, основанные на регистрах случаев ЮИА, позволяют получить представление об эффективности и безопасности ГИБП в условиях реальной клинической практики.

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность адалимумаба при лечении детей с ЮИА в Республике Башкортостан.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование с анализом результатов лечения детей с ЮИА, состоявших на учете в Республиканской детской клинической больнице (РДКБ, Уфа, Республика Башкортостан).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст 2–17 лет;
- соответствие клинических данных классификационным критериям ЮИА Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) [13];
- применение адалимумаба на момент поступления в РДКБ (при инициации терапии в федеральных медицинских учреждениях) или начатое в РДКБ;
- наличие необходимых данных в анализируемой медицинской документации (показатели суставного статуса; скорость оседания эритроцитов, СОЭ; концентрация С-реактивного белка, СРБ);
- наличие подписанного информированного согласия пациента или его родителя на использование результатов обследования в научных исследованиях.

Критерии исключения: несоблюдение пациентом или его родителями рекомендованного графика визитов в РДКБ для проведения обследования.

Источник данных

Анализировали медицинские карты стационарного больного, медицинские карты амбулаторного больного,

V.A. Maliyevskiy¹, O.A. Maliyevskiy¹, G.R. Gareyeva¹, L.S. Nazarova¹, A.A. Khasanova², A.Z. Nuriyakhmetova², D.D. Prolygina²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Pediatric Hospital, Ufa, Russian Federation

Retrospective Cohort Study of Effectiveness and Safety of Adalimumab Use in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in the Republic of Bashkortostan

Background: Methotrexate is the first-line drug for treating patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). If it is ineffective or intolerable, prescription of genetically engineered biopharmaceuticals is indicated. **Objective:** The study was aimed at assessing effectiveness and safety of genetically engineered biopharmaceutical adalimumab for treating children with JIA. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted to analyze results of treating patients with JIA aged 2–17 years. Adalimumab would be prescribed biweekly in the dose of 24 mg/m² (body surface) subcutaneously (if body weight is under 30 kg) or in the dose of 40 mg/m² (if body weight is > 30 kg). Effectiveness and safety would be assessed after 4–12–24–48–96 weeks. **Results:** We analyzed treatment results of 17 patients (15 children with active joint syndrome, 2 — with active uveitis). All patients with active joint syndrome had been receiving adalimumab for 12 weeks, 12 patients — for 24 weeks, 8 — for 48 weeks, 5 — for 96 weeks. 30/50/70% improvement in terms of the ACR_{pedi} criteria was observed in 15/11/4 children after 4 weeks, after 12 weeks — in 15/13/11 patients, after 48 weeks — in 7/6/6 patients. The status of inactive disease was established in 5 patients (33%) after 12 weeks, after 24 weeks — in 9 children (75%), after 48 weeks — in 7 children (70%), after 96 weeks — in 4 (80%) children. Active uveitis was terminated in all 5 patients with signs of eye damage in the treatment onset. 1 patient suffered from exacerbation of the disease after 48 weeks of therapy; the drug was withdrawn. Tubercular infection without local manifestations was established in 1 patient after 96 weeks (positive Mantoux test, papule — 10 mm). Adalimumab injection was terminated for the period of chemotherapy. **Conclusion:** Adalimumab has a sufficiently high effectiveness and safety for long-term (up to 2 years) treatment of children with JIA.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biopharmaceuticals, adalimumab.

(**For citation:** Maliyevskiy V.A., Maliyevskiy O.A., Gareyeva G.R., Nazarova L.S., Khasanova A.A., Nuriyakhmetova A.Z., Prolygina D.D. Retrospective Cohort Study of Effectiveness and Safety of Adalimumab Use in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in the Republic of Bashkortostan. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 645–650. doi: 10.15690/pf.v12i6.1487)

истории развития ребенка, данные регионального сегмента Федерального регистра больных ювенильными артритами, наблюдавшихся в кардиоревматологическом отделении и консультативной поликлинике РДКБ в период с февраля 2009 по ноябрь 2015 г.

Исходы исследования

В качестве исходов исследования анализировали достижение статуса неактивной болезни (основной исход), а также достижение 30, 50 и 70% улучшения согласно критериям АКР_{педи}; снижение оценки функциональной недостаточности по опроснику CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire) и индексу JADAS-27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score). Оценку эффективности и безопасности терапии осуществляли через 4, 12, 24, 48 и 96 нед.

Методы регистрации исходов

Критериями статуса неактивной болезни являлись [14]:

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита;
- отсутствие активного увеита;
- нормальные значения СОЭ и/или СРБ;
- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по 100-мм визуальной аналоговой шкале, ВАШ);
- утренняя скованность меньше 15 мин.

Чтобы констатировать отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни), пациент должен был удовлетворять всем перечисленным критериям. Медикаментозная клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 мес подряд. Немедикаментозная клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии в течение 12 мес подряд без противоревматических препаратов.

Критериями активности заболевания явились число суставов с активным артритом (счет по 27 суставам), оценка активности болезни врачом и общая оценка состояния здоровья ребенка матерью по ВАШ, а также индекс СОЭ по Вестергрену, рассчитанный по формуле:

$$\text{СОЭ (мм/ч)} = 20/10.$$

Сумма перечисленных четырех показателей составляет интегральный показатель степени активности заболевания JADAS-27 [15].

Выраженность функциональной недостаточности пациентов оценивали с помощью русскоязычной версии опросника состояния здоровья ребенка CHAQ [16]. Значения индекса CHAQ $\leq 1,5$ свидетельствовали о минимальных и умеренных нарушениях, $> 1,5$ — о выраженных.

Оценку эффективности терапии согласно критериям АКР_{педи} проводили с учетом значений следующих показателей:

- общая оценка активности болезни врачом по ВАШ;
- общая оценка степени тяжести болезни пациентом или родителями по ВАШ;
- степень функциональной недостаточности по опроснику CHAQ;
- число суставов с активным артритом;
- число суставов с ограничением движений;
- СОЭ или концентрация СРБ.

Критериями АКР_{педи} 30, 50 и 70 являлись снижение как минимум 3 из 6 показателей на 30, 50 и 70%, соответственно. При этом допускалось ухудшение одного показателя на 30% и более. Эффект лечения расценивали как удовлетворительный при 30% улучшении по критериям АКР_{педи}, хороший — при 50% улучшении, отличный — при $\geq 70\%$ улучшении.

Функциональная недостаточность (функциональный класс, ФК) определяли в соответствии с классификацией Штейнброекера:

- ФК I — функциональная способность суставов сохранена;
- ФК II — ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию;
- ФК III — ограничение функциональной способности суставов сопровождается ограничением способности к самообслуживанию;
- ФК IV — ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях.

Всем больным выполняли клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи (ежемесячно), туберкулиновый тест (реакция Манту), компьютерную томографию или рентгенологическое исследование органов грудной клетки — каждые 6 мес; офтальмологическое обследование на щелевой лампе — каждые 3 мес.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза исследования не проводилась по причине ретроспективного анализа данных и лечения в рамках действующих стандартов и клинических рекомендаций. При госпитализации в РДКБ пациентом (в возрасте 15 лет и старше) или одним из его родителей подписывалось информированное согласие на оказание медицинской помощи и использование результатов обследования при проведении научных исследований.

Назначение адалимумаба по незарегистрированным показаниям (возраст пациента менее указанного в инструкции к препарату) осуществляли в федеральных медицинских учреждениях (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Научный центр здоровья детей, клиника Первого МГМУ им. И.М. Сеченова). В этих случаях назначение препарата происходило с разрешения локальных этических комитетов данных учреждений.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ результатов выполнен с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). При описании количественных данных в качестве меры центральной тенденции указывали медиану, в качестве меры рассеяния — 25-й и 75-й процентиля. Для оценки динамики значений показателей на фоне лечения использовали критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных с ювенильным идиопатическим артритом

На протяжении всего периода ретроспекции под наблюдением в кардиоревматологическом отделении и консультативной поликлинике РДКБ находились 17 детей (1 мальчик и 16 девочек) в возрасте от 2,9 до 17,9 лет (табл. 1). Большинство пациентов ($n = 14$) были школьного

Таблица 1. Характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся адалимумабом

Показатель	Значения (n = 17)
Девочки, абс. (%)	16 (94)
Возраст к началу терапии, лет	13,6 (9,7; 16,8)
Возраст в дебюте заболевания, лет	3,8 (1,5; 10,1)
Длительность заболевания, лет	4,6 (1,2; 7,7)
Олигоартрит, абс. (%)	6 (35)
• персистирующий, абс.	4
• распространившийся, абс.	2
Полиартрит, абс. (%)	10 (59)
• РФ-негативный, абс.	9
• РФ-позитивный, абс.	1
Артрит, связанный с энтезитом, абс. (%)	1 (6)
Увеит, абс. (%)	6 (35)

Таблица 2. Предшествующая терапия больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся адалимумабом

Препарат	Значения (n = 17)
НПВП, абс. (%)	15 (88)
Метотрексат (n = 16), мг/м ² в нед	12,2 (10,2; 14,0)
Циклоспорин А (n = 3), мг/кг	4,0
Преднизолон (n = 4), мг/кг	0,5 (0,4; 0,7)
ГИБП, абс. (%)	10 (59)
• инфликсимаб (n = 3), мг/кг	5,8–6,0
• этанерцепт (n = 4), мг/кг в нед	0,82–0,87
• абатацепт (n = 2), мг/кг	10,0–10,2
• тоцилизумаб (n = 1), мг/кг	8,2
Глюкокортикоиды внутрисуставно, абс. (%)	10 (59)
Местное лечение увеита, абс. (%)	5 (29)

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

возраста (7 лет и старше). Дебют заболевания отмечен в возрасте детей от 4 мес до 15 лет, при этом у большинства пациентов (n = 14) — в раннем возрасте (≤ 3 лет).

Более чем у половины больных был установлен полиартикулярный вариант ЮИА, в 1 случае — РФ-позитивный (ревматоидный фактор, РФ); олигоартикулярный вариант — у каждого третьего пациента. Активный суставной

синдром отмечен у большинства (15 детей, 88%) больных. У 2 пациентов без активного суставного синдрома показанием для назначения адалимумаба стал активный увеит. Всего увеит был диагностирован у каждого третьего ребенка (см. табл. 1).

Нарушение функции суставов зафиксировано у 16 (94%) из 17 больных с активным суставным синдромом. При этом медиана числа суставов с ограничением объема движений у одного больного составила 7 (3; 12). У 6 пациентов нарушение функций суставов приводило к ограничению самообслуживания (ФК III и IV), в т. ч. у 2 — к необходимости посторонней помощи (ФК IV).

Медиана оценки функциональной недостаточности по опроснику CHAQ составила 1,5 балла (0,5; 2,0). У 4 детей были выявлены тяжелые функциональные нарушения (значения индекса $> 1,75$), у 6 пациентов — умеренные (индекс 0,64–1,75). Минимальную функциональную недостаточность (индекс 0,14–0,63) имели 3 пациента, функциональные нарушения не выявлены у 2 пациентов. У 2 детей опросник CHAQ не использовали по причине возраста (3 и 4 года). Высокие значения индекса JADAS-27 — медиана 21 (10,5; 29) — свидетельствовали об умеренной и высокой активности болезни.

Предшествующая терапия

До назначения адалимумаба всем больным проводилась комбинированная противоревматическая терапия в условиях РДКБ (табл. 2). Практически все дети получали еженедельные внутримышечные инъекции метотрексата, в 3 случаях — в сочетании с циклоспорином А. Кроме того, дети получали преднизолон, другие генно-инженерные биологические препараты. Местная терапия увеита включала применение капель, содержащих нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды и мидриатики. Несмотря на проводимое лечение, у всех пациентов сохранялись активный суставной синдром и/или активный увеит, повышенные показатели активности воспалительного процесса, преимущественно умеренной или высокой степени.

Результаты применения адалимумаба

В 6 случаях инициация терапии адалимумабом осуществлялась в федеральных медицинских учреждениях, в остальных — в РДКБ (Уфа). Адалимумаб вводили каждые 2 нед подкожно в дозе 24 мг/м² поверхности тела при массе тела до 30 кг и в дозе 40 мг/м² у детей с массой тела > 30 кг.

На фоне лечения число активных суставов, а также число суставов с нарушением функций начинало снижаться уже с первых недель лечения (табл. 3). Через

Таблица 3. Динамика показателей активности ювенильного идиопатического артрита у детей с активным суставным синдромом на фоне лечения адалимумабом

Показатели	Исходно (n = 15)	Через 4 нед (n = 15)	Через 12 нед (n = 15)	Через 24 нед (n = 12)
Активные суставы, абс.	6 (3; 10)	4 (2; 7)*	3 (0; 4)**	0 (0; 2)*
Суставы с нарушением функции, абс.	9 (5; 13)	6 (3; 10)**	4 (2; 7)	4 (2; 6)*
СОЭ, мм/ч	32 (12; 49)	17 (6; 24)**	12 (4; 19)**	9 (4; 13)*
СРБ, мг/л	15 (2,9; 47,1)	6,8 (1,1; 15)**	3,5 (0,9; 11,2)**	3,2 (1,1; 5,7)*
Индекс CHAQ	1,5 (0,5; 2,0)	1,0 (0,25; 1,25)**	0,75 (0,12; 1,0)**	0,25 (0; 0,5)**

Примечание. СРБ — С-реактивный белок, CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire (вопросник для определения функциональной недостаточности). * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ — при сравнении с исходными данными.

24 нед активный суставной синдром был полностью купирован у 10 из 12 пациентов. СОЭ и концентрация СРБ снизились вдвое к 4-й нед лечения и продолжали снижаться в течение последующих месяцев, достигнув нормальных величин (СОЭ до 10 мм/ч, СРБ до 5 мг/л) у большинства больных ($n = 11$) к 12-й нед лечения. Купирование активного воспалительного процесса привело также к снижению функциональной недостаточности детей с ЮИА (по опроснику CHAQ).

По критериям АКР_{педи} через 4 нед 30% улучшение было отмечено у всех пациентов, 50% — у 11 (73%) из 15, 70% — у 4 (27%) из 15. Через 12 нед терапии указанным критериям соответствовали 15 (100%), 13 (87%) и 11 (73%) больных, а статус неактивной болезни установлен у 5 (33%) пациентов. Через 24 нед улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 зарегистрировано у 11 (92%), 10 (83%) и 10 (83%) из 12 больных, соответственно; статуса неактивной болезни достигли 9 (76%) из 12 пациентов. Через 48 нед критериям 30% улучшения соответствовали 7 (88%) из 8 пациентов, 50 и 70% улучшения — 6 (75%) детей. У 1 больной развилось обострение, что было расценено как неэффективность препарата с его последующей отменой. Через 96 нед у 5 пациентов, оставшихся под наблюдением, отмечалось значительное улучшение, а статус неактивной болезни был зарегистрирован у 4 пациентов (80%). Активный увеит был купирован у всех 5 пациентов с признаками поражения глаза на старте лечения.

Лечение было прекращено у 3 пациентов. У 1 пациента после первоначального улучшения эффект был утрачен, что послужило основанием для смены генно-инженерного биологического препарата. Еще в 1 случае обострение заболевания развилось через 6 лет от начала терапии, что было расценено как вторичная неэффективность. У 1 пациента через 24 нед было отмечено 50% улучшение, что, однако, было расценено как недостаточный эффект. Обращает на себя внимание, что последние 2 пациента имели большой стаж заболевания (4 и 8 лет) и вторичную неэффективность предшествующей терапии ингибиторами ФНО α (инфликсимаб и этанерцепт). У остальных 8 пациентов, получавших ранее другие генно-инженерные биологические препараты, применение адалимумаба позволило добиться положительного эффекта, в т.ч. достижения статуса неактивной болезни у 6 пациентов.

Нежелательные явления

У большинства больных лечение переносилось хорошо. Наиболее часто пациенты ($n = 8$) отмечали болезненность в месте инъекций, только в 1 случае — появление гиперемии. У 1 пациента через 96 нед терапии выявлены положительная проба Манту (папула 10 мм) и сомнительный результат пробы Диаскинтеста (наличие гиперемии без инфильтрата). На компьютерной томограмме органов грудной клетки очагово-инфильтративных изменений не обнаружено. Фтизиатром констатировано тубинфицирование без локальных проявлений, в связи с чем было принято решение временно воздержаться от введения адалимумаба на период проведения химиопрофилактики.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с современной концепцией лечения больных с ЮИА «до достижения цели» (treat-to-target), основной задачей лечения является достижение статус-

са неактивной болезни и ремиссии [17]. Для достижения указанной цели в арсенале ревматолога имеется ряд синтетических и генно-инженерных биологических препаратов. Препаратом первого ряда является метотрексат, который считают одним из самых эффективных и безопасных для лечения детей с ЮИА [1, 3, 4]. Частота его назначения при различных вариантах ЮИА в разных странах колеблется от 40–42 до 100% [18–20]. Эффективность препарата достигает 70%, однако возможности длительного его применения ограничиваются различными нежелательными явлениями, которые, по данным немецкого регистра JUMBO, оказываются ведущей причиной (39%) прекращения терапии [21].

Неэффективность или непереносимость метотрексата — это показание для назначения генно-инженерных биологических препаратов, среди которых при несистемных вариантах ЮИА предпочтительны ингибиторы ФНО α (этанерцепт, адалимумаб). Эффективность и безопасность адалимумаба была продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследований [6–9]. Вместе с тем важными представляются результаты применения препарата в условиях обычной клинической практики. Особый интерес вызывают данные о более высокой эффективности генно-инженерных биологических препаратов при их раннем назначении [22, 23].

Согласно результатам проведенного нами исследования, применение адалимумаба позволяет существенно снизить активность болезни и улучшить функциональный статус больных, а также достичь статуса неактивной болезни, что согласуется с результатами других исследований [6, 8, 11]. Кроме того, проведенный нами фармакоэкономический анализ (неопубликованные данные) позволил установить, что купирование активности воспалительного процесса и достижение статуса неактивной болезни позволили существенно сократить кратность и длительность госпитализаций в кардиоревматологическое отделение РДКБ, а полное обеспечение препаратом в рамках регионально-го льготного обеспечения — в федеральные медицинские учреждения для оказания высокотехнологичной медицинской помощи. В целом это привело к значительному сокращению расходов на оказание специализированной медицинской помощи.

При анализе собственного опыта применения адалимумаба возник ряд вопросов, связанных с возможностью прогнозирования индивидуальной эффективности препарата, определением оптимальной длительности терапии при достижении ремиссии, механизмами развития первичной и вторичной неэффективности [24–26]. Многие актуальные вопросы применения адалимумаба, как и других генно-инженерных биологических препаратов, могут быть решены только при дальнейшем накоплении, обобщении и анализе опыта их долгосрочного использования. В условиях обычной клинической практики добиться этого можно путем аккумуляции данных различных центров в национальном регистре больных.

Ограничения исследования

Когорта больных, включенных в исследование, является немногочисленной и гетерогенной по вариантам ЮИА, возрасту дебюта, предшествующей противоревматической терапии, что не позволяет оценить эффективность препарата в зависимости от клинических особенностей болезни, срока его назначения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные ранее клинические исследования и описательные наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности адалимумаба при лечении детей с ювенильными артритами. Данный препарат позволяет достичь статуса неактивной болезни и ремиссии у большинства больных, что является основной целью лечения в соответствии с современной концепцией «treat-to-target». Наше исследование также свидетельствует о том, что адалимумаб обладает достаточно высокой эффективностью и безопасностью при лечении детей с ЮИА, в т.ч. при неэффективности предшествующей

терапии другими генно-инженерными биологическими препаратами, включая ингибиторы ФНО α .

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В.А. Малиевский — получение исследовательского гранта от фармацевтической компании Pfizer.

О.А. Малиевский, Г.Р. Гареева, А.А. Хасанова, А.Ж. Нуриахметова, Д.Д. Пролыгина — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J, Petty R, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th ed. Elsevier. 2011. 794 p.
2. Малиевский ВА. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2006. 38 с.
3. Ruth NM, Passo MH. Juvenile idiopathic arthritis: management and therapeutic options. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2012; 4(2):99–110.
4. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Денисова РВ, Исаева КБ, Карагулян НА, Литвицкий ПФ, Митенко ЕВ, Слепцова ТВ, Фетисова АН, Чистякова ЕГ, Тайбулатов НИ, Морев СЮ. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):2–16.
5. Ruth N, Passo M. Juvenile idiopathic arthritis: management and therapeutic options. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2012;4(2):99–110.
6. Lowell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359:810–820.
7. Lovell D, Ruperto N, Kingsbury DJ, Burgos-Vargas R, Imagawa T, Horneff G, Quartier P, Goodman S, Reiff A, Giannini EH, Cardoso A, Anderson JK, Varothai NA, Kalabic J, Martini A. Long-Term Safety of Adalimumab Treatment in Pediatric Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Enthesitis-Related Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2015;67 (Suppl 10). URL: <http://acrabstracts.org/abstract/long-term-safety-of-adalimumab-treatment-in-pediatric-patients-with-polyarticular-juvenile-idiopathic-arthritis-and-enthesitis-related-arthritis/> (Available: 21.11.2015).
8. Ruperto N, Lovell DL, Reiff A, Gamir M, Higgins G, Kone-Paut I, Jones OY, Chalom E, Ilowite N, Wouters C, McIlraith MG, Liu S, Kupper H, Giannini TH, Martini A. Long-term efficacy and safety of adalimumab in 4–12 year old patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2011;9(Suppl 1):26.
9. Kingsbury D, Quartier P, Arora V, Kalabic J, Kupper H, Mozafarian N. Safety and effectiveness of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to < 4 years or $\geq$ 4 years weighing < 15 kg. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):729.
10. Алексеева ЕИ, Митенко ЕВ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Денисова РВ, Исаева КБ, Слепцова ТВ, Чомахидзе АМ. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(1):69–74.
11. Алексеева ЕИ, Баранов АА, Митенко ЕВ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Денисова РВ, Исаева КБ, Чистякова ЕГ, Слепцова ТВ, Тайбулатов НИ, Зеликович ЕИ, Куриленков ГВ. Эффективность и безопасность полностью идентичных человеческих моноклональных антител к ФНО α у детей с ювенильным идиопатическим артритом при первичной и вторичной неэффективности других биологических препаратов. *Вестник РАМН*. 2013;11:73–82.
12. Schmeling H, Horneff G. Efficacy and Safety of Adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(Suppl 3):71.
13. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390–392.
14. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2290–2294.
15. Consolaro A, Ruperto N, Bazzo F, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C., Viola S, Martini A, Ravelli A. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care & Res*. 2009;61(5):658–666.
16. Кузьмина НН, Никишина ИП, Шайков АВ, Руперта Н, Шелепина ТА, Салугина СО. Российский адаптированный вариант опросников для оценки качества жизни и состояния здоровья детей с ювенильными хроническими артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2002;1:40–47.
17. Consolaro A, Negro G, Lanni S, Solari N, Martini A, Ravelli A. Toward a treat-to-target approach in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2012;30(4):157–162.
18. Beukelman T, Berntson L, Duffy CM, Guzman G, Kimura Y, Klotzsche J. The initial treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis: an international collaboration among 7 registries. *Ann Rheum Dis*. 2015;1613.
19. Pohjankoski H, Latva K, Kautiainen H, Saila H, Klaukka T, Virta L, Puolakka K, Pohjolainen T, Savolainen A. First-year purchases disease-modifying drugs of incident patients with chronic juvenile arthritis in Finland. *Clin Exp Rheum*. 2011;29(5):878–881.
20. Beukelman T, Ringold S, Davis TE, DeWitt E, Pelajo CF, Weiss PF, Kimura Y. DMARD use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) Registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):438.
21. Minden K, Klotzsche J, Niewerth M, Zink A, Seipel E, Haas JP, Ganser G, Horneff G. How tolerable is methotrexate in the long-term use in juvenile idiopathic arthritis (JIA)? *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl.2):609.
22. Klotzsche O, Minden K, Niewerth M et al. Is early treatment with biologics associated with a better long-term outcome in patients with polyarticular Juvenile idiopathic arthritis (JIA)? *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):739.
23. Romano M, Pontikaki I, Gattinara M, Salmaso A, Teruzzi B, Donati C et al. Clinical remission and drug survival in 301 juvenile idiopathic arthritis patients treated with biological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl 3):407.
24. Scardapane A, Ferrante R, Nozzi M, Marzetti V, Lucantoni M, Marsili M, Stuppia L, Chiarelli F, Breda L. TNF-alpha gene polymorphisms and juvenile idiopathic arthritis: influence on disease outcome and therapeutic response. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):611.
25. Horneff G, Huppertz H, Haas P, Tenbrock K, Minden K. Drug survival and reasons for discontinuation of biological therapy in 1679 polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):92.
26. Camacho-Lovillo M, Gil-Gonzalez E, Gantes Pedraza MA, Lopez-Sabido MA. Discontinuation of anti-TNF in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):388.

М.И. Петровская¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, И.В. Винярская¹, С.Г. Макарова^{1, 2}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 Федерация

Лингвистическая ратификация и оценка психометрических свойств русскоязычной версии специализированного вопросника FLIP для оценки качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией: первые результаты

Контактная информация:

Петровская Мария Игоревна, младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, e-mail: petrovskaya_maria@mail.ru

Статья поступила: 23.11.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Оценка качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией требует разработки специальных инструментов или адаптации уже существующих. **Цель исследования:** разработать русскоязычную версию специализированного вопросника The Food hypersensitivity famiLy ImPact (FLIP) для оценки качества жизни членов семей ребенка с пищевой аллергией и оценить его психометрические свойства. **Методы:** в проспективном исследовании проведена языковая и культуральная адаптация русскоязычной версии вопросника FLIP с участием родителей/законных представителей детей с пищевой аллергией. Определены надежность и конструктивная валидность русскоязычной версии вопросника. **Результаты:** в анкетировании приняли участие родители/законные представители 131 ребенка с пищевой аллергией в возрасте 1–18 мес. По результатам исследования психометрических свойств вопросника продемонстрирован средний уровень внутреннего постоянства вопросника (α -коэффициент Кронбаха $> 0,72$ в разных возрастных группах). Значения вопросника оказались зависимыми от степени выраженности проявлений болезни ($p = 0,033$), длительности фармакотерапии ($p = 0,033$), наличия грудного вскармливания не менее 6 мес ($p = 0,033$), сроков расширения рациона и строгости соблюдения элиминационной диеты ($p = 0,033$), числа продуктов, исключаемых из питания ($p = 0,010$), числа диагностических мероприятий ($p = 0,033$). **Заключение:** разработана русскоязычная версия вопросника FLIP, и оценены его психометрические свойства. Показана зависимость качества жизни членов семьи детей с пищевой аллергией от характеристик болезни и эффективности терапии.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, пищевая аллергия, качество жизни, вопросник.

(Для цитирования: Петровская М. И., Намазова-Баранова Л. С., Винярская И. В., Макарова С. Г. Лингвистическая ратификация и оценка психометрических свойств русскоязычной версии специализированного вопросника FLIP для оценки качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией: первые результаты. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (6): 651–656. doi: 10.15690/pf.v12i6.1488)

ОБОСНОВАНИЕ

Пищевая аллергия у детей — это значимая социально-экономическая проблема [1]. По данным Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), в европейских странах около 17% населения сообщают о каких-либо проявлениях пищевой аллергии на протяжении жизни [1]. Среди детей раннего возраста наиболее частой причиной пищевой аллергии является белок коровьего молока (БКМ). Согласно данным Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), пик заболеваемости аллергией к БКМ приходится на первый год жизни, составляя 2–3% среди грудных детей [2]. В дальнейшем (к 5 годам) примерно у 80% больных развивается

толерантность; к возрасту 6 лет заболеваемость снижается до уровня менее 1% [2].

По данным ряда исследований, качество жизни детей с пищевой аллергией к БКМ существенно ниже, чем при пищевой аллергии к другим пищевым продуктам [3, 4]. Наиболее частым клиническим проявлением пищевой аллергии является атопический дерматит, и качество жизни детей со среднетяжелыми и тяжелыми клиническими проявлениями этого заболевания ниже, чем у детей с сахарным диабетом, псориазом, бронхиальной астмой [5]. Очевидно, что существенно страдает и качество жизни членов семьи больного ребенка. Как правило, это «воздействие» заключается в тех или иных социально-экономических ограничениях, а также в изменении психоэмоционального статуса членов семьи. Следует отметить, что степень тяжести заболевания у ребенка не всегда отражает степень ее влияния на качество жизни членов семьи. В связи с этим актуальна

разработка способов оценки влияния заболевания не только на самих пациентов, но и на их семью.

Целью нашего исследования было создание русскоязычной версии специального вопросника The Food hypersensitivity famiLy ImPact (FLIP) по оценке качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией (далее ИВС-ПА — индекс влияния на членов семьи больного пищевой аллергией) и оценка его психометрических свойств.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование с анкетированием.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- амбулаторные и стационарные пациенты в возрасте от 1 до 18 мес с подтвержденным диагнозом пищевой аллергии.

Критерии не включения:

- анафилактические реакции на пищевые продукты у ребенка в анамнезе.

Критерии исключения:

- отказ родителей/законных представителей пациента от участия в исследовании;
- опровержение наличия у ребенка пищевой аллергии.

Условия проведения

Исследование проведено на базе консультативно-диагностического центра НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей, НЦЗД (Москва, Россия).

Продолжительность исследования

Период проведения исследования — с октября 2014 по май 2015 г.

Описание вопросника

В исследовании разрабатывалась русскоязычная версия специализированного вопросника FLIP [6]. Вопрос-

ник предназначен для оценки качества жизни семей с детьми, страдающими пищевой аллергией.

Оригинальная версия вопросника включает 19 вопросов и рассчитана на оценку качества жизни семей детей с пищевой аллергией в возрасте от 6 мес до 7 лет. По согласованию с Andrea Mikkelsen, автором вопросника, вопросы № 4 и 14 были модифицированы для русскоязычной версии, вопросы № 10, 13 и 15 были удалены и заменены двумя вопросами, более приемлемыми в отношении языковой и культуральной адаптации вопросника. Таким образом, русскоязычная версия вопросника включает в себя 18 вопросов, которые, по аналогии с оригинальной версией, разделены на 3 группы в зависимости от затрагиваемых сфер жизни:

- питание (вопросы № 4, 12, 13);
- эмоции и здоровье (вопросы № 6, 7, 9–11, 15, 16);
- повседневная жизнь (вопросы № 1–3, 5, 8, 14, 17, 18).

Для оценки ответов использована шкала Ликерта, включающая следующую градацию ответов: «постоянно» (7 баллов), «практически всегда» (6 баллов), «часто» (5 баллов), «иногда» (4 балла), «редко» (3 балла), «практически никогда» (2 балла), «никогда» (1 балл), «не придавал(а) значения» (0 баллов). Для упрощения анализа данных применяли среднее арифметическое оценок по всем 3 сферам жизни. Набранная сумма 7 баллов соответствовала максимальному влиянию, 0 баллов — отсутствию негативного влияния заболевания на жизнь членов семьи больного ребенка. Результаты ответов на вопрос № 16 были инвертированы. Таким образом, формат, оценка ответов и процедура перекодирования были идентичны вопроснику FLIP [6].

Русскоязычную версию вопросника заполняли родители/законные представители ребенка. Вопросник заполнялся однократно в день амбулаторного приема.

Валидация вопросника

Процедура валидации русскоязычной версии вопросника FLIP включала его языковую и культуральную адаптацию, а также определение психометрических свойств: надежности и конструктивной валидности.

M.I. Petrovskaya¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, I.V. Vinyarskaya¹, S.G. Makarova^{1, 2}

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

Linguistic Ratification and Evaluation of Psychometric Properties of the Specialized FLIP Questionnaire in Russian for Assessing Quality of Life of a Food-Allergic Child's Family Members: the First Results

Background: Assessment of quality of life of a food-allergic child's family members requires developing special instruments or adapting the existing ones. **Objective:** The study was aimed at developing a specialized questionnaire "The Food hypersensitivity family ImPact" (FLIP) in Russian for assessing quality of life of a food-allergic child's family members and evaluating its psychometric properties. **Methods:** Linguistic and cultural adaptation of the FLIP questionnaire in Russian involving parents/legal representatives of children with food allergies was performed prospectively. We confirmed reliability and constructive validity of the questionnaire in Russian. **Results:** Polling involved parents/legal representatives of 131 children with food allergies aged 1–18 months. Results of evaluation of the questionnaire's psychometric properties demonstrated an average level of internal consistency of the questionnaire (Cronbach's $\alpha > 0.72$ in different age groups). The questionnaire evaluation results depend on the degree of manifestation of disease symptoms ($p = 0.033$), pharmacotherapy duration ($p = 0.033$), breastfeeding for 6 months or more ($p = 0.033$), time or diet broadening and strictness of elimination diet observation ($p = 0.033$), number of foods eliminated from the diet ($p = 0.010$) and number of diagnostic events ($p = 0.033$). **Conclusion:** The FLIP questionnaire in Russian was developed; it underwent assessment of psychometric properties. We demonstrated dependence of quality of life of food-allergic children's family members on disease characteristics and therapy effectiveness.

Key words: children, early age, food allergy, quality of life, questionnaire.

(For citation: Petrovskaya M.I., Namazova-Baranova L.S., Vinyarskaya I.V., Makarova S.G. Linguistic Ratification and Evaluation of Psychometric Properties of the Specialized FLIP Questionnaire in Russian for Assessing Quality of Life of a Food-Allergic Child's Family Members: the First Results. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 651–656. doi: 10.15690/pf.v12i6.1488)

Языковая и культуральная адаптация

На первом этапе адаптации оригинал вопросника был переведен на русский язык двумя независимыми переводчиками (носителями русского языка). Далее (этап согласования), предварительная русскоязычная версия вопросника обсуждалась экспертным комитетом в составе педиатров, специалистов лаборатории социальной педиатрии НЦЗД и переводчика, не участвовавшего в прямом переводе. С учетом предложений русскоязычная версия вопросника была откорректирована в соответствии с языковыми особенностями для лучшего понимания вопросов с полным сохранением их изначального смысла. Третий этап включал в себя обратный перевод предварительной русскоязычной версии на английский язык. Далее была проведена повторная экспертиза соответствия англо- и русскоязычной версий вопросника. В результате была создана тест-версия вопросника ИВС-ПА.

Адаптация вопросника проведена путем интервьюирования родителей/законных представителей 52 семей с детьми, страдающими пищевой аллергией, в возрасте от 1 до 18 мес с целью корректировки вопросов в случае их непонимания или неправильной интерпретации. Все респонденты являлись носителями русского языка. Заполнение вопросника проводилось респондентами самостоятельно. Все вопросы оказались понятными для респондентов и не вызвали затруднений при заполнении вопросника. По результатам интервьюирования респондентов, необходимости в коррекции формулировок вопросов и предлагаемых ответов не возникло.

После адаптации русскоязычной версии автору вопросника был отправлен отчет на английском языке с указанием общего числа респондентов, потраченного на заполнение вопросника времени (в среднем 8 мин), возраста больных, с указанием членов семьи, с которыми проводили интервьюирование (матери — 39, матери и отцы — 12, отец — 1). От автора вопросника получена инструкция по перекодировке ответов и разрешение на использование настоящей русскоязычной версии вопросника ИВС-ПА (см. Приложение).

Психометрические свойства вопросника

При исследовании надежности¹ инструмента исследовали внутреннюю согласованность путем вычисления α -коэффициента Кронбаха. Уровень надежности для вопросников по качеству жизни считали удовлетворительным, если значение α -коэффициента Кронбаха составляло $\geq 0,7$ [7].

Для определения конструктивной валидности² использовали метод «известных групп»³. Был сделан ряд предположений о зависимости показателей качества жизни от степени тяжести клинических проявлений пищевой аллергии, вида вскармливания, продолжительности элиминационной диеты и строгости ее соблюдения, возраста ребенка, длительности фармакотерапии пищевой аллергии, комплаентности родителей врачебным рекомендациям. Последнюю оценивали при помощи лечащего врача по факту проведения назначенной терапии. Также учитывали число диагностических мероприятий, включавших консультации специалистов (диетолога, аллерголога-иммунолога, дерматолога), результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Дополнительные данные

Диагноз пищевой аллергии устанавливали в соответствии с рекомендациями ЕААСI «Рекомендации по пищевой аллергии и анафилаксии» на основании аллергологического анамнеза, клинической картины заболевания, результатов по определению sIgE (метод UniCAP) и диетодиагностики [1]. Выраженность проявлений атопического дерматита у детей оценивали по индексу SCORAD [8]. Для оценки степени тяжести гастроинтестинальных симптомов использовали инструмент CoMiSS, предназначенный для оценки симптомов аллергии к БКМ у детей раннего возраста [9]. Оценивали длительность плача/крика ребенка в течение суток, частоту и объем срыгиваний, а также характер и частоту стула (шкала Бристоль). Каждый из указанных параметров CoMiSS оценивали по шкале от 0 до 6. Итоговые оценки группировали с учетом следующих критериев: число баллов от 0 до 6 характеризовало легкие, от 7 до 12 баллов — среднетяжелые, от 13 до 18 — тяжелые гастроинтестинальные проявления.

Этическая экспертиза

Поскольку настоящее исследование не предполагало изучение экспериментального медицинского вмешательства, получения информированного согласия от родителей/законных представителей пациентов для участия в исследовании не требовалось. Анкетирование носило добровольный характер. Протокол исследования утвержден на заседании Локального комитета по этике при МГМУ им. И. М. Сеченова, № 27 от 26.11.13 г.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Полученные данные обрабатывали с применением пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные описаны с помощью медианы (25-й; 75-й процентиля). Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r), значение α -коэффициента Кронбаха применяли для оценки внутреннего постоянства вопросника. Разницу значений и/или сами значения считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Проведено анкетирование родителей/законных представителей 131 ребенка с пищевой аллергией в возрасте от 1 до 18 мес, медиана возраста детей — 8 мес (3; 18). Опрошено матерей — 93 (71,0%), матерей и отцов — 36 (27,5%), отцов — 2 (1,5%). Описание ведущей патологии у детей с пищевой аллергией разных возрастов представлено в табл. 1. Кожные проявления аллергии были выявлены у 62 (47,3%), кожные и гастроинтестинальные — у 61 (46,6%), изолированные гастроинтестинальные — у 8 (6,1%) детей.

Среди детей с атопическим дерматитом признаки болезни легкой степени тяжести (< 20 баллов по индексу SCORAD) отмечены более чем у 1/2 пациентов — 67 (54,5%), среднетяжелой (20–60 баллов) — у 46 детей (37,4%), тяжелые проявления (> 60 баллов) выявлены у 10 (8,1%) детей. Среди детей с гастроинтестинальными симптомами пищевой аллергии симптомы легкой сте-

¹ Надежность вопросника — это способность вопросника давать постоянные и точные измерения [7].

² Валидность вопросника — способность вопросника достоверно измерять ту основную характеристику, которая в нем заложена [7]. Определение конструктивной валидности необходимо для исследования того, насколько структура вопросника позволяет достоверно измерить то, что он должен измерить.

³ При оценке конструктивной валидности методом «известных групп» респондентов распределяют на группы в зависимости от наличия или отсутствия у них какого-либо фактора. Высказывается наиболее вероятное предположение в отношении распределения у них данного фактора и проводится анализ взаимосвязей показателей в зависимости от изучаемого фактора [7].

Таблица 1. Клиническая характеристика группы обследованных детей с пищевой аллергией

Характер клинических симптомов	Возрастные группы, мес		
	1–6 (<i>n</i> = 59)	7–12 (<i>n</i> = 41)	13–18 (<i>n</i> = 31)
Кожные проявления аллергии (атопический дерматит — L 20; дерматит, вызванный съеденной пищей — L 27.2), абс. (%)	23 (17,5)	20 (15,7)	19 (14,5)
Кожные и гастроинтестинальные проявления (L 20, L 27.2, K 52.2), абс. (%)	31 (23,7)	18 (13,7)	12 (9,2)
Гастроинтестинальные проявления (аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит — K 52.2), абс. (%)	5 (3,8)	3 (2,3)	0

Таблица 2. Результаты оценки качества жизни членов семьи с детьми, страдающими пищевой аллергией, с помощью вопросника ИВС-ПА

Показатель	Среднее значение, баллы	Разброс оценок, min–max
Суммарная оценка ИВС-ПА	3,04 (1,38; 4,12)	1–5,52
Шкала «питание»	3,51 (1,40; 4,36)	1,25–5,75
Шкала «эмоции и здоровье»	2,74 (1,10; 4,01)	0,88–5,13
Шкала «повседневная жизнь»	3,24 (0,90; 4,47)	0,7–5,86

пени тяжести (< 6 баллов по шкале CoMiSS) зафиксированы в 36 (52,2%) случаях, средней степени тяжести (7–12 баллов) — у 25 (36,2%), тяжелые (13–18 баллов) — у 8 (11,6%) детей.

Грудное вскармливание (как минимум до шестимесячного возраста) получали 70 (53,4%) детей, на смешанном вскармливании находилось 27 (20,6%), полностью на искусственном вскармливании — 34 (26,0%) ребенка. У большинства — 107 (81,7%) детей — первые симптомы пищевой аллергии возникли в грудном возрасте (до 12 мес), из них у половины — у 63 (48,1%) — в первом полугодии жизни.

Анализ этиологической структуры пищевой аллергии у детей, принявших участие в исследовании, показал, что у всех пациентов отмечалась аллергия к БКМ и его фракциям. При этом пищевая аллергия к куриным яйцам выявлена у 26 (19,8%) детей, у 43 (32,8%) больных отмечались реакции на 2 и более аллергена.

Анализ продолжительности фармакотерапии пищевой аллергии показал, что за последние 3 мес 42 (32,1%) ребенка не получали постоянного медикаментозного лечения, 69 (52,7%) детей получали лечение сроком < 1 мес, 14 (10,7%) — от 1 до 2 мес, 6 (4,6%) получали фармакотерапию практически постоянно.

Длительность элиминационной диеты к моменту начала исследования у 5 (3,8%) пациентов не превышала 1 мес, у 4 (3%) детей — 3 мес, у 52 (39,7%) детей — 6 мес; 70 (53,4%) детей оставались на элиминационной диете > 6 мес. При этом строго соблюдали диету 39 (29,8%) детей (и/или матерей в случае грудного вскармливания); 54 (41,2%) пациента строго соблюдали диету с редкими погрешностями; частичного соблюдения диеты придерживались 38 (26%) пациентов.

Анализ комплаентности родителей показал, что в 12 (9,2%) случаях врачебные назначения были выполнены полностью, выполнялись с редкими нарушениями в 54 (41,2%), в полном объеме — в 65 (49,6%) случаях.

Результаты опроса

В настоящем исследовании собрана 131 анкета от респондентов из 131 семьи. Пропущенных ответов не было, что отражает уровень доступности вопросов для понимания. Усредненные показатели вопросника ИВС-ПА представлены в табл. 2.

Оценка надежности и конструктивной валидности вопросника

Оценка надежности вопросника (α -коэффициент Кронбаха) при опросе родителей/законных представителей детей в возрасте до 6 мес (*n* = 59) составила 0,72, в возрасте 7–12 мес (*n* = 42) — 0,78; в возрасте 13–18 мес (*n* = 30) — 0,83, что указывает на удовлетворительную надежность инструмента.

При определении конструктивной валидности вопросника ИВС-ПА было установлено, что показатели качества жизни членов семьи детей с пищевой аллергией ассоциированы со степенью выраженности клинических проявлений и длительностью фармакотерапии пищевой аллергии, продолжительностью и строгостью элиминационной диеты у ребенка и/или матери, длительностью грудного вскармливания, количеством продуктов, исключенных из рациона матери и/или ребенка, числом диагностических мероприятий в отношении пациентов, комплаентностью родителей (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Аллергические болезни оказывают значительное социальное влияние и на пациента, и на членов его семьи. В особенности это касается аллергической патологии в детском возрасте. Так, в одном из последних исследований по влиянию аллергических болезней на поведение ребенка (обследовали детей в возрасте 4 и 7 лет) показана ассоциация наличия аллергической патологии с такими поведенческими нарушениями, как повышенная тревожность, беспокойство и даже депрессия [10, 11]. Также была показана ассоциация поведенческих нарушений с числом аллергических заболеваний у детей в возрасте 4 лет. Это создает предположения не только о том, что аллергические болезни могут влиять на психоэмоциональный статус ребенка, но и на качество жизни членов семьи больного ребенка. В связи с этим исследование качества жизни как самих пациентов, так и членов их семьи по-прежнему является актуальной задачей педиатрии.

Целью настоящего исследования было создание русскоязычной версии вопросника FLIP по оценке качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией. Показано, что оценка надежности русскоязычной версии вопросника дала удовлетворительные результаты — от 0,72 до 0,83. Значения ИВС-ПА оказались зависимыми

Таблица 3. Результаты анализа взаимосвязи значений вопросника ИВС-ПА по исследуемым признакам

Показатель	r^*	p
Возраст	-0,16	0,150
Строгость соблюдения диеты	0,47	0,033
Степень тяжести клинических проявлений пищевой аллергии	0,68	0,010
Длительность фармакотерапии	0,60	0,010
Наличие грудного вскармливания	0,51	0,033
Сроки расширения рациона	0,32	0,033
Число исключаемых продуктов	0,57	0,010
Число диагностических мероприятий в анамнезе	0,34	0,033
Комплаентность родителей	-0,23	0,05

Примечание. * r — коэффициент корреляции Спирмена.

от степени выраженности клинических проявлений пищевой аллергии у ребенка, длительности фармакотерапии, элиминационной диеты и строгости ее соблюдения, числа продуктов, исключаемых из рациона питания, продолжительности грудного вскармливания.

Оригинальный вопросник FLIP показал более высокий уровень надежности (0,95) и значительное влияние пищевой аллергии на различные сферы жизни семьи ребенка с этой патологией [6]. Наиболее вероятно, что более низкие показатели надежности русскоязычной версии вопросника связаны с особенностями языковой и культуральной адаптации.

С практической точки зрения наиболее значимым является определение влияния длительности элиминационной диеты и, соответственно, сроков формирования толерантности при пищевой аллергии. Так, в ходе проспективного исследования по мониторингу показателей вопросника FLIP в динамике у детей с пищевой аллергией к БКМ выявлена разница в оценке качества жизни членов семьи, чьи дети сформировали и не сформировали пищевую толерантность по итогам шестимесячного наблюдения [12]. В нашем исследовании показана статистически значимая связь показателей ИВС-ПА с длительностью соблюдения элиминационной диеты, что отражает сроки формирования толерантности, т.к. необходимость в сохранении строгой элиминационной диеты продиктована отсутствием формирования пищевой толерантности к причинно-значимым аллергенам.

Данные по оценке психометрических свойств вопросника ИВС-ПА косвенно указывают на негативное влияние пищевой аллергии на качество жизни членов семьи ребенка с этим заболеванием, преимущественно за счет социально-экономических ограничений. Полученные результаты, вероятно, смогут способствовать коррекции существующей общепринятой тактике ведения пациентов с пищевой аллергией для уменьшения неблагоприятного социально-экономического влияния пищевой аллергии на семьи детей с данной патологией. В связи с этим разработанная версия русскоязычного вопросника требует дальнейших этапов валидации.

Ограничения исследования

В настоящей работе приведены лишь первые результаты валидации русскоязычной версии вопросника FLIP.

По этой причине анализ психометрических свойств вопросника ИВС-ПА был ограничен определением надежности и конструктивной валидности. Более того, исследование не являлось репрезентативным, что также могло повлиять на результаты настоящего исследования. Результаты исследования экстраполированы на всех членов семьи детей с пищевой аллергией. Хотя в заполнении вопросника принимали участие главным образом матери детей. Сопоставимость влияния пищевой аллергии ребенка на качество жизни других членов семьи (в частности, отцов) требует дополнительного изучения. Результаты изучения взаимосвязи значений по вопроснику ИВС-ПА с рядом клинических характеристик болезни ребенка и связанных с ней факторов требуют проведения многофакторного анализа для выявления независимых предикторов качества жизни членов семьи детей с пищевой аллергией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный вопросник ИВС-ПА показал средний уровень внутреннего постоянства. Данные вопросника оказались зависимыми от большинства изученных характеристик, в наибольшей мере от степени тяжести клинических проявлений пищевой аллергии, длительности фармакотерапии основного заболевания, приверженности грудному вскармливанию. Разработанный инструмент по оценке качества жизни семьи ребенка с пищевой аллергией ИВС-ПА может стать полезным дополнением к существующим алгоритмам оценки качества жизни членов семьи пациента и оценки эффективности проводимого лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы настоящей работы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность всем родителям, принявшим участие в исследовании, которые показали адекватное и безразличное отношение к настоящей научно-исследовательской работе.

Приложение. Вопросник ИВС-ПА — индекс влияния на членов семьи ребенка с пищевой аллергией

Вопросы и варианты ответов	
1.	Если бы Вы и Ваша семья планировали выходной или отпуск, насколько бы выбор был ограничен пищевой аллергией Вашего ребенка?
2.	Если бы Вы и Ваша семья планировали пойти в ресторан, насколько выбор блюд был бы ограничен пищевой аллергией Вашего ребенка?
3.	Ограничиваете ли Вы посещение общественных мероприятий, где включено питание, в связи с пищевой аллергией Вашего ребенка?
ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ (вопросы 1–3): резко ограничен, очень ограничен, умеренно ограничен, несколько ограничен, кое в чем ограничен, практически не ограничен, не ограничен, не имеет значения	
4.	Как часто Вы сталкивались с трудностями при попытке объяснить членам Вашей семьи, что ребенку и/или Вам (если Вы кормите грудью) «нельзя» некоторые продукты?
5.	В течение последнего месяца как часто Вам приходилось уделять много времени для выбора продуктов (хождение по магазинам, чтение этикеток), а также для приготовления еды?
6.	Как часто в прошлом месяце Вы были обеспокоены тем, что Ваш ребенок будет иметь реакцию на пищевые продукты?
7.	Как часто в течение последнего месяца Вы задумывались о том, что пищевая аллергия Вашего ребенка может не пройти с возрастом?
8.	Как часто в течение последнего месяца Вы были обеспокоены пищевой аллергией Вашего ребенка, когда оставляли его на попечение других людей (детский сад, няня)?
9.	Как часто в течение последнего месяца Вы сталкивались с ситуацией, когда Вам трудно объяснить людям (не членам Вашей семьи) то, что Вашему ребенку необходимо исключать определенные продукты питания?
10.	Как часто в течение последнего месяца Вы чувствовали себя расстроенной(-ым) из-за пищевой аллергии Вашего ребенка?
11.	В течение последнего месяца как часто Вы беспокоились по поводу того, что Ваш ребенок может не получить «нормальное» воспитание из-за пищевой аллергии?
12.	Как часто в течение последнего месяца Вам удавалось разнообразить свой рацион (для кормящих матерей) или рацион Вашего ребенка?
13.	В течение последнего месяца как часто Вы волновались по поводу питательной ценности рациона Вашего ребенка?
14.	В течение последнего месяца как часто Вы испытывали беспокойство по поводу роста цен на питание для Вашего ребенка?*
15.	В течение последнего месяца как часто Вас тревожили замечания других людей по поводу пищевой аллергии Вашего ребенка?
16.	Как часто в течение последнего месяца Вы чувствовали, что Ваш ребенок счастлив и/или доволен?
17.	Как часто приходится ограничивать рацион остальных членов семьи из-за пищевой аллергии Вашего ребенка?*
18.	Как часто в течение последнего месяца Вы испытывали страх, что Ваш ребенок (или Вы, если кормите грудью) съест (съедите) аллергенные продукты?
ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ (вопросы 4–18): постоянно, практически всегда, часто, иногда, редко, практически никогда, никогда, не придавал(а) значения	

Примечание. * — вопросы, добавленные в опросник для языковой и культуральной адаптации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. *EAACI*. 2014. 278 p.
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Staiano A, Schappi MG, Vandenplas Y. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229.
- Howe L, Franxman T, Teich E, Greenhawt M. What affects quality of life among caregivers of food allergic children? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(2):69–74.
- Warren CM, Gupta RS, Sohn MW, Oh EH, Lal N, Garfield CF, Caruso D, Wang X, Pongracic JA. Differences in empowerment and quality of life among parents of children with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(2):117–125.
- Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*. 2006;155(Suppl.1):145–151.
- Mikkelsen A, Borres MP, Bjorkelund C, Lissner, Oxelmark L. The Food hypersensitivity family ImPact (FLIP) questionnaire — development and first results. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:574–581.
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп». 2007. 320 с.
- Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997;195(1):10–19.
- Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen, M, Ribes-Koninck C. A workshop report on the development of the cow's milk related symptom score awareness tool for young children. *Acta Paediatrica*. 2015;104:334–339.
- Макарова СГ, Намазова-Баранова ЛС, Вишнёва ЕА, Геворкян АК, Алексеева АА, Петровская МИ. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Вестник РАМН*. 2015;1:41–46.
- Nanda MK., LeMasters GK, Levin L, Rothenberg ME, Assa'ad AH, Newman N, Bernstein D, Khurana-Hershey G, Lockey JE, Ryan PH. Allergic Diseases and Internalizing Behaviors in Early Childhood. *Pediatrics*. 2016;137:1.
- Mikkelsen A, Mehlig K, Borres MP, Oxelmark L, Bjorkelund C, Lissner L. Monitoring the impact of cow's milk allergy on children and their families with the FLIP questionnaire — a six-month follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:409–415.

А.А. Баранов¹, С.Ф. Багненко², Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 4}, Ю.С. Александрович⁵,
К.В. Пшениснов⁵, Е.А. Алексеева¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острых отравлениях у детей

Контактная информация:

Селимзянова Лилия Робертовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии НЦЗД, ассистент кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-65, e-mail: selimzyanova@nczd.ru

Статья поступила: 22.11.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Статья посвящена теме отравлений у детей. Особую актуальность в педиатрической практике представляют острые непреднамеренные отравления. Токсическое воздействие на ребенка могут оказывать лекарственные препараты, различные химические вещества, нередко используемые в быту и сельском хозяйстве, а также яды животных, в том числе змеиные. Специалистами профессиональных ассоциаций врачей «Российское общество скорой медицинской помощи» и детских врачей «Союз педиатров России» в соответствии с принципами доказательной медицины сформулированы и кратко изложены основные причины острых отравлений у детей, клинические проявления и наиболее значимые лабораторные характеристики проявлений токсического воздействия различных веществ, а также принципы и алгоритмы терапии данных состояний. В статье освещены патогномоничные симптомы и особенности отравлений лекарственными препаратами, дана характеристика медиаторных симптомов отравления различными веществами, представлены признаки, на основании которых можно предполагать воздействие токсина. Статья содержит описание принципов коррекции витальных функций организма, мероприятий по удалению токсических веществ из организма, а также сведения об основных антидотах. Особое внимание уделено наиболее часто встречающимся отравлениям органическими кислотами, едкими щелочами, нафазолином, парацетамолом, ядом змей (укус гадюки). Обозначены этапы оказания скорой медицинской помощи при острых отравлениях у детей, прогноз и дальнейшее ведение педиатрических пациентов с данными состояниями.

Ключевые слова: отравления, токсические вещества, яды, дети, скорая медицинская помощь.

(Для цитирования: Баранов А. А., Багненко С. Ф., Намазова-Баранова Л. С., Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Алексеева Е. А., Селимзянова Л. Р. Клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острых отравлениях у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (6): 657–667. doi: 10.15690/pf.v12i6.1489)

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус специалистов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки качества доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например, описание случаев, серии случаев)
4	Мнение экспертов

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых прежде всего попросили прокомментировать,

насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых прежде всего попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты

A.A. Baranov¹, S.F. Bagnenko², L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Y.S. Alexandrovich⁵, K.V. Pshenisnov⁵, E.A. Alexeyeva¹, L.R. Selimzyanova^{1, 2}

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

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

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

⁴ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Clinical Recommendations on Emergency Medical Care Rendering to Children with Acute Intoxication

The article is dedicated to the issue of intoxication in children. Acute accidental intoxication appears to be especially relevant for pediatric practice. Drugs, various chemicals frequently used in everyday life and in farming, as well as animal poisons, including snake poisons, may have a toxic effect on children. Specialists of professional associations of physicians "Russian Society of Emergency Medicine" and pediatricians "Union of Pediatricians of Russia" formulated and briefly described the main causes of acute intoxication in children, clinical manifestations and the most significant laboratory indicators of toxic manifestations for various substances, as well as therapy principles and algorithms for such conditions in compliance with principles of the evidence-based medicine. The article presents pathognomonic symptoms and peculiarities of drug intoxication, provides a description of mediator symptoms of intoxication with various substances, as well as the symptoms that may indicate toxic effect. The article contains a description of principles of correction of vital body functions, measures for removing toxic substances from the body and information on the main antidotes. Special attention is given to the most frequent types of intoxication (with organic acids, lye, naphazoline, paracetamol, snake poisons [viper bite]). The article lists stage of medical care rendering to children suffering from acute intoxication and presents prognosis and further management of pediatric patients suffering from such conditions.

Key words: intoxication, toxic substances, poisons, children, emergency medicine.

(For citation): Baranov A. A., Bagnenko S. F., Namazova-Baranova L. S., Alexandrovich Y. S., Pshenisnov K. V., Alexeyeva E. A., Selimzyanova L. R. Clinical Recommendations on Emergency Medical Care Rendering to Children with Acute Intoxication. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 657–667. doi: 10.15690/pf.v12i6.1489

во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций на основании соответствующих уровней доказательств приводится при изложении текста рекомендаций (табл. 2).

Определение

Отравление (интоксикация) — острое или хроническое, угрожающее жизни состояние, развивающееся вследствие взаимодействия организма человека и яда. Отравление может развиться в результате поступления яда из внешней среды (экзогенные яды), а также вследствие насыщения организма токсинами, вырабатываемыми в нем при нарушении функций органов и систем (эндогенные яды).

Яд — вещества биологического (животного или растительного) и антропогенного происхождения, которые при воздействии на живые организмы, в том числе на человека, могут вызывать отравления, смерть или различные нарушения биохимических, физиологических, генетических, психических и иных процессов и функций.

Коды по МКБ-10

- T36 Отравление антибиотиками системного действия.
- T37 Отравление другими противомикробными и противопаразитарными средствами системного действия.
- T38 Отравление гормонами, их синтетическими заменителями и антагонистами, не классифицированное в других рубриках.
- T39 Отравление опиоидными анальгезирующими, жаропонижающими и противоревматическими средствами.
- T40 Отравление наркотиками и психодислептиками (галлюциногенами).
- T41 Отравление анестезирующими средствами и терапевтическими газами.
- T42 Отравление противосудорожными, седативными, снотворными и противопаркинсоническими средствами.
- T43 Отравление психотропными средствами, не классифицированное в других рубриках.

- T44 Отравление препаратами, действующими преимущественно на вегетативную нервную систему.
- T45 Отравление препаратами преимущественно системного действия и гематологическими агентами, не классифицированное в других рубриках.
- T46 Отравление препаратами, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему.
- T47 Отравление препаратами, действующими преимущественно на органы пищеварения.
- T48 Отравление препаратами, действующими преимущественно на гладкую и скелетную мускулатуру и органы дыхания.
- T49 Отравление препаратами местного действия, влияющими преимущественно на кожу и слизистые оболочки, и средствами, используемыми в офтальмологической, отоларингологической и стоматологической практике.
- T50 Отравление диуретиками и другими неутонченными лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами.

Классификация

Классификация отравлений представлена в табл. 3.

В педиатрической практике чаще всего встречаются острые случайные отравления. Хронические и подострые интоксикации в педиатрической практике крайне редки.

Острые отравления — это заболевания химической этиологии, развивающиеся при однократном поступлении в организм человека химических веществ в токсической дозе, способной вызвать нарушения витальных функций и развитие угрожающих жизни или критических состояний.

Наиболее часто лекарственные отравления у детей вызывают препараты, которые представлены ниже:

- наркотические анальгетики;
- трициклические антидепрессанты;
- антигипертензивные средства;
- психотропные препараты (бензодиазепины);
- дигоксин;
- препараты железа;
- парацетамол;
- препараты калия;
- противоаритмические препараты (хинин, хинидин).

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Таблица 3. Классификация отравлений

По времени действия токсина	По причине и месту возникновения	По тяжести
1. Острые 2. Хронические 3. Подострые	1. Случайные 2. Преднамеренные (чаще всего суицидальные) 3. Производственные 4. Бытовые	1. Легкие 2. Средней степени тяжести 3. Тяжелые 4. Крайне тяжелые 5. Смертельные

Чаще всего отравления лекарственными препаратами встречаются у детей от 1 года до 6 лет и у подростков (14–18 лет).

**ОКАЗАНИЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ВЫЕЗДНЫМИ
БРИГАДАМИ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**
Диагностика

Диагностика острых отравлений у детей на догоспитальном этапе основывается на четырех ключевых моментах:

- 1) анамнезе (достоверно установленный факт приема токсикантов или отсутствие родителей с ребенком на момент ухудшения его состояния);
 - 2) осмотре места происшествия;
 - 3) физикальном обследовании ребенка;
 - 4) выявлении специфических симптомов и синдромов.
- Особенности клинических проявлений при отравлении различными лекарственными средствами представлены в табл. 4.
- Учитывая, что большинство лекарственных препаратов оказывают влияние на медиаторные системы орга-

Таблица 4. Клиническая картина отравлений лекарственными препаратами

Препараты	Патогномоничные симптомы и особенности отравлений
Антикоагулянты непрямого действия (варфарин, дикумарол, крысиный яд)	1. Максимальное действие отмечается через 12–72 ч 2. Геморрагические диатезы 3. Кровотечения различной локализации
β-Адреноблокаторы	1. Выраженная артериальная гипотензия, брадикардия, асистолия 2. У пациентов, страдающих бронхиальной астмой (БА), β-адреноблокаторы могут провоцировать приступы БА 3. Синдром угнетения центральной нервной системы (ЦНС), судороги, галлюцинации
Барбитураты	1. Угнетение сознания (степень угнетения сознания зависит от принятой дозы препарата вплоть до глубокой комы с нарушением жизненно важных функций организма) 2. Брадикардия 3. Артериальная гипотензия 4. Гиперсаливация, бронхорея 5. Миоз (наличие фотореакции зависит от глубины комы)
Бензодиазепины	1. Максимальное действие отмечается через 2–4 ч после приема препарата 2. Атаксия, дизартрия, мышечная гипотония 3. Угнетение сознания (оглушение, сонор) 4. Изменения диаметра зрачка и нарушения функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем не характерны
Дигоксин (сердечный гликозид)	1. Аритмогенный синдром: жизнеугрожающие ритмы сердца, наиболее часто отмечается желудочковая аритмия 2. Диспептический синдром: анорексия и рвота центрального генеза, иногда диарея 3. Нарушения зрения: сужение зрачков, нарушение цветоощущения (разноцветные круги перед глазами, появление желтой окраски)
Изониазид (препарат для лечения туберкулеза)	Симптомы поражения ЦНС: психоз, потеря памяти, атаксия, угнетение сознания, судороги, неврит зрительного нерва
Клофелин	1. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 1,5–2,5 ч 2. Угнетение сознания (степень угнетения сознания зависит от дозы препарата) 3. Брадикардия 4. Артериальная гипотензия 5. Увеличение продолжительности комплекса QRS 6. Атриовентрикулярные блокады, синдром ранней реполяризации 7. Миоз
Ксантины (теофиллин, аминофиллин, теобромин, кофеин, Теофедрин)	1. Смертельными могут оказаться различные дозы — от 17 до 300 мг/кг 2. Особенно опасен Теофедрин (теофиллин + эфедрин) 3. Тахикардии (суправентрикулярная тахикардия) 4. Угнетение сознания, судороги, кома 5. Гипергликемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз
Метиловый спирт	1. Диспептический синдром (тошнота, рвота) 2. Нарушения зрения (мелькание мушек перед глазами, диплопия, на 2–3-и сут после отравления — резкое снижение остроты зрения, слепота) 3. Симптомы отравления алкоголем (гиперемия слизистых оболочек, жажда, мышечная слабость и т.д.) 4. Мидриаз, фотореакция ослаблена 5. Выраженный метаболический ацидоз
Метгемоглобинообразователи (калия перманганат, анилиновые красители, нитриты, нитробензол)	1. На начальных стадиях отмечается гиперемия кожи 2. Центральный цианоз кожи возникает при концентрации метгемоглобина > 15 г/л 3. Нормальные показатели SpO ₂ 4. Кровь имеет шоколадный оттенок 5. Наличие признаков дыхательной недостаточности зависит от степени выраженности метгемоглобинемии (> 20 г/л) 6. При концентрации метгемоглобина > 50% отмечаются угнетение сознания, нарушения ритма сердца, выраженные признаки дыхательной недостаточности

Таблица 4. Продолжение

Препараты	Патогномоничные симптомы и особенности отравлений
Наркотические анальгетики	1. Атоническая кома 2. Апноэ 3. Миоз 4. Экстраокулярный паралич
Парацетамол	1. При передозировке парацетамола в первую очередь отмечаются симптомы поражения гепатобилиарной системы 2. Тяжесть отравления парацетамолом нельзя оценить по начальным симптомам! 3. В первые 12–24 ч возникают тошнота, рвота, обильное потоотделение. 4. Через 24–36 ч после приема появляются увеличение и болезненность печени, желтуха, гипербилирубинемия, гипераммониемия, удлинение протромбинового времени 5. Активность аминотрансфераз в сыворотке достигает максимума на 3–4-е сут после отравления и при отсутствии печеночной недостаточности возвращается к норме в течение недели
Препараты железа	1. Все препараты железа высокотоксичны! 2. Признаки отравления появляются в период от 30 мин до 2 ч после приема железосодержащих препаратов внутрь 3. Основные симптомы — признаки поражения желудочно-кишечного тракта: резкие боли в животе, тошнота, гематемезис, диарея, кровь в кале 4. Через 6–24 ч могут развиваться лихорадка, метаболический ацидоз, острая печеночная недостаточность 5. В тяжелых случаях отмечаются выраженные нарушения гемодинамики (шок), развивается острая церебральная недостаточность (беспокойство, судороги, кома)
Препараты пиперазина (используются при лечении энтеробиоза и аскаридоза)	1. Все препараты пиперазина малотоксичны 2. Описаны два варианта отравления: с поражением ЦНС и кожи, возможно сочетание симптомов Поражение ЦНС: беспокойство, ощущение страха, головная боль, тошнота, сонливость, нарушение координации движений, рвота, менингеальные симптомы В тяжелых случаях отмечаются нарушения зрения, угнетение сознания вплоть до комы. Мышечная гипотония сменяется генерализованными клонико-тоническими судорогами. Могут отмечаться нарушения гемодинамики (артериальная гипотензия, тахикардия). Поражение кожи: характерна уртикарная сыпь
Салицилаты	1. Признаки отравления отмечаются через 2–6 ч после приема препаратов 2. Угнетение сознания 3. Гипертермия 4. Дегидратация 5. На начальных стадиях отравления отмечается тахипноэ (респираторный алкалоз) 6. Метаболический ацидоз, особенно у детей младшего возраста 7. Геморрагический синдром 8. Гипергликемия, переходящая в гипогликемию
Трициклические антидепрессанты	1. Симптомы отравления развиваются в течение 4 ч после приема препарата 2. Антихолинергический токсиндром: мидриаз, сухость кожи и слизистых оболочек, тахикардия, парез кишечника, задержка мочеиспускания 3. Жизнеугрожающие нарушения ритма сердца: синусовая тахи- или брадикардия, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция желудочков 4. Угнетение сознания, иногда наблюдаются приступы клонико-тонических судорог по типу эпилептических припадков
Фенотиазины (Аминазин, Тизерцин, Трифтазин, тиоридазин)	1. Угнетение сознания 2. Нарушения гемодинамики и дыхания
Фосфорорганические соединения, ингибиторы ацетилхолинэстеразы	1. Проявления холинергического синдрома: миоз, выраженная влажность кожи, гиперсаливация, бронхорея, брадикардия, непроизвольные мочеиспускание и дефекация 2. При тяжелых отравлениях отмечаются угнетение ЦНС, судорожный синдром
Хинин	1. Резкое снижение остроты слуха и зрения 2. Лихорадка, делирий 3. Гемолиз эритроцитов и агранулоцитоз
Хинидин (противо-аритмический препарат)	Жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (желудочковые экстрасистолы, фибрилляция желудочков) вплоть до полной остановки сердца
Хлоралгидрат (аналог этанола)	Обладает мощным седативным эффектом (сон на протяжении 4–5 ч)
Цианиды	1. Центральные цианоз кожи 2. Угнетение сознания, судорожный синдром 3. Прогрессирование дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности
Этиловый спирт, суррогаты алкоголя	1. Угнетение сознания различной степени 2. Гиперемия кожи лица 3. Гипотермия 4. Миоз, горизонтальный нистагм 5. Угнетение дыхания и сердечно-сосудистой деятельности отмечается при тяжелой степени отравления

Таблица 4. Продолжение

Препараты	Патогномоничные симптомы и особенности отравлений
Этиленгликоль	1. Симптомы алкогольного опьянения 2. Через 5–8 ч отмечается выраженный диспептический синдром (боли в животе, рвота, диарея) 3. Сухость и гиперемия кожи 4. Мидриаз 5. Гипертермия 6. Метаболический ацидоз 7. Психомоторное возбуждение, сменяющееся угнетением сознания

низма, основные цели выездной бригады скорой медицинской помощи — выявить основной медиаторный синдром (табл. 5), лежащий в основе клинической картины отравления, и провести целенаправленную патогенетическую терапию.

На этапе первичного осмотра крайне важно оценить уровень сознания, эффективность самостоятельного дыхания и гемодинамики, поскольку именно устранение витальных нарушений является основной целью выездной бригады скорой медицинской помощи. Необходимо также проверить состояние слизистой оболочки полости рта и кожи вокруг рта на предмет ожога, а также обратить внимание на симптомы стридора (возможный ожог верхних дыхательных путей или гортани). Следует уточнить, нет ли среди ближайшего окружения ребенка других детей с подобными симптомами.

Для определения причины отравления внимательно осматривают одежду ребенка (рвотные массы, их цвет, запах, карманы одежды ребенка на предмет нахождения в них порошков, таблеток и т. д., запах изо рта, от одежды при отравлении ароматическими веществами). Врач, вызванный к ребенку с подозрением на отравление, обязан собрать рвотные массы, если они есть (не промывные воды желудка!), и вместе с найденными предполагаемыми ядами (если они есть) отправить на токсикологическую экспертизу.

Данные физикального осмотра также помогают в выяснении этиологии отравления (табл. 6).

Дифференциальную диагностику острых отравлений у детей в первую очередь проводят с нейроинфекцией (менингитом, энцефалитом), гипо- и гипергликемией, тяжелой черепно-мозговой травмой.

Лечение

На догоспитальном этапе лечение проводят по четырем основным направлениям:

1. Коррекция витальных нарушений.

2. Мероприятия по удалению невсосавшегося яда.
3. Мероприятия по удалению всосавшегося яда.
4. Введение антидотов.

1. Коррекция витальных нарушений (А)

При угнетении сознания до уровня комы любой степени тяжести обязательно проводят интубацию трахеи и искусственную вентиляцию легких. В случае невозможности интубации трахеи устанавливают ларингеальную маску или в крайнем случае воздуховод. При отсутствии ларингеальной маски искусственную вентиляцию легких проводят с помощью маски и самонаполняющегося мешка (типа AMBU).

В случае артериальной гипотензии и шока проводят протившоковую терапию, включающую стартовую волемическую нагрузку [0,9% раствор натрия хлорида в объеме 20 мл/кг или коллоиды (препараты желатина, гидроксиэтилкрахмалов) в той же дозе, и при необходимости вазопрессоры (допамин, эпинефрин)].

При отсутствии эффективного самостоятельного дыхания обязательно проводят искусственную вентиляцию легких.

2. Мероприятия по удалению невсосавшегося яда

Для удаления невсосавшегося яда почти в 100% случаев используют **промывание желудка, стимуляцию рвоты, назначают сорбенты.**

Стимуляция рвоты (D). Следует помнить, что стимуляция рвоты любыми способами наиболее эффективна в течение ближайших минут и неэффективна спустя 1 ч после отравления, поэтому рвота как способ удаления невсосавшегося яда должна использоваться сразу после попадания токсигена в организм ребенка.

Стимуляция рвоты категорически противопоказана при угнетении сознания и отравлениях веществами, для которых характерны обжигающие испарения [нефтепродукты, пестициды (растворителем у них является бензин), сильные кислоты, щелочи (например, отбеливатели

Таблица 5. Характеристика медиаторных синдромов при острых отравлениях у детей

Синдром	Препараты	ЧСС	АД	Зрачок	Влажность кожи	Перистальтика
Хронопозитивные синдромы						
Антихолинергический	Атропин, Дифенгидрамин	↑	↑	↑↑	↓↓	↓↓
Адренергический	Аминофиллин, ингибиторы моноаминоксидазы	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑-	↓-
α-Адренолитический	Аминазин	↑↑	↓↓	↑↑	↑↓	↓↓
Хрононегативные синдромы						
Холинергический	Холиномиметики, сердечные гликозиды, барбитураты	↓	↓	↓↓↓	↑↓	↑↑
β-Адреноблокирующий	β-Блокаторы	↓↓	↓	-	↑	↑-
Симпатолитический	Клофелин, верапамил, Кордарон, героин	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓	↓-

Таблица 6. Патогномичные симптомы отравлений

Симптомы	Типичные случаи
Запах	Керосин, мышьяк, фосфор, органофосфаты (чесночный запах), камфора, хлоралгидрат, алкоголь
Потливость	Повышение: парацетамол, органофосфаты, цианиды (горький миндаль) и салицилаты Понижение: атропин
Лихорадка	Салицилаты, антихолинергические препараты, керосин, камфора
Гипотермия	Опиаты, барбитураты
Кома	Барбитураты, опиаты, диазепам, салицилаты, органофосфаты, СО, керосин, антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты
Делирий	Салицилаты, антигистаминные препараты, барбитураты
Атаксия	Пиперазин, керосин, антихолинергические препараты, фенотиазины, антигистаминные препараты, органохлорины
Аномальные движения	Фенотиазины
Судороги	Органофосфаты, органохлорины, фенотиазины, фенол, камфора, амфетамин, атропин, керосин, антигистаминные препараты, аминофиллин, бензилбензоат, салицилаты, стрихнин, свинец
Зрачки	Миоз: опиаты, органофосфаты, хлоралгидрат, ранняя стадия отравления барбитуратами Мидриаз: атропин, антигистаминные препараты, симпатомиметики
Ожоги рта	Едкие вещества, йод
Сердечные аритмии	Дигиталис, фенол, фенотиазины, теофиллин, керосин, СО, трициклические антидепрессанты
Тахикардия	Атропин, теофиллин
Брадикардия	Дигиталис, β-блокаторы, хинидин
Гастроинтестинальные	Растительные продукты (касторовое масло), железо, камфора, нафталин, парацетамол, салицилаты, пищевые яды; геморрагический гастроэнтерит — железо, салицилаты, фенол, мышьяк; флюоресцирующая рвота — фосфор
Паралитический илеус	Опиаты, антихолинергические препараты
Респираторные	Гипервентиляция: салицилаты, атропин Гиповентиляция: барбитураты, опиаты Дистресс: керосин Отек легких и липоидная пневмония: нефтепродукты
Гематурия	Нафталин, змеиный яд (укус)
Гипотензия	Железо, барбитураты, антихолинергические препараты, фенотиазины, опиаты, фосфор
Анемия (бледность)	Железо, нафталин, свинец, змеиный яд (укус)
Желтуха	Мышьяк, железо, нафталин, фосфор, парацетамол

белья, аккумуляторная кислота и т.д.)). Рвоту можно вызвать, надавливая на корень языка или заднюю стенку глотки шпателем или ложкой.

При использовании рвоты как метода терапии отравлений следует помнить, что риск развития побочных эффектов очень высок, причем наиболее грозными из них являются:

- неукротимая рвота;
- аспирационная пневмония (даже при сохраненном сознании!);
- отсроченный эффект препаратов (задержка рвоты до утраты сознания, что особенно чревато аспирацией).

Промывание желудка (С). Промывание желудка, как и использование рвотных средств, эффективно в пределах ближайших минут и неэффективно в пределах 1 ч после отравления.

Промывание желудка противопоказано при угнетении сознания (возможно только после интубации трахеи) и отравлении веществами, для которых характерны обжигающие испарения (нефтепродукты, сильные кислоты, щелочи). Разовый объем теплой воды для промывания желудка должен составлять 10 мл/кг. Процедуру повторяют максимум трижды до чистых промывных вод. Общий объем жидкости для промывания желудка

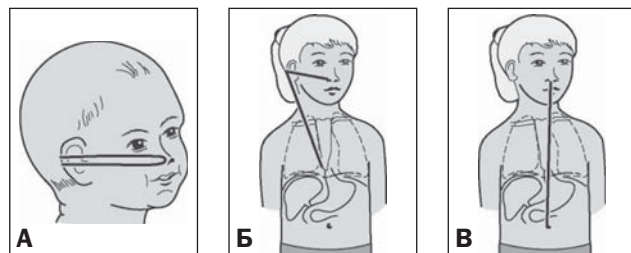
не должен превышать 150 мл/кг. Объем выходящей жидкости должен приблизительно соответствовать объему введенной.

Диаметр зонда для промывания желудка должен составлять 24–28 по шкале Шарьера (8–9 мм). Глубина введения желудочного зонда у детей в зависимости от возраста представлена в табл. 7 и на рис.

Методика зондирования желудка

1. Положение пациента — лежа или сидя (зависит от возраста ребенка и его реакции на манипуляцию).
2. Голову ребенка необходимо нагнуть несколько вперед независимо от положения тела. Попросить его глубоко дышать.
3. Стерильный зонд смочить нейтральной жидкостью — водой или чаем. Масло лучше не использовать!
4. Ввести зонд через нос или рот быстрым, но осторожным движением. При введении зонда просят пациента глотать.
5. Ввести зонд на необходимую глубину (см. рис.).
6. Временно зафиксировать и проверить правильность расположения зонда. При правильном положении по зонду поступает желудочное отделяемое. Также для определения правильности положения зонда

Рис. Определение глубины введения желудочного зонда у детей различного возраста: А — новорожденные, дети первого года жизни (ухо-кончик носа-ухо); Б, В — дети старшего возраста (ухо-кончик носа-мечевидный отросток; кончик носа-пупок)



можно использовать пробу с введением воздуха. Быстро ввести в зонд 5–10 мл воздуха и одновременно провести аускультацию в области желудка. При положении зонда в желудке выслушивается четкий сильный шум в момент введения воздуха. Следует обязательно осмотреть полость рта, так как зонд может свернуться!

7. Окончательно закрепить зонд с помощью пластыря. При постановке зонда через рот его закрепляют в углу рта. Пластырь крепят к щеке. При постановке зонда через нос пластырь крепят к спинке носа.

Сорбенты

При отравлениях у детей наиболее часто используют активированный уголь и препараты, изготовленные на основе лигнинной древесины (лигнин гидролизный).

Активированный уголь

Активированный уголь является универсальным сорбентом, однако он так же наиболее эффективен в течение первых минут после поступления токсигена и неэффективен спустя 1 ч после отравления. Следует помнить, что в некоторых случаях использование препарата вообще не имеет результата (табл. 8).

Однократная стартовая доза активированного угля составляет 1–2 г/кг массы тела с поддержанием эффекта 0,25–0,5 г/кг каждые 4–6–12–24 ч. Назначают его до вызывания рвоты, промывания желудка, аспирации.

Активированный уголь противопоказан при непроходимости желудочно-кишечного тракта и угнетении сознания без интубации трахеи, а также в случае проглатывания едких веществ.

Следует отметить, что назначение активированного угля не является обязательным на догоспитальном этапе (С, 2+).

3. Мероприятия по удалению всосавшегося яда

На догоспитальном этапе единственным методом, направленным на удаление всосавшегося яда, является инфузионная терапия, которую проводят из расчета 10 мл/кг в час (С). В качестве растворов для инфузии используются сбалансированные кристаллоидные растворы. Оптимальным раствором для инфузии при отравлениях у детей является меглюмина натрия сукцинат (противопоказан у детей до 1 года!) (D).

4. Введение антидотов (В)

Основные антидоты и их дозы в зависимости от возраста ребенка представлены в табл. 9.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Наиболее часто у детей встречаются отравления органическими кислотами (уксусной, щавелевой), едкими щелочами (средствами бытовой химии), перманганатом калия, нафазолином и парацетамолом. В летнее время достаточно часто встречаются укусы змей (гадюки).

Отравления органическими кислотами

Клиническая картина складывается из симптомов химического ожога ротоглотки и пищевода, при выраженном отеке мягких тканей ротоглотки может развиваться дыхательная недостаточность по обструктивному типу.

Таблица 7. Размеры желудочного зонда

Возраст ребенка	Диаметр зонда, мм	Глубина введения зонда, см
Новорожденный	3	20
До 3 мес	4	25
До 1 года	6	28
2 года — 5 лет	10	30
Старше 5 лет	12	35
9–14 лет	15	40–50

Таблица 8. Действенность активированного угля как универсального антидота

Эффективен	Неэффективен
Хлорпропамид	Кислоты
Циклоспорин	Щелочи
Дигоксин	Борная кислота
Метотрексат	Бромиды
Фенобарбитал	Цианиды
Фенитоин	Этанол
Салицилаты	Препараты железа
Теofilлин	Йодиды
Трициклические антидепрессанты	Карбонат лития
	Соли тяжелых металлов

Таблица 9. Основные антидоты, используемые при лечении острых отравлений у детей

Токсическое вещество	Антидот	Способ применения
Наркотики	Налоксон	Вводят внутривенно. Стартовая доза у подростков — 0,4 мг (1 мл). У детей младшего возраста — 0,01 мг/кг. При отсутствии эффекта через 2 мин дополнительно вводят 0,3 мг/кг
Варфарин, дикумарол, средства от грызунов	Менадион (витамин К)	Вводят внутривенно в дозе 2–5 мг/кг. Учитывая интенсивный метаболизм препарата, показаны повторные инъекции
Фосфорорганические соединения, ингибиторы ацетилхолинэстеразы	Атропин	Вводят внутривенно в стартовой дозе 0,05 мг/кг (1–4 мг). В дальнейшем — каждые 2–5 мин в дозе 2 мг до достижения эффекта
Метгемоглобинообразователи	Метиленовый синий	Вводят внутривенно в виде 1% раствора в дозе 1–2 мг/кг. При необходимости повторяют в той же дозе. У грудных детей суточная доза не должна превышать 4 мг/кг
Парацетамол, токсические продукты обмена (летальный синтез)	Ацетилцистеин (не позднее 36 ч после отравления)	Пациентам с массой тела до 20 кг ацетилцистеин вводят внутривенно капельно. Стартовая доза — 150 мг/кг в 3 мл/кг 5% раствора глюкозы в течение 15 мин. В дальнейшем препарат вводят в дозе 50 мг/кг в 7 мл/кг 5% раствора глюкозы в течение 40 мин и затем в дозе 100 мг/кг в 14 мл/кг 5% раствора декстрозы в течение 16 ч. Для более крупных детей объем декстрозы можно увеличить. Если имеются признаки токсического поражения печени, по прошествии 20 ч инфузию ацетилцистеина необходимо продолжить
Клофелин	Метоклопрамид	Доза насыщения — 0,5 мг/кг. Поддерживающая доза — 0,25 мг/кг за 4–5 ч
Гидразиновые производные [изониазид, грибы рода <i>Gyromitra</i> (строчки), содержащие гиометрин], этиленгликоль	Пиридоксин (витамин B ₆)	1 г пиридоксина на 1 г гидразина (70–375 мг/кг). При отравлении этиленгликолем доза пиридоксина составляет по 50 мг каждые 6 ч до устранения ацидоза
Бензодиазепины	Флумазенил	Стартовая доза 0,05–0,1 мг/кг. Суточная доза — 1–10 мг. NB! Действие флумазенила развивается через 1–2 мин и продолжается в течение 2–5 ч
Препараты железа	Дефероксамин	Стартовая доза — внутривенно 15 мг/кг в час с последующим снижением через 4–6 ч (максимальная доза — 80 мг/кг в сут, не более 6 г/сут). Прекратить инфузию при достижении стабильного состояния больного и уровне железа в сыворотке крови ниже 60 мкмоль/л

В тяжелых случаях отмечается желудочное кровотечение с явлениями шока.

Симптомы:

- ожог ротовой полости и пищевода;
- выраженный болевой синдром;
- гиперсаливация;
- дыхательная недостаточность по обструктивному типу.

Мероприятия скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе

1. Реанимационные мероприятия при нарушении витальных функций (обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, адекватного дыхания и кровообращения).
2. Обеспечение венозного доступа.
3. Анальгезия (при выраженной боли — наркотические анальгетики в возрастных дозах).
4. зондовое промывание желудка водой (после предварительного обезболивания):
 - промывание желудка беззондовым методом категорически противопоказано;
 - промывание желудка растворами щелочей категорически противопоказано;
 - наличие примеси крови в промывных водах не является противопоказанием к продолжению манипуляции.
5. Преднизолон в дозе 5 мг/кг внутривенно болюсно.
6. Инфузия 0,9% раствора натрия хлорида в дозе 10 мл/кг за час.
7. Мониторинг витальных функций.

Отравления едкими щелочами

Клиническая картина такая же, как и при отравлениях органическими кислотами: складывается из симптомов химического ожога ротоглотки и пищевода; при выраженном отеке мягких тканей ротоглотки может развиваться дыхательная недостаточность по обструктивному типу. В тяжелых случаях может отмечаться желудочное кровотечение с явлениями шока.

Симптомы:

- ожог ротовой полости и пищевода;
- выраженный болевой синдром;
- гиперсаливация;
- дыхательная недостаточность по обструктивному типу.

Мероприятия скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе

1. Реанимационные мероприятия при нарушении витальных функций (обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, адекватного дыхания и кровообращения).
2. Обеспечение венозного доступа.
3. Анальгезия (при выраженной боли — наркотические анальгетики в возрастных дозах).
4. зондовое промывание желудка (после предварительного обезболивания):
 - промывание желудка беззондовым методом категорически противопоказано;
 - промывание желудка растворами слабых кислот категорически противопоказано;
 - наличие примеси крови в промывных водах не является противопоказанием к продолжению манипуляции.

Таблица 10. Доза аскорбиновой кислоты в зависимости от возраста

Возраст	Доза, мл
7–12 мес	0,75
1–3 года	1–2
4–6 лет	2–3
7–14 лет	3–6

5. Преднизолон в дозе 5 мг/кг внутривенно болюсно.
6. Инфузия 0,9% раствора натрия хлорида в дозе 10 мл/кг за час.
7. Мониторинг витальных функций.

Отравление перманганатом калия*Симптомы:*

- ожог ротовой полости и пищевода;
- выраженный болевой синдром;
- гиперсаливация;
- дыхательная недостаточность по обструктивному типу;
- гемическая гипоксия.

Мероприятия скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе

1. Реанимационные мероприятия при нарушении витальных функций (обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, адекватного дыхания и кровообращения).
2. Удалить нерастворившиеся кристаллы.
3. Промыть ротовую полость 5% раствором аскорбиновой кислоты или лимонным соком.
4. Обеспечение венозного доступа.
5. Адекватное обезболивание (при выраженной боли — наркотические анальгетики в возрастных дозах).
6. Зондовое промывание желудка (после предварительного обезболивания).
7. Преднизолон в дозе 5 мг/кг внутривенно болюсно.
8. Назначение антидотов:
 - аскорбиновую кислоту вводят внутривенно струйно в возрастной дозе (табл. 10). Предварительно разводят в растворе глюкозы. Детям до 6 мес не назначают!

Отравление нафазолином*Симптомы:*

- угнетение сознания различной степени тяжести;
- выраженная бледность кожи;
- гипотермия;
- синусовая брадиаритмия.

Мероприятия скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе

1. Реанимационные мероприятия при нарушении витальных функций (обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, адекватного дыхания и кровообращения).
2. Обеспечение венозного доступа.
3. Инфузия 0,9% раствора натрия хлорида в дозе 10 мл/кг за час.
4. Мониторинг витальных функций.

Отравление парацетамолом*Симптомы:*

- токсическое поражение печени;
- в первые 12–24 ч возникают тошнота, рвота, обильное потоотделение;
- через 24–36 ч после приема появляются увеличение и болезненность печени, желтуха, гипербилирубинемия,

гипераммониемия, удлинение протромбинового времени. Активность аминотрансфераз в сыворотке достигает максимума на 3–4-е сут после отравления и при отсутствии печеночной недостаточности возвращается к норме в течение 1 нед. Гепатотоксическими свойствами обладают и метаболиты парацетамола;

- тяжесть отравления парацетамолом нельзя оценить по начальным симптомам. Повреждение печени возможно при однократном приеме 3 г парацетамола 2–3-летним ребенком (примерно 150 мг/кг). У подростков токсическая доза превышает 8 г.

Мероприятия скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе

1. Реанимационные мероприятия при нарушении витальных функций (обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, адекватного дыхания и кровообращения).
2. Обеспечение венозного доступа.
3. Зондовое промывание желудка (после предварительного обезболивания).
4. Прием активированного угля (в ближайшие 4 ч после отравления!).
5. При отравлении парацетамолом тяжелой степени (в том числе при количестве принятого парацетамола 150 мг/кг и более или при сохранении токсической концентрации парацетамола в сыворотке крови через 4 ч) используется антидот ацетилцистеин (см. табл. 9). Противопоказаны индукторы синтеза ферментов (фенобарбитал).
6. Инфузия 0,9% раствора натрия хлорида в дозе 10 мл/кг за час.
7. Мониторинг витальных функций.

Отравление ядом змей (укус гадюки)*Симптомы:*

- резкая боль в месте укуса;
- выраженный отек мягких тканей, нарастающий в динамике, лимфостаз;
- имбибиция кожи и подкожной жировой клетчатки кровью;
- явления недостаточности кровообращения.

Мероприятия скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе

1. Реанимационные мероприятия при нарушении витальных функций (обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, адекватного дыхания и кровообращения).
2. Обработка места укуса раствором антисептика.
3. Обеспечение венозного доступа.
4. Адекватное обезболивание (наркотические анальгетики в возрастных дозах при интенсивной боли).
5. Преднизолон в дозе 5 мг/кг внутривенно болюсно.
6. Инфузия 0,9% раствора натрия хлорида в дозе 10 мл/кг за 30 мин.
7. Назначение антигистаминных препаратов в возрастной дозе (табл. 11).
8. Назначение кальция глюконата в дозе 100 мг/кг внутривенно болюсно.
9. Иммобилизация и возвышенное положение конечности.

Чего нельзя делать

1. Использовать желудочный зонд Е. А. Мошкина у детей (категорически противопоказано!)
2. Использовать объем жидкости для промывания желудка более 150 мл/кг (крайне высок риск развития гипосмолярной гипергидратации и отека головного мозга!)

Дальнейшее ведение пациента, показания к медицинской эвакуации в стационар

Показания к госпитализации в стационар у детей с любыми острыми отравлениями

1. Отравления любыми лекарственными препаратами.
2. Угнетение сознания любой степени тяжести.
3. Расстройства гемодинамики и дыхания.
4. Суицидальные попытки.
5. Подозрение на ожог дыхательных путей, пищевода и желудка.

Прогноз

Прогноз в большинстве случаев острых отравлений у детей благоприятный.

ОКАЗАНИЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ В СТАЦИОНАРНОМ ОТДЕЛЕНИИ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Диагностика

В условиях стационарного отделения скорой медицинской помощи (СтОСМП) диагностика острых отравлений у детей основывается на тех же принципах, что и на догоспитальном этапе. Основным отличием является проведение лабораторного и токсикологического исследования (клинический и биохимические анализы крови, коагулограмма, клинический анализ мочи, токсикологическое исследование мочи и крови), позволяющего выявить признаки поражения внутренних органов и достоверно установить причину отравления.

Лечение

Лечение основано на коррекции имеющихся нарушений витальных функций (искусственная вентиляция легких, противошоковая терапия) и использовании специфических антидотов, если они имеются.

При **отравлении этанолом** в условиях СтОСМП проводятся следующие мероприятия.

1. Промывание желудка (если оно не было выполнено на догоспитальном этапе).
2. Определение концентрации глюкозы в крови.
3. При гипогликемии внутривенно болюсно вводят 40% раствор глюкозы в дозе 0,5 г/кг.
4. Химико-токсикологическое исследование на содержание этанола в биологических средах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович ЮС, Пшениснов, ВИ, Гордеев КВ. Интенсивная терапия критических состояний у детей. СПб.: Изд-во Н-Л. 2014. 976 с.
2. Александрович ЮС, Гордеев ВИ, Пшениснов КВ. Неотложная педиатрия. СПб.: СпецЛит. 2010. 568 с.
3. Греф Д. Педиатрия. М.: Практика. 1997. 912 с.
4. Маркова ИВ, Афанасьев ВВ, Цыбульский ЭК. Клиническая токсикология детей и подростков: в 2 т. СПб. 1999. 400 с.
5. Верещагин ЕИ, Дырул АК, Кольцов ОВ. и др. Клиническая физиология в интенсивной педиатрии: Учебное пособие. Под ред. АН Шмакова, ВН Кохно. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ. 2012. 488 с.
6. Курек ВВ, Кулагин АЕ. Руководство по неотложным состояниям у детей. М.: Мед. лит. 2008. 464 с.
7. Роджерс М, Хелфаер М. Руководство по педиатрии. Неотложная помощь и интенсивная терапия. СПб.: Питер. 1999. 1120 с.
8. Селбст СМ, Кронэн К. Секреты неотложной педиатрии. Под общ. ред. НП Шабалова. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ. 2006. 480 с.

Таблица 11. Дозы антигистаминных препаратов у детей для парентерального введения

Препарат	Доза
Хлоропирамин, 2% раствор (Супрастин)	1 мес — 1 год: 5 мг (0,25 мл) 1 год — 6 лет: 10 мг (0,5 мл) Старше 6 лет: 10–20 мг (0,5–1,0 мл) Максимальная суточная доза — 2 мг/кг
Клемастин	0,0125 мг/кг

5. Инфузионная терапия в объеме физиологической потребности.
6. Инфузия меглюмина натрия сукцината в дозе 10 мл/кг.
7. Мониторинг витальных функций.

Чего нельзя делать

Выписывать пациента из стационара в течение суток с момента отравления, так как риск отсроченных осложнений крайне высок.

Дальнейшее ведение пациента

Показания к госпитализации в специализированное отделение стационара, амбулаторному лечению по месту жительства, госпитализации на койки краткосрочного пребывания в СтОСМП.

1. Всех детей с острыми отравлениями обязательно госпитализируют в токсикологические отделения или, при их отсутствии, в соматические педиатрические отделения.
2. При наличии угрожающих жизни или критических состояний пациентов госпитализируют в отделение реанимации и интенсивной терапии.
3. В СтОСМП могут находиться только подростки с острыми отравлениями этанолом без нарушения жизненно важных функций.

Прогноз

Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

9. Скорая медицинская помощь: Национальное руководство. Под ред. СФ Багненко, МШ Хубутя, АГ Мирошниченко и др. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 888 с.
10. Современная неотложная помощь при критических состояниях у детей. Практическое руководство. Под ред. К Макуэйя-Джонса, Э Молинекус, Б Филлипс и др. Пер. с англ. Под общ. ред. НП Шабалова. М.: МЕДпресс-информ. 2009. 464 с.
11. Оказание стационарной помощи детям. Руководство по ведению наиболее распространенных болезней детского возраста. Карманный справочник. 2-е изд. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2013. 412 с.
12. Markenson D, Ferguson JD, Chameides L. et al. Part 17: First Aid: 2010 American Heart Association and American Red Cross Guidelines for First Aid. *Circulation*. 2010;122:934–946.
13. Dart RC, Borron SW, Caravati EM. et al. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. *Ann Emergency Med*. 2009;54(3):386–394.

Е.Ю. Дьяконова¹, И.В. Поддубный^{1, 3}, В.Ю. Петров², М.У. Исмаилов¹, Е.В. Фёдорова²,
О.Н. Наковкин¹, А.С. Бекин¹, Т.В. Кузнецова³

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Российская Федерация

Хирургические осложнения геморрагического васкулита у ребенка

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 29.01.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Геморрагический васкулит — это гематологическое заболевание, которое нередко сопровождается абдоминальным болевым синдромом и появлением крови в стуле, в связи с чем необходима дифференциальная диагностика с острой хирургической патологией. В статье представлено клиническое наблюдение пациента с геморрагическим васкулитом, осложнившимся инвагинацией кишечника и развившимся мезентериальным тромбозом, потребовавшим экстренного хирургического вмешательства.

Ключевые слова: геморрагический васкулит, абдоминальный болевой синдром, инвагинация, лапароскопия, мезентериальный тромбоз.

(Для цитирования: Дьяконова Е.Ю., Поддубный И.В., Петров В.Ю., Исмаилов М.У., Фёдорова Е.В., Наковкин О.Н., Бекин А.С., Кузнецова Т.В. Хирургические осложнения геморрагического васкулита у ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (6): 668–671. doi: 10.15690/pf.v12i6.1490)

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагический васкулит — одно из немногих гематологических заболеваний, лечение которого в большинстве случаев требует участия хирурга [1–3]. Это необходимо в связи с частым выявлением у таких больных абдоминального болевого синдрома, связанного с мелкоточечными геморрагическими высыпаниями на серозной оболочке кишечника и брюшине [4]. Возникающая при этом симптоматика требует проведения дифференциальной диагностики с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Кроме того, по причине наличия у больных с геморрагическим васкулитом крови в стуле хирургам нередко приходится прово-

дить дифференциальную диагностику и с инвагинацией кишечника [1, 3]. Чаще всего исключение диагноза инвагинации у этой категории больных не представляет особой сложности, однако так бывает не всегда.

Представляем редкий клинический случай наблюдения и лечения ребенка с геморрагическим васкулитом, у которого развилась инвагинация кишечника, а течение заболевания осложнилось мезентериальным тромбозом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Ребенок М., 13 лет, поступил в Измайловскую ДГКБ (Москва) 09.06.2012 г. с жалобами на интенсивную

Е.У. Dyakonova¹, I.V. Poddubny¹, V.Y. Petrov², M.U. Ismayilov¹, E.V. Fyodorova², O.N. Nakovkin¹, A.S. Bekin¹,
T.V. Kuznetsova³

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

² Morozov Pediatric Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³ Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Federation

Surgical Complications of Hemorrhagic Vasculitis in a Child

Hemorrhagic vasculitis is a hematological disorder, which is often accompanied by abdominal pain syndrome and blood in stool, which is why it requires differential diagnosis with acute surgical pathology. The article presents clinical follow-up of a patient with hemorrhagic vasculitis complicated by intestinal intussusception and developed mesenteric thrombosis, which required emergency surgical intervention.

Key words: hemorrhagic vasculitis, abdominal pain syndrome, intussusception, laparoscopy, mesenteric thrombosis.

(For citation: Dyakonova E.Y., Poddubny I.V., Petrov V.Y., Ismayilov M.U., Fyodorova E.V., Nakovkin O.N., Bekin A.S., Kuznetsova T.V. Surgical Complications of Hemorrhagic Vasculitis in a Child. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 668–671. doi: 10.15690/pf.v12i6.1490)

сыпь на коже, болезненность в левом голеностопном суставе при ходьбе. Из анамнеза известно, что ребенок заболел остро, 06.06.12 г., когда на нижних конечностях появилась геморрагическая сыпь, которая с течением времени постепенно прогрессировала. Ребенок был направлен в гематологический центр Измайловской ДГКБ и затем госпитализирован в стационар с диагнозом: «Геморрагический васкулит».

При поступлении: кожные покровы обычной окраски, на нижних конечностях обильная пятнисто-папулезная геморрагическая сыпь, сливная, с экссудацией. Зев чистый. Левый голеностопный сустав со сглаженностью контуров, движения в полном объеме. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, громкие. Живот не вздут, мягкий симметричный с обеих сторон, доступен глубокой пальпации во всех отделах, умеренно болезненный в эпигастрии.

Через 2 сут после поступления у ребенка появился абдоминальный болевой синдром, который купировался на фоне инфузионной спазмолитической и антисекреторной терапии. В последующем боль в животе периодически возобновлялась.

Ребенку проведена фиброзофагогастродуоденоскопия (от 13.06.2012 г.), по результатам которой установлено наличие множественных эрозий двенадцатиперстной кишки. На фоне антибактериальной, антисекреторной, ангиопротективной, антикоагуляционной, гормональной терапии геморрагического васкулита и противоязвенной терапии выраженность болевого абдоминального синдрома значительно уменьшилась. При контрольной фиброзофагогастродуоденоскопии (от 22.06.2015 г.) отмечена положительная динамика (эрозивный процесс в луковице двенадцатиперстной кишки купирован). Однако сохранялось волнообразное появление кожных проявлений в виде мелкоочечной геморрагической сыпи. Мальчик по-прежнему оставался эмоционально лабилен, аппетит значительно снижен, в связи с чем ребенок отказывался от приема щадящей пищи.

Лабораторные исследования. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз до 28 тыс. (норма $4-9 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево до 85 (норма $18-77 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 42 мм/ч (норма 2–20 мм/ч). В анализе мочи от 27.06.2012 г. — микрогематурия (8–10 в п. зр. при норме 0–3), протеинурия (1,0 г/л при норме 0–0,0002); сохранялось периодическое появление кожных геморрагий, в связи с чем пациенту была назначена глюкокортикоидная терапия.

28.06.2012 г. боль в животе возобновилась, появилась рвота съеденной пищей. Ребенок был проконсультирован хирургом, заподозрена инвагинация кишечника. Выполнено рентгенологическое исследование органов брюшной полости в вертикальном положении, свободного газа не обнаружено, однако отмечено наличие в верхних отделах множественных кишечных арок и уровней жидкости. Петли тонкой кишки расширены, нижние отделы брюшной полости затемнены.

Ребенку выполнена пневмография, инвагинат обнаружен и расправлен. Дана бариевая взвесь *per os*. Через 2 ч 40 мин после приема бария выполнено рентгеноло-

гическое исследование органов брюшной полости для контроля пассажа по кишечнику. Контрастное вещество определялось в желудке и небольшом участке тонкой кишки. Исключить кишечную непроходимость не представлялось возможным, состояние ребенка ухудшалось, болевой абдоминальный синдром прогрессировал, в связи с чем было принято решение о проведении диагностической лапароскопии.

Диагностическая лапароскопия. Во время лапароскопии обнаружено большое количество мутного геморрагического выпота в брюшной полости, париетальная брюшина гиперемирована. Петли кишечника перераздуты, с наложением фибрина. Выявлено 2 перфорационных отверстия тонкой кишки, из которых поступало кишечное содержимое. Принято решение о конверсии, переходе на нижнесрединную лапаротомию.

При ревизии на расстоянии примерно 60 см от илеоцекального угла визуализирована тонкая кишка багрово-синюшного цвета с участками некроза и 3 перфорационными отверстиями диаметром от 0,5 до 1,0 см. При дальнейшей ревизии обнаружен тромбоз мезентериальных сосудов брыжейки тонкой кишки. Выполнена резекция измененной петли тонкой кишки в пределах здоровых тканей. Суммарная длина удаленной части кишечника составила около 50 см.

Двустольная илеостома выведена через лапаротомный разрез в правом мезогастрii.

По результатам биопсии тонкой кишки: острый тромбоз, тромбартрит мезентериальных сосудов тонкой кишки, острый геморрагический некроз участка тонкой кишки, очаговый флегмонозно-язвенный энтерит с перфорацией в средней трети участка тонкой кишки, фибринозно-гнойный мезентериолит, перитонит.

Ребенок из операционной переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где проводилось комплексное лечение глюкозосолевыми растворами, антибиотиками (цефалоспорины III поколения и метронидазол, затем аминогликозиды, карбапенемы), а также заместительная (альбумин 10% 100 мл и 20% — 200 мл), противогрибковая (флуконазол), антисекреторная (ингибиторы протонной помпы), трансфузионная и ферментотерапия (ферменты поджелудочной железы). В связи с выраженными явлениями гиперкоагуляции под контролем коагулограммы проводилась гепаринотерапия и введение антитромбина III. Кроме того, в этот период отмечались рецидивирующий кожный геморрагический синдром, а также признаки нефрита (мочевой синдром).

На фоне проводимого лечения отмечена стабилизация состояния, ребенок был переведен в хирургическое, а затем в гематологическое отделение для продолжения лечения фонового заболевания. Стома функционировала нормально. Результаты лабораторных исследований оставались в пределах нормы, в т.ч. показатели коагулограммы. Ребенок находился в гематологическом отделении до 08.10.12 г., когда удалось достичь стабилизации клинической картины. 11.10.12 г. пациенту было проведено закрытие илеостомы. Течение послеоперационного периода оставалось гладким, кожно-геморрагический синдром отсутствовал, анализ мочи без патологии, коагулограмма в пределах нормы. Ребенок был

выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение гематолога, нефролога, гастроэнтеролога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые геморрагический васкулит был описан как анафилактическая пурпура немецким врачом J. L. Schönlein, и в 1874 г. совместно с E. N. Henoch им была опубликована работа. В 1959 г. в России В. А. Носовой введено понятие «геморрагический васкулит» [5]. За рубежом до настоящего времени применяют термин «пурпура Шёнляйна–Геноха».

Этиологическими факторами развития геморрагического васкулита могут быть различные заболевания, такие как тиф, паратиф А и Б, корь, желтая лихорадка, но наиболее часто пусковым механизмом является заболевание органов верхних дыхательных путей [6]. Имеются и другие триггерные механизмы геморрагического васкулита у детей — лекарственные препараты, особенно антибиотики, а также пищевые аллергены, укусы насекомых, резкие перепады температур окружающей среды.

Существует несколько классификаций геморрагического васкулита.

По формам выделяют:

- кожную и кожно-суставную, которые подразделяют на простую, некротическую, форму с холодовой крапивницей и отеками;
- абдоминальную и кожно-абдоминальную;
- почечную и кожно-почечную (в т. ч. с нефротическим синдромом);
- смешанную [5].

В нашем случае характер заболевания носил смешанную форму. Подтверждением данного заключения служили дебют заболевания (пациент поступил с жалобами на интенсивную сыпь на коже — геморрагическую, пятнисто-папулезную) и болезненность в левом голеностопном суставе при ходьбе. В разгар болезни (через 2 сут после поступления в стационар) у ребенка появился абдоминальный болевой синдром, который купировался на фоне инфузионной спазмолитической и другой терапии, в последующем боль в животе периодически возобновлялась. Кроме того, отмечены изменения в анализах мочи (микрогематурия и протеинурия).

Следующая классификация рассматривает заболевание по скорости развития клинического течения геморрагического васкулита.

Различают следующие виды течения процесса:

- молниеносное;
- острое;
- подострое;
- затяжное;
- хроническое [6].

В случае нашего пациента речь идет о затяжном течении заболевания. Об этом свидетельствует длительное разрешение клинических признаков геморрагического васкулита: первые признаки заболевания проявились в июне 2012 г., а реконвалесценции под тщательным динамическим и терапевтическим контролем ребенка в стационаре удалось добиться только в ноябре 2012 г.

По степени активности выделяют 3 формы геморрагического васкулита.

- I степень активности — состояние больного удовлетворительное, температура тела нормальная или субфебрильная, кожные высыпания необильные, все остальные проявления отсутствуют, СОЭ повышена до 20 мм/ч.
- При II степени активности состояние средней тяжести, температура тела выше 38°C (лихорадка), выражены кожный, интоксикационный (головная боль, слабость, миалгии), суставной синдром, умеренно — абдоминальный и мочевого. В крови увеличено число лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, СОЭ повышена до 20–40 мм/ч, снижено содержание альбуминов, регистрируется диспротеинемия.
- III степень активности характеризуется тяжелым состоянием больного, явными симптомами интоксикации (высокая температура тела, головная боль, слабость, миалгии). Выражены кожный, суставной, абдоминальный (приступообразная боль в животе, рвота с примесью крови), почечный синдромы. Кроме того, может иметь место поражение центральной и периферической нервной системы. В крови существенно увеличено число лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ выше 40 мм/ч, может присутствовать анемия, снижение содержания тромбоцитов.

Учитывая данную классификацию, можно сделать заключение, что у представленного пациента активность процесса соответствует III степени.

Клиническая картина, соответственно классификации, варьирует в зависимости от формы, течения и активности процесса. Поражение кожи — самый частый симптом [3]. Наблюдается характерная геморрагическая сыпь, т. н. пальпируемая пурпура, элементы которой незначительно возвышаются над поверхностью кожи, что незаметно для глаз, но легко определяется на ощупь. Часто отдельные элементы сливаются, могут образовывать сплошные поля значительной площади. Иногда отдельные элементы некротизируются. В дебюте заболевания высыпания могут иметь петехиальный характер. В начале болезни высыпания всегда локализуются в дистальных отделах нижних конечностей. Затем они постепенно распространяются на бедра и ягодицы. Очень редко в процесс вовлекаются верхние конечности, живот и спина [7]. Через несколько дней пурпура в большинстве случаев бледнеет, приобретает за счет пигментации бурую окраску и затем постепенно исчезает. При рецидивирующем течении могут сохраняться участки пигментации. Рубцов не бывает никогда (за исключением единичных случаев с некротизацией элементов и присоединением вторичной инфекции).

Для суставного синдрома характерным является то, что он часто возникает вместе с кожным синдромом, встречается в 59–100% случаев [2, 5]. Поражение суставов чаще развивается у взрослых, чем у детей [6]. Характерная локализация — крупные суставы нижних конечностей, реже вовлекаются локтевые и лучезапястные суставы. У пациента, течение болезни которого описано выше, в воспалительный процесс были вовлечены голеностопные суставы. Возможно сочетание суставного

синдрома с миалгиями (болью в мышцах) и отеком нижних конечностей [2]. Длительность суставного синдрома редко превышает 1 нед.

Абдоминальный синдром, обусловленный поражением желудочно-кишечного тракта, встречается примерно у 2/3 всех больных [5]. Характеризуется спастической болью в животе, тошнотой, рвотой, желудочно-кишечным кровотечением (умеренно выраженные неопасные кровотечения встречаются часто — до 50% случаев; тяжелые — реже, опасные для жизни — не более чем в 5% случаев). Возможны такие осложнения, как инвагинация кишечника, перфорация, перитонит [1]. Инвагинация как один из видов осложнения была обнаружена и исправлена у пациента в нашем стационаре с помощью пневмографии.

При эндоскопическом исследовании обнаруживают геморрагический или эрозивный дуоденит, реже — эрозии в желудке или в кишечнике (локализация возможна любая, включая прямую кишку), что также наблюдалось в клинической картине нашего пациента.

Распространенность почечного синдрома, по разным данным, варьирует от 10 до 60% [3, 4]. Чаще развивается после появления других признаков болезни, иногда через 1–3 нед от начала заболевания, но в единичных случаях может быть первым его симптомом. Клинические признаки поражения почек разнообразны. Обычно имеет место изолированная микро- или макроглобулинурия, иногда сочетающаяся с умеренной протеинурией. В большинстве случаев эти изменения проходят бесследно, но у некоторых больных может развиться гломерулонефрит [7]. Возможно развитие нефротического синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Katz S, Borst M, Seekri I, Grosfeld JL. Surgical Evaluation of Henoch–Schonlein purpura experience with 110 children. *Arch Surg*. 1991;126(7):849–853.
2. Cull DL, Rosario V, Lally KP, Irving R, Cull L, Mahour GH. Surgical implications of Henoch–Schonlein purpura. *J Pediatr Surgery*. 1990;25:741–743.
3. Ting CW, Wu TC, Cheng JH, Hwang B. Gastrointestinal manifestations and endoscopic findings in children with Henoch–Schonlein purpura. *Acta Paediatr Sin*. 1988;29:303–308.

Поражение легких и нервной системы встречается в единичных случаях. Описаны больные с легочным кровотечением и легочными геморрагиями [1, 3], а также пациенты с энцефалопатиями, небольшими изменениями в психическом статусе [1, 3]. Могут наблюдаться сильная головная боль, судороги, кортикальные геморрагии, субдуральные гематомы и даже инфаркт мозга. Описано развитие полинейропатии [2, 7].

Поражение мошонки встречается у каждого третьего ребенка, проявляется отеком мошонки, что связывают с геморрагиями в ее сосуды [4].

Описанное выше многообразие клинических признаков геморрагического васкулита неоднократно наблюдалось у нашего пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Геморрагический васкулит в большинстве случаев может сопровождаться интенсивным болевым абдоминальным синдромом. От хирурга, наблюдающего детей с геморрагическим васкулитом, требуется особенное внимание к деталям клинического течения и умение дифференцировать естественный ход развития симптомокомплекса геморрагического васкулита от осложненного течения заболевания, требующего экстренной хирургической коррекции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

4. Chao HC, Huang JL. Ileal perforation in Henoch–Schonlein purpura: report of one case. *Acta Paediatr Sin*. 1996; 37:455–457.
5. Насонова ВА. Геморрагический васкулит (болезнь Шёнлейна–Геноха). М.: Медгиз. 1959. 176 с.
6. Насонов ЕЛ, Баранов АА., Шилкина НП. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга. 1999. С 358–360.
7. Семенкова ЕН. Системные некротизирующие васкулиты. М.: Русский врач. 2001. 96 с.

Ю.М. Спиваковский, Ю.В. Черненко, А.Ю. Спиваковская, О.В. Скупова, Е.Н. Шульгина

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Клиническое наблюдение применения тоцилизумаба у пациента с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Спиваковский Юрий Маркович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7 (8452) 39-08-02, e-mail: spivakovski65@mail.ru

Статья поступила: 04.12.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

В статье рассмотрен пример применения генно-инженерного биологического препарата тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Лечение на первоначальном этапе характеризовалось резистентностью к высоким дозам глюкокортикоидов и цитостатиков. Описано успешное купирование висцеральных и суставных проявлений системного варианта ювенильного идиопатического артрита, нормализация лабораторных показателей активности болезни при применении препарата блокатора рецепторов интерлейкина 6. Отмечено стабильное улучшение состояния ребенка при наблюдении в течение года на фоне выбранной схемы противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, системный вариант, генно-инженерные биологические препараты, тоцилизумаб.

(Для цитирования): Спиваковский Ю.М., Черненко Ю.В., Спиваковская А.Ю., Скупова О.В., Шульгина Е.Н. Клиническое наблюдение применения тоцилизумаба у пациента с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (6): 672–676. doi: 10.15690/pf.v12i6.1491

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению, представленному в клинических рекомендациях Союза педиатров России, под ювенильным артритом следует понимать артрит неустановленной причины длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет при исключении другой патологии суставов [1]. В структуре ревматических болезней у детей в возрасте до 16 лет ведущее место занимает большая гетерогенная группа воспалительных заболеваний суставов, объединенных определением «ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА) и характеризующихся высоким риском инвалидизации [2, 3].

Классификация ювенильного идиопатического артрита

Несмотря на глубокую проработку проблем патогенеза, эпидемиологии, диагностики и терапии ЮИА, на протяжении последних десятилетий остаются нерешенными вопросы, связанные с классификацией этого заболевания и применением ее в реальной клинической практике. Наибольшее распространение из имеющихся международных (ACR, EULAR, ILAR) приобрела классификация ILAR (International League of Associations for Rheumatology; Всемирная лига ревматологических ассоциаций), принятая в г. Дурбан (1997), с последующими изменениями (г. Эдмонтон, 2001) [2, 4]. Эту классифика-

Y.M. Spivakovskiy, Y.V. Chernenkov, A.Y. Spivakovskaya, O.V. Skupova, E.N. Shulgina

Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

Clinical Case of Tocilizumab Use in a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The article presents a case of using genetically engineered biopharmaceutical tocilizumab in a child with systemic juvenile idiopathic arthritis. On the initial stage, the treatment was characterized by resistance to high doses of glucocorticoids and cytostatic drugs. Successful termination of visceral and articular manifestations of systemic juvenile idiopathic arthritis and normalization of laboratory indicators of disease activity in the setting of use of interleukin 6 receptor blocker were described. We observed stable improvement of the child's condition during a year-long follow-up in the setting of the selected anti-inflammatory therapy pattern.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, systemic variant, genetically engineered biopharmaceuticals, tocilizumab.

(For citation): Spivakovskiy Y.M., Chernenkov Y.V., Spivakovskaya A.Y., Skupova O.V., Shulgina E.N. Clinical Case of Tocilizumab Use in a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 672–676. doi: 10.15690/pf.v12i6.1491

цию широко используют в международных исследованиях, научных публикациях, что связано с четко очерченным кругом критериев принадлежности и критериев исключения, которые позволяют наиболее точно определять вариант заболевания [5]. В Российской Федерации установление диагноза ювенильный артрит, статистический учет и отчетность проводят согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра [6].

Диагностика системного варианта ювенильного идиопатического артрита

Во всех упомянутых выше классификациях как отдельный вариант ЮИА выделяется системный вариант болезни (сЮИА). Первое описание сЮИА в медицинской литературе датировано 1897 г., когда английским врачом Д. Ф. Стиллом был описан клинический синдром, включающий артрит, лихорадку, спленомегалию и лимфаденопатию (синдром Стилла) [7]. В настоящее время диагноз сЮИА устанавливают согласно критериям классификации ILAR при наличии у ребенка в возрасте до 16 лет следующей симптоматики:

- ♦ артрит одного и более суставов и/или предшествующая или сопутствующая лихорадка продолжительностью не менее 2 нед, документированная в течение 3 сут ежедневно в сочетании с одним (или более) из следующих признаков:
 - мимолетные нефиксированные летучие эритематозные высыпания;
 - серозит;
 - генерализованная лимфаденопатия;
 - гепатомегалия и/или спленомегалия [5].

Патогенез системного варианта ювенильного идиопатического артрита

В настоящее время системный ЮИА рассматривается как аутовоспалительное заболевание, для которого типична активация врожденного иммунитета. Патогенез сЮИА отличает своеобразная цитокиновая реакция [8, 9]. На фоне снижения содержания интерферона γ отмечается значительное повышение концентрации ряда цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и 8, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, Е-селектина [10, 11].

Особая роль в патогенезе сЮИА отводится ИЛ 1 и 6. Повышение содержания ИЛ 1 β связано с появлением таких симптомов, как лихорадка, анорексия и похудание, боль, с развитием местных явлений васкулита и тромбоза [12]. Повышение концентрации ИЛ 1 β , вероятно, играет решающую роль в механизмах, приводящих к повышению ИЛ 6, который, в свою очередь, играет важнейшую роль в формировании системной воспалительной реакции и воспалительного поражения суставов при сЮИА. Уровень повышения ИЛ 6 в периферической крови и синовиальной жидкости рассматривают как фактор прямой корреляции с активностью заболевания, уровнем лихорадочной реакции, содержанием белков острой фазы (С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, фибриногена, ферритина) [13]. Кроме того, ИЛ 6 активирует остеокласты, что ведет к остеопорозу, нарушению структуры и целостности хрящевой ткани [14].

При сЮИА значимую роль играют также другие цитокины — ИЛ 4 и 18, миелоидвысвобождающие белки 8 и 14, фактор ингибирования миграции макрофагов [15]. В целом выявляемые нарушения иммунной системы при сЮИА позволяют приблизить рассмотрение этого заболевания к группе аутовоспалительных болезней. Этот факт был отмечен на IV Международном конгрессе по систем-

ным аутовоспалительным заболеваниям (Бетезда, США, 2005), где сЮИА был причислен к группе мультифакториальных аутовоспалительных заболеваний [16, 17].

Лечение больных с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита

Вопросы лечения сЮИА всегда были крайне сложны. В разные периоды и с различной эффективностью в комплексной терапии этого заболевания в сочетании с традиционной иммуносупрессивной терапией использовали нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды (ГК), высокомолекулярные иммуноглобулины [18, 19].

С учетом преобладания в патогенезе сЮИА аутовоспалительных механизмов, обусловленных реакциями врожденного иммунитета, в терапии больных с этим заболеванием имеются и особенности в подходах к лечению генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Это связано с неэффективностью у пациентов с сЮИА базисных препаратов для иммуносупрессивной терапии и ингибиторов ФНО α . Поскольку ключевыми цитокинами аутовоспалительных реакций врожденного иммунитета служат ИЛ 1 и 6, их ингибция позволяет достичь устойчивого терапевтического эффекта и остановить прогрессирование этой тяжелой болезни, что подтверждено многочисленными международными и российскими исследованиями, а также клиническим опытом [20–22].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Представленный клинический пример демонстрирует возможность использования различных подходов к терапии больных сЮИА и оценку их эффективности.

Пациент А., 5 лет 9 мес, поступил в стационар в апреле 2013 г. с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных значений (39–40°C), высыпания на коже, боль в нижних конечностях, в шее, резкую слабость, плохой аппетит.

Анамнез жизни: ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии, угрозы прерывания на 28-й нед, хронической внутриутробной гипоксии плода, срочных родов. Ранний постнатальный период протекал без особенностей. Ребенок привит в родильном доме. С рождения находился на искусственном вскармливании. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции 2–3 раза в год; детскими инфекциями не болел.

Из анамнеза заболевания: ребенок болен с последних чисел марта, когда появилось повышение температуры тела до субфебрильных значений (37,5–37,7°C). С 02.04.13 г. — температура поднималась до фебрильных цифр, мальчик получал амбулаторно последовательные курсы противовирусных препаратов, антибиотики (полусинтетические пенициллины), ситуационно — антипиретики. Температура тела снижалась до нормальных цифр, затем вновь повышалась (неоднократно в течение суток). Одновременно с гектической лихорадкой появилась пятнисто-папулезная необильная сыпь на бедрах, по поводу чего получал антигистаминные препараты I поколения без значительного эффекта. Сыпь носила летучий характер, элементы сыпи усиливались, и появлялись новые на фоне эпизодов повышения температуры тела. В течение последующих 3 сут отмечено появление обильной сыпи на лице с сохранением эпизодов гектической лихорадки (температура в течение дня повторно > 40°C), зафиксировано появление боли при движениях в конечностях (миалгии, артралгии).

В связи с наличием клинической картины сохраняющейся гипертермии пациент был госпитализирован в инфекционный стационар, где проведено обследование по алгоритму лихорадящего больного, не позволившее

обнаружить значимых инфекционных причин заболевания. Сохранились явления фебрилитета (до 40°C), «летучая» пятнисто-папулезная сыпь, местами сливающаяся, которая самостоятельно исчезала и появлялась вновь вне зависимости от приема медикаментов. Беспокоила боль в суставах нижних конечностей, в шее, в суставах рук. Ребенок не вставал на ноги, отмечалась выраженная слабость. В инфекционном стационаре в анализе крови — лейкоцитоз ($12,4\text{--}32,0 \times 10^9/\text{л}$ при норме $4,9\text{--}11,3 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом (8–19% при норме 1–5%), нейтрофилез (62–78% при норме 32–55%), резкое увеличение СОЭ (до 50 мм/ч при норме 4–12 мм/ч). В инфекционном стационаре проводилась комплексная антибактериальная терапия (цефалоспорины III поколения, аминогликозиды) без значимого эффекта. В течение 5 сут в условиях инфекционного стационара был назначен преднизолон парентерально из расчета 3 мг/кг массы тела, на фоне чего температура тела нормализовалась, ребенок стал вставать на ноги, появился аппетит, сыпь стала менее выраженной. На следующий день после отмены ГК вновь отмечено повышение температуры тела до 39,1°C. По результатам УЗИ брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия. Для дальнейшего лечения и обследования мальчик был переведен в педиатрический стационар (КБ им. С. Р. Миротворцева Саратовского ГМУ).

При поступлении в педиатрический стационар: лихорадка до 39–40,2°C, ребенок не ходит, на коже пятнисто-папулезная, ярко-розовая, имеющая «летучий» характер сыпь, появляющаяся преимущественно на фоне температурной реакции; миалгии, артралгии. С 3-й нед наблюдения в стационаре дебютировал суставной синдром с вовлечением предплюсне-плюсневых суставов с обеих сторон, голеностопных суставов, левого коленного, правого локтевого, мелких суставов кистей и стоп (рис.) В клиническом анализе крови — гиперлейкоцитоз до $60 \times 10^9/\text{л}$, гипертромбоцитоз до $942 \times 10^9/\text{л}$ (при норме $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$), снижение концентрации гемоглобина до 70 г/л (при норме 120–140 г/л), СОЭ до 66 мм/ч, повышение содержания С-реактивного белка до 150 мг/л (при норме до 5 мг/л). В процессе обследования ребенку были исключены периодические синдромы, гемобластозы и неопластические процессы. Повторно проводилась стерильная пункция, неоднократно консультирован гематологом. Проведена

Рис. Проявления суставного синдрома у пациента А. в дебюте заболевания



компьютерная томография органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и головного мозга — данных за объемное образование и лимфопролиферативный процесс не получено. Были описаны явления умеренной спленомегалии, увеличение лимфатических узлов грудной полости. После исключения септического процесса, онкологических заболеваний был диагностирован ювенильный ревматоидный артрит с системным началом. Проведена комплексная терапия, в т. ч. пульс-терапия метилпреднизолоном (20 мг/кг в сут — 300 мг в/в) № 3, пульс-терапия мегадозами метотрексата ($50 \text{ мг}/\text{м}^2$ в нед в/в № 7), массивная антибактериальная, симптоматическая, дезинтоксикационная терапия без положительного эффекта. Сохранялась лихорадка, отмечалось нарастание суставного синдрома, сохранялась сыпь, высокие лабораторные показатели активности болезни. В связи с вышеуказанным в условиях специализированного детского ревматологического отделения Научного центра здоровья детей (Москва), учитывая длительность течения заболевания, высокую активность воспалительного процесса, неэффективность пульс-терапии метотрексатом, ГК, прогрессирование суставного синдрома и системные проявления болезни, ребенку было назначено лечение препаратом — ингибитором рецепторов ИЛ 6, — тоцилизумабом в дозе 12 мг/кг на введение каждые 2 нед.

Клиническая эффективность тоцилизумаба у нашего пациента выражалась в нормализации температуры тела уже после первой инфузии препарата. Динамика лабораторных показателей у пациента представлена в сводной табл. Суставной синдром имел более медленное обратное развитие и полностью купировался ко 2-му мес применения тоцилизумаба.

При наблюдении за пациентом в течение 18 мес на фоне лечения тоцилизумабом не отмечено возникновения значимых нежелательных явлений (инфузионных реакций, цитопений, трансфераземии). Переносимость препарата оставалась удовлетворительной. Ребенок продолжает получать терапию тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг с периодичностью 1 раз в 4 нед. На этом фоне значимые клинические симптомы сЮИА отсутствуют.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первые научные публикации, позволившие с оптимизмом оценивать роль воздействия ГИБП на активность ИЛ 6 и, тем самым, значительно повысить эффективность лечения сЮИА, связаны с результатами исследования S. Yokota и соавт. [23]. Отмечено, что при применении ГИБП значительно уменьшалась зависимость пациентов от применения ГК, а следовательно, уменьшался риск развития потенциальных тяжелых осложнений как самого заболевания, так и осложнений, связанных с проводимой терапией.

Важной вехой в терапии сЮИА стала разработка и появление в реальной клинической практике препарата, способного связываться и блокировать рецепторы к ИЛ 6 [24, 25]. Этот препарат (тоцилизумаб) является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору ИЛ 6. Он способен селективно связываться и подавлять как растворимые, так и мембранные рецепторы интерлейкина.

В рамках официальных протоколов лечения тоцилизумаб в настоящее время является одним из препаратов выбора наряду с ингибиторами ИЛ 1 в лечении системной формы ЮИА в разных странах [26]. Согласно утвержденным Стандартам медицинской помощи детям при юношеском артрите с системным началом (Приказ МЗ РФ № 668н от 07.11.2012 г., № 777н от 09.11.2012 г.), единственным из ГИБП, который следует назначать пациентам с сЮИА при неэффективности стандартной терапии

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания пациента А. на фоне проводимой терапии

Показатели	Пульс-терапия метилпреднизолоном		После пульс-терапии высокими дозами метотрексата	Лечение тоцилизумабом				
	До	После		После 1-й инфузии	После 2-й инфузии	4 нед	26 нед	52 нед
Температура тела, °С	39–40	39–40	39–40	N	N	N	N	N
Наличие сыпи	+	+	+	–	–	–	–	–
Суставной синдром	+	+	+	+	±	–	–	–
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,57	3,52	3,28	4,00	4,71	4,5	4,5	4,4
Гемоглобин, г/л	97	99	77	82	105	112	115	122
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	18,9	37,9	15,4	8,99	8,82	7,01	6,55	6,0
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	459	827	706	820	369	332	298	310
СО ₂ , мм/ч	51	35	59	36	5	3	3	5
С-реактивный белок, мг/л	146	150	120,4	22,5	5,1	1,3	1,05	< 1
Улучшение по критериям АКР _{педи}	–	–	–	–	–	70%	Неактивная болезнь	Ремиссия

(нестероидные противовоспалительные средства и ГК), является блокатор рецепторов ИЛ 6 тоцилизумаб.

Во многом основанием к оформлению официальных рекомендаций стали результаты многолетних международных клинических исследований, самым крупным среди которых было исследование TENDER [20, 27]. В этом исследовании оценивали эффективность тоцилизумаба у пациентов с сЮИА ($n = 112$), у которых в течение не менее 6 мес не было получено эффекта от «стандартных» методов терапии данного заболевания. Следует указать, что у большей части пациентов предыдущее лечение другими ГИБП (ингибиторами ФНО α , блокаторами ИЛ 1) было неэффективно. К моменту начала лечения у 58% пациентов отмечалась лихорадка, у 36% — сыпь. Главным критерием эффективности служило число пациентов, которые к 12-й нед лечения не имели лихорадки и достигли как минимум 30% улучшения по критериям эффективности Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}). К этому сроку указанный уровень положительного ответа был достигнут у 85% пациентов-участников исследования по сравнению с 24% в группе плацебо-контроля. Кроме того, более 70% детей, получавших тоцилизумаб, достигли к этому сроку 70, а более 35% детей — 90% улучшения по критериям АКР_{педи}, в то время как в группе, получавшей плацебо, этих уровней достигли 8 и 5% больных, соответственно.

Во второй части исследования, через год с момента начала открытой фазы, у 48% пациентов не было признаков активности заболевания, 70% уровня эффективности достигли 80% пациентов и чуть менее 60% достигли 90% уровня эффективности по критериям АКР_{педи}. Более чем у 1/2 пациентов, получавших тоцилизумаб, в данном исследовании удалось отменить ГК, а у тех, кто был вынужден продолжить их прием, доза была существенно снижена (с 0,3 до 0,06 мг/кг). Спустя 2 года у 88% пациентов из оставшихся в исследовании сохранялся 70% уровень улучшения по критериям АКР_{педи}, при этом статус ремиссии был достигнут у 1/3 пациентов. В ходе исследования было описано и некоторое число нежелательных явлений, наиболее частыми из которых были инфекции, головная боль и диарея. Инфузионные реакции зафиксированы у 16% больных в группе тоцилизумаба в сравнении с 5% в группе плацебо. Среди иных нежелательных явлений, зафиксированных в исследовании, следует отметить нейтропению различной степени выраженности, что характеризует особенность применения тоцилизумаба при сЮИА [28].

Что касается отечественных исследований, то в 2013 г. сотрудники Научного центра здоровья детей представили ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения тоцилизумаба у больных сЮИА по результатам 12-месячного наблюдения [22, 29]. В исследование были включены 75 детей с сЮИА. Через 6 мес лечения фаза неактивной болезни зафиксирована у 64% пациентов, а через 1 год — у 73%. Среди возможных нежелательных явлений отмечены нейтропения и лейкопения, трансфераземия. По результатам исследования авторы указали на высокую эффективность тоцилизумаба, в т. ч. у пациентов с самыми тяжелыми вариантами течения заболевания и предварительной медикаментозной рефрактерностью не только к классическим цитостатикам и ГК, но и к ГИБП иных групп (ингибиторы ФНО α , анти-В-клеточной терапии).

По данным исследований ученых Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета, по результатам наблюдения за 33 пациентами с сЮИА предпринята попытка разработать клинко-лабораторные критерии, позволяющие выделять группы пациентов высокого и низкого риска, у которых возможно применение тоцилизумаба в режимах каждые 2 или 4 нед, соответственно, без ущерба оценки эффективности и безопасности [30].

Сотрудниками НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой проведено наблюдение за 49 детьми с сЮИА, находившихся на лечении тоцилизумабом. Авторы оценили влияние на результаты лечения тоцилизумабом самых различных факторов, среди которых были возраст манифестации основных симптомов сЮИА, длительность лечения к моменту начала применения ингибитора рецепторов ИЛ 6, в т. ч. использование других ГИБП в анамнезе, выраженность суставных и висцеральных проявлений заболевания. При оценке результатов были проанализированы вопросы безопасности длительного использования данного лекарственного средства, причины его отмены и возможности возобновления терапии. Была отмечена высокая эффективность тоцилизумаба при сЮИА, рекомендовано проведение регулярного мониторинга состояния пациентов, соблюдение разумного подхода к вопросам изменения программ лечения. Кроме того, выделен ряд неблагоприятных факторов течения заболевания, наличие которых у пациента позволяет рассматривать вопрос о наиболее раннем использовании терапии блокаторами рецепторов ИЛ 6 [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример подтверждает эффективность тоцилизумаба в программной терапии сЮИА, возможность достижения низкой активности и ремиссии заболевания. Применение препарата требует неукоснительного соблюдения правил и режимов его введения. При этом необходим обязательный динамический лабораторный контроль показателей клинического и биохимического анализа крови, динамическая оценка клинического статуса пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева ЕИ, Баранов АА, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Денисова РВ, Исаева КБ, Карагулян НА, Литвицкий ПФ, Митенко ЕВ, Слепцова ТВ, Фетисова АН, Чистякова ЕГ. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. М.: Педиатръ. 2013. 120 с.
2. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th edn. J Cassidy, R Petty, R Laxer, C Lindsley (eds.). Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011.
3. Ревматология: Клинические рекомендации Издание 2-е, исправленное и дополненное. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 752 с.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur A-M, Suares-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390–392.
5. Ревматология: национальное руководство. Под ред. ЕЛ Насонова, ВА Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 720 с.
6. URL: <http://mkb-10.com> (доступно на 15.10.2015)
7. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47–65.
8. Muller K, Herner EB, Stagg A, Bendtzen K, Woo P. Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis. *Br. J. Rheum.* 1998;37(5):562–569.
9. Murray KJ, Grom AA, Thompson SD, Lieuwen D, Passo MH, Glass DN. Contrasting cytokine profiles in the synovium of different forms of juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: prominence of interleukin 4 in restricted disease. *J Rheum.* 1998;25(7):1388–1398.
10. De Benedetti F, Pignatti P, Bernasconi S. Interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Relation to onset types, disease activity, and synovial fluid leukocytes. *J. Rheum.* 1999;26(2):425–431.
11. De Benedetti F, Vivarelli M, Pignatti P et al. Circulating levels of soluble E-selectin, P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheum.* 2000;27(9):2246–2250.
12. Pascual V, Allantaz F, Patel P, Palucka AK, Chaussabel D, Banchereau J. How the study of children with rheumatic diseases identified interferon- α and interleukin-1 as novel therapeutic targets. *Immun Rev.* 2008;223(1):39–59.
13. De Benedetti F. Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheum.* 2009;21(5):533–537.
14. Wong PKK, Quinn JMW, Sims NA, Van Nieuwenhuijze A, Campbell IK, Wicks IP. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):158–168.
15. Moller JC, Paul D, Ganser G. et al. IL10 promoter polymorphisms are associated with systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Clin Exp Rheum.* 2010;28(6):912–918.
16. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res.* 2009;23(5):655–664.
17. Ozen S, Hoffman HM, Frenkel J, Kastner D. Familial Mediterranean fever (FMF) and beyond: a new horizon. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases held in Bethesda, USA, 6–10 November, 2005. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):961–964.
18. Laxer RM, Schneider R. Systemic-onset juvenile chronic arthritis. Oxford Textbook of Rheumatology. 2004. Oxford University Press, Oxford, UK. P. 798–810.
19. Алексеева ЕИ, Шахбазян ИЕ, Жолобова ЕС. Иммуноглобулин для внутривенного введения — необходимый компонент лече-

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Хоффманн-Ля Рош Лтд.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Ю. М. Спиваковский — получение авторского гонорара за подготовку статьи.

Ю. В. Черненко, А. Ю. Спиваковская, О. В. Скупова, Е. Н. Шульгина — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ния тяжелого системного ювенильного артрита. *Педиатрическая фармакология.* 2003;1(3):35–41.

20. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R., Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell DJ, Martini A. for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) Randomized Trial of Tocilizumab in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:2385–2395.

21. Каледа МИ, Никишина ИП. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(2):204–213.

22. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Валиева СИ, Бзарова ТМ., Исаева КБ., Слепцова ТВ., Митенко ЕВ., Чистякова ЕГ., Фетисова АН. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(2):26–34.

23. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, Woo P, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:818–825.

24. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008;371(9617):998–1006.

25. De Benedetti F. Tocilizumab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(13):1256–1257.

26. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Illovič NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:1551–1563. Doi: 10.1002/acr.22087.

27. De Benedetti F, Ruperto N, Brunner H, Grom A, Wulffraat N, Henrickson M, Jerath R, Kimura Y, Kadva AK, Wang J, Martini A. Tapering and withdrawal of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in inactive disease: results from an alternative dosing regimen in the TENDER Study. *Arthritis Rheum.* 2014;66:8–9. Doi: 10.1002/art.38417.

28. De Benedetti F, Ruperto N, Baildam E, Burgos-Vargas R, Horneff G, Huppertz HI, Minden K, Myones BL, Onel K, Wang J, Bharucha K, Lovell D, Martini A. A14: Neutropenia with tocilizumab treatment is not associated with increased infection risk in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:23–24. Doi:10.1002/art.38422.

29. Alexeeva EI, Baranov AA, Denisova RV, Valieva SI, Bzarova TM, Isaeva KB, Sleptsova TV, Mitenko EV, Taybulatov NI, Chistyakova EG, Fetisova AN. Retrospective analysis of efficacy and safety of tocilizumab treatment in patients with severe systemic-onset juvenile idiopathic arthritis followed for 12 months. *ISRN Immunology.* 2013;2013:548312. DOI: 10.1155/2013/548312.

30. Костик ММ, Дубко МФ, Снегирёва ЛС, Масалова ВВ, Корнишина ТЛ, Лихачёва ТС, Чикова ИА, Исупова ЕА, Кучинская ЕМ, Глебова НИ, Калашникова ОВ, Часнык ВГ. Сравнительная характеристика разных режимов терапии тоцилизумабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(5):18–23.

Пациент с воспалительным заболеванием околоушной железы



Рис. Внешний вид мальчика с отечностью в околоушной области

677

На приеме у педиатра мальчик в возрасте 3 лет с жалобами на стреляющую боль в области уха, лихорадку, увеличение околоушной области слева, боль при глотании и жевании. Ребенок болен первые сутки, заболел остро, накануне вечером имел место эпизод подъема температуры тела до 39°C , родители обратили внимание на припухлость подчелюстной и околоушной области слева. *При осмотре:* температура тела $38,6^{\circ}\text{C}$, ребенок вялый, с симптомами интоксикации, умеренная гиперемия конъюнктив и небных дужек, носовое дыхание свободное. *При отоскопии:* барабанные перепонки с обеих сторон не гиперемированы, не выбухают. Слева в околоушной и подчелюстной областях отек мягких тканей, при пальпации — плотный болезненный инфильтрат (рис.). По внутренним органам и системам — без особенностей. Привит в соответствии с календарем вакцинопрофилактики. Посещает детский сад. *По данным ультразвукового исследования:* картина воспалительных изменений левой околоушной железы. *В клиническом анализе крови:* лейкоцитоз $26,4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез $19,5 \times 10^9/\text{л}$; сывороточная концентрация С-реактивного белка $66,2 \text{ мг/л}$.

Ваш вероятный диагноз?

1. Эпидемический паротит (свинка).
2. Лимфогенный паротит (ложный паротит Герценберга).
3. Инфекционный мононуклеоз.
4. Острый сиалоаденит.

Правильный ответ: 4. Острый сиалоаденит.

Эпидемический паротит — это острое вирусное заболевание, при котором поражаются любые слюнные железы, чаще всего околоушные. У 70–80% больных процесс имеет двусторонний характер. Синхронность поражения околоушных слюнных желез нетипична, и интервал времени между поражением одной и другой железы может составлять от 1 до 3 сут. Паротит чаще развивается у детей школьного возраста. Для него характерны общие симптомы интоксикации, такие как недомогание, головная боль, миалгии. Обычно им сопутствуют субфебрилитет и катаральные явления. Эпидемический паротит наблюдается в виде спорадических заболеваний и эпидемических вспышек в закрытых коллективах, имеет четко выраженную сезонность, чаще встречается зимой и ранней весной. Диагностика эпидемического паротита основана на клинической картине и результатах лабораторных тестов. Для постановки диагноза важны данные эпидемиологического анамнеза и сведения о вакцинальном статусе пациента. Для этого заболевания нехарактерны воспалительные изменения в клиническом анализе крови, а также повышение содержания маркеров бактериального воспаления. Несмотря на редкость эпидемического паротита в условиях массовой вакцинации от этой инфекции, о нем не следует забывать. У нашего пациента, привитого от эпидемического паротита, воспалительный процесс в околоушной железе имел односторонний характер, была резко повышена концентрация маркеров бактериального воспаления.

При лимфогенном паротите (ложный паротит Герценберга) страдают лимфатические узлы глубокой группы, расположенные под капсулой и внутри околоушной слюнной железы. Обычно воспалительный процесс имеет односторонний характер, начинается с появления уплотненного болезненного участка в околоушной области. Воспаление в околоушной железе, а также возможное распространение его на жевательную мышцу может ограничивать открывание рта. Воспалительный отек обычно увеличивается постепенно, на протяжении 1–2 нед. Характерны симптомы интоксикации, однако фебрильная лихорадка не свойственна. При осмотре обнаруживается ограниченный плотный болезненный участок околоушной железы. Цвет кожи над ним не меняется. У нашего пациента родители отмечали острое, с фебрильной лихорадкой начало накануне обращения, ребенок жаловался на болезненность при жевании и глотании, однако затруднений при открывании рта не было.

Инфекционный мононуклеоз обычно протекает с увеличением заднешейных и затылочных лимфатических узлов: они подвижны, симметричны, обнаруживаются с обеих сторон. Вовлечение околоушных желез нехарактерно. Развивается отек, гипертрофия миндалин; в связи с выраженным аденоидитом при скудных катаральных явлениях пациент чаще жалуется на резкое нарушение носового дыхания. Степень лихорадки и выраженности интоксикации могут быть различными. Для инфекционного мононуклеоза характерен лимфоцитарный лейкоцитоз, в крови обнаруживаются широкоплазменные лимфоциты (атипичные мононуклеары), содержание которых в объеме более 10% считается диагностически значимым.

Для острого сиалоаденита характерны резкое начало после короткого продромального периода, стойкая фебрильная лихорадка, признаки интоксикации. Отмечается увеличенная, болезненная при пальпации околоушная железа. Также могут увеличиваться заднечелюстные и подчелюстные лимфатические узлы. У грудных детей сиалоаденит может возникать при цитомегаловирусной инфекции.

У нашего пациента на основании характерных жалоб и клинических симптомов болезни был заподозрен острый сиалоаденит. Диагноз подтвержден при ультразвуковом исследовании, в лабораторных анализах отмечено повышение содержания маркеров бактериального воспаления. Ребенку назначена антибактериальная терапия амоксициллином/клавуланатом из расчета 80 мг/кг в сут. На фоне лечения состояние стабилизировалось: лихорадка купировалась в 1-е сут приема антибиотика, отечность спала в течение первых 2 сут от начала лечения.

М. А. Лазарева, М. Д. Квеквесири, Т. В. Куличенко
Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Salama AR, Ord RA. Clinical implications of the neck in salivary gland disease. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008;20(3): 445–458.
2. Иванов СЮ, Царёв ВН. Микрофлора слюнных желез при обострении хронического сиалоаденита и обоснование тактики антибактериального лечения. *Российский стоматологический журнал.* 2007;5:11–13.
3. Witt MD, Torno M.S., Sun N., Tomiko S. Herpes Simplex Virus Lymphadenitis: Case Report and Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1–6.
4. Hsu DT, Ruf M, O'Shea S, Costelloe S, Peck J, Tong CY. Diagnosing HIV infection in patients presenting with glandular fever-like illness in primary care: are we missing primary HIV infection. *HIV Med.* 2013 Jan;14(1):60–3.
5. Kessenich CR, Flanagan M. Diagnosis of infectious mononucleosis. *Nurse Pract.* 2015 Aug 15; 40(8):13–16.

Е.В. Костырко, П.В. Шумилов

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

Современные методы лечения детей с аутоиммунными заболеваниями печени

Контактная информация:

Костырко Елена Владимировна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (495) 936-93-74, e-mail: kostyrko.ev@mail.ru

Статья поступила: 09.11.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

В обзоре проанализированы современные схемы терапии и их эффективность у детей с аутоиммунными заболеваниями печени. Описаны особенности применения стандартного режима терапии у детей, рассмотрены альтернативные схемы лечения с использованием циклоспорина, такролимуса, будесонида и урсодезоксихолевой кислоты, а также необходимость применения препаратов второй линии для лечения больных с резистентными случаями аутоиммунных заболеваний печени. Освещены перспективные направления лечения этой категории больных.

Ключевые слова: дети, аутоиммунные заболевания печени, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный склерозирующий холангит, лечение.

(Для цитирования): Костырко Е. В., Шумилов П. В. Современные методы лечения детей с аутоиммунными заболеваниями печени. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (6): 679–685. doi: 10.15690/pf.v12i6.1492)

679

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные заболевания печени — группа болезней, которая характеризуется воспалительными изменениями печени неизвестной этиологии и включает такие состояния у детей, как аутоиммунный гепатит (АИГ) 1-го и 2-го типа и перекрестный синдром АИГ со склерозирующим холангитом, называемый аутоиммунным склерозирующим холангитом (АСХ) [1–3]. Заболевания характеризуются повышением активности aminotransferases в сыворотке крови, появлением аутоантител и повышением концентрации иммуноглобулинов класса G (IgG). При гистологическом исследовании обнаруживаются признаки так называемого интерфейсного гепатита¹ [4]. Поскольку перечисленные особенности наблюдаются при разных вариантах аутоиммунных заболеваний печени, а активность щелочной фосфатазы или γ -глутамилтранспептидазы зачастую не повы-

шена в дебюте заболевания, диагноз АСХ основывается на холангиографическом исследовании.

Причина аутоиммунной атаки остается неизвестной. Вместе с тем полагают, что аутоиммунные поражения печени возникают в результате дисрегуляции иммунной системы под действием триггеров окружающей среды у генетически предрасположенных индивидуумов [6].

Заболеваемость АИГ в Европе и Северной Америке составляет 0,1–1,9 случаев на 100 тыс. населения в год, распространенность — 15–25 случаев на 100 тыс. населения [3, 6, 7]. По данным G. Mieli-Vergani и соавт., в течение последних 2 десятилетий наблюдается заметное увеличение числа ювенильных аутоиммунных заболеваний печени [4]. При этом следует отметить, что у детей болезни этой группы отличаются агрессивным течением и быстро прогрессируют при отсутствии незамедлительного иммуносупрессивного лечения. На момент поста-

E.V. Kostyrko, P.V. Shumilov

Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Contemporary Methods of Treating Children with Autoimmune Nephric Diseases

The review is dedicated to the analysis of contemporary therapies and efficacy thereof for treating children autoimmune nephric diseases. The authors describe peculiarities of using the conventional therapy in children and discuss alternative treatments using cyclosporine, tacrolimus, budesonide and ursodeoxycholic acid, as well as the need in using the second-line drugs for treating patients with resistant autoimmune nephric diseases. The review touches upon the promising approaches to the treatment of this category of patients.

Key words: children, autoimmune nephric diseases, autoimmune hepatitis, autoimmune sclerosing cholangitis, treatment.

(For citation): Kostyrko E.V., Shumilov P.V. Contemporary Methods of Treating Children with Autoimmune Nephric Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 679–685. doi: 10.15690/pf.v12i6.1492)

¹ Интерфейсный гепатит (ступенчатые некрозы, или перипортальный гепатит) характеризуется проникновением воспалительных лимфоплазмочитарных инфильтратов в паренхиму печени с отделением («отшнуровкой») и разрушением изолированных гепатоцитов или их небольших групп [5].

новки диагноза от 36 до 78% детей уже имеют цирроз печени [8–10]. Легкие формы аутоиммунных заболеваний печени, описанные у взрослых, редко встречаются у молодых пациентов [11].

В связи с относительной редкостью аутоиммунных заболеваний печени в детском возрасте и их гетерогенностью имеющиеся исследования эффективности различных схем терапии противоречивы, а их результаты неоднозначны. Часто в педиатрической практике используют схемы и протоколы лечения, применяемые у взрослых пациентов, что не всегда оправдано с учетом особенностей течения этих заболеваний у детей и более неблагоприятного прогноза при ранней их манифестации.

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

Во избежание прогрессирования процесса после постановки диагноза лечение должно быть начато незамедлительно. До широкого использования иммуносупрессивной терапии до 40% пациентов умирали в течение 6 мес после постановки диагноза [12, 13]. Скорость и степень полноты ответа на терапию зависят от степени тяжести заболевания при манифестации. Если исключить случаи fulminантной печеночной недостаточности с энцефалопатией, при которой, как правило, требуется трансплантация печени, то эффективность традиционной иммуносупрессивной терапии АИГ (т.е. преднизолон и азатиоприн) у детей с достижением ремиссии составляет около 80% [14].

Критерии ремиссии у детей включают в себя полное купирование клинической симптоматики, нормализацию активности aminотрансфераз и сывороточного IgG, отрицательный или очень низкий титр аутоантител ($\leq 1:20$ для антиядерных антител, ANA, и антигладкомышечных антител, ASMA; $\leq 1:10$ для антител к почечно-печеночным микросомам 1-го типа, анти-LKM-1) и гистологическое разрешение воспаления [14, 15]. Следует учитывать, что гистологический ответ отстает от биохимического, и клинико-биохимическая ремиссия не всегда отражает гистологическое разрешение болезни. Однако в среднем через 4 года эффективного лечения у 95% больных отмечается заметное снижение интенсивности портального воспаления и выраженности фибротических изменений [16].

Признаки эффективности проводимого лечения по данным ультразвукового исследования проявляются со значительной задержкой в виде большей однородности эхоструктуры и уменьшения размеров печени. В случае диагностики заболевания на стадии цирроза отмечаются уменьшение размеров и печени, и селезенки, а также признаки нормализации кровотока в системе печеночных вен [17].

На фоне терапии примерно у 40% пациентов происходят рецидивы, которые характеризуются повышением активности aminотрансфераз в сыворотке крови, что требует временного увеличения дозы глюкокортикоидов (ГК). Важным предиктором развития рецидива является низкая комплаентность (приверженность к выполнению врачебных рекомендаций), в особенности у подростков [18].

Известно, что корректное назначение иммуносупрессивной терапии является ключом к успеху, однако до сих пор режимы лечения АИГ у детей имеют спорные моменты, т.к. отражают опыт отдельных центров, а рандомизированные контролируемые исследования с участием больных детей не проводились [3]. В стандартных начальных схемах лечения АИГ используют монотерапию пред-

низолоном или его комбинацию с азатиоприном. По данным гастроэнтерологического отделения Научного центра здоровья детей (Москва), назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии в дебюте заболевания позволяет значительно снизить частоту рецидивов АИГ. Так, среди детей, получающих только преднизолон, частота рецидивов АИГ составила 60%, а при комбинированной терапии преднизолоном и азатиоприном — 19%. Таким образом, назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии у детей с АИГ более оправданно [5].

С целью быстрого подавления тканевого воспаления у детей используют более высокие, чем у взрослых пациентов, дозы ГК. Традиционная терапия АИГ в детском возрасте включает преднизолон (или преднизон) в дозе 2 мг/кг в сут (максимум 60 мг/сут) с постепенным снижением дозы в течение 4–8 нед, параллельно со снижением активности aminотрансфераз, до поддерживающей дозы 2,5–5 мг/сут в зависимости от возраста и веса. При поддерживающей терапии преднизолон эффективнее применять ежедневно, поскольку частота возникновения рецидивов на альтернирующей терапии выше [4]. Существуют разные точки зрения по поводу времени назначения азатиоприна: в некоторых центрах азатиоприн добавляют только в случаях, если активность aminотрансфераз перестает убывать на монотерапии преднизолоном, или возникают серьезные стероидные побочные эффекты [1, 19]; в других азатиоприн назначают после нескольких недель лечения ГК, когда активность aminотрансфераз в сыворотке начинает снижаться [20]; некоторые используют азатиоприн с самого начала, в дополнение к ГК [5, 15]. Вне зависимости от выбранного протокола 85% пациентов в конечном итоге получают комбинированное лечение [21]. Азатиоприн используется в начальной дозе 0,5 мг/кг в сут, при отсутствии признаков токсичности дозу увеличивают до максимальной — 2,0–2,5 мг/кг в сут.

При назначении азатиоприна пациентам с аутоиммунными заболеваниями печени рекомендуется соблюдать осторожность. Особенно это касается детей с тяжелой желтухой, учитывая гепатотоксические свойства препарата. Другой возможный побочный эффект азатиоприна (дозозависимый) — обычно обратимое угнетение функции костного мозга, наиболее часто проявляющееся лейкопенией, иногда анемией и тромбоцитопенией, редко агранулоцитозом, панцитопенией и апластической анемией. Наиболее часто эти осложнения возникают у пациентов, предрасположенных к миелотоксичности, например у имеющих дефицит тиопуринометилтрансферазы (ТПМТ), почечную или печеночную недостаточность [4]. Измерение активности ТПМТ помогает предсказать метаболизм азатиоприна и его токсичность до начала лечения [22], хотя только пациенты с практически нулевой эритроцитарной концентрацией ТПМТ имеют риск миелосупрессии во время терапии азатиоприном [22, 23]. Таким образом, определение активности фермента является оправданным только при наличии предшествующей или возникшей во время терапии цитопении, а также при необходимости назначения очень высоких доз азатиоприна [23].

В течение первых 2 мес лечения у 80% пациентов отмечается снижение активности aminотрансфераз, а полная нормализация значений этих показателей может занять несколько месяцев [1]. На протяжении первых 6–8 нед лечения функциональные печеночные пробы должны проводиться еженедельно с целью коррекции дозы и предотвращения серьезных нежелательных явлений стероидной терапии.

В проспективном исследовании с участием 72 пациентов в возрасте от 14 лет до 71 года P.J. Johnson и соавт. показали, что после индукции ремиссии комбинацией преднизолона с азатиоприном и ее поддержания по крайней мере в течение 1 года ГК были отменены, а ремиссия сохранялась на азатиоприне у 83% наблюдаемых [24]. В педиатрической практике также существуют сообщения об успешном поддержании долгосрочной ремиссии на монотерапии азатиоприном [25]. S. Banerjee и соавт. описали опыт лечения 5 пациентов с АИГ, у которых прием ГК был прекращен в среднем через 378 (125–630) сут после начала терапии, а поддерживающая монотерапия азатиоприном продолжалась от 28 до 82 мес. Только у 1 пациента наблюдали рецидив через 75 мес после прекращения терапии ГК. У него был получен быстрый ответ на преднизолон, который был повторно отменен уже через 6 нед с отсутствием рецидивов болезни на монотерапии азатиоприном в течение последующих 7 мес лечения [26]. Возможность поддержания ремиссии АИГ у детей без применения ГК подтвердили также C. van de Nadort и соавт. Они описали опыт лечения 7 пациентов, 3 из которых имели цирроз печени. В среднем через 70 (38–102) мес у детей были полностью отменены ГК, применялась поддерживающая терапия азатиоприном и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) [27]. Однако до сих пор остается неясным, имеет ли такое поддерживающее лечение какие-либо преимущества перед применением низких доз преднизолона и азатиоприна.

АЛЬТЕРНАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Стандартные режимы терапии АИГ у детей, особенно у девочек, имеют более серьезные и долгосрочные побочные эффекты, чем у взрослых. Кроме того, показано, что длительное лечение преднизолоном даже в низких дозах ($< 0,5$ мг/кг в сут) может иметь серьезные последствия [28–30], поэтому весьма актуальной остается разработка альтернативных схем лечения АИГ у детей с использованием различных иммуносупрессивных препаратов.

Циклоспорин

С целью определения возможности применения циклоспорина для индукции ремиссии и определения эффективности данного протокола было проведено пилотное многоцентровое исследование с участием 32 ранее не леченных детей с АИГ [31]. В качестве монотерапии циклоспорин назначали на 6 мес (в течение первых 3 мес концентрация препарата в крови в среднем составляла 250 ± 50 нг/мл, в последующие 3 мес — 200 ± 50 нг/мл). В дальнейшем к схеме терапии добавляли низкие дозы преднизона ($0,3$ – $0,5$ мг/кг в сут) и азатиоприн ($1,5$ мг/кг в сут); циклоспорин через 1 мес отменяли, и дети оставались на поддерживающей терапии преднизолоном и азатиоприном. При использовании данного режима через 6 мес у 17% пациентов сохранялась повышенная активность аминотрансфераз, а у 47% — высокая концентрация γ -глобулинов. Через 12 мес лечения у всех пациентов наблюдалась полная биохимическая ремиссия. Полученные данные свидетельствуют о том, что применяемые при стандартном лечении высокие дозы ГК быстрее подавляют производство иммуноглобулинов [31].

В дальнейшем разработанный протокол был применен для лечения более обширной группы пациентов. На этот раз в исследование были включены 84 ребенка: 80 с АИГ 1-го и 4 с АИГ 2-го типа, у всех пациентов иммуносупрессивная терапия также применялась

впервые. Нормализация активности аминотрансфераз наблюдалась у 94% пациентов, при этом у 72% — в первые 6 мес лечения. Различий в ответе на лечение у пациентов с АИГ 1-го и 2-го типа не было, что еще раз подтвердило данные D. Debray и соавт. о возможности применения циклоспорина для лечения детей с АИГ 2-го типа [32]. Значительная задержка наступления ремиссии отмечалась у пациентов, имеющих уровень общего билирубина $> 1,2$ мг/дл и портальную гипертензию на момент постановки диагноза. Исследователи особо отметили отсутствие рецидивов во время лечения, однако период наблюдения за пациентами был непродолжительным (среднее время наблюдения составило 29 мес) [33]. И только данные O. Z. Franulovic и соавт. демонстрируют хороший отдаленный прогноз после применения схемы терапии с циклоспорином. Так, из 9 детей с АИГ, у которых удалось достичь ремиссии и избежать стероидных побочных эффектов, при длительном последующем наблюдении (от 1,5 до 9 лет) рецидив произошел только у 1 пациента по причине прекращения приема поддерживающей дозы преднизолона [34]. Однако для подтверждения преимуществ данного протокола по побочным эффектам и долгосрочному прогнозу у детей необходимо проводить контролируемые исследования.

Такролимус

Для изучения эффективности лечения по протоколу, включающему такролимус, было проведено открытое пилотное проспективное исследование с участием 20 детей с АИГ 1-го типа [35]: 17 пациентов получали лечение впервые, у 3 стандартные схемы терапии, проводимой до включения в исследование, были неэффективными. Цирроз печени был диагностирован у 6 детей. Пациенты находились под наблюдением в течение года, целевая концентрация такролимуса в крови составляла 2,5–5 нг/мл. В 3 случаях монотерапия такролимусом привела к полной ремиссии, в 14 случаях для достижения ремиссии были добавлены низкие дозы преднизолона или азатиоприна (11 пациентов получали преднизолон; 4 — азатиоприн; 1 пациент получал и преднизолон, и азатиоприн в разные периоды времени), в 2 случаях лечение было прекращено. Полученные результаты демонстрируют, что такролимус может быть использован как альтернативный метод лечения, но в качестве монотерапии его, как правило, недостаточно для индукции полной биохимической ремиссии. С другой стороны, его применение позволяло значительно снизить дозы преднизолона и азатиоприна, а, соответственно, уменьшить выраженность побочных эффектов данных препаратов [35]. В дальнейших исследованиях необходимо выяснить, подходит ли такролимус для долгосрочной поддерживающей терапии.

Будесонид

Еще одной возможной альтернативой для индукции и поддержания ремиссии при аутоиммунных заболеваниях печени является топический ГК будесонид, обладающий минимальным числом системных нежелательных явлений. При первичном прохождении через печень 90% будесонида подвергается метаболизму и дезактивируется, что обуславливает низкую системную биодоступность и способствует уменьшению числа и степени выраженности нежелательных побочных реакций. Однако данный препарат не может быть использован при наличии цирроза печени, который имеется у большого числа пациентов с АИГ.

Для изучения эффективности и безопасности терапии будесонидом в сравнении с применением преднизона у больных АИГ было предпринято рандомизированное многоцентровое исследование с участием 208 пациентов в возрасте от 10 до 70 лет [36]. Исследование проводилось в 2 этапа, каждый длительностью по 6 мес. На первом этапе пациенты были рандомизированы для приема будесонида (3 мг 3 или 2 раза/сут после достижения биохимической ремиссии) либо преднизона (стартовая доза 40 мг/сут с постепенным снижением до 10 мг/сут). В последующем все пациенты получали только будесонид (3 мг 3 или 2 раза/сут). На протяжении всего исследования все больные получали азатиоприн (1–2 мг/кг в сут). При совместном анализе детских и взрослых когорт после 6 мес лечения полная биохимическая ремиссия без специфических побочных воздействий ГК была зарегистрирована у 47% пациентов из группы будесонида и только у 18% из группы преднизона. Частота достижения полной биохимической ремиссии в группе будесонида составила 60%, а в группе преднизона — 39%. Если же биохимический ответ определяли как снижение активности АЛТ < 2 норм, то на терапию ответили 89% больных, принимавших будесонид, и 81%, получавших преднизон. Значимых различий между пациентами, первоначально рандомизированными для приема будесонида или преднизона, в достижении полного ответа к окончанию второго этапа зафиксировано не было. Эти данные позволили авторам заключить, что у больных АИГ без гистологических признаков цирроза печени комбинация будесонида с азатиоприном позволяет достичь и поддерживать ремиссию. При этом эффективность лечения будесонидом сопоставима с таковой преднизоном при условии одновременного приема азатиоприна. Однако терапия будесонидом превосходит лечение преднизоном в отношении риска развития специфических нежелательных явлений от применения ГК (лунообразное лицо, акне, гирсутизм, стрии, диабет, глаукома) [36].

Впоследствии М. Woynarowski и соавт. опубликовали результаты лечения 46 детей, принимавших участие в вышеописанном исследовании. После 6 мес лечения полная биохимическая ремиссия без специфических побочных воздействий ГК была достигнута у 16% пациентов из группы будесонида и у 15% из группы преднизона. Частота достижения полной биохимической ремиссии в группе будесонида составила 32%, а в группе преднизона — 33%. После 12 мес лечения полная биохимическая ремиссия зарегистрирована у 50% пациентов из группы будесонида и у 42% из группы преднизона. Зафиксированная частота случаев ремиссии болезни значительно ниже, чем достигаемая при использовании стандартной схемы лечения. Кроме того, у детей 2 групп стероидные побочные эффекты имели статистически незначимые отличия, кроме большей прибавки массы тела у пациентов, принимавших преднизон (5,1 по сравнению с 1,2 кг в группе будесонида) [37].

По мнению G. Mieli-Vergani, результаты исследования М. Woynarowski и соавт. не могут свидетельствовать о возможности использования будесонида в качестве терапии первой линии АИГ у детей. Во-первых, оригинальное исследование было разработано для взрослых, а не для педиатрических пациентов, в связи с чем начальная доза преднизона была слишком низкой для оптимального ответа у детей. Кроме того, всем пациентам с начала заболевания, независимо от наличия желтухи, был назначен азатиоприн, поэтому плохой ответ на лечение мог быть связан с его токсичностью. Во-вторых, исследу-

емая когорта состояла не только из пациентов, получавших лечение впервые, но также включала больных после рецидива заболевания, которые, вероятно, представляли подгруппу с плохим ответом на терапию. Поскольку включенным в исследование детям не выполняли холангиографию, то вполне возможно, что некоторые пациенты имели АСХ. Таким образом, пациенты, склонные к рецидиву, а также дети с АСХ могли случайным образом быть включены в группу будесонида, влияя на частоту ответов. В-третьих, по дизайну исследования дозу будесонида снижали в зависимости от ответа, а дозу преднизона — в соответствии с протоколом, что затрудняет сравнение результатов. Будесонид, следовательно, может быть предложен в качестве альтернативы у пациентов без цирроза, которые находятся в группе риска по развитию стероидных побочных эффектов, однако его роль в качестве терапии первой линии АИГ у детей еще предстоит доказать. Также необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной дозы будесонида, которая позволит добиться быстрой нормализации активности аминотрансфераз, сопоставимой с действием преднизона в дозе 2 мг/кг в сут с постепенным ее снижением в зависимости от ответа [38].

Урсодезоксихолевая кислота

А. Р. Рейзис и соавт. описали опыт лечения 9 детей с применением монотерапии УДХК в дозе 15–20 мг/кг в сут. Авторы сделали вывод о возможности использования УДХК в качестве альтернативы классическим методам лечения при раннем распознавании АИГ и наличии противопоказаний к лечению преднизолоном и другими иммуносупрессантами. Однако в описываемом клиническом примере для нормализации активности аминотрансфераз потребовалось 7, щелочной фосфатазы — 8, а γ -глутамилтранспептидазы — 10 лет, что вызывает некоторое сомнение по поводу эффективности лечения [39]. Кроме того, после обнаружения вредного воздействия высоких доз УДХК на долгосрочный прогноз у больных с первичным склерозирующим холангитом к применению УДХК стали относиться с осторожностью даже у пациентов с признаками холангита [19, 40]. Сообщений о применении УДХК в монотерапии АИГ у детей в доступных зарубежных источниках найти не удалось.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ СЛУЧАЕВ

В большинстве случаев АИГ отвечает на лечение ГК, что даже включено в диагностическую балльную систему, разработанную Международной рабочей группой по изучению АИГ (IAIHG) [41]. Однако некоторые пациенты остаются резистентными к стандартным схемам терапии, им показано назначение других иммуносупрессивных лекарственных средств.

После появления данных об успешном применении микофенолата мофетила (ММФ) у взрослых пациентов в качестве терапии второй линии М. М. Aw и соавт. опубликовали результаты лечения 26 детей с аутоиммунными заболеваниями печени (18 человек с АИГ, 8 — с АСХ). Всем пациентам первоначально назначали стандартную комбинированную терапию (преднизолон в дозе 2 мг/кг в сут и азатиоприн в максимальной дозе 2 мг/кг в сут). Показанием к назначению ММФ служил 1 из следующих 2 критериев: невозможность достижения/поддержания ремиссии при использовании преднизолона и азатиоприна или развитие серьезных побочных эффектов. Начальная доза ММФ составляла 20 мг/кг в сут, и за 2 нед ее увеличивали до максималь-

ной (40 мг/кг в сут). При назначении ММФ азатиоприн отменяли. В результате 18 детей ответили на ММФ, активность АСТ нормализовалась у 14 человек. В течение последующего периода наблюдения продолжительностью в среднем 61,5 (19,5–96,3) мес активность АСТ оставалась нормальной у 12 пациентов. На проводимую терапию не ответили 8 детей (6 из них с АСХ): активность АСТ оставалась повышенной у 7 человек, 1 пациенту потребовалась трансплантация печени в связи с декомпенсацией процесса, и у 1 ребенка были зафиксированы клинические признаки портальной гипертензии. Таким образом, исследование продемонстрировало возможность применения ММФ у «трудных для лечения» детей с АИГ, но не с АСХ [42].

В качестве резервных препаратов для лечения пациентов с резистентными случаями аутоиммунных заболеваний печени также могут быть использованы ингибиторы кальциневрина циклоsporин и такролимус, описанные выше [32, 43].

Существуют единичные сообщения об успешном лечении резистентных случаев с применением у детей ритуксимаба — моноклональных антител к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности В лимфоцитов [44], и инфликсимаба — моноклональных антител к фактору некроза опухоли α [45].

АУТОИММУННЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

При раннем начале лечения АСХ отвечает на иммуносупрессивную терапию, используемую при АИГ [43]. Измененные функциональные пробы печени в большинстве случаев нормализуются в течение нескольких месяцев лечения, хотя долгосрочный прогноз хуже, чем при АИГ, поскольку заболевание желчных протоков, несмотря на лечение, продолжает прогрессировать приблизительно у 50% пациентов [2]. При АСХ к обычному режиму лечения АИГ, как правило, добавляют УДХК в дозе 15–20 мг/кг в сут, но задерживает ли такая терапия прогрессирование заболевания желчных протоков, еще необходимо установить. АСХ часто ассоциируется с воспалительными заболеваниями кишечника, которые должны быть исключены даже при отсутствии симптомов, а при выявлении — надлежащим образом пролечены, поскольку установлена связь между прогрессированием заболевания желчных протоков и персистирующим кишечным воспалением. Так, ухудшение состояния печени, по имеющимся в литературе данным, часто следует за обострением кишечных проявлений [4].

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Оптимальная продолжительность иммуносупрессивной терапии при аутоиммунных заболеваниях печени неизвестна, но прекращение лечения возможно только при наличии гистологического разрешения воспаления. Ответ на лечение можно контролировать, оценивая концентрацию IgG и титры аутоантител, колебания которых коррелируют с активностью заболевания [46]. Важно отметить, что отсутствие сывороточных аутоантител не исключает риск развития рецидива, однако при увеличении их титра нужно с осторожностью относиться к снижению дозы иммуносупрессантов [15]. Установлено, что отмена лечения в первые 2 года обычно сопровождается рецидивами [47]. Следовательно, о прекращении лечения можно думать только после 1–2 лет нормальных функциональных проб печени, нормальных уровней IgG и отрицательных или низких титров аутоантител при отсутствии воспалительной активности по данным биопсии печени. D. Vergani и G. Mieli-Vergani сообщают, что отмена лечения

никогда не обсуждается в течение 3 лет после постановки диагноза или во время/непосредственно перед пубертатом, когда чаще регистрируются рецидивы [21]. Отмечено, что около 20% детей с АИГ 1-го, но не 2-го типа могут успешно и навсегда прекратить лечение [1].

W.S. Lee и соавт. проанализировали прогностические параметры при аутоиммунных заболеваниях печени у детей и определили, что задержка между первыми симптомами и началом лечения является основным фактором, связанным с неблагоприятным исходом. Их данные также показывают, что прогноз ухудшался при отказе от лечения или низкой комплаентности, поэтому важным фактором для улучшения прогноза остается информированность пациентов и родителей о необходимости длительного лечения. Кроме того, исследование однозначно демонстрирует, что прогноз у детей с АСХ хуже, чем у детей с АИГ: 5 из 9 пациентов с АСХ потребовали трансплантации печени или погибли в течение тринадцатилетнего периода наблюдения по сравнению с 3 из 23 детей с АИГ [19, 48]. Несколько исследователей продемонстрировали зависимость прогноза от содержания общего билирубина на момент постановки диагноза [1, 33]. В отличие от взрослых пациентов, наличие цирроза при первичной биопсии печени не влияет на долгосрочный прогноз у детей с АИГ [8, 49, 50].

Дети с АИГ, ответившие на иммуносупрессивную терапию, имеют благоприятный прогноз с хорошим качеством жизни на низких дозах препаратов: десятилетняя выживаемость составляет 80% [43, 49]. Тем не менее сообщается, что у 3–18% пациентов, несмотря на лечение, через 8–14 лет после постановки диагноза наблюдается прогресс до терминальной стадии заболевания, что требует проведения трансплантации печени [1, 8, 51].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Около 10% детей с АИГ и 20% пациентов с АСХ нуждаются в трансплантации печени. Она показана пациентам с заболеванием, манифестирующим по типу fulminantной печеночной недостаточности (с энцефалопатией), и тем, у кого, несмотря на лечение, развивается терминальная стадия заболевания печени. Пятилетняя посттрансплантационная выживаемость детей с АИГ составляет 86% [52]. После трансплантации рецидив АИГ описывается в 12–46% случаев, а рецидив АСХ — приблизительно в 70% и чаще при наличии активного воспалительного заболевания кишечника. Диагностика рецидива основывается на изменении биохимических показателей, серопозитивности аутоантител, интерфейсном гепатите по данным гистологии, зависимости от ГК и наличии холангиопатии при АСХ. Рецидив может возникнуть даже через годы после трансплантации, а его успешное лечение в значительной мере зависит от ранней диагностики [53].

В конце 1990-х гг. было отмечено, что АИГ может возникнуть *de novo* после трансплантации печени у детей, которым операция проводилась не по поводу аутоиммунного заболевания печени. Характеризовалось это состояние гистологической картиной интерфейсного гепатита в ассоциации с повышенным содержанием IgG и обнаружением аутоантител, в частности ANA, ASMA, классических анти-LKM-1, а также атипичных анти-LKM-1, окрашивающих канальцы почек, но не печень [54]. В дальнейшем *de novo* АИГ после трансплантации печени был подтвержден несколькими исследованиями у взрослых и педиатрических больных, однако еще необходимо установить, является ли повреждение печени у этих пациентов формой отторжения трансплантата или же

следствием аутоиммунного повреждения, запущенного, возможно, лекарственными препаратами или вирусной инфекцией. Доказано, что преднизолон в виде монотерапии или в сочетании с азатиоприном или ММФ по той же схеме, что и для классического АИГ, эффективен при *de novo* АИГ. В качестве препарата второй линии у детей ($n = 6$) с *de novo* или рецидивом АИГ после трансплантации, не отвечавших на увеличение дозы преднизолона в дополнение к азатиоприну или ММФ, был использован рапамицин. Все пациенты продемонстрировали положительный ответ [55].

ПЕРСПЕКТИВЫ

Существует несколько направлений дальнейшего развития терапии аутоиммунных заболеваний печени. Во-первых, это разработка и использование новых иммуносупрессивных агентов. Так, для лечения резистентных случаев АИГ у взрослых пациентов уже существует практика успешного применения эверолимуса [56] и сиролимуса [57], а далее планируется использование белатацепта, лефлуномида, финголимода и ингибиторов хемокиновых рецепторов [58]. Во-вторых, привлекательной перспективой является разработка антифибротических агентов, которые в будущем, возможно, могут быть использованы в дополнение к иммуносупрессивной терапии. В настоящее время в качестве антифибротического агента в клинических испытаниях для первичного склерозирующего холангита и неалкогольной жировой болезни печени изучается симтузумаб — гуманизированные моноклональные антитела к LOXL2 (гомолог 2 лизилоксидазы), предотвращающие сшивки коллагена [59–61]. В-третьих, выделение и использование терапевтического потенциала антигенспецифических Т-регуляторных клеток, которые в настоящее время представляются наиболее перспективными кандидатами для ингибирования аутореактивных CD4 и CD8 Т кле-

ток. В-четвертых, некоторые исследователи считают возможным проведение в будущем иммунизации маленьких детей с помощью аутоантигенов, ассоциированных с АИГ, с целью предотвращения у них в дальнейшем потери ауто толерантности [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первые сообщения об аутоиммунных заболеваниях печени у детей появились чуть более 50 лет назад. За это время сделан колоссальный прорыв в изучении генетической природы, патогенеза и диагностики аутоиммунных заболеваний печени в целом и в педиатрической практике в частности. Однако до сих пор ряд вопросов лечения детей остается нерешенным, поскольку отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности различных схем лечения. Зачастую в педиатрической практике используют протоколы лечения, применяемые у взрослых пациентов. Это не всегда оправдано в связи с возрастными особенностями течения этих заболеваний, а также неблагоприятным прогнозом при ранней их манифестации. В свете вышеизложенного важным и актуальным является знакомство с опытом лечения в отдельных клиниках. В представленном обзоре принята попытка анализа состояния вопроса на данный момент, представлены основные схемы терапии, разработанные и применяемые в различных центрах, а также освещены перспективные направления лечения детей с аутоиммунными заболеваниями печени.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, Mowat AP, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20 year experience. *Hepatology*. 1997;25:541–547.
- Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16 year prospective study. *Hepatology*. 2001;33:544–553.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971–1004.
- Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child*. 2013;98(12):1012–1017.
- Аутоиммунный гепатит у детей. Под ред. НЛ Пахомовской. М.: Форте принт. 2013. 36 с.
- Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Prac Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:653–664.
- Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2002;6:635–647.
- Saadah OI, Smith AL, Hardikar W. Outcome of autoimmune hepatitis in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:1297–1302.
- Chong VH, Jalihal A, Telisinghe PU. Autoimmune hepatitis in adult and pediatric patients: is there any difference? *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(3):264–265.
- Баранов АА, Каганов БС, Гундобина ОС, Чистова АВ, Тюрина АС, Сичинава ИВ, Ратникова МА, Готье СВ, Цирульников ОМ, Зайнуудинов ЗМ, Потапов АС, Дубченко ОВ. Клиническая картина и течение аутоиммунного гепатита 1-го и 2-го типов у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2003;82(1):42–49.
- Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36:479–497.
- Mistilis SP, Skyring AP, Blackburn CR. Natural history of active chronic hepatitis: I. Clinical features, course, diagnostic criteria, morbidity, mortality and survival. *Australas Ann Med*. 1968;17:214–223.
- Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a control study of treatment and early prognosis. *Gastroenterology*. 1972;63:820–833.
- Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, Gonzalez-Peralta RP, Kelly D, Mohan N, Shah U, Murray KF. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:158–164.
- Maggiore G, Nastasio S, Sciveres M. Juvenile autoimmune hepatitis: Spectrum of the disease. *World J Hepatol*. 2014;6(7):464–476.
- Ferreira AR, Roquete ML, Toppa NH, de Castro LP, Fagundes ED, Penna FJ. Effect of treatment of hepatic histopathology in children and adolescents with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:65–70.
- Дворяковская ГМ, Гундобина ОС, Дворяковский ИВ, Каганов БС. Ультразвуковая оценка эффективности терапии при аутоиммунном гепатите у детей. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2005;4:44–51.
- Kerkar N, Annunziato RA, Foley L, Schmeidler J, Rumbo C, Emre S, Shneider B, Shemesh E. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:629–34.
- Lee WS, Lum SH, Lim CB, Chong SY, Khoh KM, Ng RT, Teo KM, Boey CC, Pailoor J. Characteristics and outcome of autoimmune liver disease in Asian children. *Hepatol Int*. 2015;9(2):292–302.

20. Low AS, Tan M, Garcia A, Aw M, Quak SH. Childhood autoimmune hepatitis in a paediatric unit of a tertiary care hospital. *Singapore Med J*. 2014;55(12):648–651.
21. Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:607–613.
22. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46:149–154.
23. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Exp Opin Drug Saf*. 2008;7:319–33.
24. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 1995;333:958–963.
25. Dumortier J, Arita CT, Rivet C, LeGall C, Bouvier R, Fabien N, Guillaud O, Collardeau-Frachon S, Scoazec JY, Lachaux A. Long term treatment reduction and steroids withdrawal in children with autoimmune hepatitis: a single centre experience on 55 children. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(12):1413–1418.
26. Banerjee S, Rahhal R, Bishop WP. Azathioprine monotherapy for maintenance of remission in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(3):353–356.
27. Nadort C, Houwen RH, Stapelbroek JM. Re: Azathioprine monotherapy for maintenance of remission in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):490.
28. Ravelli A, Lattanzi B, Consolaro A, Martini A. Glucocorticoids in paediatric rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:148–152.
29. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1145–1153.
30. Kauh E, Mixson L, Malice MP, Mesens S, Ramael S, Burke J, Reynders T, Van Dyck K, Beals C, Rosenberg E, Ruddy M. Prednisone affects inflammation, glucose tolerance, and bone turnover within hours of treatment in healthy individuals. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:459–467.
31. Alvarez F, Cicca M, Canero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, Gonzalez T, Jara-Vega P, Camarena C, Brochu P, Drut R, Alvarez E. Short term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol*. 1999;30:222–227.
32. Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr*. 1999;135:111–114.
33. Cuarterolo M, Cicca M, Velasco CC, Ramonet M, Gonzalez T, Lopez S, Garsd A, Alvarez F. Follow up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:635–639.
34. Franulovic OZ, Rajacic N, Lesar T, Kuna AT, Moric BV. Cyclosporine induced biochemical remission in childhood autoimmune hepatitis. *Coll Antropol*. 2012;36(3):973–979.
35. Marlaka JR, Papadogiannakis N, Fischler B, Casswall TH, Beijer E, Nemeth A. Tacrolimus without or with the addition of conventional immunosuppressive treatment in juvenile autoimmune hepatitis. *Acta Paediatr*. 2012;101(9):993–999.
36. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Gunther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Farkkila M, Prols M, Strassburg CP. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:1198–1206.
37. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, Strassburg CP, Prols M, Wozniak M, Manns MP. Budesonide vs prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr*. 2013;163:1347–53.
38. Mieli-Vergani G., Vergani D. Budesonide for juvenile autoimmune hepatitis? Not yet. *J Pediatr*. 2013;163(5):1246–1248.
39. Рейзис AP, Хохлова ОН, Дрондина АК. Новые аспекты проблемы аутоиммунного гепатита: раннее распознавание и альтернативное лечение. *Доктор.Ру*. 2011;2(61):57–63.
40. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, Jorgensen R, Petz J, Keach J, Mooney J, Sargeant C, Braaten J, Bernard T, King D, Miceli E, Schmolli J, Hoskin T, Thapa P, Enders F. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009;50:808–814.
41. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homborg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929–938.
42. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5 year follow up. *J Hepatol*. 2009;51:156–160.
43. Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune Hepatitis in Childhood. *Clinical Liver Disease*. 2014;3(1):6–8.
44. D'Agostino D, Costaguta A, Alvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics*. 2013;132:526–530.
45. Rajanayagam J, Lewindon PJ. Infliximab as rescue therapy in paediatric autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2013;59(4):908–909.
46. Gregorio GV, McFarlane B, Bracken P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity*. 2002;35:515–19.
47. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr*. 1984;104:839–844.
48. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune liver disease in Asian children. *Hepatol Int*. 2015;9(2):157–160.
49. Radhakrishnan KR, Alkhouri N, Wolrley S, Arrigain S, Hupertz V, Kay M, Yerian L, Wyllie R, Feldstein AE. Autoimmune hepatitis in children — impact of cirrhosis at presentation on natural history and long term outcome. *Dig Liver Dis*. 2010;42:724–728.
50. Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, Heinrich E, Hallensleben M, Manns MP, Vogel A. Prediction of short and long term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2015;62(5):1524–1535.
51. Chai PF, Lee WS, Brown RM, McPartland JL, Foster K, McKiernan PJ, Kelly DA. Childhood autoimmune liver disease: indications and outcome of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:295–302.
52. Martin SR, Alvarez F, Anand R, Song C, Yin W. Outcomes in children who underwent transplantation for autoimmune hepatitis. *Liver Transpl*. 2011;17:393–401.
53. Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl*. 2013;19:1065–1077.
54. Kerkar N, Hadzic N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, Heaton ND, Vergani D, Mieli-Vergani G. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet*. 1998;351:409–413.
55. Kerkar N, Dugan C, Rumbo C., Morotti RA, Gondolessi G, Shneider BL, Emre S. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am. J. Transplant*. 2005;5(5):1085–1089.
56. Ytting H, Larsen FS. Everolimus treatment for patients with autoimmune hepatitis and poor response to standard therapy and drug alternatives in use. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):1025–1031.
57. Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med*. 2014;127(11):1128–1131.
58. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med*. 2015;9(2):187–219.
59. Simtuzumab (GS-6624) in the Prevention of Progression of Liver Fibrosis in Subjects With Primary Sclerosing Cholangitis (PSC). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01672853> (Available: 21.09.2015).
60. Simtuzumab (GS-6624) in the Treatment of Cirrhosis Due to NASH. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01672879> (Available: 21.10.2015).
61. Safety and Efficacy of Simtuzumab (GS-6624) in Adults With Advanced Liver Fibrosis But Not Cirrhosis Secondary to Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01672866> (Available: 21.10.2015).

Г.З. Суфианова¹, Н.Е. Иванова², А.А. Суфианов², С.С.-Х. Гаибов¹¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация² Федеральный центр нейрохирургии, Тюмень, Российская Федерация

Предоперационное применение эритропоэтина как способ кровосбережения у детей с несиндромальными краниосиностозами

Контактная информация:

Иванова Наталья Евгеньевна, аспирант кафедры фармакологии ТюмГМУ, врач анестезиолог-реаниматолог Федерального центра нейрохирургии

Адрес: 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54, тел.: +7 (4352) 69-36-98, e-mail: natalyai2014@yandex.ru

Статья поступила: 18.11.2014 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Известно, что операции в нейрохирургии отличаются кровопотерей, требующей гемотрансфузии. Вместе с тем в мировой практике наметилась стойкая тенденция к ограничению использования компонентов донорской крови с этой целью, что стало возможно благодаря применению различных методов кровосбережения, в т. ч. лекарственных препаратов на основе эритропоэтина. Настоящий обзор посвящен анализу современных научных данных по предоперационному применению препаратов эритропоэтина вместе с препаратом железа у больных с несиндромальными краниосиностозами, требующими хирургической коррекции. Показано, что предоперационное (в течение 2–3 нед) введение эритропоэтина позволяет сократить использование гемотрансфузии, а также уменьшить объем переливаемой донорской крови во время операции. На основании этих данных высказано предположение, что эритропоэтин является эффективной и безопасной альтернативой «стандартным» способам кровосбережения, таким как нормоволемическая гемодилюция, управляемая артериальная гипотония, аутозабор крови и реинфузия собственных эритроцитов.

Ключевые слова: дети, краниосиностоз, гемотрансфузия, эритропоэтин, кровосбережение.

(Для цитирования: Суфианова Г.З., Иванова Н.Е., Суфианов А.А., Гаибов С.С.-Х. Предоперационное применение эритропоэтина как способ кровосбережения у детей с несиндромальными краниосиностозами. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (6): 686–691. doi: 10.15690/pf.v12i6.1493)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Краниосиностоз — это заболевание, которое характеризуется более ранним заращением одного или нескольких черепных швов, ограничением объема черепа, который приобретает неправильную форму. Из-за

недостаточного объема полости черепа в период наиболее активного роста происходит неспецифическое повреждение головного мозга, развиваются внутричерепная гипертензия и вторичные неврологические нарушения. Различают синдромальные и несиндромаль-

G.Z. Sufiyanova¹, N.E. Ivanova², A.A. Sufiyanov², S.S.-K. Gayibov¹¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation² Federal Center of Neurosurgery, Tyumen, Russian Federation

Preoperative Use of Erythropoietin as a Mean of Blood Saving in Children with Nonsyndromic Craniosynostosis

It is known that neurosurgical operations are characterized by blood loss requiring hemotransfusion. At the same time, world practice oversees a tendency towards restricted use of donor blood components for this purpose. This has become possible through the use of various blood saving methods, including use of erythropoietin-based drugs. This review is dedicated to analysis of the modern research data on preoperative use of erythropoietin-based drugs in combination with iron preparations in patients with nonsyndromic craniosynostosis requiring surgical correction. It has been demonstrated that preoperative (2–3-week-long) administration of erythropoietin allows limiting hemotransfusion and reducing the amount of intraoperatively transfused donor blood. Based on these data, we assume that erythropoietin is an effective and safe alternative to the “standard” means of blood saving, such as normovolemic hemodilution, controlled hypotension, automatic blood sampling and reinfusion of the patient’s erythrocytes.

Key words: children, craniosynostosis, hemotransfusion, erythropoietin, blood saving.

(For citation: Sufiyanova G.Z., Ivanova N.E., Sufiyanov A.A., Gayibov S.S.-K. Preoperative Use of Erythropoietin as a Mean of Blood Saving in Children with Nonsyndromic Craniosynostosis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 686–691. doi: 10.15690/pf.v12i6.1493)

ные (НеКС) формы краниосиностозов. Причем последние составляют 80–85% всех случаев [1]. Популяционная частота НеКС составляет, по разным данным, от 0,3 до 1,4 случаев на 1000 новорожденных [2].

Лечение данной патологии только хирургическое, поэтому важно использовать малотравматичные хирургические методы [3]. Именно к таким способам относится эндоскопическая краниозкотомия. Особенности хирургического лечения различных форм НеКС и проведение анестезиологического пособия уже были описаны в отечественной литературе [4, 5].

Ранее считалось, что при любых хирургических операциях интраоперационная кровопотеря возмещается как по объему, так и по качественным характеристикам крови. С этой целью применяют препараты донорской крови, при помощи которых удается восстановить транспортную функцию крови путем поддержания в ней адекватного уровня гемоглобина [6, 7]. Ранее предполагали, что чем больше объем кровотока, тем интенсивнее следует проводить гемотрансфузию [8, 9]. Однако в связи с постоянной угрозой развития постгемотрансфузионных осложнений (инфекционных, неинфекционных), высокой стоимостью гемотрансфузионных сред, резким уменьшением числа доноров, отношение к переливанию препаратов донорской крови изменилось коренным образом [10]. Следует помнить, что у детей гемотрансфузионные осложнения развиваются быстрее и чаще, чем у взрослых [7].

По некоторым данным, проведение до 40–66% аллогемотрансфузий не оправдано. Это связано с тем, что при длительной консервации препаратов донорской крови эритроциты, теряя свою эластичность и осмотическую резистентность, преждевременно разрушаются в микроциркуляторном русле (сладж-синдром), усугубляя развитие ишемии. Именно поэтому в большинстве случаев риск возникновения ишемии органов и тканей, связанной с использованием гемотрансфузии, превышает возможный положительный эффект [11].

СУЩЕСТВУЮЩИЕ МЕТОДЫ КРОВΟΣБЕРЕЖЕНИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ГЕМОТРАНСФУЗИИ

В настоящее время в мировой практике отмечается тенденция к резкому ограничению использования гемотрансфузии, и поэтому любое переливание донорских компонентов требует наличия серьезных показаний [7, 12, 13].

В России и за рубежом применяют методы кровосбережения, альтернативные переливанию компонентов донорской крови — нормоволемическую гемодилюцию, управляемую гипотонию, аутозабор крови и аутогемотрансфузию, реинфузию собственных отмытых эритроцитов [14].

Использование медикаментозной управляемой гипотензии в качестве метода кровосбережения во время проведения операций у детей не исключает развития осложнений вследствие снижения перфузионного давления в сосудах головного мозга, сердца, почек.

Аутозабор крови сопровождается резкими колебаниями объема циркулирующей крови с развитием метаболического ответа организма на стресс (активация

адреналовой системы, развитие вазоконстрикции, прямая потеря белка, увеличение катаболизма, повышение потребления кислорода). Кроме того, взятие крови сопровождается болевым и эмоциональным негативным воздействием [15].

В педиатрии широко применяют 2 основных метода — острую нормоволемическую гемодилюцию и реинфузию собственных отмытых эритроцитов. Использование гемодилюции, когда расчетное количество донорской крови заменяется препаратами гидроксиптилкрахмала (рефортаном, волювеном), приводит к развитию острой или подострой анемии, снижению вязкости крови, при этом сохраняется тканевая перфузия. Применение у детей раннего возраста (до 1 года) не рекомендовано, но тем не менее процедура проводится и дает положительный результат в виде уменьшения объема гемотрансфузии, особенно при реконструктивных операциях для коррекции краниосиностозов [16]. Отрицательным моментом является развитие и прогрессирование гипокоагуляции, требующей динамического контроля для профилактики и коррекции нарушений коагуляционного гемостаза [17].

В нейрохирургии детского возраста при прогнозируемой массивной кровопотере (> 50% объема циркулирующей крови) во время операции и для уменьшения числа гемотрансфузий в раннем послеоперационном периоде в качестве способа кровосбережения используют реинфузию собственных эритроцитов, отмытых аппаратом Cell Sever Fresenius (CATS). При применении этого метода происходит потеря факторов свертывания крови, и могут развиваться нарушения в системе гемокоагуляции [17, 18].

Некоторые авторы считают, что объем допустимой кровопотери можно увеличить путем дооперационного повышения содержания эритроцитов, гемоглобина, а также гематокрита за счет медикаментозной стимуляции эритропоэза препаратами на основе эритропоэтина, способствуя, таким образом, уменьшению частоты использования гемотрансфузионной терапии [19, 20].

ЭРИТРОПОЭТИН И ПРОЦЕСС СТИМУЛЯЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА

В 1906 г. французскими учеными P. Carnot и C. De Flandre впервые было высказано предположение о возможном существовании в организме человека гормонального фактора, контролирующего эритропоэз, и названного ими гемопоэтином (эритропоэтином) [21]. В чистом виде гормон был выделен в 1977 г. [22]. F. K. Lin и K. Jacobs с соавт. в 1985 г. клонировали ген эритропоэтина [23], а первые клинические испытания рекомбинантного эритропоэтина были проведены в 1986–1987 гг., и появилась новая возможность эффективно и безопасно регулировать эритропоэз [24, 25].

Эритропоэтин (греч. *erythros* — красный, *poietikos* — образующий) — это гликопротеид, состоящий из 165 аминокислот и карбоангидратной части [26, 27]. Последняя образована одной О- и тремя N-связанными цепочками олигосахаридов, на концах которых находятся сиаловые группы, обеспечивающие биологическую активность всей молекулы. Эритропоэтин имеет молекулярную массу 30,4 кД. Время биологического полураспада молекулы

составляет 6–8 ч. У здоровых людей уровень эритропоэтина в крови варьирует в пределах 0,01–0,03 МЕ/мл [28].

Эритропоэтин — основной гормон кроветворения, который синтезируется почками (до 90%) и печенью. Он регулирует различные звенья эритропоэза: воздействует на стволовые гемопоэтические клетки костного мозга, способствуя их дифференцировке в узнаваемые предшественники, стимулирует созревание эритроидных клеток-предшественников, стимулирует пролиферацию созревающих клеток, тормозит апоптоз, ускоряет синтез гемоглобина в эритроидных клетках и ретикулоцитах, участвует в формировании гемоглобина, цитоскелета эритроцитов, увеличивает кровоток в эритропоэтической ткани костного мозга и выход в кровь ретикулоцитов [29].

Главным фактором, регулирующим продукцию эритропоэтина, является гипоксия, которая приводит к снижению оксигенации в перитубулярных клетках почек, вырабатывающих гемосодержащий белок (цитохром), связывающий молекулу кислорода. При дефиците оксигенации цитохром активизирует выработку HIF-1 (индуцируемый гипоксией фактор), который является регулятором синтеза эритропоэтина и вызывает активизацию его продукции.

В условиях гипоксии в почечных канальцах активируются чувствительные к гипоксии ферменты, а именно фосфолипазы A_2 , что приводит к возрастанию уровня арахидонатов, которые при участии циклооксигеназы превращаются в эндопероксиды в клетках-предшественниках. Кроме того, фосфолипаза A_2 ответственна за продукцию простагландинов (E_1 и E_2) в клубочковых клетках почек, активирующих в свою очередь аденилатциклазу и вызывающих повышение концентрации цАМФ в перитубулярных клетках почек, синтезирующих эритропоэтин. Важную роль в этих биохимических реакциях играют ионы кальция, которые стимулируют активность фосфолипазы A_2 и образование простагландина. Эритропоэтин имеет прямое влияние на метаболизм арахидоновой кислоты, осуществляемый в нормальных эритроидных клетках-предшественниках, стимулируя поглощение ионов кальция на более дифференцированных стадиях, вызывая при этом значительное увеличение концентрации свободного кальция. Таким образом, взаимодействие

эритропоэтина с мембраной клетки — кальцийзависимый процесс [30] (рис.).

В условиях гипоксии количество циркулирующего в крови эритропоэтина возрастает примерно в 1000 раз и достигает 5–30 Ед/мл [27, 28]. Происходит это при участии HIF-1 α [31]. Следует отметить, что большинство клеток претерпевают эритроидную дифференцировку при концентрации эритропоэтина 0,06 нМ, при которой с мембраной одной клетки может связаться в среднем до 8 его молекул [32].

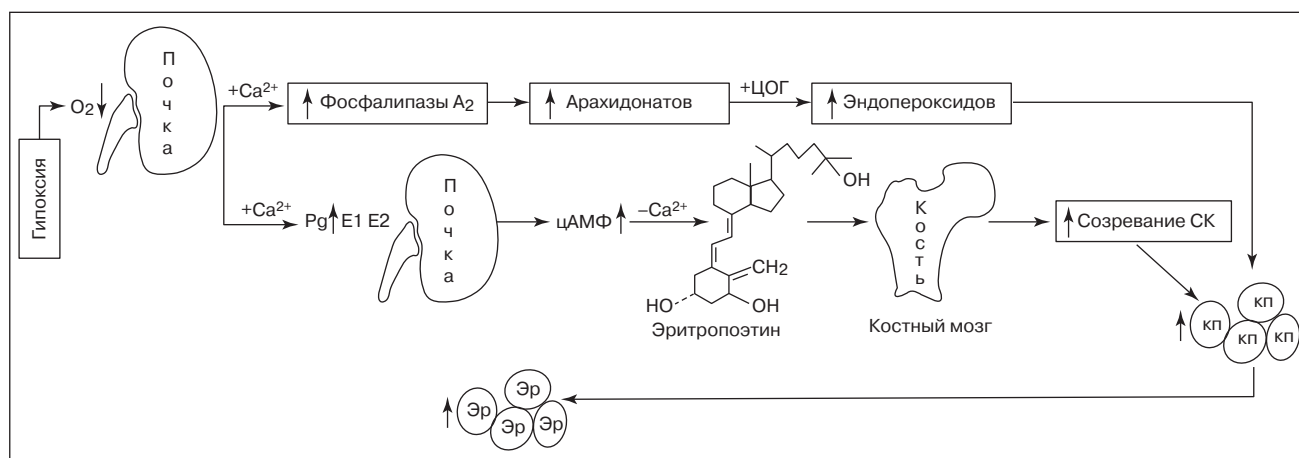
Считается, что рецепторы к эритропоэтину относятся к семейству цитокиновых рецепторов. Связывание эритропоэтина с его рецептором приводит к запуску различных внутриклеточных путей, обеспечивающих функцию клеток эритроидного ряда [33]. Рецепторы обнаружены не только на клетках гемопоэтических линий, но также и в других тканях, например в эпи-, пери- и миокарде, мезангиальных клетках, в фибробластах мышечной ткани и нейронах [22, 32]. Данные о широком распространении рецепторов эритропоэтина в тканях позволяют обоснованно предполагать, что недостаток в системе рецепторы–эритропоэтин может приводить к различным клиническим проявлениям [34].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЭРИТРОПОЭТИНА В ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ КАК СПОСОБ КРОВΟΣБЕРЕЖЕНИЯ

В хирургической практике эритропоэтин применяют в основном как компонент комплексной терапии перед проведением аутозабора крови [35–37]. Его применение позволяет избежать переливания крови и снижает риск инфицирования больных [38]. Проведено множество зарубежных (США, Швейцария, Австралия, Италия) ретроспективных исследований, посвященных изучению эффективности (например, снижению частоты гемотрансфузий во время операции) и безопасности предоперационного применения препаратов эритропоэтина у детей разных возрастов (от 1 мес до 12 лет), которым планировалось выполнение хирургической коррекции НККС.

В ряде исследований перед планируемыми операциями было предложено применять препараты эритропоэтина в дозе 300–600 Ед/кг массы тела 1–3 раза/нед в течение 2–3 нед совместно с препаратами железа

Рис. Процесс стимуляции эритропоэза



в дозе 2–10 мг/кг массы тела 2–3 раза/сут в течение всего указанного периода времени [35–38]. Лечение сопровождалось еженедельным контролем клинического анализа крови, включая динамический контроль гематокрита. В качестве методов кровосбережения использовали стандартные процедуры: острую нормоволемическую гемодилюцию ($Ht = 25\%$), контролируемую умеренную артериальную гипотонию и заготовку аутокрови. Эти методы были применены по отдельности или в комбинации в зависимости от конкретных показаний и противопоказаний для каждого из них. Для сохранения стабильной интраоперационной гемодинамики осуществляли инвазивный мониторинг. Дети, участвовавшие в исследованиях, были разделены на 2 группы. У всех детей применяли стандартные методы кровосбережения, у детей группы вмешательства проводили предоперационную подготовку препаратами эритропоэтина с препаратами железа. Никаких неблагоприятных эффектов и хирургических осложнений среди детей группы вмешательства в результате отмечено не было.

J. A. Ferron и J. Weinthal в ходе исследования, выполненного на базе нескольких ведущих клиник США, отметили, что при проведении операции с НеКС гемотрансфузия была необходима 93% детей контрольной группы и 57% пациентов, получавших эритропоэтин и препарат железа. Кроме этого, у последних было зафиксировано увеличение средней концентрации гемоглобина (с 121 до 131 г/л), тогда как в контрольной группе изменения содержания гемоглобина не наблюдали [39].

Работа M. A. Helfaer и соавт., проведенная на кафедре анестезиологии медицинского университета Джона Хопкинса (Балтимор, Мэриленд, США), показала, что в группе детей, получавших эритропоэтин, гематокрит повысился с 34 до 43% в течение 3 нед терапии, в контрольной группе этот показатель остался неизменным (34%). Кроме того, в ходе хирургической коррекции НеКС гемотрансфузия была проведена у 64% детей в группе с эритропоэтином/препаратом железа и у всех детей в контрольной группе. Авторы этого исследования предположили, что уменьшение частоты гемотрансфузий связано с более высоким гематокритом и, следовательно, с более высокой вязкостью крови [40].

В исследовании J. G. Meara и соавт., выполненном на базе детской больницы (Мельбурн, Австралия), было установлено, что гемотрансфузия у детей, перенесших эндоскопическую коррекцию НеКС, потребовалась 50% пациентов, получавших эритропоэтин и препарат железа, и всем детям контрольной группы [41].

L. Meneghini и соавт. провели исследование на базе института гематологии, иммунологии и детской нейрохирургии (Падуа, Италия), в результате которого было показано, что оперативное лечение НеКС потребовало проведения гемотрансфузии у 50% детей, получавших эритропоэтин и препарат железа, и у 70% детей контрольной группы [42].

В исследовании R. G. Rohling и соавт., которое проходило на базе отделения челюстно-лицевой хирургии (Университетская клиника Цюриха, Швейцария), детям, получавшим эритропоэтин и препарат железа на фоне кровесберегающих методов, в ходе операций гемотранс-

фузия потребовалась в 13% случаев; в контрольной группе гемотрансфузия была проведена у всех детей [43].

В 2014 г. R. A. Vega и соавт. на базе детской больницы (Ричмонд, США) разработали протокол для уменьшения числа гемотрансфузий у детей, перенесших хирургическое лечение НеКС. Протокол включал 3 основных компонента:

- предоперационное использование эритропоэтина и препарата железа;
- использование аппарата Cell Sever во время операции;
- принятие более низкой концентрации гемоглобина (< 70 г/л) в качестве показателя для гемотрансфузии.

В результате реализации протокола у пациентов в предоперационном периоде было отмечено повышение концентрации гемоглобина. Сравнение результатов оперативного лечения до и после внедрения в практику протокола показало, что в 2012 г. по сравнению с 2008 г. гемотрансфузия проводилась у значительно меньшего числа пациентов (у 56% в 2012 против 96% в 2008 г.). Происходило это на фоне снижения хирургической кровопотери (212 мл в 2008 против 114,5 мл в 2012 г.) и продолжительности операции (4 против 2,8 ч, соответственно). Среднее время пребывания в стационаре уменьшилось (3,4 и 2,6 сут, соответственно) [44].

В ряде других исследований авторы пришли к аналогичным выводам, сводящимся к тому, что предоперационное применение эритропоэтина с препаратами железа в сочетании с нормоволемической гемодилюцией у детей, перенесших хирургическую коррекцию НеКС, повышает концентрацию гемоглобина и тем самым снижает потребность в гемотрансфузиях вдвое [39–41]. Наряду с этим также отмечено снижение продолжительности пребывания пациента в стационаре, хотя это и не являлось основной целью исследований [42–44].

В России изучение эффективности человеческого рекомбинантного эритропоэтина как метода кровосбережения проведено в исследовании В. В. Громовой и соавт. в 2010 г. на базе НИИ им. Н. Н. Бурденко. Эритропоэтин отечественного производства использовали у нейрохирургических больных с сопутствующей предоперационной анемией различного генеза, у которых прогнозировалось, что оперативное вмешательство может сопровождаться массивной кровопотерей. Для стимуляции эритропоэза и коррекции анемического синдрома в течение 14 сут до нейрохирургического вмешательства парентерально вводили эритропоэтин в дозе 40 000 МЕ (через день) в комплексе с препаратами железа и витаминами. В результате было показано, что терапия эритропоэтином повышает предоперационный уровень гемоглобина и гематокрит, что позволяет во время операции использовать другие способы кровосбережения (нормоволемическую гемодилюцию, аппаратную реинфузию отмытых эритроцитов), а также снизить объем используемых донорских препаратов крови [45].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА У ДЕТЕЙ

A. Killian в 2002 г., проанализировав научные данные по применению препаратов эритропоэтина у взрослых

с целью коррекции анемического синдрома, возникающего при хронической почечной недостаточности, упомянул о возникновении таких нежелательных явлений, как артериальная гипертензия (у 24% больных), головная боль (16%), боль в суставах (11%), тошнота (11%), отек (9%), усталость (9%) и диарея (9%). Профиль нежелательных эффектов у детей был похож на таковой у взрослых. Дополнительно отмечались единичные случаи возникновения боли в животе, лихорадки, инфекции верхних дыхательных путей, кашля, фарингита, запора [46].

Группой ученых в 2012 г. было опубликовано ретроспективное исследование, целью которого стало изучение безопасного предоперационного применения эритропоэтина, используемого при хирургической коррекции краниосиностозов. В ходе этого исследования установили, что применение эритропоэтина у детей, перенесших хирургическую коррекцию свода черепа с 2000 по 2008 г., не вызвало никаких осложнений. В работе проанализированы данные 369 детей (средний возраст $0,86 \pm 1,1$ года). Из всей группы участников исследования только у 31 (8,4%) зарегистрированы 1 или более послеоперационных хирургических осложнений, не связанных с действием эритропоэтина. Критериями включения были постгемотранфузионные реакции, пневмонии, инфекционные осложнения, тромбоз глубоких вен, инсульт, эмболия легочной артерии, тромбоз сагиттального синуса, аплазия красного костного мозга и инфаркт миокарда. Авторы оценили риск развития послеоперационных тромботических осложнений у детей менее чем 1%. Эти данные позволяют предположить, что предоперационное применение эритропоэтина у детей, перенесших хирургическую коррекцию краниосиностозов, не приводит к каким-либо существенным негативным реакциям и не увеличивает риск тромбообразования [47].

J. R. Brandt и соавт. в 1999 г. провели исследование на базе детской больницы г. Нью-Мексико (США) по безопасному и эффективному применению эритропоэтина у больных с хронической почечной недостаточностью.

В исследовании приняли участие 44 пациента в возрасте от 4 мес до 21 года. В 30% случаев было зарегистрировано возникновение артериальной гипертензии и дефицита железа. В результате авторы высказали утверждение о безопасном и эффективном применении эритропоэтина у детей [48].

В отечественных источниках, особенно в последнее время, неоднократно упоминается о безопасном применении эритропоэтина у детей [49, 50]. Так, в 2009 г. было опубликовано исследование Ю. В. Пилипенко, посвященное использованию рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. В исследование был включен 61 ребенок, получавший эритропоэтин. В результате показано, что использование препарата не вызывало побочных реакций и осложнений и ни в одном случае не сопровождалось развитием местных и аллергических реакций [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предоперационное применение препаратов эритропоэтина с препаратами железа в сочетании с интраоперационной нормоволемической гемодилюцией является эффективным и безопасным способом кровосбережения. Предоперационное введение эритропоэтина вместе с препаратом железа способствует уменьшению частоты использования препаратов донорской крови во время проведения эндоскопически ассистированной хирургической коррекции НКС у детей. Кроме того, в ряде исследований подтверждена безопасность применения препаратов эритропоэтина у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельченко ВА, Притыко АГ, Мамедов ЭВ. Выбор метода устранения орбитального гипертелоризма в зависимости от степени его проявления. Актуальные вопросы детской черепно-лицевой хирургии и нейропатологии. Сб. научных материалов IV Международного симпозиума. М. 2002. С. 33–34.
2. Лопатин АВ, Ясонов СА. Общие вопросы ранней диагностики краниосиностозов. В кн.: Общие вопросы ранней диагностики краниосиностозов. Методические рекомендации для врачей. М.: ПроМедиа. 2005. Ч. 1. С. 50.
3. Alderman BW, Fernbach SK, Greene C, Mangione EJ, Ferguson SW. Diagnostic practice and the estimated prevalence of craniosynostosis in Colorado. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:159–164.
4. Суфианов АА, Якимов ЮА, Гаилов СС-Х, Суфианов РА. Первый опыт эндоскопического лечения несиндромальных форм краниосиностозов у детей. *Нейрохирургия.* 2013;3:53–57. URL: <http://therjrn.com/ru-ru/Files/Pdf/2013/3/53.pdf> (дата обращения к источнику: 18.03.2014).
5. Суфианова ГЗ, Суфианов АА, Иванова НЕ, Гаилов СС-Х. Выполнение эндоскопической краниозотомии у детей с несинд-

- ромальными краниосиностозами. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2014;6:21–26. URL: <http://rus.vair-journal.com/vy-polnenie-e-ndoskopicheskoy-kranioe-ktomii-u-detej-s-nesindromal-ny-mi-kraniosinostozami/> (дата обращения к источнику: 18.03.2014).
6. Саввина ИА. Система анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций и диагностических процедур у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб. 2000. 39 с.
7. Herman JH, Manno SC. Pediatric transfusion therapy. *Bethesda: AABB Press.* 2002. P. 13.
8. Виньон Д. Риск, связанный с переливанием крови. Альтернативы переливанию крови в хирургии. *Анестезиология и реаниматология.* 1999;27–44. URL: <https://religiophobia.appspot.com/jw/apkvhms.html> (дата обращения к источнику: 28.02.2014).
9. Жибурт ЕБ. Учебник трансфузиологии. М. 2002. 733 с.
10. Жибурт ЕБ. Внедрение правил назначения компонентов крови в практическую практику. *Трансфузиология.* 2007;8:47. URL: <http://www.transfusion.ru/tematic/transf/2007-3.html> (дата обращения к источнику: 05.02.2013).

11. Таричко ЮВ. Проблемы развития и внедрения методов бескровной хирургии в мировой практике. В сб.: Бескровная хирургия. М. 2003. С. 3–5. URL: <http://hepatoassociation.ru/ASH/Volumes/Pdf91/ZhchaoChug91.pdf> (дата обращения к источнику: 03.12.2014).
12. Бутров АВ. Стандарт восполнения операционной кровопотери. Курс инфузионно-трансфузионной терапии. Сб. материалов научно-практической конференции. М. 2006. С. 9–15.
13. Шандер А. Бескровные методы лечения. Альтернативы переливанию крови. Проблемы бескровной хирургии. Сб. научных докладов. М. 2001. С. 30–44.
14. Зыятдинов КШ, Белоухов ВМ, Ахметшина АН, Шигапов БГ, Гарипов РЗ. Коррекция кровопотери в хирургии. *Практическая медицина*. 2012;8:26. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/korreksiya-krovopoteri-v-hirurgii> (дата обращения к источнику: 05.02.2015).
15. Лебедева МН, Овчаренко АИ, Шайдурова НВ, Семенчева ТВ. Патент № 2328315 РФ. Способ предоперационной заготовки аутокрови. Заявка от 02.10.06. Опубл. 10.07.08. Бюл. № 23. 3 с. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/232/2328315.html> (дата обращения к источнику: 05.02.2015).
16. Velardi F, Di Chirico A, Di Rocco C, Fundaro C, Serafini R, Piastra M, Viola L, Pietrini D, Pusappa A, Stoppa F. No allogeneic blood transfusion protocol for the surgical correction of craniosynostosis. *Childs Nerv Syst*. 1998;14:722–739.
17. Леменева НВ. Терапия и профилактика массивной операционной кровопотери при нейрохирургических операциях у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2008. 22 с. URL: <http://www.dissercat.com/content/terapiya-i-profilaktika-massivnoi-krovopoteri-pri-neirokhirurgicheskikh-vmeshatelstvakh-u-de> (дата обращения к источнику: 05.03.2015).
18. Лубнин АЮ, Громова ВВ. Применение аппаратной реинфузии эритроцитарной массы в комплексе трансфузионной терапии массивной кровопотери при нейрохирургических вмешательствах. *Вестник службы крови России*. 2001;2:42–43.
19. Петрова МВ. Современные принципы бескровной хирургии при плановых операциях в онкологии. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи*. 2010;10:1–18. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/petrova_v10.htm (дата обращения к источнику: 05.03.2015).
20. Savarese D, Waitkus H, Stewart FM, Gallery M. Bloodless medicine and surgery. *J Intensive Care Med*. 1999;12:10.
21. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion a meta-analysis. The international study of perioperative transfusion. *Anesth Analg*. 1998; 86:9–15.
22. Wu H, Lee SH, Gao J, Liu X, Iruela-Arispe ML. Inactivation of erythropoietin leads to defects in cardiac morphogenesis. *Development*. 1999;126:3597–3605.
23. Lin FK, Suggs S, Lin CH. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;92:7850–7884.
24. Eschbach JW, Egrie JG, Downing MR et al. Correction of anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *New Eng J Med*. 1987;316:73–78.
25. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effects of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*. 1986;2:1175–1178.
26. Ермоленко ВМ, Николаев АЮ. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике. *Терапевтический архив*. 1990;11:141–145.
27. Spivak JL. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. *J Perinat Med*. 1995;23:13–17.
28. Bauer C. Erythropoietin from gene structure to therapeutic applications. *J Perinat Med*. 1995;23:77–81.
29. Lombardero M, Kovacs K, Bernd W. Erythropoietin: a hormone with multiple functions. *New Eng J Med*. 2011;6:13.
30. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Эритропоэтин в клинической практике: прошлое, настоящее и будущее (обзор литературы). *Клиническая медицина*. 2007;4:43. URL: <http://www.medlit.ru/j/km/klm070930.htm> (дата обращения к источнику: 05.03.2014).
31. Fantacci M, Bianciardi P, Caretti A. Carbamylated erythropoietin ameliorates the metabolic stress induced in vivo by severe chronic hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:17531–17536.
32. Krantz SB, Goldwasser E. Specific binding of erythropoietin to spleen cells infected with anemia strain of Friend virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81:7574–7578.
33. Budarf M, Huebner K, Emanuel B et al. Assignment of the erythropoietin receptor (EPOR) gene to mouse chromosome 9 and human chromosome 19. *Genomics*. 1990;8:575–578.
34. Buemi M, Nostro L, Romeo A. From the oxygen to the organ protection: erythropoietin as protagonist in internal medicine. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2006;4:299–311.
35. Бурибаев РР. Периперационная аутодотация с применением препаратов эритропоэтина и железа в сердечно-сосудистой хирургии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2011. 12 с.
36. Кораблева НП. Возмещение операционной кровопотери в плановой хирургии с использованием кровесберегающих технологий. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб. 2008. 29 с. URL: <http://www.dissercat.com/content/vozmeshchenie-operatsionnoi-krovopoteri-v-planovoi-khirurgii-s-ispolzovaniem-krovesberegayus> (дата обращения к источнику: 05.03.2015).
37. Саморуков ВЮ. Использование эритропоэтина у больных с тяжелой сочетанной травмой и кровопотерей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2012. 24 с. URL: <http://medical-diss.com/medicina/ispolzovanie-eritropoetina-u-bolnyh-s-tyazhelyo-sochetannoy-travmoy-i-ostroy-krovopoterey> (дата обращения к источнику: 05.03.2015).
38. Oster HS, Hoffman M, Prutchi-Sagiv S et al. Erythropoietin in clinical practice: current use, effect on survival, and future directions. *Isr Med Assoc J*. 2006;8:703–706.
39. Ferron JA, Weinthal J. Use of recombinant erythropoietin in the reduction of the rates of blood transfusion in craniostomies repair in infants and children. *Pediatrics*. 2009;3:12.
40. Helfaer MA, Carson BS, James CS, Gates J, Della-Lana D, Vander Kolk C. Increased hematocrit and decreased transfusion requirements in children given erythropoietin before surgery. *J Neurosurg*. 1998;88:704.
41. Meara JG, Smith EM, Harshbarger RJ, Farlo JN, Matar MM, Levy ML. Blood conservation techniques in craniofacial surgery. *Ann Plast Surg*. 2005;54:525–529.
42. Meneghini L, Zadra N, Aneloni V, Metrangola S, Faggini R, Giusti F. Erythropoietin therapy and acute preoperative normovolaemic haemodilution in infants undergoing craniostomies surgery. *Paediatr Anaesth*. 2003;13(5):392–396.
43. Rohling RG, Haers PE, Zimmerman AP. Multimodal strategy for reducing homologous transfusions in craniomaxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1999;28:137–142.
44. Vega RA, Lyon C, Kierce JF, Tye GW, Ritter AM, Rhodes JL. Minimizing transfusion requirements for children undergoing craniostomies repair: the CHOR protocol. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;1:6.
45. Громова ВВ, Имаев АА, Лубнин АЮ. Применение препаратов человеческого рекомбинантного эритропоэтина как метод кровосбережения в нейрохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2010;4:19–23. URL: <http://www.medlit.ru/journal/207> (дата обращения к источнику: 05.03.2015).
46. Killian A. Children using recombinant human erythropoietin. *Pediatr Pharm*. 2002;8:11.
47. Naran S, Cladis F, Fearon J, Bradley J, Michelotti B, Cooper G, Cray J et al. The safety of preoperative erythropoietin in surgical reconstruction of the cranial vault: 8 year retrospective review and analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(2):305–310.
48. Brandt RJ, Avner DE, Hickman OR, Watkins SL. The safety and efficacy of erythropoietin in children with chronic renal failure. *Nephrology*. 1999;13(2):143–147.
49. Батман ЮА, Головкин ОК, Стрюковская ЕА, Егорова УА, Павлюченко ВВ. Опыт применения рекомбинантного эритропоэтина «Эпобокрин» с целью профилактики и лечения ранней анемии недоношенных. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2011; 154.
50. Пилипенко ЮН. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009. 19 с.

И.Н. Захарова¹, И.С. Тарасова², В.М. Чернов², Е.Б. Мачнева¹, Т.М. Васильева³¹ Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Российская Федерация² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация³ Детская городская поликлиника № 133, Москва, Российская Федерация

Ретикулоцитарные индексы в диагностике и контроле эффективности лечения железодефицитных состояний у детей

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии РМАПО, главный педиатр ЦФО РФ

Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: +7 (495) 496-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 13.12.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Распространенность железодефицитных состояний (ЖДС) среди детей высока, что диктует необходимость поиска чувствительных, точных и простых методов их определения на ранних стадиях развития заболеваний. Особенно необходимы новые методы лабораторной диагностики для проведения скрининга. В статье анализируются новые методы лабораторной диагностики ЖДС — гематологические и биохимические. Обсуждается значение в диагностике ЖДС и контроле эффективности их лечения нового параметра — среднего содержания гемоглобина в ретикулоците (Reticulocyte Hemoglobin Content, CHr). Приводятся сведения о чувствительности и специфичности CHr в сравнении с другими гематологическими показателями, наиболее часто применяемыми для диагностики ЖДС.

Ключевые слова: дети, дефицит железа, гематологические показатели, среднее содержание гемоглобина в ретикулоците, препараты железа.

(Для цитирования: Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М., Мачнева Е.Б., Васильева Т.М. Ретикулоцитарные индексы в диагностике и контроле эффективности лечения железодефицитных состояний у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (6): 692–696. doi: 10.15690/pf.v12i6.1494)

ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ

В отечественной и зарубежной литературе имеются различия в терминологии, применяемой для обозначения состояний, связанных с дефицитом железа (ДЖ). В нашей литературе чаще употребляют термин «железодефицитные состояния» (ЖДС), которые включают латентный дефицит железа (ЛДЖ) и железодефи-

цитную анемию (ЖДА). За рубежом применяют термин «дефицит железа» (iron deficiency), который подразделяют на ДЖ без анемии (отечественный аналог ЛДЖ) и ДЖ с анемией (отечественный аналог ЖДА). ЛДЖ не является болезнью, рассматривается большинством авторов как функциональное расстройство, в связи с этим ему чаще присваивают рубрику E61.1 в соот-

I.N. Zakharova¹, I.S. Tarasova², V.M. Chernov², E.B. Machneva¹, T.M. Vasilyeva³¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation² Dmitriy Rogachev Federal Research and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation³ City Pediatric Hospital No. 133, Moscow, Russian Federation

Reticulocyte Indices in Diagnosis and Control of Effectiveness of Treatment of Iron Deficiency Conditions in Children

High prevalence of iron-deficiency conditions (IDC) in children dictates the need in searching for sensitive, accurate and simple methods of identifying such diseases on early stages of development. New methods of laboratory screening diagnosis are especially needed. The article presents an analysis of new methods of IDC laboratory diagnosis — hematological and biochemical. It presents a discussion of role of a new parameter — mean reticulocyte hemoglobin content (CHr) — for IDC diagnosis and treatment effectiveness control. The article presents data on CHr sensitivity and specificity as compared with the other hematological parameters frequently used for IDC diagnosis.

Key words: children, iron deficiency, hematological parameters, mean reticulocyte hemoglobin content, iron preparations.

(For citation: Zakharova I. N., Tarasova I. S., Chernov V. M., Machneva E. B., Vasilyeva T. M. Reticulocyte Indices in Diagnosis and Control of Effectiveness of Treatment of Iron Deficiency Conditions in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 692–696. doi: 10.15690/pf.v12i6.1494)

ветствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) [1]. Исходом ЛДЖ может быть возврат к норме или дальнейшее прогрессирование ДЖ с развитием ЖДА. В отличие от ЛДЖ, ЖДА является самостоятельной нозологической формой и имеет рубрику D50 в МКБ-10 [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

ЖДС — наиболее распространенная патология у детей, имеющая негативные последствия для состояния здоровья. Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывают 600 млн детей дошкольного и школьного возраста с диагнозом «Анемия», и предположительно не менее половины этих анемий — железодефицитные [2]. Эксперты установили, что если частота ЖДА в популяции составляет 5%, то ДЖ присутствует примерно у 15% населения; при частоте ЖДА 20% ДЖ имеется у 50% населения, а при наличии ЖДА у 40% населения практически вся популяция страдает ДЖ [3].

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Выявление и лечение пациентов с ЖДС на ранних стадиях может предотвратить развитие нежелательных последствий [3, 4]. В связи с этим в настоящее время сохраняется актуальным поиск методов своевременной и эффективной диагностики ЖДС у детей, а также их адекватного лечения и контроля его эффективности.

Основной клинический признак как ЛДЖ, так и ЖДА — это сидеропенический синдром, который включает дистрофические изменения кожи и ее придатков, атрофию слизистых оболочек, извращение вкуса и обоняния, мышечную боль и мышечную гипотонию, энурез. ЖДА отличается от ЛДЖ дополнительным наличием анемического синдрома: бледность кожи и слизистых оболочек, снижение аппетита, физическая и умственная утомляемость, снижение работоспособности, головокружение, шум в ушах, приглушенность тонов сердца, систолический шум при его аускультации.

В исследованиях отечественных ученых показано, что диагностировать ЖДС у детей с помощью одних только клинических признаков заболевания не представляется возможным, поскольку подавляющее большинство симптомов как анемии, так и сидеропении отличаются крайне низкой чувствительностью (sensitivity, Se) [4]. Поэтому в клинической практике для диагностики ЖДС применяют лабораторные методы, которые постоянно совершенствуются благодаря появлению новых приборов и методов. Особого внимания заслуживают методы, позволяющие не только диагностировать ЖДС, но и осуществлять контроль эффективности лечения препаратами железа.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Диагноз ЖДА основывается, прежде всего, на выявлении микроцитарной (анизоцитоз, микроцитоз), гипо-

хромной (цветовой показатель, ЦП, $\leq 0,85$), нормо- или гипорегенераторной (число ретикулоцитов 1–2%) анемии по данным клинического анализа крови.

Клинический анализ крови — это наиболее часто используемый скрининговый лабораторный метод диагностики ЖДС у детей. Широкое использование в клинической лабораторной диагностике автоматических гематологических анализаторов привело к появлению новых возможностей в диагностике ЖДС. Ими стали определение эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов. Наиболее часто, особенно в амбулаторной практике, для диагностики ЖДС применяют следующие гематологические показатели:

- концентрацию гемоглобина;
- гематокрит;
- цветовой показатель;
- число эритроцитов (RBC);
- эритроцитарные индексы — средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW).

Оказалось, что гематологические показатели имеют определенные недостатки. Прежде всего, эритроцитарные индексы характеризуют зрелые эритроциты, поэтому ЖДС должно существовать достаточно длительное время, чтобы привести к их изменению, т. к. длительность жизни эритроцитов в периферической крови составляет около 120 сут. Изменение содержания гемоглобина и показателя гематокрита также происходит уже при глубоком ДЖ, на стадии развития ЖДА.

ЖДС подтверждают с помощью биохимических показателей:

- снижения концентрации сывороточного железа (СЖ) $< 12,5$ мкмоль/л;
- повышения общей железосвязывающей способности сыворотки > 69 мкмоль/л;
- снижения концентрации сывороточного ферритина (СФ) < 30 мкг/л.

Биохимические показатели могут быть использованы в качестве диагностических (подтверждающих), но не скрининговых тестов для определения ЖДС, поскольку они обладают недостаточно высокой чувствительностью [4]. Кроме того, диагностическая значимость большинства биохимических показателей (прежде всего это касается СФ) значительно снижается при воспалительных заболеваниях; биохимические показатели подвержены суточным колебаниям (СЖ), зависят от приема пищи, требуют взятия венозной крови [4, 5]. Не менее значимыми недостатками биохимических тестов являются сложность их выполнения и относительно высокая стоимость [5].

В последние годы предложено несколько новых биохимических показателей для диагностики ДЖ. В частности, обсуждается возможность использования концентрации растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР), которая возрастает при ЖДС и применяется для определения состояния эритропоэза [6]. Отсутствие изменений концентрации рТФР на фоне инфекции или воспаления является преимуществом по сравнению с определением

концентрации СФ [6]. Однако данный метод не всегда доступен [4] и по этой причине не подходит для использования в амбулаторной практике.

Относительно новый показатель — уровень цинк-протопорфирина (ЦПП), который является первым биохимическим признаком, отражающим изменения эритроцитов при снижении запасов железа в организме [7]. Благодаря этому ЦПП применяют в качестве скринингового теста для диагностики ЖДС, чему способствуют быстрота и простота выполнения, низкая стоимость и высокая чувствительность (80,6%) метода [8–10]. Однако в нашей стране этот метод пока не нашел широкого применения.

В сложных случаях для проведения дифференциальной диагностики анемий требуется также определение концентрации гепцидина в сыворотке крови. Гепцидин — белок, синтезируемый гепатоцитами, который является основным регулятором гомеостаза железа, ингибирующим его абсорбцию в тонком кишечнике, а также высвобождение из макрофагов и гепатоцитов [6, 11, 12].

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Наряду с ранней диагностикой ЖДС большое значение имеет и контроль эффективности лечения пациентов с ЖДС препаратами железа. Для этого в настоящее время используют ранние (до 1 мес от начала лечения препаратами железа) и поздние (от 1 до 6 мес) критерии.

К ранним критериям эффективности терапии препаратами железа относят [13, 14]:

- повышение среднего содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Reticulocyte Hemoglobin Content, CHr);
- увеличение разницы между CHr и MCH;
- появление фракции незрелых ретикулоцитов (Immature Reticulocyte Fraction, IRF);
- увеличение числа ретикулоцитов по отношению к исходному на 7–10-е сут от начала лечения препаратами железа (ретикулоцитарная реакция);
- повышение концентрации гемоглобина на 10 г/л и гематокрита на 3% к концу 4-й нед лечения.

Ретикулоцитарные индексы являются наиболее ранними критериями ответа на терапию препаратами железа, а их использование для оценки эффективности лечения позволяет не ждать в течение 1 мес повышения концентрации гемоглобина.

К поздним критериям эффективности терапии препаратами железа относят [13, 14]:

- исчезновение клинических симптомов заболевания через 1–3 мес от начала лечения;
- преодоление тканевой сидеропении через 3–6 мес от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), определяемое по нормализации концентрации СФ (> 30 мкг/л).

РЕТИКУЛОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ В ДИАГНОСТИКЕ И КОНТРОЛЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

При ДЖ в костном мозге образуются гипохромные эритроциты, при этом предшественники эритро-

цитов ретикулоциты также являются гипохромными. Современные гематологические анализаторы, помимо общего числа, позволяют оценить качественные характеристики ретикулоцитов, так называемые ретикулоцитарные индексы [15]. Принято считать, что CHr адекватно отражает состояние эритропоэза, поскольку ретикулоциты превращаются в эритроциты в периферической крови за 1,5–2 дня и содержат то количество гемоглобина, которое синтезировалось в них в последние 60 ч [16, 17].

Определение ретикулоцитарных индексов стало возможным благодаря появлению современных гематологических анализаторов и основано на флуоресцентном окрашивании, позволяющем идентифицировать нуклеиновые кислоты в цитоплазме клеток. Регистрация флуоресцентного сигнала различной интенсивности позволяет разделить ретикулоциты на фракции с низкой (к ней относятся зрелые ретикулоциты), средней и высокой флуоресценцией. Индекс зрелости ретикулоцитов, или фракция незрелых ретикулоцитов (IRF), равен сумме клеток со средней и высокой флуоресценцией. Имеются данные об использовании IRF для мониторинга эффективности лечения дефицитных анемий. При этом показано, что повышение IRF предшествует увеличению общего числа ретикулоцитов в диапазоне нескольких дней [16, 18].

Рассчитывать индекс зрелости ретикулоцитов, или IRF, предложили еще в 1989 г. В. Н. Davis и N. C. Bigelow, в зависимости от содержания PHK (как параметр, отражающий эффективность эритропоэза) [19]. IRF применяют для мониторинга костномозговой регенерации после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и интенсивной химиотерапии, мониторинга лечения ЖДС, дефицита витамина B₁₂ или фолиевой кислоты, отслеживания токсического воздействия химиопрепаратов на костный мозг, классификации и выявления патогенеза анемий, детекции апластических кризов [20].

Особого внимания среди ретикулоцитарных индексов заслуживает CHr — показатель, который позволяет судить о текущем обеспечении костного мозга железом, отражает синтез гемоглобина в костномозговых предшественниках эритроцитов и доступность железа для эритропоэза [21]. Впервые в клинической практике CHr стали применять для контроля эффективности терапии парентеральными препаратами железа на ранних этапах — уже на 4-й день терапии [22]. Затем данный показатель начали использовать в нефрологии в качестве индикатора железодефицитного эритропоэза на фоне лечения эритропоэтином больных с анемией, возникшей на фоне почечной недостаточности [23].

Дальнейшие исследования показали, что CHr — это чувствительный метод, позволяющий выявить ДЖ и оценить ответ на лечение препаратами железа на ранних этапах лечения. Так, по результатам исследования С. Ullrich и соавт., CHr обладал высокой чувствительностью и специфичностью (specificity, Sp) в диагностике ДЖ у детей первого года жизни: при оптимальной точке разделения (cut-off point), равной 27,5 пг, чувствительность теста составила 83%, специфичность — 73% [5].

Таблица. Общая точность/эффективность гематологических тестов для диагностики железодефицитных состояний у подростков

Показатель	AUC (95% ДИ)	p	Cut-off point	Se, %	Sp, %	J	E, %
Hb, г/л	0,724 (0,658–0,790)	0,001	125,5	41,3	92,7	34	81,3
Ht, %	0,695 (0,626–0,763)	0,001	39,1	57,3	71,4	28,7	68,2
RBC, $\times 10^{12}/л$	0,583 (0,511–0,656)	0,028	4,53	44	71,8	15,8	65,6
CI	0,725 (0,656–0,794)	0,001	0,86	58,7	74	32,7	70,6
MCV, фл	0,648 (0,573–0,723)	0,001	82	44	83,2	27,2	74,5
MCH, пг	0,729 (0,660–0,797)	0,001	28,6	62,7	71,8	34,5	69,7
MCHC, г/л	0,720 (0,653–0,788)	0,001	339,5	69,3	64,1	33,4	65,3
Ret, %	0,484 (0,431–0,577)	0,671	0,67	41,6	62,7	4,3	57,9
CHr, пг	0,733 (0,659–0,806)	0,001	32,1	61,3	82,1	43,4	77,4

Примечание. Hb — гемоглобин, Ht — гематокрит, RBC — число эритроцитов, CI (color index) — цветной показатель крови, MCV — средний объем эритроцита, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците, Ret — ретикулоциты, CHr — повышение среднего содержания гемоглобина в ретикулоцитах. AUC — значение площади под характеристической кривой, p — уровень значимости, cut-off point — точка разделения, Se — чувствительность, Sp — специфичность, J — Youden-индекс, E — точность.

С. Brugnara и соавт., исследовав 1500 образцов крови пациентов, получавших хронический гемодиализ, показали, что чувствительность CHr в качестве маркера ДЖ в оптимальной точке разделения, равной 27,2 пг, составила 93,3%, специфичность — 83,2% [24]. Снижение CHr свидетельствует о том, что эритропоэз является железодефицитным и служит чувствительным гематологическим индикатором ЛДЖ у детей первого года жизни [5, 24]. Кроме того, в отдельных исследованиях получены данные о возможности использования CHr для дифференциальной диагностики ЖДА и других видов анемии (например, анемии при хронических заболеваниях и их сочетании) [25].

В отличие от биохимических показателей, ретикулоцитарные индексы не подвержены суточным колебаниям, не зависят от приема пищи [5], и для их для определения не требуется взятия дополнительного объема крови, помимо того, что требуется для выполнения клинического анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе [5]. Более того, ретикулоцитарные индексы определяют при помощи автоматического гематологического анализатора попутно с другими параметрами, что не требует дополнительных затрат. Все эти преимущества делают весьма привлекательным использование ретикулоцитарных индексов в качестве скрининговых тестов для выявления ЖДС. К недостаткам ретикулоцитарных индексов следует отнести возможность их определения не всеми гематологическими автоматическими анализаторами, а только приборами последнего поколения. Кроме того, их специфичность ограничена возможным наличием других гематологических заболеваний, сопровождающихся гипохромной анемией, таких как талассемия или сидеробластная анемия [5].

СРАВНЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Нами проведено исследование, в которое были включены 337 подростков в возрасте от 11 до 17 лет

(медиана возраста 15 лет) — учащихся средних и старших классов общеобразовательных школ г. Москвы. Всем включенным в исследование выполняли клинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе, а также определяли биохимические показатели — коэффициент насыщения трансферрина железом. Критерием ДЖ служило значение НТЖ $\leq 16\%$. ЖДА была обнаружена у 5,3% обследованных подростков, ЛДЖ — у 17%.

Проведенное нами исследование показало, что CHr является более точным тестом из всех гематологических показателей, наиболее часто используемых для диагностики ДЖ у подростков. Для данного теста в сравнении со всеми гематологическими показателями, наиболее часто применяемыми для диагностики ДЖ, оказалось самым высоким значение Youden-индекса (J), определяющего совокупную оценку чувствительности и специфичности, а также значение площади под характеристической кривой (area under the curve, AUC; табл.) [26].

Как правило, об эффективности лечения препаратами железа чаще всего судят спустя 1 мес от его начала по нарастанию концентрации гемоглобина и показателю гематокрита [3, 13, 14]. За счет относительно поздней оценки эффективности терапии часто не удается своевременно ее скорректировать и выявить такие ситуации, как ошибочно поставленный диагноз ЖДА, неадекватно подобранная доза препарата железа, проблемы с его всасыванием. Поскольку ретикулоцитарные индексы, в частности CHr, отражают состояние эритропоэза за последние 1–2 сут, их можно использовать для адекватной оценки эффективности терапии препаратами железа уже в первые дни от ее начала. По данным отдельных исследований, при эффективном лечении внутривенными препаратами железа повышение значения этого параметра наблюдается уже в течение первых 48 ч от начала лечения, опережая на несколько дней увеличение числа ретикулоцитов [15]. Коррекция лечения на ранних ее этапах позволяет избежать негативных последствий приема препарата железа при неправильно установленном диагнозе ЖДА, своевременно назначить

дополнительные обследования, а также избежать дополнительных затрат на лечение [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование новых эффективных, более простых и экономически выгодных показателей ЖДС у детей, в частности ретикулоцитарных индексов, позволит не только выявить наличие ДЖ, но и приступить к лечению уже на ранних стадиях, что в конечном итоге предотвратит негативные последствия анемии для здоровья детей. Кроме того, с помощью данных показателей мож-

но судить об эффективности лечения уже в первые дни приема препаратов железа и, при необходимости, своевременно провести коррекцию схемы лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Такеда Фармасьютикалс».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Десятый пересмотр. Женева: ВОЗ. 1995. Т. 1. Ч. I. 698 с.
2. Guideline: Intermittent Iron Supplementation in Preschool and School Age Children. Geneva: World Health Organization. 2011. URL: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/guideline_iron_supplementation_children/en/\(available:27.12.2015\)](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/guideline_iron_supplementation_children/en/(available:27.12.2015)).
3. UNICEF. United Nations University. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization. 2001 (WHO/NHD/01.3). 114 p. URL: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en \(available: 27.12.2015\)](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en (available: 27.12.2015)).
4. Тарасова ИС. Разработка и научное обоснование скрининга железодефицитных состояний у подростков. Автореф. дис ... док. мед. наук. М. 2013. 67 с.
5. Ullrich C, Wu A, Armsby C, Rieber S, Wingerter S, Brugnara C, Shapiro D, Bernstein H. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA*. 2005;294(8):924–930.
6. Павлов АД, Морщакова ЕФ, Румянцев АГ. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 304 с.
7. Labbe RF, Rettmer RL. Zinc protoporphyrin: a product of iron deficient erythropoiesis. *Semin Hematol*. 1989;26(1):40–46.
8. Blumberg WE, Eisinger J, Lamola AA, Zuckerman DM. The hematofluorometer. *Clin Chem*. 1977;23(2Pt.1):270–274.
9. Labbe RF, Vreman HJ, Stevenson DK. Zinc protoporphyrin: a metabolite with a mission. *Clin Chem*. 1999;45(12):2060–2072.
10. Rettmer RL, Carlson TH, Origenes ML, Jack RM, Labbe RF. Zincprotoporphyrin/hemratio for diagnosis of preanemic iron deficiency. *Pediatrics*. 1999;104(3):e37.
11. Маянский НА, Семикина ЕЛ. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009;1(1):18–23.
12. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–1276.
13. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR-3):1–29.
14. Румянцев АГ, Захарова ИН, Чернов ВМ, Тарасова ИС, Заплатников АЛ, Коровина НА, Боровик ТЭ, Звонкова НГ, Мачнева ЕБ, Пудриков КА. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков. Пособие для врачей. Под ред. АГ Румянцева, ИН Захаровой. М.: Континт Принт. 2015. 76 с.
15. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. *Am J Clin Path*. 2008;130(1):104–116.
16. Баранов АА, Семикина ЕЛ, Мельничук ОС, Гордеева ОБ, Намазова-Баранова ЛС, Морозова НА, Кожевникова ОВ, Геворкян АК, Маянский НА. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010;2(4):17–21.
17. Папаян АВ, Жукова ЛЮ. Анемии у детей: руководство для врачей. СПб.: Питер. 2001. 384 с.
18. Torres Gomez A, Casano J, Sanchez J, Madrigal E, Blanco F, Alvarez MA. Utility of reticulocyte maturation parameters in the differential diagnosis of macrocytic anemias. *Clin Lab Haematol*. 2003;25(5):283–288.
19. Davis BH, Bigelow NC. Flow cytometric reticulocyte quantification using thiazole orange provides clinically useful reticulocyte maturity index. *Arch Pathol Lab Med*. 1989;113(6):684–689.
20. Chang CC, Kass L. Clinical significance of immature reticulocyte fraction determined by automated reticulocyte counting. *Am J Clin Pathol*. 1997;108(1):69–73.
21. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol*. 2008;83(4):307–310.
22. Brugnara C, Laufer MR, Friedman AJ, Bridges K, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. *Blood*. 1994;83(10):3100–3101.
23. Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood*. 1997;89:4248–4267.
24. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron deficient states. *Clin Lab Haem*. 2006;28(5):303–308.
25. Барановская ИБ, Онищук СА. Гемоглобин ретикулоцитов в дифференциальной диагностике анемий. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2008;81:129–134.
26. Мачнева ЕБ, Захарова ИН, Тарасова ИС, Чернов ВМ, Лазарева СИ. Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците — точный показатель дефицита железа у подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2015;94(6):33–38.

С.Г. Макарова^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Практические рекомендации по введению прикорма

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела по клиническим исследованиям в педиатрии НЦЗД, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-04-20, e-mail: sm27@yandex.ru

Статья поступила: 10.12.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Несмотря на то, что уже несколько лет существует национальный согласительный документ, где подробно описаны современные подходы к питанию детей первого года жизни, педиатры до настоящего времени дают самые разные рекомендации по срокам введения прикорма. В статье представлен краткий исторический обзор, а также современный взгляд на проблему введения прикорма детям. В прошлом веке в нашей стране так же, как и в большинстве стран Европы, было принято начинать введение прикорма ребенку в возрасте 2 или даже 1,5 мес. В 2002 г. Всемирная организация здравоохранения выступила с инициативой по поддержке грудного вскармливания и предложила не вводить прикорм до 6 мес. В настоящее время на основании исследований и в ходе длительной дискуссии между специалистами по питанию разных стран достигнута, по всей видимости, некая «золотая середина» — оптимальный возраст для начала введения прикорма определен всеми научными сообществами и национальными рекомендациями большинства стран как «от 4 (полных) месяцев до 6 (полных) месяцев» при определенном индивидуальном подходе.

Ключевые слова: грудной возраст, питание, прикорм, пищевая аллергия, гипоаллергенные продукты прикорма.

(Для цитирования: Макарова С.Г. Практические рекомендации по введению прикорма. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (6): 697–704. doi: 10.15690/pf.v12i6.1495)

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительное число публикаций по теме прикорма, а также наличие национального согласительного документа «Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» [1], от педиатров до настоящего времени исходят самые разные рекомендации по срокам введения прикорма, и многие устаревшие к настоящему времени представления прочно «прижились» на популярных сайтах и становятся достоянием широкой общественности. Однако наибольшую озабоченность вызывает то, что ряд устаревших рекомендаций используют в своей практике преподаватели педиатрических кафедр вузов.

Цель настоящей статьи состоит в том, чтобы дать короткий ретроспективный обзор изменения взглядов на введение прикорма, а также охарактеризовать современные практические рекомендации с тем, чтобы еще раз обратить внимание педиатров на эту важную в практическом отношении тему.

НЕМНОГО ИЗ «НОВЕЙШЕЙ» ИСТОРИИ ПРИКОРМОВ

В 2002 г. после нескольких лет дебатов Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила рекомендации, согласно которым младенцы должны находиться исключительно на грудном вскармливании в пер-

S.G. Makarova^{1, 2}¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Practical Recommendations on Supplemental Feeding Introduction

Despite the availability of a national consensus document describing in detail modern approaches to feeding infants, pediatricians keep on giving most diverse recommendations on the time of supplemental feeding introduction. The article presents a brief historical review, as well the modern view on the issue of introduction of supplemental feeding to children. In the previous century, it was common both in Russia and most European countries to introduce supplemental feeding to children at the age of 2 or even 1.5 months. In 2002, the World Health Organization put forward an initiative in support of breastfeeding and recommended not to introduce supplemental feeding before the age of 6 months. A certain “golden mean” has apparently been achieved on the basis of results of studies and a long-term discussion among the specialists in feeding from different countries — all scientific communities and national recommendations of most countries define the optimal age for supplemental feeding introduction as “from 4 (completed) months to 6 (completed) months” with certain individual approach.

Key words: infancy, nutrition, supplemental feeding, food allergy, hypoallergenic supplemental feeding formulas.

(For citation: Makarova S.G. Practical Recommendations on Supplemental Feeding Introduction. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 697–704. doi: 10.15690/pf.v12i6.1495)

вые 6 мес жизни, «чтобы достичь оптимального роста, развития, и здоровья» [2]. Эта позиция была поддержана многими европейскими странами.

Следует отметить, что такие строгие рекомендации ВОЗ в отношении сроков введения прикорма во многом были основаны на результатах исследований, проведенных в развивающихся странах, с учетом приоритета поддержки грудного вскармливания и продиктованы следующими соображениями [3]:

- «грудное молоко может быть вытеснено пищей для прикорма, и это приведет к уменьшению выработки грудного молока, а, значит, и к риску недостаточного потребления ребенком энергии и пищевых веществ;
- грудные дети подвергаются воздействию болезнетворных микробов, присутствующих в продуктах питания и жидкостях, которые могут быть заражены, и тем самым увеличивают риск диспептических заболеваний и, следовательно, недостаточности питания;
- угроза диспептических заболеваний и пищевых аллергий увеличивается вследствие незрелости кишечника, и из-за этого возрастает риск недостаточности питания;
- к матерям быстрее возвращается фертильность, т.к. снижение сосания груди уменьшает период, в течение которого подавляется овуляция».

Как видно из перечисленного, все эти аргументы наиболее актуальны для стран с низким уровнем жизни и плохими санитарно-гигиеническими условиями, где введение младенцу иной пищи, помимо грудного молока, связано в первую очередь с риском инфицирования.

В 2005 г. Американская академия педиатрии также высказала мнение, что «исключительно грудное вскармливание достаточно для поддержки оптимального роста и развития в течение приблизительно первых 6 мес жизни» [4].

Все эти рекомендации, сопровождаемые активной пропагандой грудного вскармливания и целым комплексом мер по его поддержке, осуществленных ВОЗ, позволили значительно увеличить частоту естественного вскармливания детей первого года жизни. Так, в США в период между 2003 и 2006 г. частота исключительно грудного вскармливания детей в возрасте 3 и 6 мес выросла с 29,6 до 33,6% и с 10,3 до 14,1%, соответственно [5]. В Европе также были улучшены показатели исключительно грудного вскармливания в промежутке между 2002 и 2007 г. [6]. В Соединенном Королевстве сравнение национальных данных, собранных в 2000 и 2005 гг., показало, что с изменением политики в отношении грудного вскармливания и прикорма произошел сдвиг в сторону более позднего введения прикорма [7]. Так, доля детей, прикорм которым был введен в возрасте 4 мес, упала с 85 (примерно 1/3 из этих детей получали прикорм до 17 нед) до 51%, а доля детей, получающих прикорм ранее 3 мес, уменьшилась более чем вдвое — с 23 до 10% [7].

Рекомендация экспертов ВОЗ для Европейского региона в настоящее время не является столь категоричной и состоит в том, что на первом году жизни «оптимальным является исключительно грудное вскармливание, начиная с рождения до примерно 6 мес и не менее, чем в течение первых 4 мес жизни» [3]. Согласно тем же рекомендациям, «...некоторым детям может понадобиться прикорм раньше 6 мес, но вводить его до 4 мес не следует. На необходимость введения прикорма до 6 мес может указывать то, что ребенок выглядит голодным после неограниченного кормления грудью», а также недостаточная прибавка массы тела в отсут-

ствии какой-либо болезни, что должно определяться на основании 2–3 оценок подряд и с использованием рекомендованных таблиц оценки массо-ростовых показателей [3].

В согласительных документах Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) всегда подчеркивалось, что не существует достаточных оснований для того, чтобы не рекомендовать введение прикорма в период от 4 до 6 мес на фоне сохранения грудного вскармливания [8]. Согласно рекомендациям ESPGHAN, прикорм не должен быть введен в рацион ребенка ранее 17-й нед, но все дети должны начать прикорм с 26-й нед жизни.

Считается, что в тех случаях, когда прикорм вводится слишком поздно, возникает вероятность недостаточного поступления энергии, задержки роста и недостаточности питания, в т.ч. дефицита микронутриентов, особенно железа и цинка. Еще одним следствием слишком позднего введения прикорма является то, что может быть не обеспечено в срок оптимальное развитие таких моторных навыков, как жевание, а также эмоциональная составляющая питания — положительное восприятие ребенком нового вкуса и структуры пищи [3].

В результате, несмотря на продолжающиеся дебаты [7], в настоящее время период 4–6 мес приводится как оптимальный для введения прикорма в национальных рекомендациях промышленно развитых стран.

ВОЗРАСТ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА И ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА

Согласно анализу имеющихся данных, проведенному EFSA (European Food Safety Authority), соблюдение рекомендаций по исключительно грудному вскармливанию до 6 мес не связано с риском дефицита нутриентов у ребенка в тех случаях, когда мать сама полностью обеспечена не только макро-, но и микронутриентами — витаминами, минеральными веществами, длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами и др. [9]. В отношении возраста введения прикорма в пределах диапазона между 4 и 6 мес отмечено, что он не имеет влияния на скорость роста (массу и длину тела) [9, 10]. В то же время позднее (после 6 мес) введение прикорма может привести к снижению массо-ростовых показателей. Напротив, раннее (в период от 3 до 4 мес) введение прикорма может способствовать увеличению массы тела ребенка, что может иметь долгосрочные негативные последствия в отношении повышенного риска развития ожирения, диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни [9]. Слишком раннее введение прикорма ассоциирует также с избыточной массой тела или ожирением у детей в двухлетнем возрасте [11].

Ниже представлена сводная таблица рекомендаций европейских стран в отношении сроков введения прикорма, из которой видно, что несмотря на некоторые отличия в национальных рекомендациях, все научные сообщества и эксперты по питанию сходятся во мнении, что прикорм не должен вводиться ранее 4 и позднее 6 мес жизни ребенка (табл. 1).

Исследования, проведенные за последние годы в отношении влияния различных сроков введения прикорма на развитие и состояние здоровья детей, не дали повода к изменению существующих рекомендаций, и эксперты ESPGHAN подтверждают, что в настоящее время рекомендации остаются прежними: прикорм должен быть введен не ранее 17 и не позднее 26 нед жизни ребенка [12].

Таблица 1. Рекомендации по возрасту введения прикорма в странах Европы (по [9], приводится с сокращениями)

Страна	Год создания Рекомендаций*	Рекомендуемый возраст начала введения прикорма
Бельгия	2006	4–6 мес
Чехия	–	Отсутствие общих рекомендаций. Индивидуальные рекомендации в зависимости от здоровья и развития младенца и его специфических потребностей
Кипр	–	Около 6 мес, но не ранее 4 мес
Дания	2009	Около 6 мес. Если прикорм назначается раньше, то это не должно быть ранее 4 мес
Эстония	2006	После 6 мес. Ранее только по медицинским показаниям
Финляндия	2004	Индивидуально, но не позднее 6 мес
Германия	–	Не раньше начала 5 мес и не позднее начала 7 мес жизни
Греция	–	Не ранее 4 и не позднее 6 мес
Венгрия	2009	Около 6 мес, в случае недостаточной лактации — не ранее 4 мес
Ирландия	2008, 1999	Детям, находящимся на искусственном вскармливании, следует начинать прикорм не ранее 17 нед (около 4 мес) и не позднее 26 нед (около 6 мес)
Италия	2009	Возраст начала прикорма следует обсудить с педиатром
Латвия	2003	После 6 мес
Литва	2005	С 6 мес
Мальта	–	Около 6 мес
Нидерланды	–	Начинать с 6 мес
Норвегия	–	После 6 мес для детей на грудном вскармливании, при необходимости ранее, но самое раннее — с 4 мес. Детям на искусственном вскармливании — между 4-м и 6-м мес
Румыния	–	Когда ребенок готов по своему развитию — для большинства детей в промежутке между 4 и 6 мес жизни. Оптимально — с 5,5 до 6 мес
Словакия	2008	Около 6 мес, но не ранее 4 мес
Словения	–	Не ранее 17 нед (119 дней) и не позднее 26 нед (182 дней) жизни
Испания	–	С 4–6 мес жизни
Швеция	2003	Около 6 мес
Великобритания	2008	Около 6 мес

Примечание. * — отсутствие ссылки на год означает отсутствие на момент публикации таблицы конкретного национального документа; имеются в виду рекомендации национальных министерств, а также консультантов и специалистов по питанию.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОГРАНИЧЕНИЮ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ САХАРА В ПИТАНИИ

По всей видимости, широкое применение простых сахаров (моно- и дисахаридов) в питании в XX в. является глобальной ошибкой человечества. Согласно данным ВОЗ, избыточное потребление простых сахаров является одним из важнейших факторов, ухудшающих здоровье населения Земли [13]. В 2015 г. экспертами ВОЗ был предложен ряд мер по ограничению потребления простых сахаров, которые отражены в документе «Руководство по потреблению сахаров взрослыми и детьми» [14]. Согласно этому документу, рекомендуется поддерживать сниженные уровни потребления простых сахаров как в детском возрасте, так и на протяжении всей жизни: «Уровни потребления свободных сахаров взрослыми и детьми следует снизить до менее 10% от общей калорийности потребляемых продуктов, а дальнейшее снижение до менее 5% обеспечит дальнейшее преимущества для здоровья». Планируется ряд мер, включая ограничения для маркетинга и рекламы, с целью снижения потребления детьми продуктов, богатых простыми сахарами [15].

Именно поэтому современные продукты прикорма не содержат сахара, и всем нам (совместными усилиями

родителей, педиатров и производителей детского питания) следует приучать ребенка к другим вкусам, избегая привычных представлений о том, что что-то вкусное для ребенка — обязательно сладкое.

Фруктовые соки являются продуктом с высоким естественным содержанием сахара, и еще один аргумент против их раннего введения был получен в исследовании DAISY, в которое были включены 1835 детей с генетической предрасположенностью к сахарному диабету 1-го типа, где было показано, что раннее (ранее 4 мес) введение прикорма (особенно фруктовых соков), так же как и отсроченное введение (позже 6 мес), увеличивает риск развития сахарного диабета [16].

ВОЗРАСТ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА И ПРОФИЛАКТИКА АЛЛЕРГИИ

Важным фактором для определения оптимального возраста для введения прикорма является зрелость кишечного барьера ребенка. Недостаточная активность пищеварительных ферментов и высокая проницаемость кишечной стенки для макромолекул является фоном, способствующим сенсibilизации к новым чужеродным белкам, поэтому при определении сроков введения прикорма большое значение сыграли исследования влияния

различных схем введения продуктов прикорма на развитие сенсibilизации и аллергии в дальнейшем. Показано, что введение прикорма ранее 4 мес повышает риск развития атопического дерматита у детей независимо от наличия или отсутствия аллергической предрасположенности [17, 18], и в недавнем прошлом рекомендовалось отсроченное введение прикорма детям из группы риска по развитию аллергии, т.е. тем детям, у которых один или более ближайших родственников (отец, мать или сибс) страдают от аллергического заболевания. Однако этот подход себя не оправдал, и в последние годы на основании результатов проведенных исследований и мета-анализов взгляды на возраст введения прикорма детям из группы риска пересмотрены [19]. Так, например, если в рекомендациях Американской академии педиатрии 2000 г. еще предлагается отсроченное введение ряда продуктов у этой категории детей (коровье молоко в питание ребенка рекомендуется вводить после 1, куриные яйца — после 2, арахис, орехи и рыбу — после 3 лет) [20], то в 2008 г. были опубликованы поправки к этим рекомендациям [21], заключающиеся в более раннем введении так называемых высокоаллергенных продуктов.

Поскольку в результате хорошо спланированных исследований, отвечающих принципам доказательной медицины, не было получено свидетельств в пользу того, что отсроченное введение продуктов прикорма (позднее 4–6 мес) способно снизить риск аллергических реакций [22–24], в настоящее время достигнут консенсус специалистов всех ведущих научных сообществ педиатров и аллергологов в отношении оптимальных сроков начала введения прикорма в рамках «окна толерантности» — в возрасте 4–6 мес [25]. Эти сроки рекомендованы как для детей без отягощенного семейного аллергологического анамнеза, так и для здоровых детей из группы риска. Важно, что такие же данные получены и в отношении продуктов, которые принято считать наиболее аллергенными. Именно поэтому, согласно последним рекомендациям ЕААС по профилактике аллергии, для всех детей вне зависимости от атопической предрасположенности рекомендовано введение прикормов после 4 мес в соответствии с обычной практикой введения прикорма и национальным рекомендациям по питанию. При этом не рекомендуют избегать «высокоаллергенных продуктов» (молоко, яйца, арахис), но и не советуют использовать их избыточно [26]. Аналогичные рекомендации приведены в отечественных рекомендациях по лечению и профилактике аллергии у детей [27].

ИЗ «КРАТКОЙ ИСТОРИИ ПРИКОРМОВ» В РОССИИ

В нашей стране представления о возрасте начала введения прикорма имеют свою историю. Так, в трудах Г. Н. Сперанского, Н. Ф. Филатова [28, 29] огромное значение придавалось организации грудного вскармливания младенцев. Рекомендации по введению различных продуктов в питание ребенка разнятся. Так, из «Краткого учебника детских болезней» Н. Ф. Филатова мы знаем, что на 7-м мес жизни ребенку, получающему грудное молоко, можно начинать введение таких продуктов, как бульон, затем цельное молоко, а на 3-й нед «отъема от груди» — яйцо всмятку и кашу. Дети, не получающие грудное молоко, как известно, вскарммливались в те времена в основном смесями, которые готовились на основе коровьего молока и крупяных отваров. Г. Н. Сперанский рекомендует введение соков в объеме 2–3 чайных ложек с 6-го мес жизни так же, как и каши, с возраста 6 мес [28]. В руководстве по детскому питанию Н. К. Игнатова написано

буквально следующее: «Прикармливать детей углеводистой пищей (кашками) следует начинать не раньше 6 мес жизни и только в крайних случаях с 4 мес» [30]. Однако с 3 мес предлагается давать ребенку 1 чайную ложку сока в день, а с 4,5 мес — немного цельного коровьего молока [30].

В относительно недавнем прошлом в СССР считалось, что ребенок даже на грудном вскармливании с раннего возраста нуждается в «небольших пищевых добавках», к которым относили соки, отвары, фруктовые пюре и желток. Так, в руководстве «Основы рационального питания детей» несмотря на то, что введение основных видов прикорма (каши и овощного пюре) рекомендуется в возрасте 4–4,5 мес, введение соков предлагается начать с трехнедельного возраста, фруктового пюре — с 1,5–2 мес. С 3–3,5 мес предлагалось начать введение желтка куриного яйца и не ранее 4 мес — творога [31]. Основной идеей такого раннего введения прикорма было «обогащение» рациона ребенка дополнительным набором питательных веществ. Следует отметить, что эти рекомендации принципиально не отличались от рекомендаций других стран тех лет, где прикорм предлагалось вводить с 3 мес, а соки — с 1 мес жизни [32–34].

В дальнейшем благодаря исследованиям, проведенным в т.ч. и в Институте питания [35], было показано, что нет никаких оснований для такого раннего введения соков, и сроки введения соков в питание ребенка были несколько отодвинуты. До недавнего времени в Российской Федерации действовала схема введения прикорма, разработанная Институтом Питания АМН, утвержденная Минздравом РФ в 1999 г. и приведенная в Методических указаниях № 225 «Современные принципы и методы вскармливания детей первого года жизни» [36]. Согласно этим рекомендациям, предлагались разные схемы введения прикорма детям на грудном и на искусственном вскармливании. При достаточной лактации у матери основной прикорм (овощное пюре, каша и др.) было рекомендовано вводить в возрасте 4–6 мес. Однако до введения основных видов прикорма в рацион ребенка советовали ввести фруктовые соки и пюре, которые тогда обозначали как «дополнительные факторы питания», или «пищевые добавки». Таким образом, первым вводимым продуктом помимо грудного молока оставался, как и ранее, фруктовый сок, который рекомендовалось вводить в рацион ребенка не ранее 3 мес. Через 2 нед после введения в рацион соков при их хорошей переносимости в рацион ребенка рекомендовалось ввести фруктовые пюре.

В соответствии с вышеуказанным документом, «в 4,5–5,5 мес в рацион ребенка можно вводить более густую пищу, которую и обозначают в нашей стране термином «прикорм». В качестве первого прикорма предпочтительнее назначать овощное пюре» [36]. Для детей, находящихся на искусственном вскармливании, предлагалась схожая схема введения прикорма, однако считалось допустимым при необходимости введение отдельных видов прикорма в еще более ранние сроки: «В частности, соки и фруктовые пюре по индивидуальным показаниям могут быть введены не с 3 и 3,5 мес, соответственно, а раньше — с 1,5 и 2 мес». Это объяснялось тем, что «дети, находящиеся на искусственном вскармливании, получают в составе заменителей женского молока значительное количество «чужеродных» пищевых веществ, что ведет к известной адаптации ребенка к «чужеродному» питанию». Кефир и другие цельные неадаптированные кисломолочные продукты было рекомендовано вводить

в питание детей с возраста 6–7 мес. Проведенные в дальнейшем научные исследования, в т.ч. и исследования сотрудников Института питания [37, 38], а также накопленный опыт привели к тому, что взгляды на возраст введения прикорма в нашей стране были в значительной мере пересмотрены.

ПРИНЯТИЕ НАЦИОНАЛЬНОГО ДОКУМЕНТА

После нескольких лет обсуждения отечественными специалистами в области питания был сформирован согласительный документ «Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации», который был подписан директором Института питания РАМН, председателем Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов академиком РАМН В.А. Тутельяном и директором Научного центра здоровья детей РАМН, председателем Исполкома Союза педиатров России академиком РАМН А.А. Барановым. Данный документ был утвержден на XVI Съезде педиатров России в феврале 2009 г. [1].

С момента его принятия документ является основным национальным руководством по питанию детей первого года жизни. И поскольку после утверждения педиатрическим сообществом прошло уже более 5 лет, вызывают удивление случаи (как уже было отмечено) абсолютно недостаточной информированности педиатров в отношении его содержания. В отношении прикорма в нем даны четкие рекомендации: «Введение прикорма детям целесообразно проводить в возрасте 4–6 мес». Тем не менее давшие глубокие корни в педиатрической среде устаревшие рекомендации о более раннем введении соков до сих пор встречаются в назначениях врачей.

Основным отличием новой схемы введения прикорма является более позднее введение в питание ребенка соков и фруктовых пюре (табл. 2). Также рекомендуется и более позднее (с 6 мес) введение творога, чтобы не допустить избыточного потребления белка, поскольку, согласно современной концепции пищевого программирования, именно высокое потребление белка на первом году жизни ребенка увеличивает риск развития ожирения и диабета [39].

Согласно Национальной программе, возраст начала введения прикорма может несколько отличаться для каждого ребенка: учитываются особенности развития пищеварительной системы, органов выделения, а также особенности психомоторного развития в отношении готовности к восприятию новой пищи. В настоящих рекомендациях отказались от разных схем введения прикорма детям на грудном и искусственном вскармливании, т.к. современные адаптированные молочные смеси содержат в своем составе достаточно большой набор микронутриентов. Соответственно, если ранее идеологической основой раннего введения сока как раз была необходимость проводить коррекцию рациона по витаминам и минеральным веществам, то в настоящее время такая необходимость отпала, и схема введения прикорма является единой [37]. В качестве первого основного прикорма детям со сниженной массой тела, а также при диспептических явлениях, целесообразнее назначать каши, при этом предпочтение отдается продуктам промышленного производства, обогащенным железом, кальцием, цинком, йодом. Детям с избыточной массой тела и со склонностью к запорам прикорм начинают с овощного пюре.

Возможно использование продуктов домашнего приготовления, но все же «в питании ребенка целесообразно использовать продукты и блюда прикорма промышленного производства, которые изготавливают из высококачественного сырья, соответствуют строгим гигиеническим требованиям и показателям безопасности, имеют гарантированный химический состав, в т.ч. витаминный, независимо от сезона, различную степень измельчения» [1, 40]. Обогащение продуктов прикорма пре- и пробиотиками также повышает их биологическую ценность и придает им свойства «функционального питания» [41].

Результаты исследований, в т.ч. проведенных в нашей стране [37], показывают, что изменение последовательности введения различных продуктов прикорма не влияет на показатели развития ребенка, поэтому возможны различные индивидуальные схемы, в целом соответствующие существующим рекомендациям. При

Таблица 2. Схема введения прикорма детям первого года жизни согласно Национальной программе [1]

Наименование продуктов и блюд (г, мл)	Возраст, мес			
	4–6	7	8	9–12
Овощное пюре	10–150	170	180	200
Молочная каша	10–150	150	180	200
Фруктовое пюре	5–60	70	80	90–100
Фруктовый сок	5–60	70	80	90–100
Творог*	10–40	40	40	50
Желток, шт.	-	0,25	0,5	0,5
Мясное пюре*	5–30	30	50	60–70
Рыбное пюре	-	-	5–30	30–60
Кефир и другие кисломолочные напитки	-	-	200	200
Сухари, печенье	-	3–5	5	10–15
Хлеб пшеничный	-	-	5	10
Растительное масло	1–3	5	5	6
Сливочное масло	1–4	4	5	6

Примечание. * — не ранее 5,5 мес.

наличии более или менее четких ориентиров в сроках введения прикорма с хорошей доказательной базой признают, что формирование набора и ассортимента продуктов рациона младенца может носить индивидуальный характер [42]. Соки (за счет своей высокой осмолярности и содержания органических кислот) обладают выраженным раздражающим влиянием на желудочно-кишечный тракт ребенка, поэтому детям с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, пищевой непереносимостью предпочтительно более позднее назначение соков. Примерное количество сока для ребенка первого года жизни рассчитывают исходя из 10 мл/кг массы тела [43].

ПСИХОМОТОРНОЕ РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА И ВВЕДЕНИЕ ПРИКОРМА

Совершенно очевидно, что для начала введения прикорма у ребенка должны развиваться определенные психомоторные навыки. Это окно достижения необходимого уровня развития может рассматриваться как некая физиологическая веха индивидуального развития, такая же как и достижение способности ходить и говорить [8]. На начальном этапе введения прикорма необходимо приучить ребенка к кормлению с ложки. Первоначально следует предлагать небольшое (примерно 1 или 2 чайных ложки) количество пищи. Пищу следует давать на кончике чистой ложки, поскольку младенцу необходимо некоторое время, чтобы научиться использовать губы для снятия пищи с ложки, а также научиться перемещать пищу, готовую к проглатыванию, языком в заднюю часть ротовой полости. Часть пищи может стекать по подбородку ребенка или выплевываться. Родителям нужно быть готовыми к этому, и это не должно рассматриваться как признак того, что ребенку еда не нравится. В начальный период введения прикорма кормление грудью (или смесью) должно продолжаться в том же объеме и с той же частотой, как и до этого (в период исключительного грудного вскармливания). Грудное молоко (или смесь) должны оставаться главным источником энергии, пищевых веществ и жидкости.

После того, как ребенок привык к кормлению ложкой, для разнообразия рациона питания и развития двигательных навыков рекомендуется добавить новые оттенки вкуса и консистенции за счет более плотной пищи. Если для приема полужидкой пищи важно угасание «рефлекса выталкивания ложки», то для приема более плотной пищи младенец должен быть способен пребывать в сидячем положении и устойчиво удерживать голову; необходима координация глаз, движений рук и рта, для того чтобы ребенок мог смотреть на еду, брать ее и класть в рот; помимо этого, ребенок должен быть в состоянии проглотить твердую пищу. Возраст достижения этих навыков индивидуален и колеблется в достаточно широком диапазоне, и лишь у очень небольшого числа младенцев они развиваются в полной мере к 6-му мес жизни [44]. Именно поэтому предлагать плотную пищу, а также пищу, содержащую плотные кусочки, следует тогда, когда ребенок к этому готов. Если все же ребенок отклоняет предложенную пищу, следует повторить попытку несколько позже.

Новые продукты следует вводить в питание ребенка постепенно. На адаптацию к новому продукту необходимо отводить 1–2 нед, при этом другие новые продукты в этот период в питание не вводят. Те продукты, которые были введены ранее, сохраняются в рационе, за счет чего он постепенно становится все более пол-

ным. На первом этапе введения прикорма предпочтение отдают монокомпонентным продуктам. Новый продукт впервые включают в рацион ребенка в количестве не более 5 мл (г). Его следует давать в утренние кормления, чтобы иметь возможность в течение дня оценить переносимость (появление или усиление кожных высыпаний, изменение характера стула и т. п.). Если какие-либо нежелательные явления отсутствуют, объем нового продукта ежедневно увеличивают на 10–30 г до достижения возрастного объема блюда в течение 5–7 сут [19].

Считают, что формирование более разнообразного рациона питания улучшает аппетит ребенка. Все дети имеют свои вкусовые предпочтения, и когда им предлагают разные продукты, они обычно выбирают некоторый определенный набор, включающий и их любимую еду. На предпочтения ребенка может влиять ряд органолептических свойств, таких как вкус, аромат, внешний вид и структура.

Полагают, что единственным врожденным предпочтением у людей является предпочтение к сладкому вкусу, и даже новорожденные дети предпочитают сладкое. Это может вести к формированию устойчивого предпочтения сладкого вкуса, т. к. показано, что у детей вырабатываются пищевые предпочтения в зависимости от частоты воздействия того или иного вкуса. Отказ в дальнейшем от других продуктов, кроме сладких, ограничивает разнообразие потребляемой ребенком пищи и питательных веществ [45] и формирует «нездоровый» стереотип питания [13, 14].

Очень важно, чтобы уже в период введения прикорма ребенку было сформировано положительное восприятие пищи. Ни в коем случае нельзя допускать насильственного кормления. Принято считать, что нужно попробовать предложить пищу как минимум 8–10 раз. Показано, что явное улучшение восприятия пищи происходит после 12–15-го раза [3, 45]. В связи с этим родителей нужно ориентировать на то, что отказ принять пищу — явление нормальное. Продукты следует предлагать неоднократно и, как показывает опыт, те продукты, от которых ребенок первоначально отказывается, позже нередко им принимаются. Если, напротив, первоначальный отказ ребенка от продукта будет истолкован как окончательный, и продукт больше не будет предлагаться, то возможность расширения вкусовых ощущений будет потеряна.

Интересно, что в недавних исследованиях факторов, влияющих на выбор родителями возраста введения первого прикорма, не последнюю роль играют темперамент и активность самого ребенка [46, 47]. Очень важно, чтобы в процессе введения прикорма ребенок научился получать удовольствие от новой пищи. Считается, что дети, находящиеся на грудном вскармливании, легче и быстрее положительно воспринимают новую пищу, чем дети, находящиеся на искусственном вскармливании, поскольку они привыкают к более разнообразным оттенкам вкуса и запаха, которые передаются с материнским молоком [3].

НАЗНАЧЕНИЕ ПРИКОРМА ДЕТЯМ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Введение продуктов прикорма детям с аллергией имеет свои особенности. При наличии аллергии на белки коровьего молока (БКМ) ребенку назначают безмолочную диету, и, соответственно, любые продукты прикорма, содержащие БКМ (в т. ч. молочные каши, кисломолочные продукты, творог), не вводят до окончания элиминаци-

онной диеты. Также из питания исключают продукты из молока других животных (козье, овечье) и говядину (телятину), которые дают перекрестно-аллергические реакции у больных с аллергией к БКМ, а также являются самостоятельным аллергеном, вызывая тяжелые реакции у пациентов, толерантных к коровьему молоку [26, 27, 48].

Поскольку современные лечебные смеси на основе высокогидролизованного молочного белка и аминокислот позволяют сформировать полноценный рацион ребенку с аллергией к БКМ, нет необходимости в более раннем введении прикорма, как это делалось раньше, поэтому в настоящее время ориентировочные сроки введения продуктов и блюд прикорма детям с аллергией не отличаются от рекомендаций для здоровых детей [27]. Однако, безусловно, в каждом конкретном случае вопрос о сроках введения прикорма решается исключительно индивидуально, исходя не только из физиологических особенностей ребенка, но и из клинической картины и фазы заболевания [19]. Первый прикорм — овощное пюре или безмолочная каша — выбирают в зависимости от нутритивного статуса ребенка и характера стула [19]. Соответственно, это могут быть монокомпонентные пюре из овощей светлой окраски — кабачков, патиссонов, цветной, белокачанной, брюссельской капусты, брокколи, светлоокрашенной тыквы. При дефиците массы тела в качестве первого прикорма рекомендована безмолочная безглютеновая каша (гречневая, кукурузная, рисовая), после введения которой в полном объеме на следующем этапе вводятся овощи. Мясное пюре вводят в питание ребенка в 5,5–6 мес, предпочтение следует отдавать детским мясным консервам из конины, мяса кролика, индейки, свинины. Может быть использовано и пюре домашнего приготовления без бульона.

Первым фруктовым прикормом, который рекомендуется детям с аллергией, является пюре из яблок или груш светлой окраски [19]. Однако следует помнить о том, что у детей даже раннего возраста возможны аллергические реакции на яблоко как первые проявления сенсибилизации к пыльце деревьев. Из-за раздражающего влияния на желудочно-кишечный тракт введение фруктовых соков детям с аллергиями обычно откладывают, особенно при наличии гастроинтестинальных проявлений аллергии.

У детей с аллергией, так же, как и у детей из группы риска, во избежание неспецифических реакций на пищу целесообразно использование продуктов прикорма с доказанной гипоаллергенностью. В Научном центре здо-

ровья детей (Москва) проведены исследования по оценке безопасности 13 вариантов моно- и многокомпонентных продуктов прикорма торговой марки «ФрутоНяня» (ООО «ПРОГРЕСС», Россия). Были использованы соки из яблок, груш, яблок и груш, фруктовые пюре из яблок, из груш, из чернослива, овощные пюре из цветной капусты, из брокколи, из тыквы, а также безмолочные сухие каши — рисовая и гречневая, и пюре из мяса индейки и из кролика [49]. Продукты использовали в схемах введения прикорма у 40 детей первого года жизни с легкими проявлениями атопии и из группы высокого риска по развитию атопии. В данном исследовании с использованием клинических и иммунологических методов (определение общего и специфических IgE методом ImmunoCAP) была показана хорошая переносимость данных продуктов.

За время наблюдения у детей отсутствовали кожные высыпания и выраженные дисфункции со стороны желудочно-кишечного тракта. Ни в одном случае не было отмечено повышения содержания специфических IgE к белкам цветной капусты, брокколи, тыквы, гречи, чернослива, риса, яблока, груши, мяса кролика, индейки на фоне приема продуктов прикорма, содержащих эти белки, что подтвердило низкую иммуногенность исследованных продуктов. Результаты проведенного исследования позволяют охарактеризовать эти продукты как гипоаллергенные и сделать заключение о возможности использования их в составе лечебных диет пациентов с аллергическими болезнями и в питании детей из групп высокого риска по развитию атопии [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной принцип врачевания — «не навреди», поэтому долг и обязанность врача — следить за достижениями современной науки и совершенствовать свою практику. В своих назначениях прикорма необходимо следовать национальным рекомендациям вскармливания детей первого года жизни, сформированным на достаточной доказательной базе и утвержденным на съезде профессионального педиатрического сообщества, а также активно доносить эти знания до широкой общественности.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «ПРОГРЕСС».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России. 2011. 68 с.
2. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. Geneva: WHO. 2002. 32 p.
3. Michaelsen KF, Weaver L, Branca F, Robertson A. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Региональные публикации ВОЗ. Европейская серия. 2003;87:368.
4. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2005; 115:496–506.
5. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Breastfeeding among U.S. Children Born 1999–2006, CDC National Immunization Survey. CDC: Atlanta. 2010.

6. Cattaneo A, Burmaz T, Arendt M, Nilsson I, Mikiel-Kostyra K, Kondratie I, Communal MJ, Massart C, Chapin E, Fallon M. Protection, promotion and support of breast feeding in Europe: progress from 2002 to 2007. *Public Health Nutrition*. 2010;13:751–759.
7. Cattaneo A, Williams C, Pallas-Alonso CR, Hernandez-Aguilar MT, Lasarte-Velillas JJ, Landa-Rivera L, Rouw E, Pina M, Volta A, Oudesluys-Murphy AM. ESPGHAN's 2008 recommendation for early introduction of complementary foods: how good is the evidence? *Matern Child Nutr*. 2011;7(4):335–343.
8. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(1):99–110.

9. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA J.* 2009;7:1–38.
10. Klag EA, McNamara K, Geraghty SR, Keim SA. Associations Between Breast Milk Feeding, Introduction of Solid Foods, and Weight Gain in the First 12 Months of Life. *Clin Pediatr (Phil.)*. 2015;54(11):1059–1067.
11. Wen LM, Baur LA, Rissel C, Xu H, Simpson JM. Correlates of body mass index and overweight and obesity of children aged 2 years: findings from the healthy beginnings trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(7):1723–1730.
12. Heinrich J, Koletzko B, Koletzko S. Timing and diversity of complementary food introduction for prevention of allergic diseases. How early and how much? *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(6):701–704.
13. Глобальная стратегия ВОЗ в области рациона и режима питания, физической активности и здоровья: консультативная встреча стран Европейского региона. Отчет о консультативной встрече. Копенгаген, Дания. 2003. 526 с.
14. Sugars intake for adult and children. Guideline. World Health Organization. Geneva. 2015. 49 с.
15. Маркетинг пищевых продуктов с высоким содержанием жира, соли и сахара, ориентированный на детей — обновленная информация за 2012–2013 гг. Европейское региональное бюро ВОЗ. Копенгаген. 35 с.
16. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr*. 2013;167(9):808–815.
17. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10 year longitudinal study. *Pediatrics*. 1990;86:541–546.
18. Fergusson DM, Horwood LJ, Beautrais AL, Shannon FT, Taylor B. Eczema and infant diet. *Clin Allergy*. 1981;11:325–331.
19. Макарова СГ, Вишнёва ЕА, Алексеева АА. Рекомендации по введению прикорма пациентам с пищевой аллергией и детям из группы риска: что и когда? *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(5):45–51.
20. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000;106(2):346–349.
21. Jennifer S. Feeding the Infant With Possible Food Allergy: What's Best? *Medscape*. 2014;21–27.
22. Zutavern A, von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, Cullinan P. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child*. 2004;89:303–308.
23. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, Kraemer U, Herbarth O, Behrendt H, Wichmann HE, Heinrich J. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics*. 2008;121:44–52.
24. Tromp II, Kieft de Jong JC, Lebon A, Renders CM, Jaddoe VW, Hofman A, de Jongste JC, Moll HA. The introduction of allergenic foods and the development of reported wheezing and eczema in childhood: the Generation R study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165:933–938.
25. de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AEJ, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra B, Agache I, Grimshaw K, O'Mahony L, Venter C, Arshad SH and Sheikh A on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy*. 2014;69:581–589.
26. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Host A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69:1008–1025.
27. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Боровик ТЭ, Макарова СГ, Яцык ГВ, Скворцова ВА, Турти ТВ, Вишнева ЕА, Алексеева АА, Рославцева ЕА, Звонкова НГ, Лукоянова ОЛ, Сновская МА. Под ред. АА Баранова, ЛС Намазовой-Барановой, ТЭ Боровик, СГ Макаровой. Пищевая аллергия. Серия: Болезни детского возраста от А до Я. М. 2013.
28. Сперанский ГН. Уход за ребенком раннего возраста. М.: Издание М. и С. Сабашниковых. 1922. 119 с.
29. Филатов НФ. Краткий учебник детских болезней для студентов последних семестров. Изд. 10-е. М.: Склад издания у А. А. Карцева. 1911. 270 с.
30. Игнатов НК. Питание детей всех возрастов. Москва–Ленинград: Медгиз. 1931. 264 с.
31. Основы рационального питания детей. Под ред. КС Ладодо, ВД Отт, ЕМ Фатеевой. Киев: Здоров'я. 1987. 248 с.
32. Fomon SJ. Reflections of infant feeding in the 1970s and 1980s. *Am J Clin Nutr*. 1987;46:171–182.
33. Hendriks KM. Weaning recommendations: the scientific basis. *Nutr Rev*. 1992;50:125–133.
34. Clark BJ, Laing SC. Infant feeding: a review of weaning. *J Hum Nutr Dietetics*. 1990;3:11–18.
35. Сорвачёва ТН. Метаболические основы оптимизации искусственного вскармливания детей грудного возраста. Автореф. дис... докт. мед. наук. М. 1995. 40 с.
36. Современные принципы и методы вскармливания детей первого года жизни. Методические указания № 99/225. М. 1999. 52 с.
37. Конь ИЯ, Гмошинская МВ, Абрамова ТВ, Сафронова АИ, Пустограев НН, Тоболева МА, Куркова ЕВ, Макарова ЕВ, Каленов СЕ. Клинико-физиологическое обоснование новой схемы введения прикорма. *Вопросы детской диетологии*. 2011;9(3):23–28.
38. Конь ИЯ, Сафронова АИ, Воробьёва ЛШ, Шилина НМ. Оценка влияния кефира и «последующей» молочной смеси на развитие диапедезных кровотечений у детей второго полугодия жизни. *Педиатрия*. 2002;3:55–59.
39. Нетребенко ОК. Белок в питании грудных детей: нормы потребления и современные рекомендации. *Вопросы современной педиатрии*. 2003;1(1):44–47.
40. Скворцова ВА, Боровик ТЭ, Нетребенко ОК, Лукоянова ОЛ, Звонкова НГ, Маянский НА, Копыльцова ЕА, Мельничук ОС. 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.
41. Боровик ТЭ, Нетребенко ОК, Семёнова НН, Макарова СГ, Скворцова ВА, Сергеева СН, Звонкова НГ. Инновационные подходы к организации прикорма детям с пищевой аллергией и из группы высокого риска по развитию атопии. *Педиатрия*. 2011;90(3):91–99.
42. Сорвачёва ТН, Гордеева ЕА, Аникиева ЕН. Прикорм. От регламентов к индивидуальному подходу. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(5):45–48.
43. American Academy of Pediatrics: committee on nutrition: The use and misuse of fruit juice in pediatrics. *Pediatrics*. 2001;107(5):1210–1213.
44. Carruth BR, Skinner JD. Feeding behaviors and other motor development in healthy children (2–24 months). *Journal of the American College of Nutrition*. 2002;21:88–96.
45. Birch L. Development of food acceptance patterns in the first years of life. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1998; 57:617–624.
46. Doub AE, Moding KJ, Stifter CA. Infant and maternal predictors of early life feeding decisions. The timing of solid food introduction. *Appetite*. 2015;92:261–268.
47. Kronborg H, Foverskov E, Vaeth M. Predictors for early introduction of solid food among Danish mothers and infants: an observational study. *BMC Pediatr*. 2014;14:243.
48. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Staiano A, Schappi MG and Vandenplas Y. Diagnostic Approach and Management of Cow's Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN*. 2012;55:221–229. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
49. Турти ТВ, Макарова СГ, Зимина ЕП, Давыдова ИВ, Сновская МА. Профилактика аллергии у детей в период введения продуктов прикорма (в помощь практическому врачу). *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(6):512–556.

ХІХ КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

Москва, 12–14 февраля 2016 года

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российская академия наук
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Союз педиатров России
- Европейская педиатрическая ассоциация ЕРА/UNEPSA
- Научный центр здоровья детей Минздрава России
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
- Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России
- Российская академия педиатрии
- НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы
- Российская ассоциация детских хирургов
- Региональный общественный фонд содействия охране здоровья детей «Здоровый ребенок»
- Выставочная компания «Меткомцентр»
- ООО «Центр международных технологий»

ВРЕМЯ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНГРЕССА

Научная часть Конгресса:

12–14 февраля 2016 года, 9:00–18:00
Москва, Краснопресненская набережная, 12
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Церемония открытия Конгресса:

12 февраля 2016 года* в 18:00
Москва, Краснопресненская
набережная, 12
Центр международной торговли

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

- О ходе выполнения Указа Президента Российской Федерации от 01.06.2012 № 761 «О национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы»
- Педиатрическое образование: проблемы и пути решения
- Научные и практические аспекты развития профилактического направления в педиатрии
- Первичная медико-санитарная помощь детям: амбулаторная, стационарная, скорая и неотложная

- Организационные и клинические аспекты оказания специализированной и высокотехнологичной помощи детям
- Аудит качества оказания медицинской помощи детям
- Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста
- Медицинская помощь детям в образовательных учреждениях: вопросы организации, современные профилактические и оздоровительные технологии
- Актуальные вопросы формирования устойчивых стереотипов здорового образа жизни
- Роль телемедицины в достижении и поддержании у пациентов контроля над болезнью: дистанционное образование, удаленное консультирование, телеконференции
- Формулярная система в педиатрии
- Питание здорового и больного ребенка
- Вакцинопрофилактика в педиатрии
- Клинические исследования в педиатрии
- Региональные особенности состояния здоровья и моделей оказания медицинской помощи детскому населению
- Медико-социальные проблемы в педиатрии
- Снижение предотвратимой смертности детского населения в РФ
- О совместных проектах Российской Федерации и ВОЗ (WHO)
- Профессиональная ассоциация детских врачей Российской Федерации в поддержку инициатив ВОЗ (WHO) и ЮНИСЕФ (UNICEF)
- Проблемы реанимации, интенсивной терапии, выхаживания и комплексной реабилитации детей, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела. Перинатальная медицина. Неонатальная хирургия
- Неонатальный и аудиологический скрининги. Перспективы развития
- Неотложные состояния в педиатрии и детской хирургии
- Новые технологии в детской хирургии
- Охрана репродуктивного здоровья детей и подростков
- Редкие болезни в педиатрической практике
- Вопросы восстановительной медицины и комплексной реабилитации в педиатрической практике
- Проблемы детской инвалидности
- Роль медицинских сестер в медицинской помощи детям
- Этико-правовые вопросы в педиатрии
- История отечественной педиатрии

НЕПРЕРЫВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ПЕДИАТРОВ

В рамках Конгресса проводятся **Школы специалистов с выдачей Сертификатов российского и международного образца**. В работе школ могут принять участие врачи-педиатры, а также врачи других специальностей, оказывающие медицинскую помощь детям, организаторы здравоохранения, специалисты в области гигиены детей и подростков. Для участия в работе школ необходимо до **18.01.2016 г.** прислать по почте или e-mail (chistyakova@nczd.ru; Чистякова Евгения Геннадьевна) заявку с информацией об участнике (Ф.И.О., дата рождения, должность, место и стаж работы, адрес домашний и служебный, контактный телефон, e-mail).

V ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ

Союз педиатров России в рамках XIX Конгресса педиатров России проводит V Евразийский форум по редким болезням для педиатров, невропатологов, гастроэнтерологов, психологов, дефектологов, кардиологов, генетиков, ЛОР-врачей, хирургов, ортопедов, анестезиологов, врачей паллиативной службы. Форум включает в себя чтение лекций по современным подходам к диагностике и лечению детей с редкими болезнями, демонстрацию клинических случаев, правовые аспекты.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ПРЕ-КОНГРЕСС МАСТЕР-КЛАСС ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

6–7 февраля 2016 г. Союз педиатров России и кафедра аллергологии и клинической иммунологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова проводят международный пре-конгресс мастер-класс и программу повышения квалификации по детской аллергологии и иммунологии, научная программа которых предназначена для педиатров, аллергологов-иммунологов, детских дерматологов, оториноларингологов, пульмонологов и всех специалистов, работающих в смежных областях педиатрии. Планируются занятия в симуляционном центре с экспертами: специалистам представится возможность принять участие в тренингах по оказанию неотложной помощи детям с аллергией.

Место проведения:

Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей Минздрава России, актовый зал.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ МАСТЕР-КЛАСС ПО ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

12–14 февраля 2016 г. в рамках XIX Конгресса Союз педиатров России совместно с кафедрой педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, проводят международный мастер-

класс и программу повышения квалификации по детской ревматологии, научная программа которых предназначена для педиатров, кардиологов, ревматологов и врачей других лечебных специальностей. Мастер-класс призван повысить информированность врачей об особенностях ранней диагностики и терапии ревматических болезней у детей.

IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ С МАСТЕР-КЛАССОМ

13–14 февраля 2016 г. в рамках XIX Конгресса педиатров России Союз педиатров России, Российская ассоциация детских хирургов и Первый МГМУ им. И. М. Сеченова проводят IX Международный форум детских хирургов, посвященный актуальным вопросам и проблемам детской колопроктологии. Научная программа предназначена для детских хирургов, гастроэнтерологов и колопроктологов. Симпозиумы форума станут составной частью программы повышения квалификации кафедр детской хирургии и урологии-андрологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «НЕОТЛОЖНАЯ ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ И ТРАВМАТОЛОГИЯ»

12–14 февраля 2016 г. в рамках XIX Конгресса педиатров России пройдет IV Всероссийская конференция по неотложной детской хирургии и травматологии, организованная отделением неотложной хирургии и травм детского возраста НЦЗД Минздрава России совместно с НИИ неотложной детской хирургии и травматологии (НИИ НДХИТ) Департамента здравоохранения города Москвы.

11 февраля пройдут пре-конгресс мастер-классы по ранней реабилитации при травмах и школа-семинар для педиатров «Хирургические маски в неотложной педиатрии».

14 февраля состоится уже традиционная конференция «Восстановление поврежденного мозга», на которую приглашаются специалисты различных направлений нейронауки. В этом году мероприятие будет посвящено одной из сложнейших проблем — фармакотерапии, направленной на восстановление функции мозга.

VI ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

12–14 февраля 2016 г. в рамках Конгресса пройдет VI Форум детских медицинских сестер.

КОНФЕРЕНЦИЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В рамках Конференции молодых ученых XIX Конгресса педиатров России будет организован специальный **пре-конгресс мастер-класс для молодых ученых**, который пройдет **10–11 февраля 2016 года**. Программа мероприятия также включает **Конкурс научных работ**, который будет проходить в дни работы Конгресса.

Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 до 3 лет в Российской Федерации

2 декабря 2015 г. в Научном центре здоровья детей состоялось заседание Клуба экспертов, посвященное началу реализации в Российской Федерации Национальной программы оптимизации питания детей в возрасте от 1 до 3 лет. Программа направлена на реализацию Глобальной стратегии в области здоровья женщин, детей и подростков, принятой Всемирной организацией здравоохранения. На совещании присутствовали ведущие специалисты-педиатры, детские диетологи и гастроэнтерологи, руководители педиатрических кафедр — представители почти 50 городов нашей страны от Калининграда до Владивостока. Мероприятие проходило под эгидой Союза педиатров России при поддержке компании «Нутриция».

1000 первых дней жизни — критический период в жизни ребенка, когда питание и другие внешние факторы, имеющие эпигенетическое влияние, определяют пути реализации генетической программы, программируют будущее здоровье. Именно поэтому питание человека, особенно рацион ребенка в возрасте до 3 лет жизни, — важная составляющая профилактической медицины. По данным Союза педиатров России, детские врачи зачастую недостаточно компетентны в вопросах питания своих пациентов в возрасте 1–3 лет. Детей после одного года быстро переводят на взрослый (семейный) стол, что не соответствует возможностям пищеварительной системы и нередко приводит к избыточному поступлению основных пищевых веществ или к дефициту микронутриентов и, как следствие, к нарушениям пищевого, нервно-психического и иммунного статуса, развитию алиментарно-зависимых состояний, дисфункциям желудочно-кишечного тракта.

По результатам изучения фактического питания почти 2000 детей в возрасте 12–35 мес в Российской Федерации получены данные о том, что рацион питания большинства из них не сбалансирован: в недостаточном количестве присутствуют ценные пищевые продукты, такие как мясо, молочные продукты, фрукты, овощи, специализированное детское питание. При этом отмечается высокое потребление сладких блюд и «недетских» продуктов — пиццы,пельменей, сосисок, соусов, чипсов, сладких газированных напитков и др. Подобные нарушения пищевого поведения оказывают неблагоприятное влияние на обмен веществ, состояние органов пищеварения, приводят к недостаточному/избыточному потреблению ряда ингредиентов, что может стать причиной избыточной массы тела уже в раннем возрасте.

Цель принятой программы заключается в оптимизации питания детей от 1 до 3 лет как важного фактора улучшения здоровья детского населения Российской Федерации и формирования здоровья нации. Программа представляет собой логичное продолжение Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни, принятой в 2009 г. на Съезде педиатров России.

Работа над проектом данной программы была начата по инициативе Союза педиатров России более 3 лет назад. Идея создания такого документа получила активную поддержку со стороны специалистов всей России: более 90% врачей признались, что чувствуют в нем острую необходимость.

Среди основных задач Программы — разработка научно обоснованных подходов к организации питания детей от 1 до 3 лет и создание практических рекомендаций по рациональному питанию детей в этом возрасте. Безусловно, для реализации проекта необходимо разработать единую программу обучения и совершенствования знаний по вопросам питания детей 2–3-го года жизни для студентов высших учебных заведений, врачей-педиатров, организаторов здравоохранения, педагогов, психологов. Необходимо совершенствовать нормативно-методические документы по организации питания детей от 1 до 3 лет с учетом новых данных и принципов, заложенных в Программу.

В научной дискуссии Клуба экспертов приняли участие заместитель директора НЦЗД член-корр. РАН Л.С. Намазова-Баранова; руководитель отделения питания здорового и больного ребенка НЦЗД проф., докт. мед. наук Т.Э. Боровик; заведующая кафедрой педиатрии РМАПО проф., докт. мед. наук И.Н. Захарова; главный специалист лаборатории возрастной нутрициологии НИИ питания докт. мед. наук М.В. Гмошинская; главный научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НЦЗД докт. мед. наук В.А. Скворцова; заведующая лабораторией специальной психологии и коррекционного обучения НЦЗД докт. пед. наук С.Б. Лазуренко; научный директор компании «Нутриция» канд. мед. наук А.В. Суржик; главный педиатр Северо-Западного округа проф., докт. мед. наук Е.М. Булатова (Санкт-Петербург); профессор кафедры госпитальной педиатрии КГМА докт. мед. наук Н.В. Рылова (Казань); доцент кафедры педиатрии АГМУ Д.С. Фуголь (Барнаул); заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней УрГМУ проф., докт. мед. наук Н.Е. Санникова (Екатеринбург); главный диетолог Краснодарского края М.Л. Макаренко (Краснодар) и др.



В каждом выступлении подчеркивалась важность правильной организации питания. Помимо общих, обсуждались также и частные вопросы организации питания детей 1–3 лет, такие как профилактика нарушений пищевого поведения, избыточной массы тела и ожирения, диетотерапия при склонности к запорам и дефицитных состояниях.

Кроме медицинских вопросов, на совещании было уделено внимание психолого-педагогическим аспектам. Так, в докладе М.С. Ртищевой рассматривались роль семьи в формировании пищевого поведения на каждом возрастном этапе развития ребенка, социально-психологические предпосылки нарушений пищевого поведения у детей, наиболее частые ошибки родителей.

В своем выступлении Л.С. Намазова-Баранова отметила: «Значимость принятия Национальной программы по оптимизации питания детей в возрасте от 1 до 3 лет трудно переоценить. Но это только первый этап, и теперь нам предстоит большая работа по внедрению рекомендаций. Одним из направлений работы будет внесение положений документа в образовательные программы медицинских вузов и постдипломного образования. Важно сделать так, чтобы использование принципов рационального питания вошло в ежедневную практику, активно пропагандировалось педиатрами. Это будет способствовать повышению осведомленности родителей в вопросах питания. Мы верим, что эти и другие шаги позволят нам оптимизировать рацион детей 1–3 лет и снизить распространенность алиментарно-зависимых заболеваний в детском возрасте».

На закрытии конференции проф. Т.Э. Боровик резюмировала, что успешная реализация принципов Программы возможна только при условии консолидации усилий всех, чья деятельность тем или иным образом оказывает влияние на здоровье детей, а именно представителей медицинской науки, разрабатывающих новые подходы к организации питания и профилактике алиментарно-зависимых заболеваний; педиатров, ежедневно сталкивающихся с вопросами родителей; медицинской администрации, организаторов здравоохранения, педагогов детских дошкольных учреждений, психологов, сотрудников системы профессионального образования. Для реализации программы необходима поддержка социально ответственного бизнеса. Велика роль средств массовой информации.

На пресс-конференции для представителей СМИ, предшествовавшей работе Клуба экспертов, были представлены основные положения Программы. Особая заинтересованность со стороны журналистов — свидетельство недостатка информации о питании детей старше одного года, подтвердившая острую актуальность принятого документа.

В завершении конференции состоялось символическое принятие Манифеста, отражающего цели и задачи Программы. Все специалисты оставили свои подписи на Манифесте в знак личного намерения и готовности к активному внедрению установленных рекомендаций, а также привлечению внимания коллег-врачей и широкой общественности к вопросам питания детей 2–3-го года жизни.

Резолюция Экспертного совета по определению тактики ведения пациентов с гипофосфатазией по итогам заседания от 21 ноября 2015 г., г. Москва

21 ноября 2015 г. в Москве под председательством главного специалиста по медицинской генетике Минздрава РФ профессора С. И. Куцева и главного специалиста по детской эндокринологии Минздрава РФ члена-корреспондента РАН, профессора В. А. Петерковой состоялось заседание Экспертного совета с международным участием по определению основных положений тактики ведения пациентов и оптимизации подходов к лечению редкого наследственного заболевания — гипофосфатазии (ГФ). Экспертный совет включил в себя генетиков, детских эндокринологов, ортопедов, детских нефрологов и врачей других специальностей. Международный эксперт представил опыт лечения и тактику ведения пациентов в ведущих мировых клиниках, отечественные специалисты продемонстрировали собственную компетентность в решении вопроса; также были проанализированы возможные пути оказания своевременной помощи больным ГФ. Участники Экспертного совета, обсудив современные представления о редком наследственном заболевании, сформулировали основные принципы тактики ведения пациентов с ГФ. Работа Экспертного совета завершилась принятием резолюции.

Цель. Определить основные положения тактики ведения пациентов с ГФ, касающиеся:

- 1) критериев назначения ферментозаместительной терапии больным ГФ;
- 2) мониторинга пациентов на терапии; критериев оценки динамики состояния пациентов;
- 3) критериев мониторинга пациентов, не получающих патогенетического лечения.

Определение. ГФ — редкое, тяжелое, прогрессирующее, в ряде случаев потенциально смертельное наследственное метаболическое заболевание, обусловленное дефицитом щелочной фосфатазы (ЩФ), которое возникает из-за мутации в гене *ALPL*, кодирующем неспецифический тканевой изофермент ЩФ. Дефицит активности ЩФ ведет к нарушениям регуляции обмена фосфата и кальция, гипоминерализации костей, нарушениям со стороны скелета (деформация и разрушение костей) и полиорганному осложнению. Клиническими признаками также могут быть болевой синдром и выраженная мышечная слабость, дыхательная недостаточность, судороги, нарушение функции почек, нарушение двигательной функции, а также потеря зубов. Начало заболевания возможно в любом возрасте, начиная с внутриутробного периода. Степень выраженности симптомов может варьировать от умеренных до тяжелых форм, приводящих к инвалидности во взрослом возрасте. Наиболее тяжелые случаи наблюдают при возникновении заболевания у плода (перинатальная форма) и в младенчестве (инфантильная форма — до 6 мес). В таких ситуациях смертность может достигать 90–100%.

Диагноз ГФ может быть заподозрен у любого пациента при обнаружении у него снижения активности ЩФ (учитывая возрастно-половые нормы) и наличии клинической картины заболевания. Высокое содержание субстратов ЩФ, в частности пиридоксаль-5-фосфата (активной формы витамина B₆), может использоваться для подтверждения диагноза. Генетический анализ, согласно современным подходам, служит важным критерием диагностики, его проведение желательно для постановки диагноза.

В настоящее время единственным способом патогенетического лечения ГФ является ферментозаместительная терапия (ФЗТ) асфотазой α — специфичной рекомбинантной ЩФ, при использовании которой в меж-

дународных клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность на фоне относительной безопасности. Отмечены улучшение метаболических показателей (содержание субстратов щелочной фосфатазы), значительное улучшение рентгенологической картины, а также минерализации костей, скорости роста и состояния опорно-двигательной функции у пациентов с ГФ. Асфотаза α зарегистрирована во многих странах мира — Европе, США, Канаде и Японии. Ожидаемая регистрация этого орфанного препарата в России — крайне важное событие, поскольку российские пациенты также нуждаются в доступе к жизнеспасующей терапии.

Учитывая численность населения РФ, а также предполагаемую распространенность тяжелых форм ГФ (1:150 000), примерно 1000 человек могут нуждаться в лечении. В настоящее время существует ограниченный доступ российских пациентов к ФЗТ: участие в клиническом исследовании (дети до 6 лет с инфантильной формой заболевания), а также индивидуальный доступ к лечению по жизненным показаниям. На данный момент уже имеется первый положительный опыт лечения пациентов с ГФ в России, поэтому возникла необходимость в общепринятых критериях мониторинга за состоянием пациентов.

В связи с разнообразием клинических признаков ГФ, степени их выраженности, а также разным возрастом манифестации симптомов требуют разработки и систематизации критерии начала терапии, которая должна быть направлена на снижение смертности и инвалидизации пациентов с ГФ, а также на улучшение качества жизни этих больных.

С учетом вышеизложенного, эксперты считают необходимым рекомендовать следующие принципы тактики ведения больных ГФ.

1. Критериями для начала ФЗТ являются (обозначая, но не ограничиваясь) перечисленные ниже.

- Нуждаются в ФЗТ в безотлагательном порядке:
 - дети с перинатальной и инфантильной формой ГФ;
 - дети до 3 лет с клиническими признаками ГФ.
- Нуждаются в ФЗТ в срочном порядке:
 - дети с аномалиями со стороны костной системы (при наличии 1 и более симптомов): нарушения формирования скелета, рахитоподоб-

ные изменения, рецидивирующие переломы (более 1+), атипичные переломы (не соответствующие тяжести травмы, плохо заживающие переломы; более 2+);

- дети с системными нарушениями, вызванными ГФ (при наличии 1 и более симптомов): задержка в физическом развитии, отставание в развитии моторных функций, двигательные нарушения (в т.ч. «утиная» походка), неконтролируемый хронический болевой синдром, повреждение почек, использование специальных вспомогательных устройств (для передвижения/фиксации и др.);
- дети с другими симптомами, связанными с ГФ, являющимися причиной стойких расстройств функций организма.
- Нуждаются в плановой ФЗТ:
 - дети с нарушениями со стороны костной системы (при наличии 1 и более симптомов): атипичные переломы (не соответствующие тяжести травмы, плохо заживающие переломы; более 1+), изменения костей, вызванные нарушением их минерализации по данным рентгенографии и/или денситометрии (остеомаляция, остеопения, остеопороз и т.п.);
 - дети с системными нарушениями, вызванными ГФ (при наличии 1 и более симптомов): мышечная слабость, частично или полностью контролируемый болевой синдром, гиперкальциемия, гиперкальциурия, преждевременная потеря зубов, поражение суставов;
 - дети с другими симптомами, связанными с ГФ, потенциально являющимися причиной стойких расстройств функций организма;
 - взрослые с симптомами ГФ, являющимися причиной стойких расстройств функций организма.
- Нуждаются в мониторинге (в данный момент не получают ФЗТ):
 - дети старше 3 лет, у которых на момент полного обследования не выявлено субъективных и объективных клинических изменений, вызванных ГФ;
 - взрослые, у которых на момент полного обследования не выявлено субъективных и объективных клинических изменений, вызванных ГФ;
 - пациенты с одонтоформой ГФ без признаков стойких расстройств функций организма.

2. Мониторинг пациентов на терапии должен рекомендоваться по следующим критериям оценки динамики состояния пациентов (обозначая, но не ограничиваясь).

- Жалобы и динамика жалоб с использованием визуально-аналоговых шкал.
- Антропометрические данные (измерение длины и массы тела, обхвата запястья, окружности головы и грудной клетки — для детей).
- Дыхательная функция посредством изучения статуса респираторной поддержки (у детей с дыхательной недостаточностью).
- Основные показатели функции сердечно-сосудистой системы.
- Показатели внутричерепного давления.
- Состояние костно-мышечной системы, включая суставы.
- Мышечная сила.
- Крупная, мелкая моторика и когнитивное развитие по шкалам развития (для детей).

- Содержание пиридоксальфосфата в плазме.
- Концентрация кальция в крови и моче, $25(\text{OH})_2\text{D}$ — в сыворотке крови.
- Наличие очагов эктопической кальцификации.
- Рентгеновские снимки с использованием количественной шкалы оценки общего впечатления изменения рентгенологических признаков (RGI-C) и шкалы оценки степени тяжести рахита (RSS).
- Показатели денситометрии (у детей старше 5 лет и взрослых).
- Осмотр органов полости рта: зубов — с целью оценки их выпадения/прорезывания; тканей пародонта.
- Нежелательные явления.
- Местные реакции в области инъекций препарата.
- Показатели качества жизни по вопросам в соответствии с возрастом.

Мониторинг пациентов на терапии рекомендуется проводить у детей до 3 лет не реже 1 раза в 3 мес; у детей старше 3 лет и взрослых — не реже 1 раза в 6 мес (в первые полгода терапии — не реже 1 раза в 3 мес).

Временная отмена ФЗТ возможна в случае возникновения серьезных нежелательных явлений, однозначно связанных с препаратом. У детей ФЗТ необходимо проводить минимум до 18-летнего возраста. Вопрос о снижении дозы или отмене лечения во взрослом возрасте рекомендуется решать на основании достижения функционального состояния организма, соответствующего возрастным нормам. Необходим тщательный мониторинг, особенно в первый год после снижения дозы или отмены препарата. При ухудшении состояния или выявлении симптомов, связанных с ГФ, потенциально являющихся причиной стойких расстройств функций организма, своевременно решить вопрос о восстановлении режима терапии.

3. Критерии мониторинга пациентов, не получающих лечение, те же, что и для пациентов на терапии (обозначая, но не ограничиваясь).

Мониторинг рекомендуется проводить у детей не реже 1 раза в 6–12 мес, у взрослых — 1 раз в год. При ухудшении состояния или наличии симптомов, связанных с ГФ, потенциально являющихся причиной стойких расстройств функций организма, рекомендуется своевременно решить вопрос о начале ФЗТ.

4. Необходимо разработать методические рекомендации по тактике ведения пациентов с ГФ с подробным описанием методов исследования и оценки состояния больных.

5. Учитывая важность своевременной диагностики и лечения ГФ в перинатальном, неонатальном и раннем детском возрасте в связи с высоким уровнем смертности при этих формах заболевания, рекомендуется активно проводить научные и образовательные мероприятия среди врачей. Рассмотреть возможность проведения Экспертного совета на тему диагностики ранних форм ГФ и обозначить возможные пути решения проблемы.

Резолюция, принятая участниками совета экспертов, будет опубликована в журналах, на сайтах по соответствующим терапевтическим областям и направлена в региональные органы здравоохранения и профильным специалистам.

ПРЕДСЕДАТЕЛИ:

Сергей Иванович Куцев

Д.м.н., профессор
Главный специалист по медицинской генетике
Минздрава РФ
Директор ФГБНУ «Медико-генетический
научный центр»

Валентина Александровна Петеркова

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Главный специалист по детской эндокринологии
Минздрава РФ
Заместитель директора ФГБНУ
«Эндокринологический научный центр»

Чумакова Ольга Васильевна

Д.м.н., профессор
Заместитель директора Департамента
медицинской помощи детям и службы
родовспоможения Минздрава РФ

ЭКСПЕРТЫ:

Dr. Raja Padidela,

Co-leading pediatric endocrinologist,
Royal Manchester Children's Hospital, UK

Алиса Витальевна Витебская

К.м.н.
Заведующая детским эндокринологическим
отделением университетской детской клиники
Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Екатерина Юрьевна Захарова

Д.м.н., профессор
Заведующая лабораторией наследственных
болезней обмена ФГБНУ «Медико-генетический
научный центр»

Ирина Николаевна Захарова

Д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ
Заведующая кафедрой педиатрии РМАПО
Минздрава РФ
Главный педиатр Центрального федерального
округа РФ

Виктор Васильевич Зубков

Д.м.н., профессор
Заведующий отделом неонатологии и педиатрии
ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова Минздрава РФ

Наталья Юрьевна Калинин

К.м.н.
Ведущий научный сотрудник ФГБНУ
«Эндокринологический научный центр»

Алла Сергеевна Киреева

Врач-педиатр высшей категории
Заведующая нефрологическим отделением
Амурской областной детской клинической
больницы

Лариса Петровна Кисельникова

Д.м.н., профессор
Заведующая кафедрой детской терапевтической
стоматологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова
Минздрава РФ

Евгений Викторович Мельченко

К.м.н.
Врач травматолог-ортопед
Научно-исследовательский детский ортопедический
институт им. Г. И. Турнера

Иван Фёдорович Острейков

Д.м.н., профессор
Заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и токсикологии детского возраста
РМАПО Минздрава РФ
Главный внештатный детский анестезиолог-
реаниматолог Департамента здравоохранения
г. Москвы

Наталья Леонидовна Печатникова

Руководитель городского Центра орфанных
и других редких заболеваний детей и подростков
на базе Морозовской детской городской
клинической больницы Департамента
здравоохранения г. Москвы

Светлана Семёновна Родионова

Д.м.н., профессор
Руководитель Научно-клинического центра
остеопороза ФГБУ «Центральный научно-
исследовательский институт травматологии
и ортопедии им. Н. Н. Приорова»

Сергей Олегович Рябых

Д.м.н.
Заведующий лабораторией патологии осевого
скелета и нейрохирургии, детский хирург,
травматолог-ортопед
ФГБУ «РНЦ «Восстановительная травматология
и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова»
Минздрава РФ

Анатолий Николаевич Тюльпаков

Д.м.н., профессор
Заведующий детским эндокринологическим отделением
ФГБНУ «Эндокринологический научный центр»



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 Мускоксской инициативы в 2014 году на базе Центра проведено 5 обучающих научно-практических семинаров.



* — с выдачей сертификатов государственного (российского и международного) образца.