

# Педиатрическая фармакология



Союз педиатров России

## 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., академик РАН

### Заместители главного редактора

Сайгитов Р.Т., д.м.н.;

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

Архутин 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., член-корр. 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.

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

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

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

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. (Жемерово), д.м.н., проф.

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

Гербер-Гроте А. (Цюрих, Швейцария), 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.

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.

Константиноулос А. (Афины, Греция), 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.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), д.м.н., 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.

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

Саввина Н.В. (Якутск), 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.

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.

Эрих Й. (Ганновер, Германия)

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

413

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2016 / ТОМ 13 / № 5

### 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. Тел. +7 (499) 110-17-34.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

# ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 13/ № 5/ 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

424 Л.С. Намазова-Баранова

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

425 М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, А.С. Полякова, И.Л. Чащина, Т.А. Хохлова, Д.Д. Гадлия, О.А. Рогова  
**НИЗКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ, НАЗНАЧАЕМЫХ АМБУЛАТОРНО ДЕТЯМ С ПНЕВМОНИЕЙ И ОСТРЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ, КАК СЛЕДСТВИЕ НЕСОБЛЮДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

К.А. Казакова, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.С. Акоев, И.В. Давыдова, А.В. Мигали, В.М. Студеникин, С.П. Лазарева

431 **ЭКСТРАПУЛЬМОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ, СОПУТСТВУЮЩИЕ БРОНХОЛЕГочНОЙ ДИСПЛАЗИИ, У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ 3 ЛЕТ ЖИЗНИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ОДНОМОМЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

М.В. Рязанов, Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Горшков, И.А. Кротов, В.Ю. Ялтиков

436 **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ С ПОМОЩЬЮ ДОПЛЕРОГРАФИИ ПОДЪЯЗЫЧНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ**

С.М. Харит, И.В. Фридман, А.Н. Павлюкова, Е.Я. Фролова, А.А. Рулёва

443 **КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВОЙ КОНЪЮГИРОВАННОЙ 13-ВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

448 И.А. Деев, К.В. Куликова, О.С. Кобякова, Е.С. Куликов, Е.В. Деева, И.Л. Коломеец  
**ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ, ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ**

Г.А. Каркашадзе, А.В. Аникин, Е.П. Зимина, И.В. Давыдова, Х.М. Каримова, М.Э. Захарян, Л.С. Намазова-Баранова, О.И. Маслова, Г.В. Яцык, С.И. Валиева, А.К. Геворкян

452 **СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НОВОРОЖДЕННЫХ**

С.Г. Макарова, Т.Р. Чумбадзе, С.Д. Поляков, Д.С. Ясаков, Т.Э. Боровик, М.И. Петровская

468 **ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПИТАНИЮ ДЕТЕЙ-СПОРТСМЕНОВ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

### В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

А.А. Бакиров, Н.И. Романова, В.А. Малиевский, О.А. Малиевский, Р.З. Ахметшин, Г.М. Галиева, Е.П. Первушина, Ф.М. Байрамгулов, А.К. Марданова

478 **ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫМ НЕСОВЕРШЕННЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

О.М. Конова, Е.Г. Дмитриенко, Т.Г. Дмитриенко, Е.В. Сахарова, А.М. Мамедьяров, Н.И. Тайбулатов  
482 **АРОМАФИТОБАЛЬНЕОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЧАСТЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ И ИНВАЛИДИЗИРУЮЩИМИ БОЛЕЗНЯМИ**

Л.Р. Селимзянова, Е.А. Вишнёва, М.В. Федосеенко, Е.А. Промыслова

488 **ФИТОТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА**

494 **ПО МАТЕРИАЛАМ ЕРА/UNEPISA И IPA**

### ПРЕСС-РЕЛИЗ

511 **ЦЕЛИ СОВРЕМЕННОЙ ПЕРИНАТОЛОГИИ — СПАСТИ ЖИЗНЬ РЕБЕНКА, СОХРАНИТЬ ЕГО ЗДОРОВЬЕ И ОБЕСПЕЧИТЬ ГАРМОНИЧНОЕ РАЗВИТИЕ**

### ЮБИЛЕЙ

513 **НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ ВАГАНОВ**

515 **РИММА НИКОЛАЕВНА ТЕРЛЕЦКАЯ**

# Pediatric Pharmacology



Союз  
педиатров  
России

## 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, academician of RAS

### Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD;  
Rakhmanina N., MD, professor;  
Chumakova O.V., PhD, professor

### Research editors

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

### Associate Editor

Margieva T.V., MD

### Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

### Secretaries-general

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

### Art director

Arkhotik A.B.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

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

### Correspondence address

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

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

### Editorial board

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

Alexeeva E.I. (Moscow), MD, PhD, professor, RAS cor.  
member

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

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

Ehrich J. (Hannover, Germany), prof.

Gerber-Grote A. (Zurich, Switzerland), PhD, professor

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

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

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), 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

Mestrovic J. (Split, Croatia), 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

Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

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

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

415

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2016 / ТОМ 13 / № 5

### Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG  
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 surveil-  
lance 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.  
Tel. +7 (499) 110-17-34.

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»  
For natural persons – 18100  
For juridical persons – 18101

## CONTENT

### EDITORIALS

- 424 Leyla S. Namazova-Baranova

### ORIGINAL ARTICLE

- 425 Maya D. Bakradze, Vladimir K. Tatochenko, Anastasia S. Polyakova, Irina L. Chashchina, Tatiana A. Khokhlova, Diana D. Gadliya, Olga A. Rogova  
**AMOXICILLIN, THE MAIN DRUG FOR TREATING COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND OTITIS MEDIA, RECOMMENDED BUT OFTEN NOT FOLLOWED**
- 431 Klavdiia A. Kazakova, Leyla S. Namazova-Baranova, Jury S. Akoev, Irina V. Davydova, Alla V. Migali, Vladimir M. Studenikin, Susanna P. Lazareva  
**EXTRAPULMONARY CONDITIONS, CONCOMITANT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA, IN BABIES OF THE FIRST 3 YEARS OF LIFE: RESULTS OF A RETROSPECTIVE CROSS-SECTIONAL STUDY**
- 436 Mikhail V. Ryazanov, Leyla S. Namazova-Baranova, Mikhail V. Gorshkov, Ivan A. Krotov, Vladimir Yu. Yaltikov  
**EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF ALLERGENSPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN WITH POLLINOSIS USING DOPPLER STUDY OF SUBLINGUAL SALIVARY GLANDS**
- 443 Susanna M. Kharit, Irina V. Fridman, Aleksandra N. Pavlyukova, Elena Ya. Frolova, Anna A. Ruleva  
**CLINICAL EFFICACY OF PNEUMOCOCCAL CONJUGATE 13-VALENT VACCINE IN YOUNG CHILDREN**

### REVIEW

- 448 Ivan A. Deev, Kristina V. Kulikova, Olga S. Kobyakova, Evgeny S. Kulikov, Evgenia V. Deeva, Ivan L. Kolomeets  
**FEATURES OF PHYSICAL AND NEURO-PSYCHOLOGICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH LOW, VERY LOW AND EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT IN DIFFERENT AGE PERIODS OF LIFE**
- 452 George A. Karkashadze, Anatoly V. Anikin, Elena P. Zimina, Irina V. Davydova, Khadizhat M. Karimova, Mariam E. Zakharyan, Leyla S. Namazova-Baranova, Olga I. Maslova, Galina V. Yatsyk, Saniya I. Valieva, Anait K. Gevorkyan  
**RECENT INFORMATION ON THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN LESIONS IN NEWBORNS**
- 468 Svetlana G. Makarova, Tamara R. Chumbadze, Sergey D. Polyakov, Dmitry S. Yasakov, Tatiana E. Borovik, Maria I. Petrovskaya  
**PERSONALIZED APPROACH TO NUTRITION OF CHILDREN ATHLETES: PRACTICAL RECOMMENDATIONS**

### FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE

- 478 Anvar A. Bakirov, Natalya I. Romanova, Victor A. Malievskiy, Oleg A. Malievskiy, Rustem Z. Akhmetshin, Guzel M. Galieva, Elizaveta P. Pervushina, Firtat M. Bairamgulov, Albina K. Mardanova  
**ORGANIZATION OF MEDICAL CARE AND DRUG SUPPLY FOR PATIENTS WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**
- 482 Olga M. Konova, Elena G. Dmitrienko, Tatyana G. Dmitrienko, Elena V. Sakharova, Ayaz M. Mamedyarov, Nikolay I. Taybulatov  
**AROMAPHYTOBALNEOTHERAPY IN TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF FREQUENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN WITH CHRONIC AND DISABLING DISEASES**
- 488 Liliia R. Selimzianova, Elena A. Vishneva, Marina V. Fedoseenko, Elena A. Promyslova  
**PHYTOTHERAPY: PRESENT STATE OF THE ISSUE**

### MATERIALS OF EPA/UNEPSA AND IPA

### PRESS-RELEASE

- 511 **THE MODERN PERINATOLOGY GOALS — TO SAVE THE LIFE OF A CHILD, KEEP HIM/HER HEALTHY AND ENSURE THE HARMONIOUS DEVELOPMENT**

### JUBILEE

- 513 **NIKOLAI NIKOLAEVICH VAGANOV**
- 515 **RIMMA N. TERLETSKAYA**



# Пиниментол

ПРОТИВОПРОСТУДНАЯ АРОМАВАННА



Эфирные масла, применяемые против простуды наружно или в виде концентратов для ванн, оказывают свое благотворное действие на организм различными путями. При вдыхании они поглощаются слизистой оболочкой, при втирании в кожу или при приеме ванны – кожей. Таким образом они попадают в кровь, а оттуда непосредственно в дыхательные пути, где оказывают отхаркивающее действие, способствуя тем самым отделению мокроты и освобождению дыхания. Кроме того, приятные запахи эфирных масел обеспечивают расслабление и глубокую релаксацию.

Пиниментол содержит великолепно подобранную комбинацию эфирных масел, позволяющую с двойной силой противостоять простуде.

Активные вещества: эвкалиптовое масло, камфора натуральная, ментол.



**spitzner**  
Natur. Medizin. Und Spitzner.

Официальный представитель  
в России ООО «Альпен Фарма»:  
Москва, ул. Островитянова, д. 6,  
тел./факс +7 (495) 63 793 63  
web: spitzner.alpenpharma.ru

## Двойное действие

поступают  
через дыхательные  
пути в бронхи

Активные вещества

поступают через кожу  
в организм  
и транспортируются  
к воспаленным  
дыхательным путям



## 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

Тонзиллиты? Частые простуды?

Лекарственный растительный препарат

# Тонзилгон® Н

Для детей  
от 1 года  
и взрослых\*



Рег. уд. П № 014245/01; П № 014245/02

-  Устраняет воспаление и боль в горле
-  Сокращает число рецидивов
-  Повышает иммунитет

**Природа. Наука. Здоровье.**

[www.bionorica.ru](http://www.bionorica.ru)



РЕКЛАМА

\*Тонзилгон® Н капли - для взрослых и детей от 1 года  
Тонзилгон® Н драже - для взрослых и детей старше 6 лет

## Фонд помощи хосписам «Вера» перевел и издал книгу «Введение в паллиативную помощь» британского доктора Брюса Клеминсона

Фонду были предоставлены права на издание учебника. В Британии это настольная книга не только для специалистов по паллиативной медицине, но и для врачей других специальностей.

В ней максимально просто и одновременно подробно рассмотрены все разделы паллиативной помощи: лечение боли и других тягостных симптомов, всесторонняя помощь пациенту и его семье, вопросы переживания утраты, особенности общения с неизлечимо больными пациентами и их близкими.

Значительная часть книги выстроена как рекомендации людям, работающим в системе хосписной помощи: как избежать выгорания, как построить общение, как выбрать правильную тактику и план лечения и т.д.

Доктор Клеминсон — врач общей практики и специалист по паллиативной помощи. Он работал, и продолжает сотрудничать, с Робертом Твайкроссом — одним из пионеров паллиативной помощи. Уже более 15 лет Брюс с коллегами приезжает в Россию: участвует в жизни хосписов, выступает на конференциях, проводит мастер-классы.

В течение многих лет он активно помогал Самарскому хоспису и Первому московскому хоспису, которые поддерживает фонд «Вера»: обучал персонал, участвовал в конференциях. Он был свидетелем становления паллиативной помощи как раздела медицинской науки в России.

Поэтому книга написана с учетом российских реалий нашей страны, автор приводит в ней очень много клинических случаев из своей практики в нашей стране.

Сейчас напечатано 2500 экземпляров книги (при поддержке Александра Абдина и компании «Zetaprint»). Книга будет бесплатно распространяться на образовательных конференциях фонда и на обучающих курсах для врачей и медсестер, которые мы регулярно организуем для персонала московских хосписов. Купить ее, к сожалению, нельзя. Но можно скачать в электронном виде на сайте фонда «Вера». [http://podari-zhizn.ru/sites/default/files/voz\\_finalnyy.pdf](http://podari-zhizn.ru/sites/default/files/voz_finalnyy.pdf)

Елизавета Бакунина, специалист по паллиативной медицине, эксперт фонда «Вера»: «На лекциях доктора Клеминсона не бывает свободных мест. Он живо и увлекательно рассказывает о каждом их аспектов работы в хосписе, приводит яркие примеры из практики в Великобритании и России, отвечает на вопросы о сложных случаях.

Книга уникальна тем, что объединяет опыт Великобритании, где впервые появилась паллиативная помощь как раздел медицины, и российские реалии.

«Введение в паллиативную помощь» — это настольная книга как для врача паллиативного профиля, так и для врача общей практики, терапевта, онколога и многих других специалистов, сталкивающихся с онкологическими заболеваниями».

Одна из задач фонда «Вера» — это информирование и просвещение общества, а также обучение врачей и сотрудников хосписов тому, что такое качественная паллиативная помощь, как соответствовать мировым стандартам хосписной помощи. Поэтому фонд издает профессиональную и просветительскую литературу, вместе с Ассоциацией хосписной помощи проводит ежегодные конференции для врачей и медсестер хосписов со всей России (в этом году они пройдут в октябре и декабре в Москве). Эта программа существует на благотворительные пожертвования.



# ЗДОРОВЬЕ МОСКВЫ



**29-30 ноября 2016 года состоится XV Ассамблея «Здоровье Москвы». Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва.**

## Организаторы

Правительство Москвы,  
Департамент здравоохранения города Москвы,  
НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента  
здравоохранения города Москвы

## Целевая аудитория

главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты следующих направлений: терапия, кардиология, эндокринология, гастроэнтерология, неврология, ревматология, пульмонология, нефрология, инфекционные болезни, педиатрия, неонатология, хирургия, акушерство и гинекология, урология, травматология и ортопедия, нейрохирургия, анестезиология и реаниматология, оториноларингология, офтальмология, стоматология, онкология, дерматовенерология, психиатрия и психотерапия, фтизиатрия и аллергология, гематология и трансфузиология, наркология, фармакология, репродуктология, гериатрия, комбустиология, рентгенология и радиология, реабилитология, лабораторные исследования, колопроктология и др.

## Основные направления научной программы

- Модернизация сферы здравоохранения и фармацевтической отрасли в России.
- Совершенствование системы обязательного медицинского страхования и ее законодательные изменения в 2016 году.
- Специализированная медицинская помощь,
- Интеграция программ модернизации и оптимизации структуры современных ЛПУ.
- Современные модели непрерывного медицинского образования в России.
- Юридические и правовые аспекты деятельности врача и медицинского персонала.
- Научно-практическая деятельность специалистов.
- Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация различных заболеваний и пр.

## Выставка

В рамках Ассамблеи будет организована выставка современных достижений в области разработки и производства лекарственных средств, медицинских технологий и оборудования, расходных материалов, имеющих опыт успешного использования и применения на практике в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы. В рамках Ассамблеи будет представлена новейшая медицинская литература и информация.

## Доклады и тезисы

Специалисты, чья научно-практическая деятельность соответствует тематике Ассамблеи, могут опубликовать тезисы своих работ в сборнике материалов. Поданные работы могут быть заявлены к устному докладу.

Тезисы принимаются **до 15 сентября 2016 г.**

### Секретариат Ассамблеи

тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,  
e-mail: [info@moscowhealth.ru](mailto:info@moscowhealth.ru)  
Подробнее о мероприятии: [www.moscowhealth.ru](http://www.moscowhealth.ru)



**Конгресс-оператор:**  
ООО «КСТ Интерфорум»



# МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

8–10 ноября 2016 года

## «ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ Преодолевая барьеры. Мультидисциплинарный подход

### Организаторы

- Правительство города Москвы
- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

В рамках Съезда пройдет представление педиатрических  
лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

### Основные темы научной программы:

Модернизация здравоохранения 2011-2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы.

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- Ревматологические заболевания
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- Метаболические заболевания у детей
- Орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- Задержка физического развития у детей
- Заболевания легких у детей и подростков
- Клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- Медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- Трудный диагноз в педиатрии
- Перинатальная специализированная помощь
- Репродуктивное здоровье детей и подростков
- Патология желудочно-кишечного тракта у детей
- Паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

**Место проведения:** Конгресс-парк гостиницы «Украина», Москва, Кутузовский проспект, 2/1, стр.1

Подробности на сайте: [www.pediatr-mos.ru](http://www.pediatr-mos.ru)

#### Технический организатор

Организационно-технические вопросы,  
участие в выставочной экспозиции

**KST**  
интерфорум

ООО «КСТ Интерфорум»

Москва, ул. Профсоюзная, 57

телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)

#### Научный комитет

По вопросам участия в научной программе

Петрайкина Елена Ефимовна

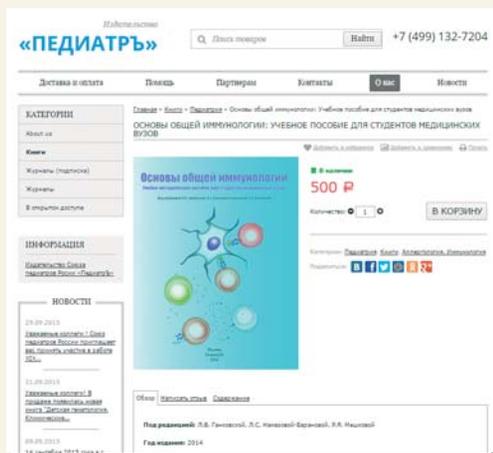
Москва, 4-ый Добрынинский переулок, дом 1/9

Административный корпус, 3 кабинет

телефон: +7 (903) 170-23-69

электронная почта: [lepet\\_morozko@mail.ru](mailto:lepet_morozko@mail.ru)

# Информация о сайте [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)



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

## Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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

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

### Преимущества для авторов журналов:

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



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



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

## 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



500 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



550 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 заболеваниям. 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».



1500 Р

## Атлас редких заболеваний

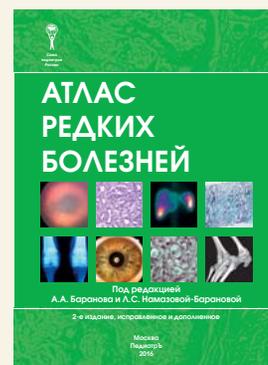
Под редакцией: А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой  
2016, 420 с., переплет, ISBN 978-5-904753-32-0

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 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».



1500 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](mailto:sales@nczd.ru)



+7 (499) 132-72-04



[sales@nczd.ru](mailto:sales@nczd.ru)



[www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)



### **Дорогие друзья, коллеги!**

Дни летят за днями, отпуска как будто не было, количество больных, причем тяжелых, зашкаливает, а скоро еще и эпидемия гриппа начнется...

Есть ли универсальный рецепт от осенней депрессии? Конечно, есть! Это чтение нового номера нашего журнала! Лежите ли вы под пледом на диване, едете ли в метро или на автобусе, — в любом месте и в любое время откройте свежий, хрустящий, как испеченный круассан, номер нашего журнала, и вы окунетесь в мир удивительных открытий и новых знаний. И тогда вы измените свою личную практику назначения антибиотиков, лучше поймете особенности ведения младенцев с БЛД, недоношенных или детей с несовершенным остеогенезом, уверитесь в необходимости вакцинации против пневмококка, по-новому взглянете на возможности фито- и бальнеотерапии, оцените перспективу прогнозирования будущей эффективности алергенспецифической терапии и будете правильно рассчитывать питание детям, занимающимся спортом.

И если все это случится, а это случится обязательно, мы поймем, что сделали правильный номер. Очередной правильный номер!

**С уважением,**

**главный редактор журнала, академик РАН, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ,**

**заместитель директора НЦЗД по научной работе — директор НИИ педиатрии НЦЗД,**

**заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии**

**педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова,**

**заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 1 педиатрического**

**факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова,**

**советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации,**

**Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)**

**Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

### **Dear friends and colleagues!**

*Days are soaring by, holidays passed as if they had never existed, the number of patients, especially severe ones, is going off all scales, and on top of that the flu epidemic is coming...*

*Is there a universal remedy against autumn depression? Of course there is — reading the new issue of our magazine! Whether you are lying under a warm blanket or making your way in the metro or bus, in any place, at any time — just open the new issue of our magazine, crispy as a morning croissant, and dive into the world of wonderful discoveries and new knowledge. After that you will change your personal practice of antibiotics prescription, acquire a better understanding of managing BPD babies, prematures or children with imperfect osteogenesis, reassure yourselves in the necessity of anti-pneumococcus vaccination, will get a new view on the capabilities of phyto- and balneotherapy, evaluate the prognostic perspectives of future allergen-specific therapy and will correctly calculate the nutrition required for sports children.*

*If all of this happens — and it will undoubtedly happen! — we shall understand that we have created the right magazine issue! Another great magazine issue!*

**Yours faithfully,**

**Editor-in-Chief, 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**

М.Д. Бакрадзе<sup>1, 2</sup>, В.К. Таточенко<sup>1</sup>, А.С. Полякова<sup>1, 2</sup>, И.Л. Чащина<sup>1</sup>, Т.А. Хохлова<sup>1</sup>, Д.Д. Гадлия<sup>1</sup>, О.А. Рогова<sup>1</sup>

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

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

# Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций

## Контактная информация:

Бакрадзе Майя Джемаловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая отделением диагностики и восстановительного лечения НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-21, e-mail: bakradze.md@yandex.ru

Статья поступила: 27.05.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Амоксициллин, согласно как международным, так и отечественным рекомендациям, является препаратом выбора для лечения большинства внебольничных инфекций респираторного тракта у детей. Тем не менее практика назначения антибиотиков на догоспитальном этапе в разных странах демонстрирует низкий уровень следования стандартам лечения внебольничных пневмоний и острого среднего отита (ОСО). **Цель исследования:** изучить спектр антибиотиков, назначаемых на амбулаторном этапе детям с пневмонией и ОСО, а также оценить их эффективность. **Методы.** Дизайн работы — наблюдательное исследование когорты детей, госпитализированных с диагнозом внебольничной пневмонии ( $n = 261$ ) и ОСО ( $n = 225$ ) в 2008–2015 гг. **Результаты.** Амоксициллин был назначен только 4,5% детей с типичной внебольничной пневмонией и 1% — с ОСО; вместе с парентеральными цефалоспоридами и амоксициллином/клавуланатом в адекватных дозировках стартовая терапия была начата всего в 34 и 25% случаев соответственно. Остальные дети лечились оральными цефалоспоридами 3-го поколения и макролидами с крайне низкой эффективностью (19 и 10% соответственно). Ввиду выраженного несоответствия спектра антибиотиков и их доз современным рекомендациям неэффективные стартовые назначения были сделаны при типичной пневмонии в 72%, а при ОСО — в 69% случаев. При атипичных пневмониях макролиды были назначены всего 19% больным. **Заключение.** Поскольку амоксициллин остается основным препаратом для лечения инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в эпоху роста их резистентности, он должен использоваться в качестве стартового препарата при типичных пневмониях и ОСО. Дозы амоксициллина, в т.ч. защищенного, не должны быть ниже 45 мг/кг в сут, а при риске устойчивости пневмококков — 80–100 мг/кг в сут. Следует также повышать знания педиатров в дифференциальной диагностике атипичных пневмоний.

**Ключевые слова:** дети, амоксициллин, внебольничная пневмония, острый средний отит.

**(Для цитирования:** Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С., Чащина И.Л., Хохлова Т.А., Гадлия Д.Д., Рогова О.А. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (5): 425–430. doi: 10.15690/pf.v13i5.1636)

## ОБОСНОВАНИЕ

Выбор противомикробного препарата при острых респираторных инфекциях (ОРИ) всегда эмпирический, основанный на знании основных бактериальных возбудителей и их чувствительности к антибиотикам. Облегчают выбор публикуемые профессиональными сообществами рекомендации, которые периодически пересматриваются, прежде всего ввиду повышения резистентности возбудителей, в первую очередь пневмококков, к антибиотикам.

В последние 15 лет первое место среди антибиотиков первой линии, рекомендуемых для лечения внебольничных инфекций органов дыхания, занимает амоксициллин. Так, в рекомендациях Союза педиатров России «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика» (2002) при бактериальных ОРИ не рекомендовано применять тетрациклины и ко-тримоксазол

[1], к которым уже в 90-х гг. резко повысилась резистентность пневмококков и гемофильной палочки [2]. В качестве основных препаратов при бактериальных ОРИ рассматривался амоксициллин, а при атипичных инфекциях — макролиды, хотя их применение не исключалось и при инфекциях, вызванных чувствительными пневмококками. Эти рекомендации были оправданы сохранением высокого уровня чувствительности (> 90%) пневмококков к макролидам в первые годы XXI века [2].

В последующем в клинических рекомендациях «Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии» роль амоксициллина как препарата выбора (и амоксициллина/клавуланата для больных групп риска) была подтверждена, тогда как макролиды предлагалось использовать только для лечения атипичных пневмоний или в качестве замены β-лактамов при аллергии к ним

[3]. В последние годы в связи с выраженным ростом резистентности пневмококков к макролидам [4, 5] они вообще не рассматривались российскими обществами педиатров, пульмонологов и отоларингологов для лечения бактериальных ОРВИ, в т.ч. пневмоний (кроме атипичных) [6–8].

Аналогичны рекомендации и профессиональных сообществ других стран. Так, в США общества педиатров и инфекционистов не рекомендуют макролиды при отитах и риносинуситах — препаратами выбора названы только амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Для лечения острого среднего отита (ОСО) и синусита указываются амоксициллин и другие пенициллины, а макролиды — только при аллергии к пенициллинам [9, 10]. В США, Франции и Великобритании для лечения пневмонии используют амоксициллин (с/без клавуланата); макролиды не входят в число препаратов 2-го ряда и рекомендуются только при атипичных пневмониях [11–13].

Во многих исследованиях показано, что практика назначения антибиотиков может сильно отличаться от рекомендуемой. Так, в Москве в первом десятилетии XXI века 1/3 детей с пневмонией получала в амбулаторных условиях макролиды, 1/3 — амоксициллин/клавуланат, тогда как амоксициллин был назначен лишь 8% больных [14]. Опубликованы сходные данные опросов педиатров, а также анализа назначений при внебольничной пневмонии у взрослых [15, 16]. В США за 1994–2007 гг. макролидами лечили 1/3 детей с внебольничной пневмонией, пенициллинами — 14%, тогда как цефалоспорины, доля которых в структуре назначений антибиотиков росла на протяжении последних 7 лет, использовали у 22% больных [17]. В центрах неотложной помощи амоксициллин при внебольничных пневмониях получал только каждый пятый пациент [18]. Еще большее отклонение в назначениях от рекомендаций выявлено в работе 2015 г.: макролиды получали 47% детей в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией [19]. Лучшее положение наблюдается во Франции:

макролиды при внебольничной пневмонии назначали лишь 4% врачей, более 90% отдавали предпочтение β-лактамам, при этом в 95% случаев использовались их адекватные дозы (80–100 мг/кг в сут). При этом большинство педиатров (63%) использовали амоксициллин/клавуланат, тогда как амоксициллин — всего 25% опрошенных [20].

Следует, однако, отметить, в этих и подобных им работах, не приведены данные об эффективности тех или иных противомикробных препаратов. Более того, судить о правомерности назначений весьма трудно, поскольку доля макролидов, назначенных для лечения пневмоний, зависит от доли атипичных инфекций в структуре причин этой болезни. Так, в Финляндии доля атипичных пневмоний у детей в возрасте старше 5 лет превышает 50% [21], т.е. следует ожидать, что в этой возрастной группе макролиды будут применяться значительно чаще.

В научной литературе приводятся отдельные наблюдения неэффективности макролидов при пневмококковой инфекции [22, 23]. Однако, на практике, на фоне массового неоправданного назначения антибиотиков детям с вирусной инфекцией оценить их эффективность затруднительно.

В приведенных выше рекомендациях парентеральные цефалоспорины 2–3-го поколения упоминаются как возможное назначение при осложненных пневмониях и отитах. В некоторых рекомендациях в качестве альтернативы указывают на оральные цефалоспорины 2-го поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор, цефдинир) [11]. Оральные цефалоспорины 3-го поколения — цефиксим и цефтибутен — для лечения пневмоний и отитов **не рассматриваются вообще** ввиду указанного в соответствующих инструкциях по применению препаратов непостоянного их действия на пневмококки. Рекомендации по неприменению макролидов и оральных цефалоспоринов 3-го поколения при ОРВИ базируются на лабораторных данных о резистентности возбудителей, а также на отдельных наблюдениях их неэффективности.

Maya D. Bakradze<sup>1, 2</sup>, Vladimir K. Tatochenko<sup>1</sup>, Anastasia S. Polyakova<sup>1, 2</sup>, Irina L. Chashchina<sup>1</sup>, Tatiana A. Khokhlova<sup>1</sup>, Diana D. Gadliya<sup>1</sup>, Olga A. Rogova<sup>1</sup>

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

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

## Amoxicillin, the Main Drug for Treating Community-Acquired Pneumonia and Otitis Media, Recommended but Often Not Followed

**Background:** Amoxicillin is the drug of choice for treating the majority of community-acquired respiratory tract infections in children, including pneumonia and acute otitis media according to both international and national guidelines. Nevertheless, the practice of not following these guidelines is widespread. **Objective:** Our aim was to study a range of antibiotics prescribed prior to hospitalization to children with community-acquired pneumonia (CAP) and acute otitis media (AOM), and to evaluate their effectiveness. **Methods.** Observational study of children with hospital-verified diagnosis CAP or AOM. **Results.** Amoxicillin was prescribed to only 4.5% of children with CAP and 1% of patients with AOM; along with parenteral cephalosporines and amoxicillin/clavulanate in adequate doses therapy was started in 34 and 25% respectively. Other children received 3d generation oral cephalosporines or macrolides, which rendered a very low effectiveness (19 and 10% respectively). In view of a flagrant inconformity of the prescribed antibiotics and their doses to the guidelines, non-effective prescriptions were made for 72% of children with CAP and 69% — with AOM. For children with atypical pneumonia macrolides were prescribed in only 19%. **Conclusion.** Since amoxicillin remains the main drug for treating infections caused by an ever increasing number of resistant strains of *S. pneumonia* and *S. pyogenes*, it should be prescribed to children with CAP and AOM: its doses (as well as doses of amoxicillin/clavulanate) should be not less than 45 mg/kg/d, and in risk group patients — 80–100 mg/kg/d. The pediatricians' skills of differentiating atypical pneumonia should be improved.

**Key words:** amoxicillin, community-acquired pneumonia, acute otitis media, clinical efficacy.

**(For citation:** Bakradze Maya D., Tatochenko Vladimir K., Polyakova Anastasia S., Chashchina Irina L., Khokhlova Tatiana A., Gadliya Diana D., Rogova Olga A. Amoxicillin, the Main Drug for Treating Community-Acquired Pneumonia and Otitis Media, Recommended but Often Not Followed. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (5): 425–430. doi: 10.15690/pf.v13i5.1636)

Очевидно, что с этической точки зрения невозможно проведение сравнительного исследования с заведомо менее эффективным препаратом с целью количественной оценки его результативности. Нами проведен анализ эффективности разных антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и ОСО, госпитализированным в Научный центр здоровья детей.

Цель исследования: изучить соответствие существующим рекомендациям спектра антибактериальных препаратов, назначаемых на амбулаторном этапе детям с пневмонией и ОСО, а также оценить их эффективность.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное исследование.

### Критерии соответствия

В исследование включались все данные детей в возрасте от 0 до 17 лет, госпитализированных в круглосуточный стационар ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России с верифицированным при поступлении диагнозом внебольничной пневмонии или ОСО. Типичный/атипичный характер пневмонии устанавливался на основании клинических и рентгенологических данных, лабораторных исследований (наличие IgM-антител к микоплазме и хламидиям, нарастание титров антител в парных сыворотках), а также результатов лечения. Диагноз ОСО во всех случаях подтверждался отоскопически.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе отделения диагностики и восстановительного лечения ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России.

### Источники данных

Учитывали все случаи внебольничной пневмонии и ОСО, зарегистрированные в период с января 2008 по декабрь 2015 гг.

### Исходы исследования

*Основной исход исследования:* соответствие существующим рекомендациям антибактериальной терапии, назначенной на догоспитальном этапе, и ее эффективность.

*Дополнительные исходы исследования:* эффективность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии и ОСО, гладкое течение заболевания на фоне эффективного препарата или после замены им неэффективного средства.

### Методы регистрации исходов

Наименование антибиотика, назначенного на догоспитальном этапе, определяли со слов родителей и/или из записи в направляющем документе. При возможности определялась доза введенного препарата. Эффективным считали лечение, приводившее к нормализации темпера-

туры тела в течение 48 ч с последующим гладким течением. Неэффективностью лечения антибиотиком считалось сохранение лихорадки после 2 сут терапии, что служило поводом к смене противомикробного средства. У детей, поступавших с меньшим сроком лечения, мы продолжали ту же терапию, так же оценивая эффективность спустя 48 ч от начала терапии, анализируя дозы амоксициллина и его защищенной формы, поскольку часто сталкивались с дозозависимой эффективностью лечения.

### Этическая экспертиза

Процедура этической экспертизы протокола исследования не инициировалась.

### Статистический анализ

Результат терапии антибиотиками на догоспитальном этапе оценивался для каждого орального препарата и для каждой дозировки амоксинов с вычислением 95% доверительных интервалов и определением различий между соответствующими показателями эффективности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика выборки

В исследовании были проанализированы данные 486 детей: 261 с внебольничной пневмонией и 225 с ОСО. У 163/261 (63%) пациентов пневмония расценена как типичная, у 98/261 (38%) — как атипичная, преимущественно вызванная микоплазмой. У 88/225 (39%) детей был диагностирован катаральный, у 137/225 (61%) — острый гнойный отит.

В возрасте до 3 лет было 125 детей с пневмонией, из них 98 (78%) с типичной, 27 (22%) с атипичной пневмонией, и 180/225 (80%) детей с отитом. Сроки поступления больных от начала заболевания представлены в табл. 1. Позднее поступление (после 5-го дня) было связано как с отсроченной диагностикой, так и с неэффективностью амбулаторно назначенного лечения.

На стационарном этапе лечение продолжали тем же антибиотиком в случае его эффективности, либо заменяли препаратом выбора из Федеральных и международных рекомендаций. У всех детей наступило выздоровление. У 4/225 (1,7%) детей с ОСО был выполнен парацентез.

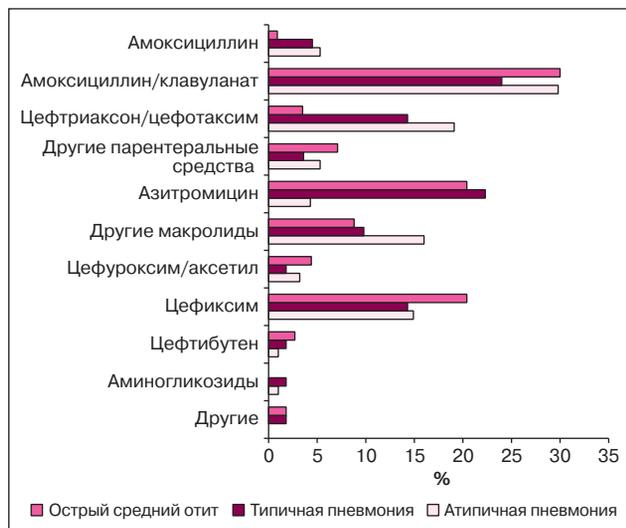
### Спектр назначаемых антибиотиков

На амбулаторном этапе антибиотики были назначены 268/486 (55%) пациентам (93 с типичной, 76 с атипичной пневмонией, 99 с отитом), из них 50/268 (19%) получали 2 и более антибактериальных препарата. Спектр антибиотиков при типичной и атипичной пневмонии представлен на рис. Из рис. очевидно, что врачи амбулаторного звена не делают различия между типичной и атипичной пневмонией: β-лактамы назначались чаще при атипичной, макролиды, наоборот, — чаще при типичной форме болезни, хотя они как раз рекомендованы для лечения атипичной пневмонии. Наиболее часто назначались цефалоспорины,

Таблица 1. Сроки поступления больных пневмонией от начала заболевания

Пневмония	Сроки поступления, сут				Всего
	1–2	3–4	5–6	≥ 7	
Типичная пневмония, абс. (%)	35 (21)	47 (29)	22 (13)	59 (36)	163
Атипичная пневмония, абс. (%)	6 (6)	12 (12)	22 (22)	58 (58)	98
Гнойный отит, абс. (%)	33 (24)	32 (23)	36 (26)	26 (19)	137
Катаральный отит, абс. (%)	23 (26)	20 (23)	16 (18)	29 (33)	88

**Рис.** Спектр антибиотиков, назначенных на амбулаторном этапе больным острым средним отитом, типичной и атипичной пневмонией



причем лишь в половине случаев использовались парентеральные препараты у детей, состояние большинства из которых врач оценивал как тяжелое. У 1/3 детей использовались оральные цефалоспорины 3-го поколения, которые, согласно инструкциям (к цефиксиму и цефтибутену), не показаны к применению при пневмонии из-за слабой активности в отношении пневмококков.

Цефалоспорины чаще всего использовались и при отитах: их получили 43/99 (43%) ребенка, причем в 31/43 (72%) случае это были оральные формы, чаще всего цефиксим.

Обращает на себя внимание тот факт, что рекомендованный как международными, так и отечественными согласительными документами в качестве первой линии терапии препарат амоксициллин был назначен только 4,5% пациентов с типичной внебольничной пневмонией и 1% больных отитом. В целом, соответствие рекомендациям имело место у 52% детей с типичной пневмонией, 42% с отитом и 19% детей с атипичной пневмонией.

**Эффективность терапии типичной пневмонии и острого среднего отита**

Эффективность терапии оценена у 79/93 (85%) детей с типичной и у 55/76 (72%) — с атипичной пневмонией, а также у 85/99 (85%) больных ОСО. Как указано выше, отсутствие эффекта от лечения мы регистрировали при сохранении фебрильной температуры в течение 2 сут и более.

Парентеральные цефалоспорины использовали у 20 детей с типичной пневмонией и у 12 с ОСО — во всех случаях с быстрым эффектом (в течение первых суток); у одного ребенка пришлось прибегнуть к парацетезу.

Иную картину мы получили при анализе эффективности макролидов (табл. 2). Из 49 детей, получавших макролиды, у 44 (90%) лечение было неэффективным (95% ДИ 81,3–98,3).

Другие массово назначаемые в амбулаторных условиях препараты — оральные цефалоспорины 3-го поколения — оказались неэффективными у 31 (82%) ребенка из 38 (95% ДИ 69,3–93,9). Очевидно, что рутинное применение обеих групп препаратов при бактериальных ОРИ недопустимо.

Назначение в клинике β-лактамов (амоксициллин или амоксициллин/клавуланат внутрь или внутривенно в дозе 60–100 мг/кг в сут) детям с неэффективностью макролидов и оральных цефалоспоринов дало эффект в 100% случаев.

Отсутствие эффекта от применения амоксициллина и амоксициллина/клавуланата на догоспитальном этапе отмечено у 37/65 (57%) детей (95% ДИ 43,3–67,5). Неуспех терапии типичной пневмонии и отита амоксицилином был четко связан с неверной дозировкой препаратов. Из 65 детей, получавших эти препараты, лишь 15 лечились в рекомендованных дозах (> 45 мг/кг в сут), из них лишь у 1 (7%) отсутствовал эффект от лечения (95% ДИ 0–19,3). Из 50 детей, получавших препараты в более низкой или неуставленной дозе (табл. 3), лечение оказалось неэффективным у 36 (72%) (95% ДИ 59,6–84,4). Очевидно, что применение дозировок ниже рекомендованных 45 мг/кг в сут приводит к неуспеху достоверно чаще, чем при назначении более высоких доз ( $p < 0,01$ ).

Выявленный высокий процент несоответствия инструкциям доз амоксициллина и амоксициллина/клавуланата еще в большей степени снизил эффективность

**Таблица 2.** Эффективность макролидов и оральных цефалоспоринов 3-го поколения у детей с типичной пневмонией и острым средним отитом ( $n = 87$ )

Заболевание	Острый средний отит		Пневмония типичная	
	Макролиды, $n = 23$	Цефиксим/цефтибутен, $n = 25$	Макролиды, $n = 26$	Цефиксим/цефтибутен, $n = 13$
Без эффекта	21	23	23	8
%	91,5	92,0	88,5	61,5
95% ДИ	80–100	81,4–100	76,3–100	45,1–87,9

**Таблица 3.** Эффективность разных доз амоксициллина и амоксициллина/клавуланата (по амоксициллину) у детей с типичной пневмонией и острым средним отитом ( $n = 65$ )

Заболевание	Отит			Пневмония типичная		
	Доза амоксициллина, мг/кг в сут $\geq 45$ , $n = 8$	$< 45$ , $n = 8$	Неизвестна, $n = 13$	$\geq 45$ , $n = 7$	$< 45$ , $n = 15$	Неизвестна, $n = 14$
Без эффекта	0	6	9	1	11	10
%	0	75,0	69,2	14,3	73,3	71,4
95% ДИ	0–7	45–100	49,3–88,9	0–40,2	50,9–95,7	47,7–95,1

стартовой терапии: эффективные стартовые назначения были сделаны при типичных пневмониях в 66%, а при отитах — в 75% случаев.

### Эффективность лечения атипичных пневмоний

Неэффективность применения β-лактамов зарегистрирована у 40 (73%) из 55 детей, которые получили лечение дома и поступили в клинику с температурой на фоне их введения (95% ДИ 62,3–83,1). Отсутствие эффекта от макролидов, назначенных амбулаторно, мы наблюдали лишь у 3 (20%) из 15 детей (95% ДИ 0–40,2) — все эти дети поступили с нормальной температурой.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Выявлено выраженное несоответствие спектра антибиотиков и их доз современным рекомендациям по лечению пневмонии и ОСО. Макролиды и оральные цефалоспорины, а также дозы амоксинов ниже 45 мг/кг в сут при типичных пневмониях и ОСО, как и β-лактамы при атипичных пневмониях, делают неэффективными стартовые назначения при пневмониях в 70%, а при отитах — в 75% случаев. Повышение качества знаний педиатров в вопросах дифференциальной диагностики пневмоний и приверженность существующим рекомендациям по лечению пневмоний и ОСО — необходимый шаг в достижении эффективности их лечения.

### Обсуждение основного результата исследования

Представленные данные позволяют охарактеризовать спектр назначений антибактериальных средств у детей, госпитализируемых по поводу пневмонии и отита, что ставит вопрос о его соответствии назначениям всем больным с указанными болезнями, в т.ч. проходящим лечение на дому. Сопоставление наших данных с результатами исследований по лечению пневмоний в амбулаторных условиях демонстрирует большую степень совпадений: в работе Т.В. Спичак и соавт. [14] макролиды были назначены 1/3, β-лактамы — 2/3 больных; в работах С.А. Рачиной с соавт. [15, 16] показано неоправданно редкое назначение амоксициллина детям с пневмонией и отитом, а также взрослым с пневмонией. Таким образом, приведенные нами данные о спектре антибиотиков вполне сопоставимы с таковыми в амбулаторных условиях вне зависимости от того, был ли направлен ребенок в больницу или нет.

Выявленная нами низкая эффективность макролидов, оральных цефалоспоринов и низких доз амоксинов может отражать тот факт, что в стационар направляют преимущественно детей, не ответивших на введение антибиотиков. Это, однако, не так: по сложившейся в России практике, госпитализируются и ответившие на амбулаторное лечение дети с пневмонией и отитом. Из всех больных, получивших антибиотики до госпитализации, 39% пациентов с пневмонией и 34% с отитом поступили после снижения лихорадки.

Отсутствие различий в назначениях детям с типичной и атипичной пневмонией указывает на то, что педиатры не ориентируются на возможную этиологию пневмоний (рекомендованная тактика назначения β-лактама с последующим, в случае неэффективности, переходом на макролид, и наоборот, встретилась нам в единичных случаях). Подобная стартовая терапия часто оказывается неэффективной, приводит к излишним госпитализациям, а в ряде случаев — к более тяжелому течению типичной пневмонии из-за позднего введения адекватного препарата.

Очень низкий процент использования амоксициллина при отите и пневмонии, как сообщается другими авторами [14–16], нельзя объяснить ничем другим, как недостаточ-

ной осведомленностью врачей о современных рекомендациях, так и низким уровнем доверия к этому лекарственному средству. Значительно более частое использование амоксициллина/клавуланата (у 1/4 детей с пневмонией и у 1/3 с отитом) также может говорить о непонимании врачом цели введения ингибитора, который не имеет отношения к резистентности пневмококков. Добавление клавуланата к амоксициллину расширяет его антимикробный спектр в отношении выделяющих β-лактамазу штаммов возбудителей, в первую очередь в отношении *Haemophilus influenzae*; такие штаммы могут встретиться у детей в детских дошкольных учреждениях, а также у пролеченных антибиотиками ранее. Но массовое применение этого препарата нельзя считать рациональным, тем более что клавуланат вызывает расстройство кишечника, которые мы не наблюдаем при применении амоксициллина. К этому следует добавить, что адекватные дозы амоксинов ( $\geq 45$  мг/кг в сут) использовались менее чем в половине назначений, что также снизило эффективность лечения. Эффективность β-лактамов у некоторых детей (чаще при использовании амоксинов), вероятнее всего, связана с ошибкой в диагностике этиологии пневмонии либо с наличием смешанной инфекции; тем не менее существенно более высокая частота их неэффективности по сравнению с макролидами ( $p < 0,02$ ) лишь подчеркивает важность рекомендаций по лечению атипичных пневмоний. Три наблюдения неэффективности азитромицина можно объяснить устойчивостью возбудителя.

К сожалению, у педиатров России стали популярными оральные цефалоспорины 3-го поколения, несмотря на то, что в инструкциях к этим препаратам пневмония в качестве показания не обозначена. В них, однако, ОСО прописан в качестве показания с учетом значительной роли *H. influenzae*. Мы показали, что эффективность этих препаратов не достигает 20%, и это неудивительно — роль пневмококков при ОСО, особенно тяжелых, намного значительней, а *H. influenzae* занимает даже не 2-е место в заболеваемости в списке всех болезней ОСО, а третье! Но эти неэффективные препараты были назначены 1/3 детей!

Не меньшую тревогу вызывает широкое применение макролидов при типичной пневмонии и ОСО, несмотря на убедительные данные о росте резистентности пневмококков к этим препаратам. Эти сведения мало популяризируются среди врачей больниц и поликлиник: они, к сожалению, находятся под впечатлением рекламы некоторых макролидов и сообщаемых успехах их применения на ранних этапах заболевания. Согласно нашим данным, макролиды были назначены в 1/3 случаев при типичной пневмонии и ОСО, заведомо подвергая пациентов высокому риску неэффективности лечения.

Таким образом, несоответствующие современным рекомендациям стартовые препараты (или их дозы) были назначены на догоспитальном этапе 75% детей с ОСО, 66% больным типичной и 80% с атипичной пневмонией. Это диктует необходимость неотложного повышения знаний педиатров в области применения антибиотиков, а также повсеместного директивного внедрения Федеральных рекомендаций с постоянным аудитом текущей практики.

### Ограничения исследования

Ограничение нашего исследования связано с тем, что анализировались данные госпитализируемых детей; тем не менее, как показано выше, они соответствуют данным, полученным при исследовании спектра антибиотиков, назначаемого амбулаторным больным с данной патологией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях быстрого роста устойчивости пневмококков к большинству антибиотиков амоксициллин остается единственным оральным препаратом, безусловно эффективным при вызванных им заболеваниях. Преимуществом амоксициллина является и то, что его дозировка может быть повышена (до 80–100 мг/кг в сут) в тех случаях, когда можно ожидать резистентности пневмококков. Наш опыт показывает, что амоксициллин оказывается эффективным даже при достаточно тяжелых пневмониях, так что к внутривенному введению препара-

тов приходится прибегать лишь при осложненных формах отита и пневмонии или у грудных детей, имеющих трудности приема лекарства внутрь.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактики. Научно-практическая программа. — М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка; 2002. — 68 с. [Ostrye respiratornye zabolvaniya u detei. Lechenie i profilaktika. Nauchno-prakticheskaya programma. Moscow: Mezhdunarodnyi Fond okhrany zdorov'ya materi i rebenka; 2002. 68 p. (In Russ).]
2. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2010. — Т. 12. — № 4 — С. 1–13. [Kozlov RS, Sivaya OV, Krechikova OI, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999–2009: results of multicenter prospective study PEHASus. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2010;12 (4):1–13. (In Russ).]
3. Руководство по амбулаторно-клинической педиатрии / Под ред. Баранова А.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 592 с. [Rukovodstvo po ambulatorno-klinicheskoi pediatrii. Ed by Baranov A.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 592 p. (In Russ).]
4. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М. и др. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae* // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2013. — Т. 5. — № 3 — С. 5–13. [Mayanskiy NA, Alyabieva NM, Ivanenko AM, et al. Bacterial etiology of acute otitis media in children below 5 years of age: the role of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatric diagnostics*. 2013; 5 (3):5–13. (In Russ).]
5. Калининградская А.С., Беланов С.С., Волкова М.О. и др. Резистентность к антибиотикам и серотипы *Pneumoniae*, изолированные у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2015. — Т. 60. — № 1–2 — С. 10–18. [Kalininogradskaya AS, Belanov SS, Volkova MO, et al. Antibiotic resistance and serotype pattern of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in St. Petersburg in 2010–2013. *Antibiot Khimioter*. 2015;60 (1–2):10–18. (In Russ).]
6. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. *Лихорадящий ребенок (протоколы диагностики и лечения)*. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — 288 с. [Baranov AA, Tatochenko VK, Bakradze MD. *Likhoradyashchii rebenok (protokoly diagnostiki i lecheniya)*. Moscow: Pediatr; 2015. 288 p. (In Russ).]
7. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха: методические рекомендации / Под ред. С.В. Рязанцева — СПб.: Полифорум Групп; 2015. — 44 с. [Etiopatogeneticheskaya terapiya zabollevanii verkhnikh dykhatel'nykh putei i ukha: metodicheskie rekomendatsii. Ed by S.V. Ryazantsev St. Petersburg: Poliforum Grupp; 2015. 44 p. (In Russ).]
8. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. — М.: Оригинал-макет; 2015. — 64 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. (In Russ).]
9. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):e72–e112. doi: 10.1093/cid/cir1043.
10. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964–999. doi: 10.1542/peds.2012-3488.
11. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25–76. doi: 10.1093/cid/cir531.
12. infectiologie.com [Internet]. Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante. Antibiotherapie par voie generale

- en pratique courante au cours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. 2005. [cited 2016 Sep 9]. Available from: [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/\\_documents/consensus/2005-infVRB-recos-afssaps.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2005-infVRB-recos-afssaps.pdf).
13. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 (Suppl 2):ii1–ii23. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
  14. Спичак Т.В., Ким С.С., Катосова Л.К. Критерии диагностики и соответствие лечения внебольничной пневмонии у детей современным стандартам // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2010. — Т. 2. — № 6 — С. 31–34. [Spichak TV, Kim SS, Katosova LK. Diagnostic criteria and conformity of treatment for community-acquired pneumonia in children with modern standards. *Pediatric diagnostics*. 2010;2(6):31–34. (In Russ).]
  15. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К. и др. Анализ подходов к применению антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей: результаты опроса участковых педиатров // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2016. — Т. 18. — № 1 — С. 20–32. [Rachina SA, Kozlov RS, Tatochenko VK, et al. Paediatricians approach to prescribing of systemic antimicrobials in outpatient children with upper respiratory tract and ENT infections: data from multicenter survey. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2016;18(1):20–32. (In Russ).]
  16. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2009. — Т.11. — №1 — С. 66–78. [Rachina SA, Kozlov RS, Shal EP, et al. Patterns of antibacterial therapy of community acquired pneumonia in hospitalized adults in different regions of Russia: lessons from multicentre pharmacoepidemiology study. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2009;11(1):66–78. (In Russ).]
  17. Kronman MP, Hersh AL, Feng R, et al. Ambulatory visit rates and antibiotic prescribing for children with pneumoniae, 1994–2007. *Pediatrics*. 2011;127(3):411–418. doi: 10.1542/peds.2010–2008.
  18. Neuman MI, Shah SS, Shapiro DJ, Hersh AL. Emergency department management of childhood pneumonia in the United States prior to publication of national guidelines. *Acad Emerg Med*. 2013;20(3):240–246. doi: 10.1111/acem.12088.
  19. Saleh EA, Schroeder DR, Hanson AC, Banerjee R. Guideline-concordant antibiotic prescribing for pediatric outpatients with otitis media, community-acquired pneumonia, and skin and soft tissue infections in a large multispecialty healthcare system. *Clin Res Infect Dis*. 2015;2(1):1010.
  20. Dubos F, Delvart C, Mordacq C, et al. Evaluation des prescriptions dans la prise en charge des pneumonies aiguës communautaires de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2014;21(8):827–833. doi: 10.1016/j.arcped.2014.05.011.
  21. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology*. 2004;9(1):109–114. doi: 10.1111/j.1440-1843.2003.00522.x.
  22. Fischer GW, Bass JW, Arthur JD. Erythromycin for pneumonia — a troublesome recommendation. *Pediatrics*. 1980;66(1):154–155.
  23. Bozdogan B, Appelbaum PC. Macrolide resistance in *Streptococci* and *Haemophilus influenzae*. *Clin Lab Med*. 2004;24(2):455–475. doi: 10.1016/j.cl.2004.03.006.

К.А. Казакова<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Ю.С. Акоев<sup>1</sup>, И.В. Давыдова<sup>1, 2</sup>, А.В. Мигали<sup>1, 3</sup>, В.М. Студеникин<sup>1, 3</sup>, С.П. Лазарева<sup>1</sup>

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

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

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

## Экстрапульмональные состояния, сопутствующие бронхолегочной дисплазии, у детей первых 3 лет жизни: результаты ретроспективного одномоментного исследования

### Контактная информация:

Казакова Клавдия Александровна, аспирант, врач отделения патологии раннего детского возраста НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-15-89, e-mail: Kazakova.KA@nczd.ru

Статья поступила: 19.07.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Имеются немногочисленные сведения о коморбидных бронхолегочной дисплазии заболеваниях. Единая точка зрения на их взаимное влияние отсутствует. **Цель исследования:** изучить структуру и частоту встречаемости экстрапульмональной патологии, сопутствующей бронхолегочной дисплазии, у детей в возрасте до 3 лет. **Методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 93 детей с бронхолегочной дисплазией с анализом структуры последствий перинатальной патологии. **Результаты.** В среднем на каждого пациента с бронхолегочной дисплазией приходилось по 5 сопутствующих заболеваний. Наиболее часто (у 89; 96%) встречались перинатальные поражения нервной системы и их последствия. У детей с бронхолегочной дисплазией в возрасте 3 лет отмечена относительно низкая частота встречаемости гидроцефалии и, напротив, высокая — детского церебрального паралича. Нарушения со стороны органов зрения выявлены у 58 (62%) детей, пониженное питание и другие нарушения физического развития — у 58 (62%) и 27 (29%) соответственно, патология сердечно-сосудистой системы — у 59 (63%). **Заключение.** Наиболее часто экстрапульмональная патология, сопутствующая бронхолегочной дисплазии, включает неврологический дефицит с задержкой психомоторного развития, поражение органов зрения, патологию со стороны сердечно-сосудистой системы, пониженное питание/задержку физического развития.

**Ключевые слова:** дети, бронхолегочная дисплазия, экстрапульмональная патология.

**(Для цитирования:** Казакова К.А., Намазова-Баранова Л.С., Акоев Ю.С., Давыдова И.В., Мигали А.В., Студеникин В.М., Лазарева С.П. Экстрапульмональные состояния, сопутствующие бронхолегочной дисплазии, у детей первых трех лет жизни: результаты ретроспективного одномоментного исследования. *Педиатрическая фармакология.* 2016; 13 (5): 431–435. doi: 10.15690/pf.v13i5.1637)

### ОБОСНОВАНИЕ

Бронхолегочная дисплазия продолжает оставаться в перечне заболеваний, неизменно заслуживающих внимания ученых и клиницистов разного профиля. Особую актуальность проблема бронхолегочной дисплазии приобрела со времени принятия положения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о признании жизнеспособными новорожденных детей с массой тела при рождении от 500 г [1].

Изучение бронхолегочной дисплазии ведется по многим направлениям, а число исследований и публикаций, посвященных этому виду респираторной патологии, не снижается, особенно в отечественной педиатрии [2–4]. Тем не менее при этом сохраняются и разночтения по многим вопросам бронхолегочной дисплазии, начиная с терминологии и заканчивая терапией и вопросами организации помощи таким пациентам [5]. В РФ определенного единодушия по многим вопросам, относящимся к бронхолегочной дисплазии, удалось достичь после публикации Федеральных клинических рекомендаций по ведению детей с бронхолегочной дисплазией [6]. Интенсивно изучаются различные аспекты патогне-

за бронхолегочной дисплазии, факторы, влияющие на возникновение заболевания, с особым вниманием к степени недоношенности и выбору соответствующего режима респираторной поддержки [4, 6]. В международной медицинской периодике представлено немало публикаций, посвященных медикаментозной терапии, проводимой как с целью профилактики возникновения бронхолегочной дисплазии, так и с целью влияния на ее течение [7]. К сожалению, в нашей стране представлено значительно меньшее, по сравнению с зарубежными, число публикаций, основанных на исследованиях по изучению возможного влияния последствий перинатальной патологии, свойственных недоношенным детям и неизбежно сопутствующих бронхолегочной дисплазии, на течение последней [2, 8, 9]. К тому же продолжительность катamnестического наблюдения за пациентами с бронхолегочной дисплазией в доступных отечественных публикациях обычно не слишком велика [10, 11].

Имеются сообщения об отсутствии влияния коморбидных состояний на заболеваемость бронхолегочной дисплазией [8]. Вместе с тем высказываются мнения, что коморбидные бронхолегочной дисплазии заболева-

ния существенно влияют на тяжесть респираторных проявлений этих больных, повышают риск их инвалидизации и наступления летального исхода болезни [12]. С таких позиций бронхолегочная дисплазия расценивается некоторыми педиатрами как одно из проявлений мультисистемного (полиорганного) заболевания [1].

Целью нашего исследования было изучить структуру и частоту встречаемости экстрапульмональной патологии, сопутствующей бронхолегочной дисплазии, у детей в возрасте до 3 лет.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одномоментное исследование.

### Критерии соответствия

Критерии включения данных в исследование:

- диагноз «Бронхолегочная дисплазия» при поступлении в стационар;
- возраст от 2 мес до 3 лет (включительно).

Критерии невключения — врожденная патология легких.

Диагноз бронхолегочной дисплазии, форма болезни и тяжесть ее течения формулировались в соответствии с едиными рекомендациями Союза педиатров России и Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [6].

### Источники данных

Анализировали истории болезни детей, госпитализированных в 2011–2015 гг. в отделение патологии раннего детского возраста Научного центра здоровья детей (Москва).

### Исходы исследования

В качестве основного исхода исследования определяли частоту экстрапульмональной патологии (диагнозы, сформулированные к моменту выписки пациентов из отделения), сопутствующей бронхолегочной дисплазии.

Дополнительно оценивали массу (г) и длину тела (см) при рождении с учетом гестационного возраста по цен-

тильным таблицам [13], при госпитализации в отделение патологии раннего детского возраста — по центильным таблицам ВОЗ (с поправкой на возраст) [14].

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом при НЦЗД (протокол № 11 от 23.12.2014).

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75-й процентиль). Для определения различий в значениях количественных показателей возрастных групп использовали критерий Краскела–Уоллиса (H), в частоте сопутствующих заболеваний — критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) или точный критерий Фишера (F).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика выборки

Проанализировано 93 истории болезни детей с бронхолегочной дисплазией, из них относящихся к девочкам 28 (30%). Возраст пациентов на момент госпитализации составил 11 (8; 19) мес. Классическая форма бронхолегочной дисплазии была диагностирована у 35 (38%) детей, новая форма бронхолегочной дисплазии — у 52 (56%), бронхолегочная дисплазия доношенных детей — в 6 (6%) случаях. Тяжелое течение бронхолегочной дисплазии отмечено у 26 (28%), среднетяжелое — у 50 (54%), легкое — у 17 (18%). Из 6 доношенных детей (классическая форма болезни доношенных) среднетяжелое течение бронхолегочной дисплазии было у 5, легкое — у 1.

### Основные результаты исследования

Описание экстрапульмональных коморбидных состояний выполнено в 3 группах, выделенных в соответствии с фактическим календарным возрастом к моменту госпи-

Klavdiia A. Kazakova<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Jury S. Akoev<sup>1</sup>, Irina V. Davydova<sup>1, 2</sup>, Alla V. Migali<sup>1, 3</sup>, Vladimir M. Studenikin<sup>1, 3</sup>, Susanna P. Lazareva<sup>1</sup>

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

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

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

## Extrapulmonary Conditions, Concomitant of Bronchopulmonary Dysplasia, in Babies of the First 3 Years of Life: Results of a Retrospective Cross-Sectional Study

**Background:** There are few data on co-occurring with bronchopulmonary dysplasia diseases but there is no single point of view on their mutual effect. **Objective:** Our aim was to learn the structure and frequency of extrapulmonary disease, concomitant of bronchopulmonary dysplasia, in children aged up to 3 years. **Methods.** A retrospective analysis of histories of 93 children with bronchopulmonary dysplasia with an analysis of the consequences of perinatal pathology structure was carried out. **Results.** On average, each patient with bronchopulmonary dysplasia accounted for 5 comorbidities. The most common (89; 96%) were perinatal lesions of the nervous system and their consequences. In children with bronchopulmonary dysplasia at the age of 3 years there was a relatively low incidence of hydrocephalus and, on the contrary, high — of infantile cerebral palsy. Violations of the organs of vision were found in 58 (62%) children, malnutrition and other violations of physical development — in 58 (62%) and 27 (29%), respectively, and the cardiovascular system pathology — in 59 (63%). **Conclusion.** The most commonly, extrapulmonary pathology, co-occurring with bronchopulmonary dysplasia, includes neurological deficit with psychomotor retardation, violations of organs of vision, pathology of the cardiovascular system, malnutrition/delay in physical development. **Key words:** children, bronchopulmonary dysplasia, extrapulmonary pathology.

(For citation: Kazakova Klavdiia A., Namazova-Baranova Leyla S., Akoev Jury S., Davydova Irina V., Migali Alla V., Studenikin Vladimir M., Lazareva Susanna P. Extrapulmonary Conditions, Concomitant of Bronchopulmonary Dysplasia, in Babies of the First 3 Years of Life: Results of a Retrospective Cross-Sectional Study. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (5): 431–435. doi: 10.15690/pf.v13i5.1637)

тализации в отделение патологии раннего детского возраста. В группу 1 включены данные 51 ребенка в возрасте до 12 мес включительно, в группу 2 — данные 29 детей в возрасте от 1 года 1 мес до 2 лет, в группу 3 — данные 13 детей в возрасте от 2 лет 1 мес до 3 лет включительно.

В среднем на каждого больного приходилось по 5 заболеваний и/или патологических состояний, ассоциированных с бронхолегочной дисплазией: 6 (4; 7), 5 (5; 6), 5 (4; 7) — соответственно в группах 1, 2 и 3 ( $p = 0,655$ ). Наиболее часто (у 90; 97%) выявлялись перинатальное поражение нервной системы гипоксически-ишемического генеза и его последствия, что клинически характеризовалось двигательными нарушениями (гемисиндромом и др.), гидроцефальным синдромом или гидроцефалией, различными формами детского церебрального паралича; однако самым частым проявлением перинатально приобретенного неврологического дефицита была задержка психомоторного развития (табл.). Среди детей, госпитализированных на первом и втором годах жизни, не было ни одного ребенка без каких-либо проявлений перинатального поражения нервной системы или его последствий. У детей в возрасте 3 лет перинатальные поражения нервной системы выявлялись реже, все еще оставаясь самой частой сопутствующей патологией (см. табл.). Частота встречаемости исходов перинатального поражения нервной системы в виде задержки психомоторного развития была ниже на третьем году жизни, хотя и регистрировалась более чем у половины детей с бронхолегочной дисплазией. Нейросенсорная тугоухость выявлена у 3/93 (3%) детей.

Среди патологий, сопутствующих бронхолегочной дисплазии, второе по частоте место занимали сердечно-сосудистые нарушения (малые аномалии развития и врожденные пороки сердца) — у 59 (63%) детей. Наиболее часто диагностировали наличие открытого овального отверстия (у 36; 39%), реже — врожденные пороки клапанов (у 4; 4%) и аномалии сосудов (у 9; 10%). Недостаточность кровообращения диагностирована у 3 (3%) детей. Частота патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов разных возрастных групп не различалась. Открытый артериальный проток был диагностирован у 17 (18%) детей с одинаковой частотой в сравниваемых группах. У боль-

шинства (у 12; 13%) этих больных проток был клипирован в период новорожденности.

Заболевания органов зрения имелись у 58 (62%) больных с бронхолегочной дисплазией. Суммарная доля больных с патологией зрения в сравниваемых группах не различалась, однако были обнаружены некоторые различия в структуре заболеваний органов зрения. Так, у детей с бронхолегочной дисплазией в возрасте до 12 мес чаще выявлялась ретинопатия (в сравнении с детьми второго и третьего года жизни;  $p < 0,001$  и  $p = 0,067$ ), у детей в возрасте от 2 до 3 лет — косоглазие (в сравнении с группой 1;  $p = 0,056$ ) и атрофия зрительного нерва (в сравнении с группой 1;  $p = 0,013$ ).

Анемия была единственным заболеванием, точную частоту которого в период новорожденности невозможно было установить по выпискам из историй болезни: в неонатальном периоде проводились гемотрансфузии у одних детей с профилактической целью, а у других — для коррекции постгеморрагической анемии. Тем не менее анемия недоношенных детей была указана в 45 (48%) выписках. При госпитализации детей признаки анемии (снижение концентрации гемоглобина и/или числа эритроцитов по сравнению с возрастной нормой) имелись у 12 (13%), из них более высокие показатели имели дети группы 1 в возрасте до одного года (в сравнении с группой 2;  $p = 0,049$ ). Некротизирующий энтероколит отмечен в диагнозе 4 пациентов.

Среди прочих патологических состояний, диагностированных у детей с бронхолегочной дисплазией, выявлялись грыжи (пупочные и пахово-мошоночные) — у 17 (18%), изменения костной системы и рахит (витамин D-дефицитный и остеопения маловесных детей) — у 19 (20%), а также тимомегалия I–II степени — у 18 (19%).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Исследование показало, что бронхолегочная дисплазия не является изолированным заболеванием. Наиболее часто патологии сопутствуют неврологический дефицит с задержкой психомоторного развития, поражения органов зрения, патология сердечно-сосудистой системы, пониженное питание.

**Таблица.** Структура и частота патологии, сопутствующей бронхолегочной дисплазии, у детей в возрасте до 3 лет

Показатели	Возрастные группы, абс. (%)			p
	Группа 1, n = 51	Группа 2, n = 29	Группа 3, n = 13	
Перинатальные поражения нервной системы и их последствия:				
задержка психомоторного развития*	51 (100)	29 (100)	10 (77)	<b>0,001</b>
ДЦП	39 (76)	26 (90)	7 (54)	<b>0,036</b>
гидроцефалия	2 (4)	7 (24)	4 (31)	<b>0,007</b>
гидроцефалия	26 (51)	11 (38)	2 (15)	0,059
Патология сердечно-сосудистой системы:				
открытый артериальный проток	34 (67)	19 (66)	6 (46)	0,376
	10 (20)	5 (17)	2 (15)	0,926
Патология зрения:				
ретинопатия	35 (69)	14 (48)	9 (69)	0,168
косоглазие	27 (53)	8 (28)	3 (23)	<b>0,032</b>
нарушения зрения	7 (14)	4 (14)	5 (39)	0,091
атрофия зрительного нерва	9 (18)	4 (14)	4 (31)	0,414
ангиопатия сетчатки	2 (4)	3 (10)	4 (31)	<b>0,014</b>
	7 (14)	2 (7)	1 (8)	0,593
Сниженное питание	36 (71)	17 (68)	5 (45)	0,090
Задержка физического развития	15 (29)	10 (40)	2 (18)	0,450
Анемия недоношенных	10 (20)	1 (3)	1 (8)	0,097

*Примечание.* \* — диагноз задержки психомоторного развития выставлялся на основании критериев, предложенных Ш.Ш. Шамансуровым и В.М. Студеникиным [15].

### Обсуждение основного результата исследования

В результате проведенного анализа 93 историй болезни детей с бронхолегочной дисплазией, госпитализированных в возрасте от 2 мес до 3 лет включительно, установлены структура сопутствующих заболеваний, а также их частота на первом, втором и третьем годах жизни. Результаты нашего катамнестического исследования преимущественно подтверждают основные научные положения, представленные в доступной отечественной и зарубежной литературе. В работах российских исследователей наиболее частой патологией, сопутствующей бронхолегочной дисплазии, являются последствия перинатального поражения нервной системы, в том числе задержка психомоторного развития [1, 2]. Наши данные позволяют заключить, что исходы и последствия перинатального поражения нервной системы с задержкой психомоторного развития сохраняются у пациентов с бронхолегочной дисплазией и на третьем году жизни. В этом возрасте описываемый неврологический дефицит продолжает оставаться нередкой патологией, хотя частота патологии центральной нервной системы уменьшается после двухлетнего возраста (при наличии в 100% случаев на первом-втором годах жизни). Примечательно, что частота детского церебрального паралича в наших наблюдениях к третьему году жизни увеличивается (различия статистически достоверны между всеми группами).

В ряде российских исследований установлено, что наиболее часто причиной инвалидизации детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, являются детский церебральный паралич и грубая задержка психомоторного развития [9, 15, 16]. Современные представления о частоте встречаемости детского церебрального паралича, его структуре и связи с низкой массой тела при рождении, а также о роли новейших методов визуализации структурно-функциональных нарушений нервной системы в прогнозировании психомоторного развития детей изложены в обзоре Ю. В. Ермолиной и соавт. [17]. Обсуждается также влияние различных режимов системного и ингаляционного введения глюкокортикостероидов (дексаметазон) постнатально на частоту и тяжесть перинатального поражения нервной системы и их последствий [7].

Обращает внимание, что более половины детей имели сниженное питание, а 1/3 — отставание в физическом развитии. Схожие результаты были получены Д. Ю. Овсянниковым и соавт., описавшими состояние сниженного питания у 37% детей раннего возраста с бронхолегочной дисплазией [10]. Сопутствующее поражение центральной нервной системы и роль сниженного питания в исходе бронхолегочной дисплазии продолжают широко обсуждаться в современной литературе [18]. Общеизвестно, что при бронхолегочной дисплазии среди детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела летальность продолжает оставаться довольно высокой, достигая ~30%. У выживших пациентов наиболее часто наблюдается задержка психомоторного и физического развития. В обзоре А. Ф. Бабцевой и соавт. было показано, что у детей с бронхолегочной дисплазией частота нарушений когнитивного развития колеблется, по разным данным, от 14 до 80%, незначительные нарушения психомоторного развития отмечаются у каждого пятого, детский церебральный паралич — у каждого десятого, а отставание в физическом развитии — у 25–40% детей [19]. Отечественные исследователи подчеркивают сохранение последствий поражения нервной системы, а также сниженных темпов роста у детей с бронхолегочной дисплазией до 2–4-летнего возраста [11]. В недавних исследованиях Е. Kajantie и соавт. отмечено самостоя-

тельное значение низкой массы тела при рождении как детерминанты физического развития у взрослых (с коррекцией на род занятий, наличие бронхолегочной дисплазии в анамнезе или бронхиальной астмы) [20]. С другой стороны, есть объективные основания полагать, что сочетание низкой массы тела при рождении с бронхолегочной дисплазией впоследствии способствует формированию хронической обструктивной болезни легких у взрослых [21] и может рассматриваться в качестве специфического фенотипа [11].

Частота обнаружения сопутствующей бронхолегочной дисплазии патологии сердечно-сосудистой системы в нашей работе согласуется с результатами, представленными ранее другими исследователями. По нашим данным, частота выявления кардиологической патологии практически не подвержена изменениям на протяжении первых трех лет жизни. Среди наших пациентов каждый пятый имел открытый артериальный проток, который принято рассматривать как независимый фактор риска развития и тяжелого течения бронхолегочной дисплазии [4, 5]. У 3 из наблюдаемых нами детей с бронхолегочной дисплазией и патологией сердечно-сосудистой системы отмечалась недостаточность кровообращения, усугубляющая тяжесть общего состояния больных; во всех случаях описываемая недостаточность была успешно компенсирована.

Непосредственное влияние бронхолегочной дисплазии на развитие ретинопатии не доказано. Однако, оба этих состояния объединяет вероятность повреждающего влияния кислородотерапии. Так, Y. Tokuhira и соавт. подчеркивают, что после принятия протокола по поддержанию уровня  $\text{SaO}_2$  в крови между 88 и 92% частота встречаемости пороговой ретинопатии недоношенных снизилась с 32 до 17% [22]. В наших наблюдениях частота проявлений ретинопатии недоношенных и ее последствий на третьем году жизни снижалась, но при этом чаще обнаруживалась атрофия зрительного нерва, что потенциально может сопровождаться инвалидизацией (слепота). В наших наблюдениях слепота была выявлена и верифицирована лишь у 1 ребенка с бронхолегочной дисплазией. Однако, в самой поздней публикации продемонстрировано прогностическое значение сопутствующих патологических состояний, таких как бронхолегочная дисплазия, тяжелые перинатальные поражения нервной системы, ретинопатия недоношенных, повышающих частоту инвалидизации и летального исхода [12].

### Ограничения исследования

Состояние детей, госпитализированных в отделение патологии раннего детского возраста НЦЗД, заведомо тяжелее по сравнению с детьми, которых наблюдают в общегородских лечебных учреждениях. Высокая квалификация сотрудников и лучшая технологическая оснащенность позволяют проводить сложные лабораторные исследования и инструментальную диагностику, что способствует более точному определению сопутствующих заболеваний и частично объясняет их высокую частоту выявления.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены данные о структуре (частоте) экстрапульмональных заболеваний, сопутствующих бронхолегочной дисплазии, у детей в возрасте до 3 лет. Показано, что структура коморбидных заболеваний различается у детей разного возраста (до одного года, в 2 и 3 года). Наиболее частой патологией, сопутствующей бронхолегочной дисплазии, являются перинатальное поражение нервной системы с задержкой психомоторного развития, сни-

женное питание, нарушения со стороны органов зрения и сердечно-сосудистой системы. У детей с бронхолегочной дисплазией в возрасте 3 лет частота детского церебрального паралича и атрофии зрительного нерва выше, чем у детей до 12 мес жизни. В дальнейшем необходимо продолжить изучение патогенетических связей бронхолегочной дисплазии и коморбидных ей состояний, влияния сопутствующих бронхолегочной дисплазии экстрапульмональных заболеваний на тяжесть течения болезни, риск инвалидизации и наступления летального исхода. Кроме того, актуальность сохраняет изучение отдаленных исходов этих заболеваний для оценки социально-экономической значимости проблемы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Г.В., и др. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — № 2. — С. 34–40. [Davydova IV, Namazova-Baranova LS, Yatsyk GV, et al. Preventive strategies in the stages of formation and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(2):34–40. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v11i2.955.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. *Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии*. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 176 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Davydova IV. *Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkholegichnoi displazii*. Moscow: PEDIATR; 2013. 176 p. (In Russ.)]
3. Давыдова И.В. *Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей*: автореф. дис. ... док. мед. наук. — М.; 2010. — 48 с. [Davydova IV. *Formirovanie, techenie i iskhody bronkholegichnoi displazii u detei*. [dissertation abstract] Moscow; 2010. 48 p. (In Russ.)]
4. Овсянников Д.Ю., Комлева Н.А., Оболадзе Т.Б., и др. Современные алгоритмы диагностики бронхолегочной дисплазии // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2011. — Т. 3. — № 1 — С. 12–20. [Ovsyannikov DYU, Komleva NA, Oboladze TB, et al. Modern algorithms for diagnostics of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric diagnostics*. 2011;3(1):12–20. (In Russ.)]
5. Wu SY, Gupta S, Chung-Ming CM, Yeh TF. *Bronchopulmonary dysplasia*. In: Irusen E.M., editor. *Lung diseases — selected state of the art reviews*. Rijeka (Croatia): InTech Publ; 2012. p. 463–484.
6. *Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией*. — М.: СПР/РАСПМ; 2014. — 31 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detei s bronkholegichnoi displaziei. Moscow: SPR/RASPM; 2014. 31 p. (In Russ.)]
7. Wilson TT, Waters L, Patterson CC, et al. Neurodevelopmental and respiratory follow-up results at 7 years for children from the United Kingdom and Ireland enrolled in a randomized trial of early and late postnatal corticosteroid treatment, systemic and inhaled (the Open Study of Early Corticosteroid Treatment). *Pediatrics*. 2006;117(6):2196–2205. doi: 10.1542/peds.2005-2194.
8. Сергеева О.В. Стратификация риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. — 2012. — Т. 2. — № 11 — С. 909–911. [Sergeeva OV. Stratifikatsiya riska razvitiya bronkholegichnoi displazii u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2012;2(11): 909–911. (In Russ.)]
9. Мерзлова Н.Б., Курносов Ю.В., Винокуров Л.Н., Батурич В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // *Фундаментальные исследования*. — 2003. — № 3–1 — С. 121–125. [Merzlova NB, Kurnosov YV, Vinokurov LN, Baturin VI. Catamnesis of child which were born with very low baby weight and extremely low baby weight. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2003;(3–1):121–125. (In Russ.)]
10. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Л.А., Зайцева Э.Г. Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2007. — Т. 86. — № 4 — С. 35–42. [Ovsyannikov DYU, Kuzmenko LG, Degtyareva EA, Zaitseva EG. Bronchopulmonary dysplasia in infants. *Pediatrriya*. 2007;86(4):35–42. (In Russ.)]
11. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Овсянников Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей,

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**К. А. Казакова** <http://orcid.org/0000-0003-4657-7879>

**Л. С. Намазова-Баранова** <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Ю. С. Акоев** <http://orcid.org/0000-0003-0855-9661>

**И. В. Давыдова** <http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>

12. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, et al. Prediction of late death or disability at age 5 years using a count of 3 neonatal morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2015;167(5):982–986. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.067.
13. Fenton T, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13(1):59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
14. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr*. 2006;95(Suppl 450):76–85. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x.
15. Шамансуров Ш.Ш., Студеникин В.М. *Неврология раннего детства*. — Ташкент: ИПТД; 2010. — 616 с. [Shamansurov ShSh, Studenikin VM. *Nevrologiya rannego detstva*. Tashkent: IPTD; 2010. 616 p. (In Russ.)]
16. Бениова С.Н., Руденко Н.В., Шегеда М.Г., и др. Сравнительный анализ развития детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни в Приморском крае // *Современные проблемы науки и образования*. — 2013. — № 5 — С. 356. [Beniova SN, Rudenko NV, Shegeda MG, et al. Comparative analysis of the development of infants with very low birth weight and extremely low birth weight performed during the first year of life in Primorsky region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;(5):356. (In Russ.)]
17. Ермолина Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М., и др. Роль диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии и трактографии в диагностике структурных повреждений головного мозга у детей с церебральными параличами // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 2 — С. 141–147. [Ermolina YV, Namazova-Baranova LS, Mamedyarov AM, et al. The role of diffusion-tensor magnetic resonance imaging and tractography in the diagnosis of structural brain disorders in children with cerebral palsy. *Current pediatrics*. 2016;15(2):141–147. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v15i2.1531.
18. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):167–172. doi: 10.1097/mop.0b013e3283423e6b.
19. Бабаева А.Ф., Заболотских Т.В., Романцова Е.Б., и др. *Наблюдение глубоко недоношенных детей на амбулаторном этапе. Учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов, ординаторов, аспирантов, интернов, педиатров*. — Благовещенск; 2011. — 35 с. [Babtseva AF, Zabolotskikh TV, Romantsova EB, et al. *Nablyudenie gluboko nedonoshennykh detei na ambulatornom etape. Uchebnoe posobie dlya studentov lechebnogo i pediatricheskogo fakul'tetov, ordinatorov, aspirantov, internov, pediatrov*. Blagoveshchensk; 2011. 35 p. (In Russ.)]
20. Kajantie E, Strang-Karissou S, Hovi P, et al. Adults born at very low birth weight exercise less than their peers born at term. *J Pediatr*. 2010;157(4):610–616. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.002.
21. Hilgendorff A, O'Reilly MA. Bronchopulmonary dysplasia early changes leading to long-term consequences. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:2. doi: 10.3389/fmed.2015.00002.
22. Tokuhiro Y, Yoshida T, Nakabayashi Y, et al. Reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity in infants of < 33 weeks gestation. *Pediatr Int*. 2009; 51(6):804–806. doi: 10.1111/j.1442-200x.2009.02856.x.

М.В. Рязанов<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, М.В. Горшков<sup>1</sup>, И.А. Кротов<sup>1</sup>, В.Ю. Ялтиков<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у детей с поллинозом с помощью доплерографии подъязычных слюнных желез

## Контактная информация:

Рязанов Михаил Валерьевич, врач ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 967-14-20, e-mail: ryzanov@nczd.ru

Статья поступила: 01.07.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

436

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) — единственный метод этиопатогенетического лечения аллергических заболеваний. Для детской популяции наиболее актуальной является проведение АСИТ неинвазивным методом. Учитывая особенности анатомии слюнных желез, авторами выдвинуто предположение о возможности использования ультразвуковой диагностики в исследовании слюнных желез для определения прогноза эффективности АСИТ. **Цель исследования:** оценить возможность использования доплерографии подъязычных слюнных желез как доступного метода оценки будущей эффективности АСИТ. **Методы.** Проведено проспективное рандомизированное сравнительное контролируемое исследование. Всем детям проводилось ультразвуковое исследование подъязычных слюнных желез, детям с поллинозом — дважды, с оценкой интрапаренхиматозной гемодинамики до и после проведения АСИТ. **Результаты.** В исследование включены 160 детей в возрасте 5–17 лет с поллинозом в периоде ремиссии и 40 детей в возрасте 5–17 лет без отягощенного аллергологического анамнеза. При сравнении параметров кровотока у пациентов после курса АСИТ сублингвальным, парентеральным и комбинированным методом с положительным эффектом установлено, что в подъязычных железах значения всех показателей увеличились, а у детей, пролеченных сублингвальным методом, — даже превысили значения группы сравнения. У больных, получавших АСИТ сублингвальным, парентеральным и комбинированным методом без положительного эффекта в динамике, все показатели доплерографии подъязычных желез были сопоставимы с данными группы сравнения. Эндоназальный метод не показал значимых результатов ни до, ни после курса АСИТ. **Заключение.** Допплерография подъязычных слюнных желез может быть использована в качестве дополнительного критерия оценки будущей эффективности АСИТ, проводимой сублингвально, парентерально либо путем комбинирования указанных методов.

**Ключевые слова:** аллергенспецифическая иммунотерапия, дети, доплерография, слюнные железы, ультразвуковая диагностика.

**(Для цитирования:** Рязанов М.В., Намазова-Баранова Л.С., Горшков М.В., Кротов И.А., Ялтиков В.Ю. Оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у детей с поллинозом с помощью доплерографии подъязычных слюнных желез. *Педиатрическая фармакология.* 2016; 13 (5): 436–442. doi: 10.15690/pf.v13i5.1638)

## ОБОСНОВАНИЕ

Аллергические болезни в силу значительной распространенности среди пациентов детского возраста представляют серьезную проблему для здравоохранения и наносят ощутимый социально-экономический ущерб [1, 2]. Для предотвращения тяжелого течения аллергического заболевания используются методы вторичной профилактики, к которым относится и аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). АСИТ до настоящего времени является единственным методом этиопатогенетического лечения аллергических заболеваний, особенно в тех случаях, когда невозможно исключение контакта с причинно-значимым аллергеном [2–4]. АСИТ широко применяется в педиатрической практике при таких заболеваниях, как аллергический ринит, поллиноз, бронхиальная астма.

В течение уже нескольких десятилетий в большинстве лечебных учреждений нашей страны АСИТ проводится парентеральным методом [1]. Однако, учитывая высокий риск развития системных реакций при парентеральном способе введения препаратов, в детской популяции наиболее предпочтительна иммунотерапия, выполненная неинвазивными методами. В числе последних — сублингвальная или эндоназальная АСИТ, эффективность и безопасность которых сопоставимы или даже выше по сравнению с парентеральной [5–7], что обусловлено высокой всасываемостью аллергенов со слизистых оболочек, их быстрым проникновением в регионарную лимфатическую систему, а при сублингвальном методе — и в слюнные железы [6]. Тем не менее слабый ответ на лечение у некоторых больных определяет актуальность разработки доступных пре-

диктивных критериев эффективности АСИТ, использование которых будет способствовать снижению затрат на лечебно-диагностические мероприятия, а также повышению комплаентности.

В настоящее время все большее число исследователей и врачей различных специальностей рассматривают неизученные ранее возможности использования ультразвуковой диагностики в исследовании слюнных желез для определения прогноза эффективности АСИТ. Особенности анатомии органа, их поверхностное расположение, специфичность дна полости рта как активной всасывающей мембраны, тесная связь слюнных желез с лимфоузловым иммунозависимым кольцом могут быть применимы в клинической практике при изучении фармакодинамики лекарственных средств. Однако, реакция слюнных желез на введение аллергенов ранее не изучалась. При этом визуализация органа (в частности, ультразвуковая) имеет ряд преимуществ перед другими рутинными методами: простота и доступность использования у ребенка любого возраста, неинвазивность и безболезненность, отсутствие риска инфицирования, возможность многократного повторения исследования [8–10]. Целью настоящего исследования было изучить применимость доплерографии подъязычных слюнных желез для оценки эффективности АСИТ у детей с аллергическим заболеванием.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование. Длительность исследования составила 3 года. Исследование включало в себя 3 этапа. На первом этапе проводились общеклиническое, доплерографическое исследование слюнных и щитовидной желез в группе сравнения (у детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза). Второй этап включал в себя общеклиническое, алерго-

логическое и иммунологическое, а также ультразвуковое и доплерографическое исследования слюнных и щитовидной желез у детей с поллинозом до и спустя 1 мес после проведения курса АСИТ. До включения в исследование ни один ребенок не получал АСИТ. В зависимости от метода терапии пациенты с поллинозом были рандомизированы случайным образом в 4 подгруппы: сублингвального метода (Группа II), парентерального метода (Группа III), эндоназального метода (Группа IV); комбинированного (сублингвально и парентерально) метода (Группа V). На третьем этапе исследования проводилось катamnестическое наблюдение за пациентами с поллинозом в течение последующего сезона поллинииции для оценки эффективности проведенной терапии в зависимости от ее метода, а также с целью выявления взаимосвязи в изменениях параметров кровотока слюнных и щитовидной желез с эффективностью терапии. Дизайн исследования представлен на рис.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- пациенты, госпитализированные в стационар с ранее установленным диагнозом «Поллиноз» в периоде ремиссии;
- пациенты обоих полов в возрасте от 5 до 17 лет;
- наличие показаний к проведению АСИТ;
- отсутствие в анамнезе ранее проводимых курсов АСИТ;
- информированное согласие родителей, законных представителей или пациента при достижении им возраста 14 лет.

#### Критерии не включения:

- анафилактические реакции в анамнезе;
- состояния/заболевания, являющиеся противопоказанием к проведению АСИТ.

Mikhail V. Ryazanov<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Mikhail V. Gorshkov<sup>1</sup>, Ivan A. Krotov<sup>1</sup>, Vladimir Yu. Yaltikov<sup>1</sup>

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

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

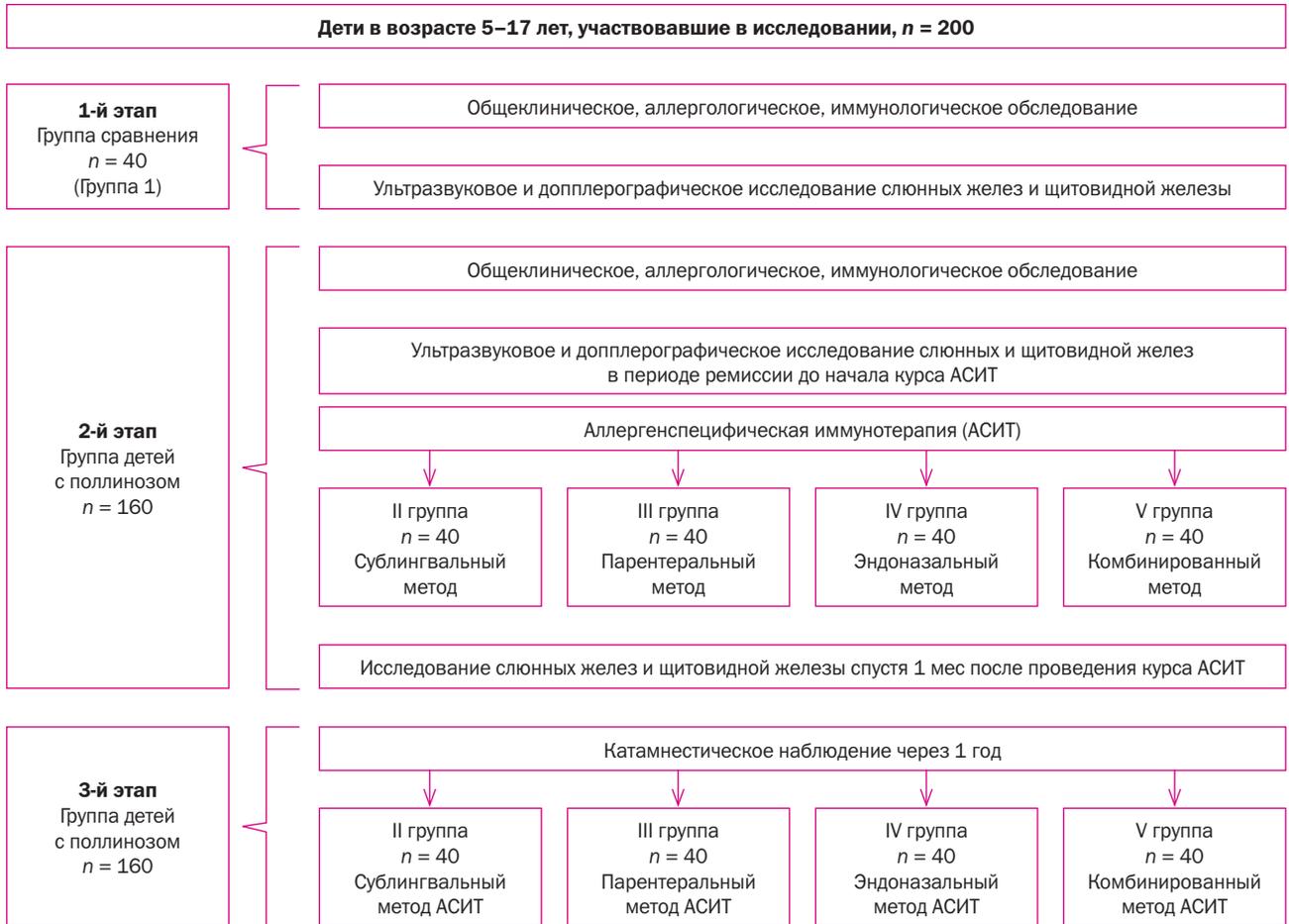
<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Evaluating the Effectiveness of Allergenspecific Immunotherapy in Children with Pollinosis Using Doppler Study of Sublingual Salivary Glands

**Background:** The allergen-specific immunotherapy (ASIT) is the only method of etiopathogenetic treatment of allergic diseases. Non-invasive method of ASIT is the most popular for children population. Given the features of salivary glands' anatomy, authors suggested the possibility of using ultrasound diagnosis in salivary glands' study to determine the effectiveness forecast of ASIT. **Objective:** Our aim was to evaluate a possibility of using Doppler study of sublingual salivary glands as an accessible method of evaluation of future ASIT efficacy. **Methods.** A prospective randomized comparative controlled study was held. All children underwent an ultrasound procedure of sublingual salivary glands; children with pollinosis underwent it twice, with an assessment of intraparenchymal hemodynamics before and after ASIT. **Results.** 160 children with pollinosis in remission period aged 5–17 and 40 children aged 5–17 without burdened allergic history were included in the study. When comparing bloodstream parameters in patients after ASIT with sublingual, parenteral and combined method with positive effect, it is established that the values of all indexes increased in sublingual glands. In children treated with sublingual method these values even exceeded the values of comparison group. In patients receiving ASIT sublingually, parenterally or with combined method without a positive effect in dynamics, all the sublingual salivary glands Doppler study parameters were comparable to those of comparison group. Endonasal method has not shown any significant results either before or after the ASIT course. **Conclusion.** The sublingual salivary glands Doppler study can be used as an additional efficacy criterion of future ASIT, which will be carried out sublingually, parenterally or with combination of those two methods.

**Key words:** allergen-specific immunotherapy, children, Doppler study, salivary glands, ultrasound diagnostics.

**(For citation):** Ryazanov Mikhail V., Namazova-Baranova Leyla S., Gorshkov Mikhail V., Krotov Ivan A., Yaltikov Vladimir Yu. Evaluating the Effectiveness of Allergenspecific Immunotherapy in Children with Pollinosis Using Doppler Study of Sublingual Salivary Glands. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (5): 436–442. doi: 10.15690/pf.v13i5.1638



**Критерии исключения:**

- отказ родителей/опекунов пациента или самого пациента (в возрасте 14 лет и старше) от дальнейшего участия в исследовании;
- развитие острых аллергических реакций при проведении АСИТ;
- развитие состояний/заболеваний, являющихся противопоказанием к продолжению курса АСИТ.

В группу сравнения включали детей обоих полов в возрасте от 5 до 17 лет, находившихся на диспансерном наблюдении в консультативно-диагностическом центре Научного центра здоровья детей (Москва). Условие включения — отсутствие аллергического заболевания на момент начала исследования и неотягощенный аллергологический анамнез.

**Условия проведения**

Исследование проведено в ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России на базе отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания и отделе ультразвуковой диагностики. Набор пациентов проводился с октября 2011 по январь 2012 г., а также с октября 2012 по январь 2013 г. Общая продолжительность исследования составила 3 года.

**Описание медицинского вмешательства**

АСИТ проводили водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов (ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия) сублингвальным, парентеральным, эндонозальным и комбинированным (сублингвальным и парентеральным) методами по ускоренной схеме (Порошина Ю. А.

и соавт., 1988) строго в соответствии с показаниями на проведение данного метода терапии (Национальное руководство по аллергологии и иммунологии под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, 2009). Применение водно-солевого экстракта для проведения АСИТ указанными методами было одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России.

Схема проведения АСИТ включала основной (набор дозы аллергена) и поддерживающий (введение аллергена в дозе, максимально допустимой для каждого пациента) курс, который заканчивался за 2 нед до периода пыления. Введение дозы проводили в условиях дневного стационара под наблюдением врача-аллерголога. Общая длительность любого метода АСИТ составила 1–1,5 мес в зависимости от начала введения препаратов. Схема проведения аллергенспецифической иммунотерапии неинфекционными аллергенами представлена в табл. 1.

За состоянием ребенка наблюдали в течение 40–60 мин. Оценивались частота и выраженность нежелательных явлений: местных реакций в виде зуда периоральной области, отека и зуда слизистой оболочки ротовой полости, зуда ушных раковин, отека век, затруднения носового дыхания, ринореи, гиперемии и болезненности в месте инъекции, а также системных — в виде анафилактического шока, ангионевротического отека, бронхоспазма, усталости, слабости, тошноты, боли в животе, боли в суставах.

Всем пациентам назначали индивидуальную гипоаллергенную диету, а также элиминационный режим. На весь период лечения исключали проведение профилактических прививок и туберкулиновых проб.

**Таблица 1.** Схема проведения аллергенспецифической иммунотерапии неинфекционными аллергенами

Разведение	Доза		
	в мл	в каплях	в PNU
1:1000000	0,1–0,2–0,4–0,6–0,8	2–4–8–12–16	0,001–0,002–0,004–0,006–0,008
1:100000	0,1–0,2–0,4–0,6–0,8	2–4–8–12–16	0,01–0,02–0,04–0,06–0,08
1:10000	0,1–0,2–0,4–0,6–0,8	2–4–8–12–16	0,1–0,2–0,4–0,6–0,8
1:1000	0,1–0,2–0,4–0,6–0,8	2–4–8–12–16	1–2–4–6–8
1:100	0,1–0,2–0,3–0,4–0,5–0,6–0,7–0,8	2–4–6–8–10–12–14–16	10–20–30–40–50–60–70–80
1:10	0,1–0,2–0,3–0,4–0,5	2–4–6–8–10	100–200–300–400–500 Всего 1883,33

Примечание. PNU (от англ. Protein nitrogen unit) — единица белкового азота.

### Исходы исследования

Основные исходы исследования: васкуляризация подъязычных желез до и после проведения терапии; наличие/отсутствие обострений после проведения АСИТ.

### Методы регистрации исходов

#### Допплерография подъязычных слюнных желез

Всем обследуемым детям, включая группу сравнения, проводилась эхография подъязычных желез на аппарате Voluson 730 Expert (GE, США) линейным мультислотным датчиком с частотой сканирования 10–16 МГц и длиной излучающей поверхности до 40 мм в В-режиме с последующим применением цветового и энергетического доплеровского картирования в сочетании с импульсной доплерометрией. Проводилось сравнение степени васкуляризации подъязычных желез до и после проведения терапии. Из абсолютных показателей артериального кровотока оценивали пиковую систолическую (Peak systolic velocity, PSV) и конечную диастолическую (End-systolic volume, EDV) скорость, из относительных — индекс резистентности (Resistance index, RI), а также систоло-диастолическое соотношение (systolo-diastolic, S/D). Для исключения ошибочных результатов в связи с тем, что через слюнные железы проходит большое число магистральных артерий, оценивали только мелкие паренхиматозные сосуды со скоростью кровотока до 7–10 см/с максимально, что требовало выставления шкалы цветового доплера на скорость не выше 3 см/с.

#### Клиническая оценка эффективности АСИТ

Оценку эффективности иммунотерапии по 4-балльной системе проводили в сезон цветения причинно-значимых растений по модифицированной схеме А. Д. Адо:

- 4 балла: результат расценивали как отличный, если после проведенной АСИТ в сезон цветения не наблюдалось обострений поллиноза и отсутствовала необходимость применения медикаментозной терапии;
- 3 балла: результат расценивали как хороший при возникновении в сезон цветения незначительных симптомов поллиноза, купируемых назначением симптоматических медикаментозных средств;
- 2 балла: терапевтический эффект от лечения расценивали как удовлетворительный в случаях, когда в сезон цветения растений возникали типичные проявления поллиноза, но выраженность их была меньше обычного;
- 1 балл: неудовлетворительный эффект от АСИТ определялся при отсутствии положительных сдвигов в течении поллиноза (развитии обострения болезни). Таким образом, эффект от АСИТ расценивался как положительный при баллах от 2 до 4.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным независимым комитетом ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России (протокол № 6 от 20.09.2011).

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Для непрерывных нормально распределенных переменных вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение. При оценке количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, вычисляли медиану (25; 75-й процентиля). Для анализа количественных признаков использовали дисперсионный анализ. Оценку значимости изменений средних величин проводили при помощи парного *t*-критерия Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводили с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Участники исследования

В исследование были включены 160 детей с поллинозом в периоде ремиссии, в возрасте 9,7 (6,2; 14,6) лет, из них 52 (32,5%) девочки. У всех 160 детей диагностирован риноконъюнктивальный синдром, при этом у 41 (25,6%) ребенка он носил изолированный характер. У 34 (21,3%) детей имело место сочетание бронхиальной астмы (легкого и среднетяжелого течения) с пыльцевой сенсibilизацией, у 17 (10,6%) — с атопическим дерматитом, а также с другими проявлениями аллергии, в т.ч. с круглогодичным аллергическим ринитом/риносинуситом — у 46 (28,8%), с пищевой аллергией — у 22 (13,8%) пациентов.

Группу сравнения составили 40 детей в возрасте 10,4 (5,4; 17,1) года, из них 22 (55%) девочки. Статистически значимой разницы по полу и возрасту между группами детей с поллинозом и группой сравнения не выявлено.

Все больные с поллинозом были рандомизированы на 4 группы по 40 человек для получения сублингвальной, эндоназальной, парентеральной (подкожное введение) или комбинированной АСИТ (сублингвальная и парентеральная). Общая характеристика обследованных больных представлена в табл. 2. Статистически значимой разницы в выявлении той или иной нозологии в группах с различным методом АСИТ не обнаружено.

#### Основные результаты исследования

##### Допплерометрическая оценка эффективности АСИТ

До начала АСИТ кровотоков в подъязычных слюнных железах у больных поллинозом не удалось зарегистриро-

**Таблица 2.** Общая характеристика детей с поллинозом в сравниваемых группах

Показатели	Аллергенспецифическая иммунотерапия			
	Парентеральная	Сублингвальная	Комбинированная	Эндонозальная
Возраст, лет	11,8 (5,7; 16,2)	10,9 (5,9; 16,9)	11,6 (6,5; 16,8)	10,7 (6,8; 16,7)
Девочки, абс. (%)	9 (23)	8 (20)	12 (30)	13 (33)
Риноконъюнктивальный синдром, абс. (%)	40 (100)	40 (100)	40 (100)	40 (100)
Бронхиальная астма (пыльцевая сенсibilизация), абс. (%)	7 (17,5)	10 (25)	6 (15)	11 (27,5)
Атопический дерматит, абс. (%)	3 (7,5)	5 (12,5)	4 (10)	4 (10)
Круглогодичный аллергический ринит, абс. (%)	13 (32,5)	9 (22,5)	8 (20)	14 (35)
Пищевая аллергия, абс. (%)	6 (15)	7 (17,5)	5 (12,5)	4 (10)

**Таблица 3.** Показатели кровотока в подъязычных слюнных железах в группах до и после аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ)

Показатель	Здоровые дети, n = 40	Дети с поллинозом								
		АСИТ								
		Парентеральная, n = 40		Сублингвальная, n = 40		Комбинированная, n = 40		Эндонозальная, n = 40		
		до	после	до	после	до	после	до	после	
PSV, см/сек	Справа	3,9 (0,0; 4,7)	0,0	1,5 (0,0; 5,2)*	0,0	4,9** (3,9; 5,9)*	0,0	4,5 (0,0; 6,0)*	0,0	0,0
	Слева	3,9 (0,0; 4,7)	0,0	1,5 (0,0; 5,1)*	0,0	5,2** (4,1; 5,5)*	0,0	4,4 (0,0; 5,7)*	0,0	0,0
EDV, см/сек	Справа	1,3 (0,0; 1,7)	0,0	0,5 (0,0; 1,9)*	0,0	1,8** (1,4; 2,1)*	0,0	1,7 (0,0; 2,1)*	0,0	0,0
	Слева	1,3 (0,0; 1,7)	0,0	0,5 (0,0; 1,8)*	0,0	1,8** (1,5; 2,0)*	0,0	1,6 (0,0; 2,0)*	0,0	0,0
IR	Справа	0,61 (0,0; 0,6)	0,0	0,3 (0,0; 0,6)*	0,0	0,6 (0,6; 0,7)*	0,0	0,6 (0,0; 0,07)*	0,0	0,0
	Слева	0,6 (0,0; 0,6)	0,0	0,3 (0,0; 0,6)*	0,0	0,6 (0,6; 0,7)*	0,0	0,6 (0,0; 0,07)*	0,0	0,0
S/D	Справа	2,5 (0,0; 2,8)	0,0	1,2 (0,0; 2,8)*	0,0	2,8** (2,7; 2,9)*	0,0	2,7 (0,0; 2,9)*	0,0	0,0
	Слева	2,5 (0,0; 2,8)	0,0	1,3 (0,0; 2,7)*	0,0	2,8** (2,7; 2,9)	0,0	2,7 (0,0; 2,8)	0,0	0,0

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей внутри групп в динамике. Оценку значимости изменений средних величин проводили при помощи парного  $t$ -критерия Стьюдента; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении медианных показателей кровотока больших слюнных желез у детей с поллинозом и детей группы сравнения при помощи  $t$ -критерия Стьюдента. PSV — пиковая систолическая скорость, EDV — конечная диастолическая скорость, IR — индекс резистентности, S/D — систоло-диастолическое соотношение.

вать в силу очень низких уровней изучаемых параметров, в связи с чем их величины были приняты равными нулю. При этом у всех детей группы сравнения кровотоков измеряли при помощи каждого из используемых доплерометрических параметров: пиковой и систолической скорости, индекса резистентности, систоло-диастолического соотношения (табл. 3).

После проведения иммунотерапии нарастание доплерометрических показателей подъязычных слюнных желез отмечено на фоне сублингвальной, парентеральной и комбинированной АСИТ. Ни у одного из пациентов, получавших АСИТ эндонозально, кровотоков по-прежнему не определялся (см. табл. 3).

При сравнительном анализе данных повторной доплерографии подъязычных слюнных желез между группами было выявлено, что статистически значимо более высокие значения по всем исследуемым параметрам, особенно пиковой систолической (PSV) и конечной диастолической скорости (EDV), отмечались у детей, получавших АСИТ сублингвальным методом ( $p = 0,036$ ). При этом интересно отметить, что в данной группе детей медианные значения оказались значимо выше таковых и в группе здоровых детей ( $p = 0,046$ ). Данные доплерографии в группе детей, получавших АСИТ комбинированным методом, были сопоставимы с таковыми в группе здоровых детей.

### Клиническая оценка эффективности АСИТ

При сравнительном анализе частоты регистрации положительного эффекта АСИТ в зависимости от метода ее проведения было установлено, что наименее эффективным методом АСИТ оказался эндонозальный (табл. 4). В данной группе пациентов АСИТ оказалась неэффективной в 45% случаев ( $n = 18$ ). Наиболее эффективным методом АСИТ оказался сублингвальный, где процент неудовлетворительного результата составил 15%. У пациентов, получавших АСИТ комбинированным и парентеральным методом, эффективность терапии была сходной, положительный результат был отмечен у 29 (72,5%) и 30 (75,0%) пациентов соответственно ( $p = 0,029$ ).

### Сравнительный анализ клинической и доплерометрической оценки эффективности АСИТ

Исследование параметров кровотока у пациентов с положительным эффектом курса АСИТ сублингвальным методом показало, что в подъязычных железах значения всех параметров значимо превысили показатели группы здоровых детей: PSV — 4,9 против 3,9 соответственно ( $p = 0,039$ ), EDV — 1,8 против 1,3 ( $p = 0,045$ ), IR — 0,6 против 0,5 при норме 0,6–0,7 ( $p = 0,035$ ), S/D — 2,8 против 2,5 ( $p = 0,047$ ).

**Таблица 4.** Оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) у детей с поллинозом

Эффективность	АСИТ			
	Парентеральная, n = 40	Сублингвальная, n = 40	Комбинированная, n = 40	Эндонозальная, n = 40
Положительный	29 (72,5)	34 (85,0) <i>p</i> = 0,029*	30 (75,0)	22 (55,0) <i>p</i> = 0,041*
Отличный	2 (5,0)	7 (18) <i>p</i> = 0,036*	3 (7,5)	0 <i>p</i> = 0,018*
Хороший	14 (35,0)	19 (47,5)	15 (37,5)	12 (30,0)
Удовлетворительный	13 (32,5)	8 (20,0)	12 (30,0)	10 (25,0)
Неудовлетворительный	11 (27,5)	6 (15,0)	10 (25,0)	18 (45,0)

Примечание. \* — в сравнении со всеми остальными группами.

У 6 (15%) больных, получавших АСИТ сублингвальным методом без положительного эффекта, все показатели доплерографии подъязычных желез в динамике были сопоставимы с данными группы сравнения и, соответственно, были ниже показателей тех детей, у которых АСИТ сублингвальным методом оказалась эффективной. Статистический анализ в данной группе пациентов не проводился из-за малого объема выборки.

При повторном исследовании данных доплерографии подъязычных желез в группе детей, получавших АСИТ комбинированным способом с положительным эффектом, также отмечались статистически более высокие показатели кровотока в подъязычных железах в сравнении с показателями группы здоровых детей по параметрам PSV (4,5 против 3,9 соответственно; *p* = 0,047) и EDV (1,7 против 1,3 соответственно; *p* = 0,039).

Аналогичные данные получены и для группы детей, получавших АСИТ парентерально.

Показатели детей, получивших АСИТ парентеральным и комбинированным методом без положительного эффекта, были ниже таковых в группе сравнения, однако статистических различий выявлено не было.

Сравнительный анализ доплерографических характеристик пациентов, получавших АСИТ методом эндонозального введения (IV группа), до и после лечения вне зависимости от эффективности терапии продемонстрировал отсутствие визуализации кровотока в подъязычной железе. Таким образом, средние показатели кровотока при доплерографии подъязычных слюнных желез у детей, у которых АСИТ оказалась эффективной, были статистически значимо выше, чем у детей группы сравнения, что, по всей видимости, объясняется активацией кровотока в подъязычных слюнных железах и косвенно свидетельствует об усилении местного иммунного ответа.

Учитывая, что IR является основным уголнезависимым показателем гемодинамики, что может быть использовано в качестве предиктивного метода оценки эффективности АСИТ при сублингвальном, парентеральном и комбинированном методах, продемонстрировавших

наиболее значимые приросты показателей кровотока после курса АСИТ, среди остальных показателей кровотока был выбран именно он. Выявлено, что при значении  $IR \geq 0,6$  в подъязычных железах вне зависимости от метода проведения АСИТ (за исключением эндонозального) среди детей, получавших АСИТ парентеральным, сублингвальным и комбинированным методами (*n* = 120), эффективность терапии (от отличной до удовлетворительной) составила 93,0%, что позволяет использовать данный показатель как предиктивный маркер эффективности АСИТ. Данные представлены в табл. 5.

#### Нежелательные явления

В ходе исследования не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с проведением АСИТ.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

Установлено, что регистрация повышенных (от средних значений по группе здоровых детей) показателей кровотока в подъязычных слюнных железах свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Так, нарастание значения IR в подъязычных железах после курса АСИТ сублингвальным, парентеральным и комбинированным методами до 0,6 и выше свидетельствует о высокой вероятности (93,0%) будущей эффективности АСИТ. Это должно обеспечить своевременное назначение превентивной фармакотерапии поллиноза, а в дальнейшем, вероятно, позволит определять необходимость последующих курсов АСИТ, что, соответственно, снизит частоту обострений поллиноза, экомомические расходы на неоправданное лечение данной категории пациентов, а также будет способствовать повышению комплаентности пациентов.

##### Обсуждение основного результата исследования

Клиническая эффективность АСИТ, по данным разных авторов, достигается у 70–90% больных и зависит от ряда причин: типа вводимых аллергенов и их суммарной дозы, тяжести течения поллиноза, соблюдения

**Таблица 5.** Частота регистрации положительного эффекта при сублингвальном, парентеральном и комбинированном методах в зависимости от показателей индекса резистентности (IR) кровотока в подъязычных слюнных железах после курса аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ)

Значение IR	Регистрация положительного эффекта АСИТ, %
$\geq 0,6^*$	93 (OR 252,4; RR 18,6)
< 0,6	5

Примечание. \* — *p* < 0,05.

элиминационного режима и др. [7]. Основным методом оценки эффективности проводимой АСИТ является оценка степени тяжести и частоты возникновения клинических реакций на причинно-значимые аллергены, а также необходимости использования симптоматической терапии для купирования симптомов [6].

До настоящего момента не разработаны какие-либо дополнительные способы оценки эффективности АСИТ, существование которых облегчило бы ведение больных поллинозом и, соответственно, способствовало своевременному назначению адекватного объема фармакотерапии для контроля заболевания и снижения частоты обострений.

Авторами настоящей статьи было выдвинуто предположение о возможности использования доплерографии подъязычных слюнных желез как дополнительного метода оценки будущей эффективности АСИТ в силу анатомического расположения органа, а также высокой чувствительности к метаболическим и физиологическим изменениям [11–13]. Следует отметить, что ранее подобные исследования не проводились. Авторами было показано, что у всех детей с поллинозом до курса АСИТ кровотока в подъязычных слюнных железах практически не регистрировался, что, по всей видимости, связано с отеком диффузно расположенной интрапаренхиматозной лимфоидной ткани и, как следствие, с нарушением кровотока. Установлено, что после курса АСИТ сублингвальным, парентеральным или комбинированным методом (сублингвально + парентерально) кровотока достоверно улучшается по сравнению с исходными показателями и сопоставим или даже выше средних значений в группе сравнения. При этом средние показатели при доплерографии подъязычных слюнных желез у детей, у которых АСИТ оказалась эффективной, были статистически значимо выше, чем у детей группы сравнения, что, по всей видимости, объясняется активацией кровотока в подъязычных слюнных железах, что косвенно свидетельствует об усилении местного иммунного ответа. Полученные данные дают основание использовать доплерографию подъязычных слюнных желез в качестве дополнительного способа оценки будущей эффективности АСИТ, в связи с чем авторы видят необходимость дальнейших исследований в этой области для разработки, во-первых, более четких критериев нормальных показателей у здоровых

детей и, во-вторых, предиктивных критериев эффективности АСИТ у детей с поллинозом.

### Ограничения исследования

К ограничениям исследования следует отнести небольшой объем обследованных групп, а также длительность исследования в рамках одного курса АСИТ. Более того, в настоящем исследовании не проводился анализ взаимосвязи показателей доплерографии подъязычных слюнных желез с сопутствующими аллергическими болезнями, поскольку они, будучи причиной постоянного аллергического воспаления, могут изменять состояние слюнных желез. Также не проводился анализ взаимосвязи показателей доплерографии подъязычных слюнных желез с данными лабораторных исследований (например, с уровнем общего IgE), а также со спектром причинно-значимых аллергенов, в том числе бытовых и эпителиальных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Допплерография подъязычных слюнных желез является легко воспроизводимым, неинвазивным методом диагностики с минимальной лучевой нагрузкой и может быть использована как способ определения эффективности проводимой АСИТ (за исключением эндоназального метода).

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Намазова-Баранова Л. С.** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V. / АО «Санофи-авентис групп», ООО «Астразенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ПД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ORCID

**Л. С. Намазова-Баранова** <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И. *Бронхиальная астма у детей*. — М.: Медицина; 2003. — С. 320. [Balabolkin I.I. *Bronkhial'naya astma u detei*. Moscow: Meditsina; 2003. p. 320. (In Russ).]
2. *Аллергия у детей: от теории к практике* / Под ред. Намазовой-Барановой Л.С. — М.: Союз педиатров России; 2010–2011. — С. 667. [Allergiya u detei: ot teorii k praktike. Ed by Namazova-Baranova L.S. Moscow: Soyuz peditrov Rossi; 2010–2011. p. 667. (In Russ).]
3. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4):558–562. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70271-4.
4. Bousquet J. Specific immunotherapy in asthma. *Allergy*. 1999;54 (Suppl 56):37–38. doi: 10.1111/j.1398-9995.1999.tb04438.x.
5. Feliziani V, Lattuada G, Parmiani S, Dall'Aglio PP. Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with grass allergen extracts. A double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1995;23(5):224–230.
6. Луцин И.С. *Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль*. — М.: Фармус Принт; 1998. — С. 322. [Gushchin I.S. *Allergicheskoe vospalenie i ego farmakologicheskii kontrol'*. Moscow: Farmus Print; 1998. p. 322. (In Russ).]
7. Volterrani A, Simonelli M, Canitano N, et al. Sublingual immunotherapy in allergic children: results of a clinical and immunological follow-up. *J Allergy*. 2000;63(55):174.
8. Денисов А.Б. *Слюна и слюнные железы*. — М.: Издательство РАМН; 2006. — 372 с. [Denisov A.B. *Slyuna i slyunnye zhelezy*. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2006. 372 p. (In Russ).]
9. Торшхоева Р.М., Намазова-Баранова Л.С., Мурадова О.И., и др. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей с поллинозом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 1 — С. 155–161. [Torshkoeva RM, Namazova-Baranova LS, Muradova OI, et al. Allergen-specific immunotherapy in children with pollinosis. *Current pediatrics*. 2014;13(1):155–161. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i1.927.
10. Freu JA. Economic aspects of allergic asthma and specific immunotherapy (SIT). *J Expressions*. 1996;4:6.
11. Gritzmann N, Rettenbacher T, Hollerweger A, et al. Sonography of the salivary glands. *Eur Radiol*. 2003;13(5):964–975. doi: 10.1007/s00330-002-1586-9.
12. Синельников Р.Д. *Атлас анатомии человека*. Том 2 / Под ред. Синельникова Р.Д., Синельникова Я.Р. — М.: Медицина; 1996. — С. 28–29, 232–234. [Sinel'nikov R.D. *Atlas anatomii cheloveka*. V. 2. Ed by Sinel'nikov R.D., Sinel'nikov Ya.R. Moscow: Meditsina; 1996. p. 28–29, 232–234. (In Russ).]
13. Kontis TC, Johns ME. *Anatomy and physiology of the salivary glands*. In: Bailey BJ, editor. *Head and neck surgery-otolaryngology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 531–539.

С.М. Харит<sup>1, 2</sup>, И.В. Фридман<sup>1</sup>, А.Н. Павлюкова<sup>3</sup>, Е.Я. Фролова<sup>4</sup>, А.А. Рулёва<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Лечебно-профилактическое учреждение № 30, детское поликлиническое отделение № 2 Приморского района Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Благотворительный Фонд Ростроповича-Вишневецкой «Во имя здоровья и будущего детей», Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста

## Контактная информация:

Харит Сусанна Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «НИИДИ ФМБА»

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел.: +7 (812) 234-68-55, e-mail: Kharit-s@mail.ru

Статья поступила: 30.09.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

**Цель исследования:** изучить клиническую эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции конъюгированной тринадцативалентной вакциной (ПКВ13) детей в возрасте до 3 лет. **Методы:** ретроспективное сравнительное исследование заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ), отитами и пневмониями на протяжении первых трех лет жизни у 184 детей, привитых ПКВ13, и их 186 непривитых сверстников. **Результаты.** На 1-м году жизни вакцинирован 91 ребенок из 184 (49,4%), на 2-м — 61 (33,2%), на 3-м — 32 (17,4%). У привитых на первом году жизни по сравнению с непривитыми число ОРИ на 1 ребенка на третьем году жизни было в 5,5 раз меньше (0,42 и 2,31 случая), частота отитов на втором году жизни — в 6,8 раз меньше (7,6 и 52,1%;  $p < 0,01$ ), на третьем — в 34,7 раз меньше (1,1 и 38,2%;  $p < 0,01$ ). Пневмониями за все три года привитые до одного года болели в 6,3 раза меньше (1,1 и 6,9%). Дополнительно было отмечено, что у детей, вакцинированных на первом году жизни, на третьем году число ОРИ на 1 человека было меньше, чем у привитых позже (0,42; 1,02; 2,03 соответственно на первом, втором и третьем году наблюдения), также достоверно различалось число отитов между привитыми на первом и третьем годах (1,1 и 15,6%;  $p < 0,01$ ). **Заключение.** Для снижения заболеваемости детей ОРИ, отитами и пневмониями необходима вакцинация ПКВ13 в возрасте до одного года. «Нагоняющая» иммунизация на втором и третьем годах жизни эффективна, но в меньшей степени.

**Ключевые слова:** дети, пневмококковая инфекция, вакцинация, конъюгированная 13-валентная вакцина, острая респираторная инфекция, отит, пневмония.

**(Для цитирования:** Харит С. М., Фридман И. В., Павлюкова А. Н., Фролова Е. Я., Рулёва А. А. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология.* 2016; 13 (5): 443–447. doi: 10.15690/pf.v13i5.1639)

## ОБОСНОВАНИЕ

Наиболее частой патологией, связанной с пневмококковой инфекцией, являются пневмонии (реже — инвазивные и значительно чаще — внебольничные) [1, 2, 5], а также средние отиты [6]. Пневмония названа экспертами ВОЗ ведущей причиной смерти детей в мире, что предопределило разработку плана ликвидации смертности от пневмоний к 2025 г., в котором главная роль отведена иммунизации [5]. В РФ массовая иммунизация детей против пневмококковой инфекции проводится с конца 2014 года по схеме 2+1. По данным Роспотребнадзора РФ, до начала массовой иммунизации (в 2013 году) заболеваемость внебольничными пневмониями среди детей первого года жизни составила 1216 случаев на 100 тыс., среди детей в воз-

расте от одного года до 2 лет — 1444 на 100 тыс. [7]. В 2014 и 2015 годах отмечено снижение заболеваемости внебольничной пневмонией на 9,3% в 2015 году по сравнению с 2013 г. среди детей первого года жизни (в 2014 г. — 1158,7; в 2015 г. — 1103,11 на 100 тыс. населения) и на 7,9% — среди детей от одного года до 2 лет (в 2014 г. — 1429,88; в 2015 г. — 1330,83 на 100 тыс. населения) [7, 8]. Одним из показателей эффективности программ массовой иммунизации детей первого года жизни является показатель младенческой смертности. По данным Федеральной Службы Государственной Статистики Младенческая смертность в РФ снизилась с 8,2 на 100 тыс. в 2013 г. до 6,5 в 2015 г. [9]. При этом доля пневмоний в структуре младенческой смертности снизилась с 3,5% (2014 г.) до 2,8% (2015 г.) [9]. Однако,

для полной оценки эффективности программы вакцинации требуется более длительный период наблюдения — не менее 5 лет в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Самой распространенной формой пневмококковой инфекции является средний отит: от 28 до 55% всех зарегистрированных случаев вызвано именно пневмококком [2, 4].

Вакцинация детей против пневмококка конъюгированной вакциной массово начала применяться в разных странах с 2000 г., и привела к резкому снижению заболеваемости сначала инвазивными [10, 11], а затем и неинвазивными формами пневмококковой инфекции [6, 12, 13]. Кроме того, выявился не прямой эффект массовой вакцинации, проявившийся в снижении заболеваний у непривитых детей старшего возраста и взрослых за счет снижения носительства вакцинных серотипов пневмококков в популяции привитых [14–16]. Вакцинация повлияла также на снижение применения антибиотиков, что на сегодняшний день актуально в связи с ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов [17]. Полученные результаты определили рекомендации ВОЗ по включению конъюгированных пневмококковых вакцин для детей первого-второго года жизни в национальные программы (календари прививок) всех стран мира вне зависимости от их экономического развития [1].

Вакцинация против пневмококковой инфекции внедрена в календарь прививок нашей страны в 2014 г., но в отдельных регионах до этого проводились пилотные проекты массовой иммунизации. Такой проект был реализован в Санкт-Петербурге Комитетом по здравоохранению в содружестве с Фондом Ростроповича-Вишневецкой и при поддержке Роспотребнадзора РФ. Дети получали прививки против пневмококковой инфекции конъюги-

рованной 13-валентной вакциной (ПКВ13) по схеме 2+1, начиная с 7-месячного возраста (две прививки до 1 года и ревакцинация на втором году жизни). Учитывая то, что не все дети 2012 года рождения были привиты по предусмотренной схеме, была разрешена «нагоняющая» иммунизация на 2-м и 3-м годах жизни. В настоящее время этим детям исполнилось по три года, что позволяет оценить предварительно эффект проведенных прививок. (В данную программу не включались дети недоношенные, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами, с врожденными пороками сердца, так как их прививали в рамках другой городской программы и применяли схему иммунизации 3+1 — с 2 мес трехкратно с интервалом 1,5 мес и ревакцинацией в 15 мес. Поэтому данная когорта пациентов в проведенный анализ не включалась.)

Цель исследования: изучить влияние вакцинации против пневмококковой инфекции вакциной ПКВ13 на частоту развития ОРВИ, отитов, пневмоний у доношенных детей.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Ретроспективное исследование.

### Критерии соответствия

Критерии включения:

- доношенные дети, родившиеся в 2012 г.

Критерии невключения:

- наличие хронических заболеваний, которые могли быть причиной медицинских отводов от прививок;
- недоношенные дети, дети с врожденными пороками сердца и рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами (прививались против пневмококка в рамках городской программы по другой схеме).

Susanna M. Kharit<sup>1, 2</sup>, Irina V. Fridman<sup>1</sup>, Aleksandra N. Pavlyukova<sup>3</sup>, Elena Ya. Frolova<sup>4</sup>, Anna A. Ruleva<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Russian Federal Biomedical Agency's Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Preventive clinic № 30 children's outpatient department №2 of the Primorsky district of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Rostropovich-Vishnevskaya Foundation, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Clinical Efficacy of Pneumococcal Conjugate 13-valent Vaccine in Young Children

**Objective:** Our aim was to study the clinical efficacy of pneumococcal conjugate 13-valent vaccine (PCV13) in children aged less than 3 years. **Methods:** retrospective comparative study of the incidence of acute respiratory infections (ARI), otitis and pneumonia during the first three years of life in 184 children vaccinated with PKV13 and 186 unvaccinated peers. **Results:** 91 of 184 children (49.4%) were vaccinated during the 1st year of life, 61 (33.2%) — during the 2nd year, and 32 (17.4%) — during the 3rd year. Number of ARI per 1 child among children vaccinated in the 1st year of life was 5.5 times less than among unvaccinated children (0.42 and 2.31 cases); frequency of otitis during the second year of life was 6.8 times less (7.6% and 52.1%,  $p < 0,01$ ), and during the third — 34.7 times less (1.1% and 38.2%,  $p < 0,01$ ). All children vaccinated before the age of 1 were 6.3 times less (1.1% and 6.9%) ill with pneumonias. Additionally it was noted that number of ARI per 1 person among children, vaccinated during the 1st year of life, during the third year of life was lower than among children vaccinated later (0.42; 1.02; 2.03 respectively). There also was a significant in otitis number between children vaccinated during the first and the third years of life (1.1 and 15.6%  $p < 0,01$ ). **Conclusion:** to reduce the incidence of ARI, otitis and pneumonia in children, it is necessary to vaccinate children with PCV13 in the age under 1 year. «Catching up» immunization of the second and third years of life is effective, but to a lesser extent.

**Key words:** children, pneumococcal infection, vaccination, conjugated 13-valent vaccine, acute respiratory infection, otitis, pneumonia.

**(For citation:** Kharit Susanna M., Fridman Irina V., Pavlyukova Aleksandra N., Frolova Elena Ya., Ruleva Anna A. Clinical Efficacy of Pneumococcal Conjugate 13-valent Vaccine in Young Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (5): 443–447. doi: 10.15690/pf.v13i5.1639)

### Источники данных

Все истории развития (ф. 112/у), которые находились в картотеке детского отделения ЛПУ № 30 Санкт-Петербурга на момент проведения анализа.

### Схема вакцинации

В соответствии с городской программой профилактики пневмококковой инфекции, утвержденной постановлением Правительства Санкт-Петербурга от 06.06.2012 г. № 393 «О проведении дополнительной иммунизации детей против пневмококковой инфекции, гепатита А, коклюша бесклеточными вакцинами в Санкт-Петербурге», постановлением Главного государственного санитарного врача по городу Санкт-Петербургу «О вакцинации детей Санкт-Петербурга против пневмококковой инфекции» доношенных детей вакцинировали вакциной ПКВ13 с 7-месячного возраста по схеме 2+1 в 7, 9 и 18 мес. Для непривитых на первом году жизни применялась догоняющая иммунизация: для детей второго года жизни — двукратно с интервалом не менее 2 мес, для детей третьего года жизни — однократно.

### Исходы исследования и методы их регистрации

Учитывали случаи заболевания детей острыми респираторными инфекциями (ОРИ), отитом, пневмониями на первом, втором и третьем годах жизни с расчетом числа случаев заболеваний на одного ребенка в год для ОРИ и процента перенесших отит или пневмонию от числа детей в группе непривитых и привитых (в зависимости от срока вакцинации — на первом, втором, третьем году жизни).

Анализ заболевания, как и определение диагноза (ОРИ, отит, пневмония), проведен на основании записей в историях развития (ф. 112/у). Дополнительная верификация диагнозов не проводилась. Сроки проведения вакцинации также определялись по записям в ф. 112/у.

### Этическая экспертиза

Этическая экспертиза исследования не проводилась. У родителей детей получали устное согласие на изучение ф. 112/у. Данные, полученные из медицинской докумен-

тации и использованные для анализа, были обезличены использованием инициалов, возрастом в месяцах с отсутствием даты рождения.

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Достоверность различий частотных признаков выявляли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (<http://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>). Критическим уровнем достоверности нулевой статистической гипотезы принимали  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Характеристика выборки

Проанализированы истории развития 370 доношенных детей в возрасте до 3 лет, из них привиты против пневмококковой инфекции вакциной ПКВ13 184 ребенка, не привиты — 186 детей. Из числа привитых на первом году жизни вакцинированы 91 (49,4%), на втором году жизни — 61 (33,2%), на третьем году — 32 (17,4%) ребенка.

Группы детей привитых и непривитых были сопоставимы по возрасту (все дети 2012 года рождения) и полу ( $p > 0,05$ ): в группе привитых — мальчиков 72 (39,1%), девочек 102 (60,9%), в группе непривитых, соответственно, — 80 (43,0%) и 106 (57%). С одинаковой частотой встречались указания в анамнезе на атопический дерматит — у 33 (18%) и 41 (20%) ребенка ( $p > 0,05$ ), а также перинатальные гипоксические поражения ЦНС без остаточных явлений — у 61 (33,1%) и 57 (30,6%) соответственно ( $p > 0,05$ ).

#### Основные исходы исследования

На первом году жизни различий в заболеваемости привитых и непривитых детей не отмечено (табл.). Частота заболеваний на втором и третьем годах жизни у детей, привитых на первом году жизни, по сравнению с непривитыми, а также с группами, прививавшихся на втором и третьем годах жизни, уменьшилась.

Таблица. Заболеваемость ОРИ, отитами и пневмониями детей, привитых и непривитых ПКВ 13

Группы/число детей	Пневмония (всего случаев/ % от числа детей)			ОРИ (число случаев всего/ на 1 ребенка в возрасте)			Отит (всего случаев/ % от числа детей)		
	0–11 мес 29 дней	12–23 мес 29 дней	24–35 мес 29 дней	0–11 мес 29 дней	12–23 мес 29 дней	24–35 мес 29 дней	0–11 мес 29 дней	12–23 мес 29 дней	24–35 мес 29 дней
Привитые до 11 мес 29 дней (91)	177/ 1,94	134/ 1,47	38/ 0,42	24/ 26,3%	7/ 7,6%*√	1/ 1,1%**√√	0	1/ 1,1%	0
Привитые с 12 до 23 мес 29 дней (61)	147/ 2,41	127/ 2,08	62/ 1,02	23/ 37,7%	9/ 14,8%×	2/ 3,3%××	5/ 8,2%	2/ 3,3%	1/ 1,6%
Привитые с 24 до 36 мес (32)	58/ 1,81	87/ 2,72	65/ 2,03	6/ 18,8%	12/ 37,5%	5/ 15,6%∞	1/ 3,1%	1/ 3,1%	2/ 6,3%
Непривитые (186)	390/ 2,1	535/ 2,87	430/ 2,31	46/ 24,7%»	97/ 52,1%*«	71/ 38,2%**×	9/ 4,8%	4/ 2,1%	0

Примечание. \* —  $\chi^2$  с поправкой Йейтса = 49,628,  $p < 0,01$ ; \*\* —  $\chi^2$  с поправкой Йейтса = 41,752,  $p < 0,01$ ; » —  $\chi^2$  с поправкой Йейтса = 28,400,  $p < 0,01$ ; × —  $\chi^2$  с поправкой Йейтса = 24,718,  $p < 0,01$ ; ×× —  $\chi^2$  с поправкой Йейтса = 25,818,  $p < 0,01$ ; ∞ —  $\chi^2$  с поправкой Йейтса = 5,398,  $p < 0,05$ ; √ —  $\chi^2$  с поправкой Йейтса = 11,391,  $p < 0,01$ ; √√ —  $\chi^2$  с поправкой Йейтса = 67,443,  $p < 0,01$ .

У непривитых детей на втором году жизни выявлено увеличение заболеваемости ОРИ (2,1–2,87 случая на ребенка) и отитами (24,7 и 52,1%;  $p < 0,01$ ) по сравнению с первым годом жизни, что, видимо, объясняется увеличением контактов и социализацией детей. У привитых на первом году жизни частота ОРИ на 1 ребенка на третьем году жизни оказалась в 5,5 раз меньше (0,42 и 2,31 случая соответственно), а число отитов на втором (7,6 и 52,1% соответственно) и третьем (1,1 и 38,3%) годах жизни было существенно меньше, чем у непривитых ( $p < 0,01$ ). Достоверных различий в частоте пневмоний не обнаружено, но всего пневмоний в группе привитых на первом году (1 из 91; 1,1%) было в 6 раз меньше, чем среди непривитых (13 из 186; 6,9%).

Анализ частоты заболеваний у детей, привитых на втором и третьем годах жизни (см. табл.), по сравнению с непривитыми, показал, что она зависела от сроков проведения вакцинации. Число случаев ОРИ на 1 ребенка у привитых на втором году жизни уменьшалось только на следующий год, и различалось с непривитыми лишь в 2,2 раза (1,02 и 2,31), а у прививавшихся на третьем году жизни этот показатель совсем не отличался от такого у невакцинированных. Привитые на втором году жизни имели достоверно меньшую заболеваемость отитами как на втором, так и на третьем году жизни по сравнению с непривитыми (14,8 и 52,1% и 3,3 и 38,2% соответственно;  $p < 0,01$ ). У привитых на третьем году жизни различия выявлены только на третьем году (15,6 и 38,2%;  $p < 0,05$ ). Различий по пневмониям не отмечено.

Оценка влияния сроков вакцинации на частоту заболеваний выявила, что дети, привитые на первом году, имели меньшее число случаев ОРИ на 1 ребенка, чем привитые на втором и третьем году, соответственно в 1,4 и 1,9 раз на втором году жизни и в 2,4 и 4,8 раза на третьем году жизни. Дети, привитые на первом году жизни, в сравнении с привитыми на третьем имели меньшую частоту отитов, достоверно различающуюся на третьем году жизни (1,1 и 15,6%;  $p < 0,01$ ). Достоверных различий в частоте отитов у привитых на первом и втором году жизни не выявлено.

Интересно отметить, что привитые на втором году жизни имели большую частоту пневмоний (в 2 раза) и отитов (в 1,5 раза), чем непривитые на первом году жизни, что, видимо, и было снованием для проведения в этой группе детей «нагоняющей» иммунизации.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Изучение частоты случаев ОРИ, отита и пневмоний у детей первых 3 лет жизни, привитых против пневмококка ПКВ13, по сравнению с непривитыми детьми такого же возраста и фонового состояния здоровья свидетельствует о существенном снижении частоты случаев заболеваний у привитых. Наиболее выраженный

эффект достигается при проведении прививок на первом году жизни.

## Обсуждение основного результата исследования

Выявленное снижение частоты случаев отитов и тенденция к меньшему числу пневмоний после проведении вакцинации ПКВ13 объяснимы, так как пневмококк является этиологическим фактором для данных нозологий, и соответствуют результатам зарубежных исследований [6, 12]. Механизм снижения частоты ОРИ требует дальнейшего изучения. Это может быть обусловлено тем, что часть респираторных заболеваний вызывается бактериями, и роль пневмококка тогда понятна. С другой стороны, опубликованы результаты исследования об ассоциации вирусов с носительством пневмококков, гемофильной палочки типа В и др. [18, 19]. Авторы связывают носительство данных бактерий с предрасположенностью к повторным ОРИ, отмечают снижение ОРИ при элиминации микроорганизмов и рассматривают соответствующую вакцинацию как фактор, элиминирующий носительство микроорганизмов.

## Ограничения исследования

Результаты, полученные в данном исследовании, имеют ряд ограничений, так как проведены на ограниченном числе наблюдений, в пределах одного лечебно-профилактического учреждения. Оценка эффективности вакцинации против пневмококка, проводимой в настоящее время в рамках национального календаря прививок, будет иметь более строгую доказательную базу при анализе показателей заболеваемости и смертности, обусловленных именно пневмококковыми инфекциями у детей и взрослых разных возрастных категорий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте до 1 года приводит к снижению частоты развития острых респираторных инфекций, отитов и пневмоний. Эффект снижения заболеваемости ОРИ и отитами сохраняется даже при более поздней «догоняющей» вакцинации, осуществляемой на втором-третьем году жизни.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Харит С. М., Фридман И. В., Рулёва А. А. — чтение лекций (Санофи Пастер, Пфайзер, Микроген, Петровакс), проведение исследований (Микроген, Санофи Пастер, ГлаксоСмитКляйн, Петровакс).

Павлюкова А. А., Фролова Е. Я. конфликта интересов не имеют.

## ORCID

С. М. Харит [orcid.org/0000-0002-2371-2460](https://orcid.org/0000-0002-2371-2460)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. who.int [Internet]. The Weekly Epidemiological Record (WER). Pneumococcal vaccines WHO position paper — 2012 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://www.who.int/wer>.
2. Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA. *Vaccines*. 6th ed. Edinburgh: Elsevier Inc; 2013. 3690 p.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of invasive pneumococcal disease in Europe, 2010*. Stockholm: ECDC; 2012. 45 p.
4. *Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Руководство для врачей / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой*. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 31 с. [Vaksinoprofilaktika pnevmokokkovoï infektsii. Rukovodstvo dlya vrachei. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Pедиатр; 2016. 31 p. (In Russ).]
5. WHO/UNICEF. *Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD)* [Internet]. 2013. 64 p. [cited 2016 Oct 9] Available from: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/global\\_action\\_plan\\_pneumonia\\_diarrhoea/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global_action_plan_pneumonia_diarrhoea/en/).
6. Tamir SO, Roth Y, Dalal I, et al. Changing trends of acute otitis media bacteriology in central Israel in the pneumococcal conjugate vaccines era. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(2):195–199. doi: 10.1097/INF.0000000000000536.
7. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 г. Государственный доклад*. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2015. — 206 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2014 g. Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2015. 206 p. (In Russ).]
8. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 г. Государственный доклад*. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2016. — 200 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2014 g. Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2016. 200 p. (In Russ).]
9. gks.ru [интернет]. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь-февраль 2016 года [доступ от 21.09.2016]. Доступ по ссылке [http://www.gks.ru/free\\_doc/2016/demo/edn02-16.htm](http://www.gks.ru/free_doc/2016/demo/edn02-16.htm).
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine — worldwide, 2000–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62(16):308–311.
11. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):399–406. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00052-7.
12. Wiese AD, Grijalva CG, Zhu Y, et al. Changes in childhood pneumonia hospitalizations by race and sex associated with pneumococcal conjugate vaccines. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(6). doi: 10.3201/eid2206.152023.
13. Pirez MC, Algorta G, Chamorro F, et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):753–759. doi: 10.1097/INF.0000000000000294.
14. Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, O'Brien KL. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. *Vaccine*. 2013;32(1):133–145. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.005.
15. Ricketson LJ, Wood ML, Vanderkooi OG, et al. Trends in asymptomatic nasopharyngeal colonization with streptococcus pneumoniae after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):724–730. doi: 10.1097/INF.0000000000000267.
16. Nicholls TR, Leach AJ, Morris PS. The short-term impact of each primary dose of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Vaccine*. 2016;34(6):703–713. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.048.
17. Tomczyk S, Jorgensen J, Lynfield R, et al. Prevention of antimicrobial resistant infection among children aged < 5 years with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine — selected U.S. Areas, 2005–2013. Proceedings of the IDWeek 2014; 2014 Oct 07–12; Philadelphia, PA [cited 2016 Oct 9]. Available from: <https://idsa.confex.com/idsa/2014/webprogram/Paper46665.html>.
18. Vissers M, Ahout IM, van den Kieboom CH, et al. High pneumococcal density correlates with more mucosal inflammation and reduced respiratory syncytial virus disease severity in infants. *BMC Infect Dis*. 2016;16:129. doi: 10.1186/s12879-016-1454-x.
19. Skevaki CL1, Tsiailta P, Trochoutsou AI, et al. Associations between viral and bacterial potential pathogens in the nasopharynx of children with and without respiratory symptoms. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(12):1296–1301. doi: 10.1097/INF.0000000000000872.

И.А. Деев, К.В. Куликова, О.С. Кобякова, Е.С. Куликов, Е.В. Деева, И.Л. Коломеец

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

# Особенности физического и нервно-психического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни

## Контактная информация:

Куликова Кристина Викторовна, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, e-mail: kristina.v.kulikova@gmail.com

Статья поступила: 20.07.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Анализ особенностей физического и нервно-психического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни выполнен по данным когортных исследований новорожденных с различным сроком гестации и массой тела, представленных в электронных базах PubMed и Medscape. Обнаружено, что у подавляющего числа детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении к старшему возрасту развиваются нарушения физического и нервно-психического развития, слуха и зрения различной степени выраженности, двигательной функции, интеллекта и когнитивных навыков. В этой связи актуальным остается не только разработка новых технологий реанимации и интенсивной терапии новорожденных, но и обеспечение адекватной профилактики преждевременных родов в группе женщин с высокой степенью перинатального риска. Все это позволит в будущем предотвратить рост среди недоношенных числа детей с инвалидизирующими состояниями.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, физическое развитие, детский церебральный паралич, нервно-психическое развитие, инвалидность.

(Для цитирования: Деев И. А., Куликова К. В., Кобякова О. С., Куликов Е. С., Деева Е. В., Коломеец И. Л. Особенности физического и нервно-психического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (5): 448–451. doi: 10.15690/pf.v13i5.1640)

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых вопросов современной неонатологии является выхаживание новорожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Так, R. Soll опубликовал данные 20-летнего (1993–2012 гг.) проспективного наблюдения за 34636 детьми со сроком гестации при рождении менее

28 нед [1]. Установлено, что с 2009 по 2012 г. выживаемость глубоконедоношенных детей увеличилась до 33%, а при сроке гестации 24 нед за этот же период времени число выживших новорожденных достигло 65%.

Установление закономерностей физического и психомоторного развития глубоконедоношенных детей в течение дальнейшей жизни позволит структурировать

Ivan A. Deev, Kristina V. Kulikova, Olga S. Kobyakova, Evgeny S. Kulikov, Evgenia V. Deeva, Ivan L. Kolomeets

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

## Features of Physical and Neuro-Psychological Development of Children with Low, Very Low and Extremely Low Birth Weight in Different Age Periods of Life

Analysis of features of physical and neuro-psychological development of children with low, very low and extremely low birth weight in different age periods is carried out according to cohort studies of newborns with different gestational age and birth weight, presented in electronic databases PubMed and Medscape. It is revealed that the overwhelming number of children with low, very low and extremely low birth weight, gain physical and neuro-psychological development impairments, hearing and vision disorders of varying severity, violation of motor function, intelligence and cognitive skills infringement in an older age. In this regard, it is actual not only to develop new neonatal reanimation and intensive care technologies, but also to ensure adequate prevention of preterm birth in the group of women with a high degree of perinatal risk. All this will further allow preventing increase in children with disabling conditions number among premature infants.

**Key words:** premature infants, physical development, infantile cerebral palsy, neuro-psychological development, disabilities.

(For citation: Deev Ivan A., Kulikova Kristina V., Kobyakova Olga S., Kulikov Evgeny S., Deeva Evgenia V., Kolomeets Ivan L. Features of Physical and Neuro-Psychological Development of Children with Low, Very Low and Extremely Low Birth Weight in Different Age Periods of Life. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (5): 448–451. doi: 10.15690/pf.v13i5.1640)

группы факторов риска для обеспечения фокусной диспансеризации и ведения пациентов в последующих возрастных периодах.

В настоящее время в зарубежной литературе описано большое число проспективных когортных исследований основных исходов недоношенности у новорожденных с различным сроком гестации и массой тела при рождении [1–3]. Однако, ввиду различия социально-демографических и географических условий, а также уровня развития медицинских технологий экстраполировать эти данные на российскую популяцию в полной мере не представляется возможным.

Нами был проведен подробный анализ современных зарубежных проспективных когортных исследований новорожденных со сроком гестации менее 37 нед и массой тела при рождении менее 2500 г, представленных в медицинских электронных библиотеках PubMed и Medscape.

## **ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

### **Особенности физического развития**

Наибольший интерес для всех исследователей представляет, прежде всего, анализ закономерностей физического и моторного развития недоношенных детей в различные возрастные периоды. Так, I. F. Восса-Tjeertes и соавт. продемонстрировали, что дети со сроком гестации 32–35 нед ( $n = 1123$ ) в возрасте 4 лет имели меньшие рост и массу тела в сравнении с доношенными сверстниками [2]. При этом окружность головы была сопоставима с группой контроля. Подобные данные были получены и в когортном исследовании EPIPAGE (Epidemiologique des Petites Ages Gestationnels), по результатам которого дети, рожденные на сроке гестации менее 33 нед ( $n = 1417$ ), в возрасте 5 лет имели значительно меньший рост по сравнению с группой контроля [3]. Исследователями была установлена корреляция между низким ростом и задержкой внутриутробного развития, ростом матери менее 160 см, гестационным возрастом менее 29 нед и использованием в неонатальном периоде системных глюкокортикостероидов. При этом грудное вскармливание после выписки из стационара снижало риск задержки роста в будущем [3].

Известно также, что ускоренный рост недоношенных детей в первые годы жизни может быть предиктором развития ожирения во взрослом возрасте, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, что было продемонстрировано P. D. Gluckman и соавт. [4]. P. H. Casey и соавт. опубликовали исследование распространенности ожирения в популяции пациентов, рожденных ранее 37 нед ( $n = 985$ ) [5]. Авторы установили, что в возрасте 3 лет ожирение в изучаемой когорте встречалось в 2,3%, в 5 лет — в 6,1%, в 6,5 лет — в 7,7%, в 8 лет — в 8,7% случаев (частота ожирения в общей популяции в США составляет 20–30%). Также были установлены основные факторы риска развития избыточной массы тела: этническая принадлежность матери (риск у испаноговорящих был выше), ожирение у матери, большая прибавка массы тела в первый год жизни [5].

### **Особенности развития двигательной активности**

Глубоконедоношенные дети со сроком гестации менее 32 нед характеризуются нарушениями моторной функции центральной нервной системы (ЦНС) различной степени

выраженности [6]. Так, в ряде исследований был установлен факт более медленного достижения таких моторных навыков, как сидение, ползание, стояние и ходьба, среди недоношенных новорожденных, что, вероятнее всего, связано с дисбалансом мышц-сгибателей и мышц-разгибателей туловища [6–9]. В более длительном проспективном наблюдении моторной функции ЦНС у преждевременно рожденных, выполненном I. M. Husby и соавт., было показано, что молодые люди в возрасте 14 и 23 лет, имевшие при рождении очень низкую массу тела, были более медлительными в движениях, имели меньшую ловкость, мелкая и крупная моторика была значительно беднее в сравнении с доношенными сверстниками (в работе не учитывались случаи детского церебрального паралича) [10].

Аналізу развития мелкой моторики у детей со сроком гестации менее 32 нед уделяется в настоящее время большое внимание. Так, ранее был опубликован 15-летний обзор нарушений моторных функций среди недоношенных новорожденных, не имевших органического поражения ЦНС. Была установлена статистически значимая ассоциация между нарушением мелкой моторики в раннем детском возрасте и задержкой внутриутробного развития, наличием в неонатальном периоде воспалительных заболеваний (некротический энтероколит) и системным применением дексаметазона [11].

Дефицит моторной функции ЦНС у недоношенных детей с различной массой тела при рождении и сроком гестации проявляется в т.ч. и нарушении координации при движении, что было доказано рядом исследований. В систематическом обзоре проспективных исследований недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г показано, что в возрасте 5–18 лет риск развития координационных нарушений в сравнении со сверстниками, имевшими нормальную массу тела при рождении, у недоношенных детей был выше в 6 раз [12]. Подобные данные были опубликованы R. Faebø Larsen и соавт. в рамках 7-летнего датского национального когортного исследования [13]. Авторами установлены ассоциации между увеличением риска развития нарушений координации в изучаемый возрастной промежуток и сроком гестации менее 32 нед, сроком гестации 32–36 нед, задержкой внутриутробного развития, началом самостоятельной ходьбы в возрасте 15 мес и старше.

Длительное нарушение моторной функции различной степени выраженности сопровождается одним из наиболее часто встречающихся неблагоприятных исходов недоношенности — детским церебральным параличом. Распространенность патологии, по данным зарубежных авторов, составляет 14,6% среди детей, рожденных на сроке гестации менее 28 нед, 6,2% — на сроке 28–31 нед, 0,7% — на сроке 32–36 нед, 0,1% — среди доношенных детей [14]. Отмечено, что значительное снижение частоты детского церебрального паралича начинается при рождении после 27-й нед гестации. Для недоношенных детей характерен спастический двусторонний тип паралича [14].

### **Особенности нервно-психического развития**

Учитывая факт ежегодного роста выживаемости глубоконедоношенных детей, анализу закономерностей нервно-психического развития данной когорты пациентов уделяется большое внимание во всем мире. Так, в систематическом обзоре проспективных исследований новорожденных со сроком гестации менее 37 нед было

показано, что в 2010 г. насчитывалось в среднем 13 млн недоношенных детей, переживших поздний неонатальный период [15]. Из них более 90% не имели в раннем возрасте нарушений психомоторного развития. Доля детей, имевших умеренную и тяжелую психомоторную задержку, составила 2,7% [15]. В другом систематическом обзоре было отмечено, что самые значимые проблемы со здоровьем у недоношенных новорожденных связаны с нарушениями когнитивной и моторной функций ЦНС [16]. Исследователями были определены основные факторы риска психомоторного дефицита: масса тела при рождении менее 1500 г, геморрагическое поражение ЦНС в неонатальном периоде и уровень материнского образования. При этом грудное вскармливание и высокий уровень дохода в семье обладали протективным эффектом в отношении задержки развития [16].

Опубликованы также исследования с анализом социальной адаптации и поведенческих реакций в когорте глубоконедоношенных новорожденных. Так, дети, рожденные с массой тела менее 1500 г ( $n = 326$ ), во взрослом возрасте проявляют меньше негативных эмоций, являются более послушными и осторожными, имеют более теплые отношения с окружающими людьми в сравнении со сверстниками [17]. Вместе с тем известны и противоположные результаты, согласно которым дети ( $n = 103$ ) со сроком гестации менее 32 нед в дошкольном возрасте проявляли меньшую эмоциональность, имели поведенческие проблемы, сниженное взаимодействие с родителями и сверстниками [18].

#### **Особенности развития когнитивных функций и формирования уровня интеллекта**

Когнитивная деятельность и ее нарушения в различные возрастные периоды в популяции глубоконедоношенных детей представляет для исследователей особый интерес. Множество исследований в настоящее время посвящено поиску факторов риска и предикторов развития дефицита речи как наиболее часто диагностированному нарушению. Так, L. A. Ribeiro и соавт. опубликовали результаты исследования взаимосвязи между проблемами внимания и речевой функцией у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении ( $n = 1288$ ) в возрасте от 18 до 36 мес [19]. Авторами была установлена ассоциация между проблемами концентрации внимания в 18 мес и развитием дефекта речи к 36 мес фактического возраста. В другом исследовании была продемонстрирована положительная связь между образованием матери и когнитивной и речевой функцией в популяции глубоконедоношенных детей со сроком гестации менее 29 нед в постконцептуальном возрасте 18–24 мес [20].

Отдаленные последствия психомоторных нарушений в популяции недоношенных новорожденных демонстрирует анализ результатов дошкольного и школьного образования. Так, E. S. Lee и соавт. опубликовали результаты исследования детей в возрасте 9–16 лет, рожденных преждевременно, согласно которым в изучаемой когорте было зарегистрировано снижение оценки умственного развития (Intelligence Quotient, IQ), вербальной памяти и понимания прочитанного материала в сравнении с доношенными сверстниками ( $n = 100$ ) [21]. Схожие данные были получены и E. A. Hutchinson [22]. В проспективном когортном исследовании EPIPAGE изучались основные факторы риска академической неуспеваемости в популяции детей со сроком гестации менее 32 нед

в возрасте 8 лет [23]. Авторами было установлено, что задержка внутриутробного развития в изучаемой когорте напрямую была связана с высоким риском смерти или развития когнитивных нарушений, невнимательностью и гиперактивностью, трудностями обучения в сравнении с теми, кто соответствовал сроку гестации по массовым коэффициентам.

#### **Особенности развития функций органов чувств**

Безусловным фактором нарушения нервно-психического развития и формирования моторных навыков в популяции глубоконедоношенных детей является патология органов чувств, представленная преимущественно зрительными и слуховыми нарушениями. В связи с этим большое число исследований направлено на оценку взаимосвязи недоношенности и отдаленных исходов дефицита зрения и слуха. Одним из основных офтальмологических инвалидирующих заболеваний перинатального периода является ретинопатия недоношенных. Это заболевание занимает лидирующее место в структуре причин возникновения слепоты и нарушений со стороны органов зрения различной степени интенсивности в последующие периоды жизни [24]. Распространенность ретинопатии недоношенных в разных странах и регионах сильно варьирует [24]. Вместе с тем сообщают об отрицательной связи между риском развития данного осложнения и гестационным возрастом. Так, распространенность ретинопатии недоношенных в популяции детей со сроком гестации менее 32 нед составляет 20–40%, со сроком гестации 32–36 нед — до 8% [24]. Частота возникновения нарушений со стороны органов зрения различной степени интенсивности в группе пациентов, имевших ретинопатию недоношенных тяжелой степени, варьирует от 3 до 26% с формированием слепоты в половине случаев [24]. Исследование, проведенное в рамках когортного наблюдения ELGAN и опубликованное A. Phadke и соавт., продемонстрировало, что в изучаемой популяции недоношенных ( $n = 984$ ) со сроком гестации менее 28 нед в возрасте 2 лет наибольшее число детей имели нарушение фиксации взора [25]. Авторами была установлена связь между проблемой фиксации взора и низким сроком гестации при рождении, приемом матерью аспирина во время беременности, наличием в неонатальном периоде предпороговой стадии ретинопатии недоношенных. Нарушение фиксации взора в возрасте 2 лет более чем в 7 раз повышало риск невозможности самостоятельной ходьбы, в том числе и с поддержкой.

Распространенность нарушений слуха в когорте детей с массой тела при рождении менее 1500 г в настоящее время имеет тенденцию к увеличению. Так, A. R. Synnes и соавт. установили повышение частоты распространения проблем со слухом различной интенсивности среди маловесных пациентов с 5% в 1983–1990 до 13% в 1999–2006 гг. [26]. При этом авторы отмечают, что возраст диагностики нарушений слуха снизился с 13 до 8 мес, а наиболее частыми сопутствующими заболеваниями с тугоухостью были детский церебральный паралич (40%), когнитивные нарушения (38%) и патология со стороны органов зрения (16%) [26].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Анализ когортных проспективных исследований новорожденных со сроком гестации менее 37 нед и массой тела при рождении менее 2500 г показал, что у подавляющего большинства таких детей в старшем

возрасте возникают нарушения физического и нервно-психического развития, а также двигательной функции, отмечаются более низкий уровень интеллекта и когнитивных навыков, нарушения слуха и зрения различной степени интенсивности. Этим фактом продиктована необходимость не только разработки и внедрения новых технологий в реанимации и интенсивной терапии новорожденных, что способствует увеличению выживаемости маловесной когорты пациентов, но и обеспечения адекватной профилактики преждевременных родов в группе женщин с высокой степенью перинатального риска. Все это позволит в будущем сократить среди недоношенных рост числа детей с инвалидизирующими состояниями.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Soll RF. Progress in the care of extremely preterm infant. *JAMA*. 2015;314(10):1007–1008. doi: 10.1001/jama.2015.10911.
2. Восса-Теертес IF, Kerstjens JM, Reijneveld SA, et al. Growth and predictors of growth restraint in moderately preterm children aged 0 to 4 years. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1187–1194. doi: 10.1542/peds.2010-3781.
3. Pierrat V, Marchand-Martin L, Guemas I, et al. Height at 2 and 5 years of age in children born very preterm: the EPIPAGE study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(5):F348–354. doi: 10.1136/adc.2010.185470.
4. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61–73. doi: 10.1056/NEJMra0708473.
5. Casey PH, Bradley RH, Whiteside-Mansell L, et al. Evolution of obesity in a low birth weight cohort. *J Perinatol*. 2012;32(2):91–96. doi: 10.1038/jp.2011.75.
6. van Haastert IC, de Vries LS, Helders PJ, Jongmans MJ. Early gross motor development of preterm infants according to the Alberta Infant Motor Scale. *J Pediatr*. 2006;149(5):617–622. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.07.025.
7. Pin TW, Darrer T, Eldridge B, Galea MP. Motor development from 4 to 8 months corrected age in infants born at or less than 29 weeks gestation. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(9):739–745. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03265.x.
8. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. Motor trajectories from 4 to 18 months corrected age in infants born at less than 30 weeks of gestation. *Early Hum Dev*. 2010;86(9):573–580. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.07.008.
9. Ferrari F, Gallo C, Pugliese M, et al. Preterm birth and developmental problems in the preschool age. Part I: minor motor problems. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(11):2154–2159. doi: 10.3109/14767058.2012.696164.
10. Husby IM, Skranes J, Olsen A, et al. Motor skills at 23 years of age in young adults born preterm with very low birth weight. *Early Hum Dev*. 2013;89(9):747–754. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.05.009.
11. Bos AF, van Braeckel KN, Hitzert MM, et al. Development of fine motor skills in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55 Suppl 4:1–4. doi: 10.1111/dmcn.12297.
12. Edwards J, Berube M, Erlandson K, et al. Developmental coordination disorder in school-aged children born very preterm and/or at very low birth weight: a systematic review. *J Dev Behav Pediatr*. 2011;32(9):678–687. doi: 10.1097/DBP.0b013e31822a396a.
13. Faebo Larsen R, Hvas Mortensen L, Martinussen T, Nybo Andersen AM. Determinants of developmental coordination disorder in 7-year-old children: a study of children in the Danish National Birth Cohort. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(11):1016–1022. doi: 10.1111/dmcn.12223.
14. Himpens E, van den Broeck C, Oostra A, et al. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ORCID

**И. А. Деев** <http://orcid.org/0000-0002-4449-4810>  
**К. В. Куликова** <http://orcid.org/0000-0001-8926-5918>  
**О. С. Кобякова** <http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>  
**Е. С. Куликов** <https://orcid.org/0000-0002-0088-9204>  
**Е. В. Деева** <http://orcid.org/0000-0002-0352-2563>  
**И. Л. Коломеец** <http://orcid.org/0000-0001-5828-231X>

- gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(5):334–340. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.02047.x.
15. Blencowe H, Lee AC, Cousens S, et al. Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1:17–34. doi: 10.1038/pr.2013.204.
16. Vieira ME, Linhares MB. Developmental outcomes and quality of life in children born preterm at preschool- and school-age. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(4):281–291. doi: 10.2223/JPED.2096.
17. Pesonen AK, Raikonen K, Heinonen K, et al. Personality of young adults born prematurely: the Helsinki study of very low birth weight adults. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49(6):609–617. doi: 10.1111/j.1469-7610.2007.01874.x.
18. Jones KM, Champion PR, Woodward LJ. Social competence of preschool children born very preterm. *Early Hum Dev*. 2013;89(10):795–802. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.06.008.
19. Ribeiro LA, Zachrisson HD, Schjolberg S, et al. Attention problems and language development in preterm low-birth-weight children: cross-lagged relations from 18 to 36 months. *BMC Pediatr*. 2011;11:59. doi: 10.1186/1471-2431-11-59.
20. Ko G, Shah P, Lee SK, Asztalos E. Impact of maternal education on cognitive and language scores at 18 to 24 months among extremely preterm neonates. *Am J Perinatol*. 2013;30(9):723–730. doi: 10.1055/s-0032-1331034.
21. Lee ES, Yeatman JD, Luna B, Feldman HM. Specific language and reading skills in school-aged children and adolescents are associated with prematurity after controlling for IQ. *Neuropsychologia*. 2011;49(5):906–913. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.038.
22. Hutchinson EA, De Luca CR, Doyle LW, et al. School-age outcomes of extremely preterm or extremely low birth weight children. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1053–1061. doi: 10.1542/peds.2012-2311.
23. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*. 2011;127(4):e883–991. doi: 10.1542/peds.2010-2442.
24. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, et al. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1:35–49. doi: 10.1038/pr.2013.205.
25. Phadke A, Msall ME, Droste P, et al. Impaired visual fixation at the age of 2 years in children born before the twenty-eighth week of gestation. Antecedents and correlates in the multicenter ELGAN study. *Pediatr Neurol*. 2014;51(1):36–42. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.007.
26. Synnes AR, Anson S, Baum J, Usher L. Incidence and pattern of hearing impairment in children with  $\leq$  800 g birth weight in British Columbia, Canada. *Acta Paediatr*. 2012;101(2):e48–54. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02437.x.

Г.А. Каркашадзе<sup>1</sup>, А.В. Аникин<sup>1</sup>, Е.П. Зимина<sup>1</sup>, И.В. Давыдова<sup>1,2</sup>, Х.М. Каримова<sup>1</sup>, М.Э. Захарян<sup>3</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1,2,3</sup>, О.И. Маслова<sup>1</sup>, Г.В. Яцык<sup>1</sup>, С.И. Валиева<sup>1,3</sup>, А.К. Геворкян<sup>1,2</sup>

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

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

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

# Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных

## Контактная информация:

Каркашадзе Георгий Арчилович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением когнитивной педиатрии НИИ педиатрии

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: karkga@mail.ru

Статья поступила: 09.10.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у детей являются главным средовым (негенетическим) фактором формирования у них тяжелой неврологической патологии с последующей инвалидизацией. В качестве основного пути снижения тяжести неврологических осложнений ученые видят совершенствование лечебных подходов в острый период заболевания. Благодаря достижениям нейронауки в области изучения механизмов гипоксически-ишемических перинатальных повреждений (ГИПП) были определены три энергетические фазы разворачивания патологических событий: первичная (до 6 ч с момента поражения), вторичная (от 6 до 24–48 ч от момента поражения) и отдаленная третичная (в течение нескольких недель-месяцев). При этом некроз, апоптоз, глутаматная эксайтотоксичность, окислительный стресс, воспаление, ангио- и нейрогенез составляют отдельные звенья процесса поражения. На основании новых данных о патогенезе заболевания ученые разных стран уже предложили современные методы лечения ГИПП препаратами эритропоэтина, аллопуринола, мелатонина, N-ацетилцистеина, сульфата магния, альбумина, β-интерферона, а также при помощи управляемой гипотермии, ксенона, использования стволовых клеток и др. В статье представлен обзор новых данных о патогенезе и перспективных методах лечения ГИПП.

**Ключевые слова:** гипоксически-ишемические перинатальные поражения мозга, новорожденные, перинатальные поражения мозга, патогенез гипоксически-ишемических перинатальных поражений мозга, лечение гипоксически-ишемических перинатальных поражений мозга.

**(Для цитирования:** Каркашадзе Г.А., Аникин А.В., Зимина Е.П., Давыдова И.В., Каримова Х.М., Захарян М.Э., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И., Яцык Г.В., Валиева С.И., Геворкян А.К. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (5): 452–467. doi: 10.15690/pf.v13i5.1641)

## ВВЕДЕНИЕ

Общемировой научно-технический прогресс в отношении исследовательских технологий за последние десятилетия привел к качественному и количественному скачку нейронаук. Наиболее активно наполняется новыми данными поле фундаментальных представлений о развитии головного мозга, что обуславливает интересы ученых к таким областям медицины, как перинатальная неврология и неврология раннего возраста. Несмотря на расширение представлений о вкладе генетической составляющей, по-прежнему большое внимание уделяется изучению прямых патофизиологических механизмов гипоксически-ишемических поражений (ГИП) головного мозга у новорожденных. К настоящему моменту накоплен массив новых данных в этой области, что подталкивает медицину к внедрению передовых лечебных технологий.

Цель работы — провести литературный обзор современных научных данных о механизмах гипоксически-ишемических повреждений мозга у новорожденных и разрабатываемых на их основании новых методов лечения.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ

Традиционно основные лечебные тактики в острый период гипоксически-ишемических перинатальных поражений головного мозга (ГИППГМ) предусматривают медикаментозное поддержание сердечно-легочных функций и противосудорожную защиту [1]. Последние достижения в раскрытии патофизиологических механизмов непосредственно ГИП дают опору для поиска и внедрения новых лечебных технологий. У доношенных детей основным прямым механизмом ГИП является внутриутробная асфиксия, вызванная проблемами кровообращения, в том числе в области плацентарных артерий, отслойкой плаценты или воспалительным процессом. За этим следуют снижение объема кислорода и углекислого газа в крови и тяжелый лактат-ацидоз. Выраженное снижение сердечного выброса в условиях гипоксии, называемое гипоксией-ишемией, в течение 12–36 ч приводит к поражению головного мозга [2].

### Фазы энергетической недостаточности

Клинические и экспериментальные исследования показывают, что ГИП развиваются через две фазы — первичную и вторичную энергетическую недостаточность [3–6].

**Первичная недостаточность энергии** обусловлена первоначальным сокращением мозгового кровообращения, которое приводит вначале к уменьшению уровня кислорода и глюкозы, затем к снижению уровня аденозинтрифосфата (АТФ) и повышенной выработке лактата. Низкие уровни АТФ влекут за собой отказ многих механизмов, поддерживающих целостность клеток, в частности натрий-калиевых (Na/K) насосов, и предотвращают проникновение кальция в нейроны. Неэффективность Na/K-насосов приводит к чрезмерному притоку натрия и массивной деполяризации нейронов, что в свою очередь обеспечивает высвобождение глутамата. Глутамат связывается с рецепторами глутамата, что ведет к дополнительному притоку внутриклеточного кальция и натрия. Избыточная концентрация внутриклеточного кальция имеет пагубные последствия: кроме усиления токсичности скопившегося оксида азота и повреждения митохондрий, ведет к отеку мозга, ишемии, повреждению микрососудов с развитием некроза и/или апоптоза. Большинство случаев первичной энергетической недостаточности заканчивается некрозом тканей. Необратимый процесс гибели клеток происходит в условиях крайне тяжелой гипоксии и ишемии. При разрыве нейронов наблюдается высвобождение их содержимого, что дополнительно обусловлено текущим воспалением. Медиаторы воспаления микроглии могут повредить белое вещество и привести к образованию рубцовой ткани [7]. Исход событий при нетяжелой форме гипоксии-ишемии предполагает как восстановление нейронов и их функций, так и активацию апоптоза — запрограммированной клеточной гибели.

Апоптоз даже вне какого-либо воспаления вызывает клеточную усадку, не нарушая при этом целостности клеточных мембран. Некроз и апоптоз — основные процессы дальнейших функциональных нарушений мозга. Преобладание одного из этих механизмов или их сочетание обуславливают либо тяжесть поражения мозга, либо восстановительный потенциал.

**Латентный период.** Высокая степень первичной энергетической недостаточности способствует дальнейшему повреждению [3–6]. Между первичной и вторичной фазой энергетической недостаточности есть короткий, так называемый латентный, период восстановления кровотока, который характеризуется нормальным церебральным метаболизмом. Предполагается, что латентный период тем короче, чем тяжелее степень ГИП. На данный момент нет консолидированных представлений о том, когда заканчивается фаза первичной энергетической недостаточности и следующий за ней латентный период, как, соответственно, и сроки начала вторичной фазы. В одном из последних обзоров [6] предполагается, что время начала латентной фазы исчисляется 30–60 мин после поражения. Латентный период при этом считается наиболее оптимальным для терапевтических вмешательств [8].

**Вторичная недостаточность энергии.** Гораздо больше сведений о фазе вторичной недостаточности, которая продолжается от 6 до 24 [9] – 48 [10] часов с момента поражения. Вторая фаза энергетической недостаточности сопровождается повреждающим эффектом гиперпродукции возбуждающих нейротрансмиттеров и свободных радикалов, а также истощением запасов фосфатов, но в отличие от первой фазы не зависит от ацидоза. Экспериментальное и клиническое исследование продемонстрировали ухудшение мозгового окислительного метаболизма через 6–24 ч после гипоксии-ишемии,

George A. Karkashadze<sup>1</sup>, Anatoly V. Anikin<sup>1</sup>, Elena P. Zimina<sup>1</sup>, Irina V. Davydova<sup>1, 2</sup>, Khadizhat M. Karimova<sup>1</sup>, Mariam E. Zakharyan<sup>3</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Olga I. Maslova<sup>1</sup>, Galina V. Yatsyk<sup>1</sup>, Saniya I. Valieva<sup>1, 3</sup>, Anait K. Gevorkyan<sup>1, 2</sup>

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

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

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

## Recent Information on the Pathogenesis and Treatment of Hypoxic-Ischemic Brain Lesions in Newborns

*Hypoxic-ischemic brain lesions in children are the main environmental (non-genetic) factor in forming severe neurological pathology with subsequent disability. Scientists see the improvement of therapeutic approaches in acute phase of the disease as a main way to reduce the severity of neurologic complications. Due to the achievements in neuroscience in the field of perinatal hypoxic-ischemic injury mechanisms, three energy phases of pathologic events deployment were identified: primary (up to 6 hours from the lesion), secondary (6 to 24–48 h after the lesion) and distal tertiary (during few weeks, months). At the same time, necrosis, apoptosis, glutamate excitotoxicity, oxidative stress, inflammation, angiogenesis and neurogenesis make up separate links of destruction process. On the basis of new data on the pathogenesis of the disease, scientists from different countries have already offered modern treatment methods for perinatal hypoxic-ischemic injury with erythropoietin, allopurinol, melatonin, N-acetylcysteine, magnesium sulphate, albumin,  $\beta$ -interferon, as well as with the help of controlled hypothermia, xenon, the use of stem cells, etc. This article presents a review of new data on pathogenesis and promising treatment methods for perinatal hypoxic-ischemic injuries.*

**Key words:** perinatal hypoxic-ischemic brain injury, neonates, perinatal brain injuries, pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury, treatment of perinatal hypoxic-ischemic brain injury.

**(For citation:** Karkashadze George A., Anikin Anatoly V., Zimina Elena P., Davydova Irina V., Karimova Khadizhat M., Zakharyan Mariam E., Namazova-Baranova Leyla S., Maslova Olga I., Yatsyk Galina V., Valieva Saniya I., Gevorkyan Anait K. Recent Information on the Pathogenesis and Treatment of Hypoxic-Ischemic Brain Lesions in Newborns. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (5): 452–467. doi: 10.15690/pf.v13i5.1641)

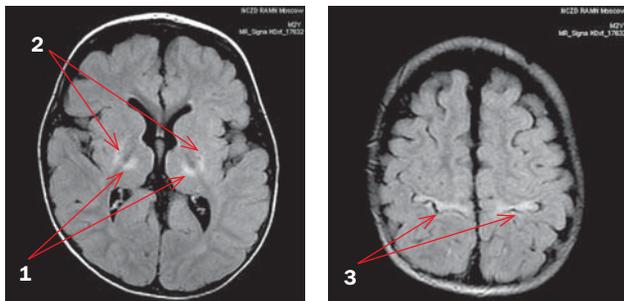
несмотря на адекватные оксигенацию и кровообращение [9, 10]. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии было показано, что процесс сопровождается падением фосфокреатина (участвует в переносе фосфата от аденозиндифосфата к АТФ) и нуклеозидтрифосфата (основа АТФ) и одновременным увеличением неорганических фосфатов [9, 11]. Соотношения фосфокреатин/неорганические фосфаты и нуклеозидтрифосфат/общие подвижные фосфаты могут использоваться в качестве прогностических факторов смертности и тяжести психоневрологических исходов [11]. Вторичная энергетическая недостаточность приводит к вторичному цитотоксическому отеку, накоплению цитокинов и митохондриальной недостаточности — ключевому моменту на пути к задержке гибели клеток, а степень трофической поддержки влияет на ангио- и нейрогенез во время фазы восстановления после гипоксии-ишемии [6].

**Третья фаза недостаточности энергии.** В последних работах рассматривается и третья фаза ГИП (Tertiary brain injury) с ссылками на доказательство того, что активные патологические процессы происходят в течение недель, месяцев и лет после гипоксического-ишемического инсульта [5, 6, 12]. Действительно, сохраняющийся церебральный лактат-алкалоз наблюдается в течение первого года после рождения у младенцев с неблагоприятными нервно-психическими исходами [13]. Механизмы этого повреждения связывают с глиозом, активацией рецептора стойкого воспаления и эпигенетическими изменениями. С целью более детальной проработки терапевтических мишеней ученые концентрируются на отдельных звеньях представленных выше механизмов — некрозе и апоптозе, глутаматной эксайтотоксичности, окислительном стрессе, воспалении, ангио- и нейрогенезе [1, 5].

### Результаты молекулярных каскадов энергетической недостаточности

**Селективный некроз.** Главным драматическим результатом молекулярных каскадов энергетической недостаточности является развитие нейрональных некрозов в чувствительных зонах мозга, так называемого селективного некроза, в который вовлекаются в первую очередь скорлупа, таламус и перироландическая область коры (рис. 1) [14]. Некротические изменения в области скорлупы и таламуса начинаются через несколько часов после воздействия гипоксии-ишемии и прогрессируют с вовлечением других зон мозга в течение 3–4 дней [15].

**Рис. 1.** МРТ-изображения головного мозга ребенка, перенесшего гипоксически-ишемические перинатальные повреждения: селективный нейрональный некроз — двустороннее симметричное повреждение (глиоз) таламуса, скорлупы и перироландической области (из архива НЦЗД. А.В. Аникин, 2016)



Примечание. Стрелками обозначены задние отделы таламуса (1), задние отделы скорлупы (2), перироландическая область (3).

Анатомические изменения сопровождаются увеличением лактата и снижением N-ацетил-аспартата [16].

Экспериментальные данные свидетельствуют о вариативности выживания нейронов в период от нескольких дней до нескольких недель после гипоксии-ишемии, т.е. своеобразных «окнах возможностей» [17, 18]. Именно в этот патологически сложный промежуток времени требуются лечебные мероприятия с целью предотвращения некроза. Одним из современных подходов можно считать метод гипотермии [19–21]. Экспериментальные исследования привели к новому пониманию нейронального некроза. Было показано, что на первом этапе быстрое истощение АТФ выводит из строя Na/K-насос, происходит деполяризация клеток, их набухание и накопление в цитоплазме кальция, что приводит к некрозу и активации нескольких каскадов, которые, в конечном счете, все равно заканчиваются обширной гибелью нейронов [22–25]. При этом форма клеточной гибели зависит от степени гипоксии-ишемии [26]: при тяжелой — некроз, при умеренной — апоптоз [18]. Активация апоптоза обусловлена тем, что запрограммированная гибель клеток у человека в первые дни после рождения представляет собой ведущий механизм нейропластичности, поэтому максимально проявляется именно в этот период времени [27, 28]. В ряде работ экспериментаторами выделен третий, промежуточный, тип погибших нейронов — гибридный, который в ядрах имеет признаки апоптотической гибели, а в цитоплазме — некротический тип [18, 29]. Показано, что такое профилирование может быть связано с митохондриальной биоэнергетической недостаточностью [30], которая, вероятно, ведет к прекращению каскадов апоптоза при ГИП в незрелом мозге с формированием промежуточных, гибридных, типов погибших нейронов [30, 31].

**Митохондриальная проницаемость.** Точкой невозврата при запуске механизмов апоптоза является состояние митохондриальной проницаемости (Mitochondrial Permeability Transition, MPT), т.е. открытие пор внутренней мембраны митохондрий для проникновения молекул менее 1500 Дальтон [32]. В развивающемся мозге при гипоксии-ишемии к развитию MPT приводят эксайтотоксичность и оксидантный стресс; считается, что основным механизмом этого является действие проапоптотического белка X-protein (Bax) [33]. Вследствие MPT митохондрии набухают и погибают, выделяя в цитоплазму ряд эффекторов апоптоза, включая цитохром C, апоптоз-индуцирующий фактор (Apoptosis-inducing factor, AIF), прокаспазу-9 и эндонуклеазу G [34]. Цитохром C и прокаспазу-9, попадая в цитоплазму, в течение от 3 до 24 ч после повреждения приводят к активации каспазы-9, а в течение 6–48 ч — к переходу прокаспазы-3 в активную каспазу-3 [18]. Активация каспазы-3 обеспечивает протеолиз основных клеточных белков, в том числе белков цитоскелета и киназ, а также ведет к другим морфологическим изменениям, характерным для апоптоза, в том числе фрагментации ядра [35]. Этот цитохромомедированный путь также называют внутренним путем апоптоза. Высокий уровень активированной каспазы-3 был обнаружен в посмертной ткани мозга доношенных новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию [36]. Существует и внешний путь апоптоза, который заключается в реагировании ряда рецепторов клеточной поверхности на цитокины при воспалительной стимуляции, что приводит к активации запрограммированной клеточной гибели через активацию каспазы-8 [37]. Помимо этого, имеется также внекаспазный путь апоптоза, который опосредован поли(АДФ-рибоза)-полимеразой-1 (Poly

[ADP-ribose]-polymerase, PARP) [38]. Эффект PARP заключается в активации перехода AIF из митохондрий в ядро. Дополнительным путем PARP является активация потребления никотинамидадениндинуклеотида (Nicotinamide Adenine Dinucleotide, NAD<sup>+</sup>), необходимого для продукции митохондриальной энергии, что влечет высвобождение цитохрома С и активацию каспаз (каспазный путь) [38]. Экспериментальные исследования показали гибель нейронов при активации PARP и снижение площади инфаркта мозга при ее ингибировании [39, 40].

**Гендерные особенности путей апоптоза.** Интерес представляют данные работ, согласно которым существуют межполовые различия апоптоза при ГИППГМ. Шведские ученые первыми наблюдали, что выбивание гена *PARP1* уменьшало повреждение мозга от гипоксии-ишемии в 7-дневном возрасте у мышей мужского пола, но не женского [41]. Также было обнаружено, что уровни NAD<sup>+</sup> после перенесенной гипоксии-ишемии были значительно ниже у новорожденных самцов. Через год похожие результаты на взрослых мышах были продемонстрированы американскими учеными [42]. В работе на культуре тканей было показано, что ингибирование нейрональной синтетазы оксида азота (Neuronal nitric oxide synthase, nNOS) редуцировало повреждение у самцов, но не у самок [43]. В следующем экспериментальном исследовании американских ученых продемонстрировано, что мужские нейроны более чувствительны к оксидантному стрессу и глутаминовой эксайтотоксичности, а женские — к агентам, которые активируют каспаза-зависимый апоптоз [44]. Мужские нейроны погибали преимущественно путем активации AIF-зависимого пути, в то время как женские — преимущественно путем высвобождения цитохрома С из митохондрий с последующей активацией каспазы.

Судя по всему, гендерные особенности путей апоптоза могут отражать один из механизмов реализации хорошо известных межполовых различий в исходах ГИП: более высокая смертность отмечается среди мальчиков, они подвержены более тяжелым нервно-психическим последствиям ГИП. Различия определяются и при количественной нейровизуализации, согласно которой у недоношенных мальчиков вследствие внутрижелудочковых кровоизлияний больше повреждается белое (а у девочек — серое) вещество [45]. Это предполагает гендер-дифференцированные механизмы нейропротекторной защиты при ГИП, и новые разработки должны вестись с учетом данного обстоятельства. По крайней мере одна работа в области клинической фармакотерапии уже подтвердила это: индометацин вдвое снижал последствия внутрижелудочковых кровоизлияний, элиминировал паренхиматозные кровоизлияния у недоношенных новорожденных мальчиков и улучшал у них вербальные когнитивные показатели в возрасте от 3 до 8 лет, и в то же время был неэффективен у девочек [46].

**Особенности метаболизма глутаматных рецепторов.** Одним из механизмов ГИП является вовлечение в патологический каскад системы выделения и рецепции глутамата — основного возбуждающего нейромедиатора. При гипоксии нарушаются доставка глюкозы и работа зависимой от анаэробного метаболизма глюкозы Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, что в свою очередь блокирует функцию глутамат-транспортера, в результате чего глутамат не удаляется, а скапливается в избыточных количествах в синаптической щели [47]. При гипоксии-ишемии ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат (N-methyl-D-Aspartate) NMDA-рецепторы, вероятно, выступают посредником в повреждении большей

части нейронов в таких структурах, как кора головного мозга, базальные ганглии, гиппокамп и таламус [48]. Запуск кальция в нейрон через открытые NMDA-каналы открывает каскад внутриклеточных событий, которые опосредуют клеточную гибель. Активность NMDA-рецептора регулируется магнием, который блокирует ионный канал рецептора и предотвращает проход внутрь кальция [49]. NMDA-рецепторы, таким образом, предстают перспективной мишенью фармакотерапии. Однако, такие диссоциативные препараты, блокирующие NMDA-рецепторы или каналы, как дизоципин (МК-801), декстрометорфан, кетамин или магний, уже в 1989–1990 гг. демонстрировали сильную защиту против ГИП на моделях животных, но не показали эффективности в клинических исследованиях [50–52]. Активация другого вида глутаматных рецепторов —  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) AMPA-рецепторов, отвечающих за самое быстрое возбуждение нейронов (в первую очередь за счет открытия натриевых каналов), также способствует ГИП [53]. AMPA-рецепторы появляются в синапсах несколько позже NMDA и приводят к усилению первичной нейрональной активности [54]. В течение первых 2 нед жизни у грызунов (следовательно, примерно в течение первых месяцев жизни у детей) AMPA-рецепторы незрелые, проницаемы для кальция и напоминают этим NMDA-рецепторы [53, 55]. Именно в первые часы и дни, когда глутаматные рецепторы незрелые, их чрезмерная активация приводит к ГИП в экспериментальных моделях у новорожденных в отличие от взрослых животных. В моделях на грызунах пик чувствительности NMDA-рецепторов приходится на 7-й день жизни, а AMPA-рецепторов — на несколько дней позже [56, 57]. Экстраполируя на детей экспериментальные данные, следует, что потенциально мозг новорожденного остается уязвимым к тяжелой гипоксии в течение как минимум первых двух месяцев жизни, и если кислородное голодание по каким-либо причинам имеет постнатальное продолжение, следует пролонгировать прием антиглутаматных средств. Этим можно объяснить, почему неонатальные судороги, как правило, не повторяются в более старшем возрасте.

Особенности ante- и постнатального метаболизма глутаматных рецепторов позволяют обеспечивать в этот период высокую нейрональную активность (в том числе спонтанную), что необходимо для формирования и развития мозга, в том числе его нейропластичности. Однако, высокая нейрональная активность, с одной стороны, и уязвимость для эксайтотоксичности — с другой — создают парадоксальную ситуацию: незрелый мозг способен дольше выдерживать ситуацию низкого энергообеспечения по сравнению со взрослым (за счет высокой возбудимости глутаматных рецепторов), но, с другой стороны, при достижении определенного критического порога энергодефицита нейрональная деструкция развивается гораздо сильнее и за счет разворачивания эксайтотоксичности — необратимо [1]. Это важный нюанс, объясняющий выраженность органических дефектов и низкую эффективность лечебных мероприятий в случае тяжелого эпизода гипоксии-ишемии, а также отсутствие подобных драматических эффектов на развивающийся мозг длительных, но невыраженных экспозиций стрессоров (недостаточность питания, подострая гипоксия и т.д.) в период беременности или при недоношенности. Поэтому особое внимание следует акцентировать на предотвращении тяжелых эпизодов гипоксии-ишемии, а также на профилактике декомпенсации хронической патологии беременной и плода.

**Воспаление.** Следующим важным фактором ГИП является воспаление. Целый ряд исследований отслеживает связь ГИП с повышенным уровнем воспалительных цитокинов [58–60], а также с активацией генов воспаления [61]. Наиболее важную роль воспаление играет во второй фазе ГИП (от 6 до 48 ч). Микроглия и астроциты способствуют вторичному поражению мозга путем производства провоспалительных цитокинов, протеаз, активных форм кислорода, оксида азота, факторов комплемента и эксайтотоксических нейромедиаторов, таких как хинолиновая кислота. В основном в воспалении, усиливающем ГИП, участвуют следующие интерлейкины (Interleukin, IL): IL 1 $\beta$ , IL 6, IL 8; фактор некроза опухоли  $\alpha$ , простагландины, а также различные молекулы адгезии и белки острой фазы воспаления. В экспериментах липополисахарид (известный также как эндотоксин) успешно моделирует воспаление и усиление ГИП. Применение местных внутриматочных липополисахаридов в низких дозах резко увеличивало тяжесть ГИП у новорожденных мышей, но в то же время защищало от поражения взрослых грызунов [62]: другими словами, в случае с незрелым мозгом воспалительные процессы усугубляют ГИП, а во взрослом мозге играют защитную роль.

При асфиксиях, нарушениях мозгового кровообращения резко нарастает число недоокисленных, промежуточных форм кислорода — свободных радикалов, отличающихся особой агрессивностью и токсичностью по отношению к клеточным структурам, что с избыточным притоком кальция через глутаматные рецепторы приводит к окислительному стрессу и гибели нейронов в условиях реоксигенации и при рождении, когда естественным путем ткани насыщаются кислородом. Критичным является накопление перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [63]. Повторные гипоксии-ишемии приводят к концентрированию пуриновых производных (аденозин и гипоксантин), которые усиливают повреждение нейронов при реоксигенации [64]. Активация оксидаз и синтазы оксида азота (Nitric oxide synthase, NOS), повышение регуляции индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 $\alpha$ , а также снижение экспрессии антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, генерируют взрыв реактивного кислорода (Reactive oxygen species, ROS) на реоксигенацию [65]. Дополнительно к этому NOS и оксид азота образуют сильный окислитель — пероксинитрит [66]. Было показано заметное увеличение иммунореактивности NOS в нервных волокнах более чем через неделю после гипоксии-ишемии в таких регионах, как таламус [67]. Главной мишенью ROS-атаки являются митохондрии, а незрелый мозг особенно чувствителен к свободнорадикальному повреждению из-за его слаборазвитых поглощающих систем и высокой доступности железа для каталитического образования гидроксильных радикалов [32]. Когда уровни ROS превышают способность клетки в целом и митохондрии в частности элиминировать их, инициируется переход MPT $\tau$ , который в свою очередь усиливает окислительный стресс [68]. Как уже указывалось выше, вслед за MPT $\tau$  развивается апоптоз.

Ученые одного из калифорнийских университетов (США) показали, что выключение нейронной NOS у новорожденных мышей защищало их от неонатальных, индуцированных гипоксией-ишемией гистопатологических повреждений мозга [69]. Продолжающаяся продукция оксида азота в период после повреждения, вероятно, влияет на эволюцию ГИПП центральной нервной системы. Так, позже теми же учеными было показано, что непрерывное введение ингибитора NOS 7-нитроиндазола в течение

9–12 ч было более эффективным в снижении гипоксически-ишемического повреждения у животных, чем его прерывистое, скачкообразное введение [70]. Следует отметить, что если в нейронах высокие концентрации оксида азота играют нейротоксическую роль, то оксид азота, генерируемый эндотелиальными NOS, участвует в поддержании кровотока и сосудистого давления: недостаток эндотелиального гена синтазы оксида азота (ENOS) увеличил количество церебральных инфарктов после гипоксии-ишемии [71, 72]. Таким образом, оксид азота может играть двойную роль в развитии ГИП.

### Маркеры прогнозирования долгосрочных неврологических исходов

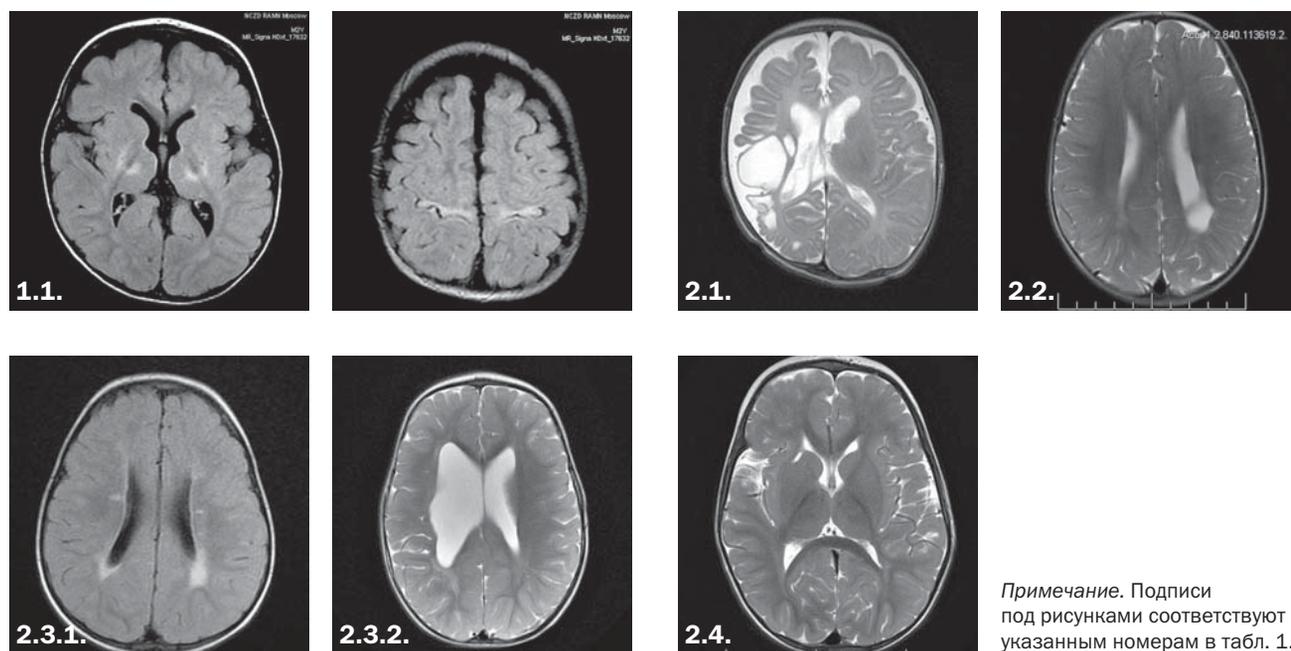
На основе современных патогенетических данных исследователи пытаются определить маркеры исхода ГИПП центральной нервной системы. Как уже указывалось выше, показатели второй фазы энергетической недостаточности — соотношения фосфокреатин/неорганические фосфаты и нуклеозидтрифосфат/общие подвижные фосфаты — могут использоваться в качестве прогностических факторов смертности и тяжести психоневрологических исходов [11].

В недавно проведенном исследовании в Китае оценивались маркеры пуповинной крови: нейронспецифическая енолаза (Neuron-specific enolase, NSE); белок S100 $\beta$ ; глиальный фибриллярный кислый белок (Glial fibrillary acidic protein, GFAP), отвечающий за стабильность и прочность глиальных и эндотелиальных клеток мозга; ген, кодирующий фермент, связанный с ростом и развитием нейронов и аксонов (Ubiquitin C-terminal hydrolase L1, UCHL1); ответственный за синтез микротрубочек аксонов белок Tau; микроРНК, лактатдегидрогеназа и креатинфосфокиназа-BB [73]. В качестве биомаркеров прогнозирования долгосрочных неврологических исходов ГИПП центральной нервной системы лучший результат показали GFAP и UCHL1.

В США (Флорида) в настоящее время проводится исследование, которое определяет прогностическую значимость концентрации UCHL1 и GFAP в пуповинной крови новорожденных, перенесших ГИПП центральной нервной системы [74].

Наибольшее внимание заслуживает опубликованный в 2012 г. результат метаанализа 29 исследований, в которых проводилась оценка в общей сложности 11 прогностических факторов по достижению детьми с ГИПП центральной нервной системы возраста старше 18 мес [75]. Наиболее перспективными показали себя амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (чувствительность специального алгоритма обработки для продолжительного наблюдения за динамикой амплитуды ЭЭГ 0,93, специфичность 0,90), ЭЭГ (чувствительность 0,92; специфичность 0,83) и зрительные вызванные потенциалы (чувствительность 0,90; специфичность 0,92). Среди средств визуализации диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (MPT) показала лучшие результаты по специфичности (0,89), а по чувствительности (0,98) — T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub>-взвешенная. Магнитно-резонансная спектроскопия показала чувствительность 0,75 с низкой специфичностью (0,58). Авторы работы подчеркивают, что исследования отличались большой методологической гетерогенностью, в связи с чем имеется необходимость в организации новых крупных проспективных исследований. В подтверждение этому недавно выполненный и потому не вошедший в приведенный метаанализ анализ исходов ГИПП центральной нервной системы в одном из университетов США показал

**Рис. 2.** МРТ-корреляты перинатальных поражений центральной нервной системы у доношенных и недоношенных детей



Примечание. Подписи под рисунками соответствуют указанным номерам в табл. 1.

связь тяжести исходов с МРТ-данными (МРТ проводилась в течение недели после рождения) и отсутствие связи с ЭЭГ-параметрами [76]. Однако, это исследование проводилось на небольшой когорте ( $n = 17$ ), ретроспективно, что ограничивало ЭЭГ-анализ и оценку развития исходов.

В настоящее время в проспективном объединенном исследовании в Ирландии и Швеции изучают ЭЭГ-прогностические маркеры ГИПП центральной нервной системы (ЭЭГ проводится новорожденным в течение первых трех суток жизни) [77].

Специально для данной публикации мы также ретроспективно проанализировали связь данных МРТ и неврологических исходов у 30 детей с ГИПП центральной нервной системы, проходивших комплексную реабилитацию в условиях клиники дневного стационара НЦЗД. В соответствии с тяжестью исходов мы выделили несколько градаций поражений на МРТ (табл. 1, рис. 2).

Объем поражения мозга не всегда коррелирует с выраженностью неврологического дефицита. Важное значение имеет локализация участка поражения. Наиболее тяжелая картина неврологического дефицита связана с вовлеченностью структур, входящих в состав двигательного кортикоспинального тракта, чувствительных путей (спиноталамического и таламокортикального), а также структур, связанных с первичной аналитической обработкой и памятью. Гиппокампальные регионы, подкорковые ядра, прецентральная и постцентральная извилины (роландический регион) — именно эти структуры наиболее чувствительны к гипоксии у зрелого новорожденного. Поэтому постгипоксические глиозно-атрофические изменения гиппокампов (с вторичным атрофическим расширением височных рогов боковых желудочков), задних отделов скорлупы, вендролатеральных ядер таламусов с вовлеченностью заднего бедра

**Таблица 1.** МРТ-корреляты перинатальных поражений центральной нервной системы у доношенных и недоношенных детей

Повреждение	Степень клинической тяжести	Комментарии
1. Селективный нейрональный некроз 1.1. Полный вариант (гиппокамп; подкорковые ядра — задние отделы скорлупы, вендролатеральные ядра таламуса; роландическая область — пре- и постцентральная извилины) 1.2. Преимущественно изолированный вариант	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	Преимущественно у доношенных новорожденных
2. Другие повреждения + вентрикуломегалия 2.1. Диффузная вентрикуломегалия с участками тотальной кистозно-глиозной трансформации белого вещества от перивентрикулярных до кортикальных регионов 2.2. Диффузная вентрикуломегалия с участками субтотальной кистозно-глиозной трансформации белого вещества перивентрикулярно и/или субкортикально 2.3.1. Вентрикуломегалия с перивентрикулярными участками глиоза 2.3.2. Асимметричная вентрикуломегалия как исход острого нарушения мозгового кровообращения 2.4. Вентрикуломегалия с локальной кистой небольшого размера как исход острого нарушения мозгового кровообращения	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	Преимущественно у недоношенных новорожденных

Примечание. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполнялась в течение первых месяцев жизни детей. Оценка психомоторного развития проводилась по Бадаляну в первые месяцы жизни исходно и повторно с 12 до 24 мес.

внутренней капсулы, а также роландического региона — типичный паттерн последствий селективного нейронального некроза.

У недоношенных новорожденных эти структуры не достигают высокого уровня метаболизма, поэтому повреждение носит более диффузный характер с вовлечением белого вещества головного мозга.

### Лечебные формы нейропротекции при ГИП

Открытие молекулярных механизмов развития ГИП у новорожденных позволяют ученым также проводить поиск новых лечебных форм.

**Управляемая гипотермия** — наиболее яркий пример успешного клинического внедрения новых методов лечения ГИП, основанных на нейробиологических достижениях. Гипотермия (переохлаждение) снижает образование свободных радикалов и уровень глутамата, уменьшает потребность в кислороде и уменьшает апоптоз [4, 78, 79]; одним из ведущих механизмов терапевтического эффекта считается противовоспалительный [80]. Основные эффекты гипотермии направлены на действие в период «окна возможностей», или латентного периода энергетической недостаточности [6], который, как говорилось выше, предположительно длится с 30 мин после рождения до 24–48 ч. Именно в этот период появляется возможность не допустить или минимизировать вторичную фазу энергетической недостаточности. Новорожденных обычно охлаждают до температуры 33,5 (все тело) и 34,5–36,5 (селективно область головы) в течение 48–72 ч, и далее медленно отогревают [4, 6]. Проведенный в 2015 г. метаанализ трех исследований результатов применения гипотермии при ГИП показал снижение смертности и тяжелых неврологических исходов у детей (до 24 мес) [81]. Ранее метаанализ управляемой гипотермии в первые 6 ч жизни среди 1440 новорожденных (13 исследований) показал значительное снижение риска смертности, умеренных и тяжелых нервно-психических расстройств, развития церебрального паралича, тяжелых зрительных и когнитивных нарушений на сроках до 12 мес [82]. Метод внедрен в клиническую практику ряда стран, в частности Великобритании [83], где уже подведены первые экономические результаты, согласно которым внедрение признано эффективным, исходы ГИП в целом улучшаются примерно на 15% [84]. Подтверждений эффективности гипотермии при перинатальных поражениях другого генеза, например инфекционного, в экспериментах пока не получено [85].

Другие перспективные методы (использование эритропозтина, ксенона, стволовых клеток, мелатонина, N-ацетилцистеина, мелатонина, топирамата и др.) находятся в промежуточной стадии утверждения: уже получены хорошие экспериментальные результаты, но ждут на различных стадиях подтверждения клинической эффективности, поэтому пока не готовы к внедрению в массовую клиническую практику.

**Эритропозтин** (ЭПО) является гликопротеином с плейотропными свойствами. ЭПО оказывает влияние на разнообразные рецепторопосредованные и клеточные специфические реакции, которые полезны после гипоксии-ишемии. ЭПО приписывают противовоспалительный, антиэксцитотоксический, антиоксидантный и антиапоптотический эффекты, а также содействие нейро- и ангиогенезу [86–88]. ЭПО экспрессируется в головном мозге человека и животных, особенно в астроцитах и микроглии, на ранних стадиях жизни и поэтому необходим для развития мозга, но постепенно снижается после рождения [89]. Исследования показали, что при-

менение высоких доз ЭПО у новорожденных крыс с ГИП приводит к гистологическим и функциональным (включая такие, как пространственная память) улучшениям, также отмечается дозозависимое уменьшение объема инфаркта [90–92]. Опубликованы данные по крайней мере трех пилотных клинических исследований в Китае, Египте и США, которые характеризовались относительно небольшим количеством участников и показали снижение тяжелых исходов при ГИП в случае использования ЭПО, а также его безопасность [93–95]. В исследовании китайских ученых ЭПО применялся в течение 2 нед после рождения: был показан положительный эффект при ГИП умеренной, но не тяжелой степени [93]. В настоящее время в США и Франции проводятся клинические исследования (с планируемым завершением в 2016 и 2017 гг.), в которых изучается лечебная эффективность эритропозтина в комбинации с гипотермией при ГИП у новорожденных: в одном из них ЭПО вводится в течение первых 5 дней, в другом — в течение первых 3 дней [5, 96, 97]. ЭПО одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) как обладающий надежным профилем безопасности у новорожденных. В 2014 г. также опубликованы результаты первых исследований с участием недоношенных детей. В работе швейцарских ученых установлено, что ЭПО (3000 МЕ), введенный недоношенным детям в течение 42 ч, снижает риск повреждения головного мозга, оцененного при помощи MPT [98]. В другой работе американскими учеными было показано лучшее когнитивное развитие у недоношенных, которые получали подкожные инъекции эритропозтина и дарбэпозтина  $\alpha$ , по сравнению с группой плацебо [99].

**Ксенон** — мощный газообразный анестетик, легко преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), ингибирует NMDA-рецепторы глутамата и таким образом может уменьшить повреждение нейронов, вызванное чрезмерной концентрацией глутамата и эксцитотоксичностью. В качестве анестетика ксенон доказал свою безопасность и хорошую переносимость у взрослых [100]. Некоторые авторы призывают осторожно относиться к применению ксенона у детей, опираясь на данные исследований на животных, которые показали, что все анестетики, включая ксенон, в той или иной степени способны вызывать нейродегенерацию в развивающемся мозге [101]. Несмотря на это, ксенон рассматривается в качестве одного из перспективных средств лечения ГИП у новорожденных. Прежде всего, эти надежды основаны на положительных результатах экспериментальных исследований на животных, показавших нейропротекторный эффект ксенона при ГИППГМ, причем несколько работ касалось совместного применения ксенона с гипотермией [102–104]. Уже получены данные о том, что применение 50% ксенона у новорожденных во II фазе международного клинического исследования, проведенного совместно учеными Великобритании и Норвегии, было безопасным [105]. Клинические исследования эффективности продолжают: совсем недавно были опубликованы результаты первого законченного исследования эффективности применения ксенона в комбинации с гипотермией у 96 новорожденных с ГИППГМ в Великобритании, подтвердившего клиническую безопасность такого сочетания, но не продемонстрировавшего его эффективности [106].

**Мелатонин** является эндогенным веществом — поглотителем свободных радикалов, который показал перспективные эффекты в лечении ГИП. Он обладает антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотиче-

ским свойствами [107]. Мелатонин свободно проникает через плаценту и ГЭБ, что делает его привлекательным средством для нейропротекции [5]. На моделях асфиксии у животных мелатонин показал способность защитить мозг как самостоятельно, так в комбинации с гипотермией [108, 109]. Появились и первые клинические данные: рандомизированное контролируемое пилотное исследование в Египте с участием 30 новорожденных с ГИП и 15 здоровых детей показало, что сочетание внутривенного введения мелатонина (в течение первых 5 дней) и терапевтической гипотермии у детей с умеренной и тяжелой степенью ГИП было эффективным в снижении окислительного стресса, улучшало состояние белого вещества по данным МРТ, уменьшало судорожную готовность на ЭЭГ и, в конечном счете, приводило к улучшению выживаемости с благоприятным исходом в психомоторном развитии в возрасте 6 мес [110]. Показана также эффективность мелатонина для недоношенных детей [111]. Предполагается, что комбинированная терапия с гипотермией является наиболее эффективной при ГИППГМ [111]. Продолжаются исследования для определения оптимальных режимов применения и безопасности мелатонина в клинической практике (одно из них должно было стартовать в январе 2016 г. в США).

**Применение стволовых клеток** для лечения ГИП новорожденных перспективно с точки зрения реализации иных новых механизмов лечебного воздействия, когда многие антиоксиданты еще не доказали своих эффективности и безопасности, а антиглутаматные препараты и гипотермия могут снижать степень ГИП, но никак не содействуют быстрому восстановлению и развитию поврежденных функций [112]. Благодаря стимуляции нейро- и ангиогенеза стволовые клетки могли бы взять на себя эту роль. Наиболее простой и безопасной является аутотерапия пуповинной кровью (простая технология получения и применения, отсутствие проблем иммуносовместимости) [113, 114]. В ряде работ, анализирующих риск и преимущества аутогенной инфузии пуповинной крови у новорожденных с ГИП и у детей с церебральным параличом, показаны перспективные результаты [115–116]. Однако, для клинического подтверждения и внедрения необходимы плацебоконтролируемые исследования [112, 117], которые и проводятся в настоящее время. Ближе всего к завершению работа в Северной Каролине (США, 2016), в которой новорожденным с умеренным и тяжелым ГИПП проводится по 4 инфузии клеток собственной пуповинной крови в течение первых 14 дней жизни [118]. В Японском исследовании, которое завершится в 2018 г., инфузия проводится в течение первых 3 дней жизни новорожденным с тяжелым ГИПП [119]. Помимо этого, в различных странах запланировано еще 4 клинических исследования, в том числе с комбинированным применением инфузий клеток пуповинной крови и гипотермии, но в них исследователи пока не приступали к набору участников. Необходимо отметить, что пуповинная кровь является источником в основном мононуклеарных стволовых клеток, которые не обладают плюрипотентными свойствами эмбриональных стволовых клеток, поэтому их эффекты ограничены. Технологии применения мультипотентных эмбриональных клеток и нейрональных стволовых клеток в лечении новорожденных более сложны, поэтому данных по их применению пока недостаточно. В январе 2016 г. в США должно было стартовать первое клиническое исследование среди новорожденных с ГИП, в котором предполагается использовать помимо клеток пуповинной крови плацентарные стволовые клетки в комбинированном формате [120].

Одно из проводимых в настоящее время в Японии клинических исследований направлено на изучение механизмов воздействия клеток пуповинной крови на ГИП путем измерения уровня цитокинов и нейротрофических факторов [121]. Возможно, это исследование откроет перспективы использования не прямой трансплантации стволовых клеток, а их факторов. Пока в экспериментальных исследованиях показаны обнадеживающие результаты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF), а также нейротрофического фактора глиальных клеток [122, 123]. В целом, клинические поиски лечебного применения клеточных технологий при ГИП пока находятся на начальной стадии, и исследователям еще предстоит ответить на вопросы по приоритетным для лечения видам стволовых клеток, методологии их применения и, естественно, их эффективности и безопасности.

**Топирамат** является противосудорожным препаратом с несколькими механизмами действия [124]. Его нейропротекторные свойства связаны, прежде всего, с ингибированием глутаматных рецепторов, а также с блокадой  $\text{Na}^+$ -каналов, сдерживанием активированных токов кальция. Таким образом, топирамат может выключать эксайтотоксичность из механизма развития ГИПП. Кроме того, топирамат ингибирует карбоангидразу изоферментов и переход в состояние митохондриальной проницаемости, что может обуславливать антиапоптотический эффект. В экспериментальных работах на моделях ГИП у новорожденных крыс топирамат показал свою результативность изолированно и вместе с мелатонином, а также длительный дозозависимый нейропротекторный эффект на эксайтотоксической модели ГИПП у новорожденных мышей [125–127]. В 2013 г. в Италии завершилось первое клиническое исследование безопасности и эффективности применения топирамата при ГИПП, в котором он использовался дополнительно к гипотермии в дозе 10 мг/кг 1 раз в день в течение первых 3 дней жизни [128]. К сожалению, данные этого исследования пока не опубликованы. В 2018 г. в США также должно завершиться второе клиническое исследование по комбинированному применению гипотермии и топирамата у такого же контингента: препарат назначается в меньшей дозе (по 5 мг/кг 1 раз в день), но более длительно (первые 5 дней жизни) [129].

**Сульфат магния** ( $\text{MgSO}_4$ ) стал активно рассматриваться в качестве нейропротектора при ГИППГМ благодаря своей способности смягчать эксайтотоксическое повреждение путем связывания ионных каналов NMDA-глутаматных рецепторов магнием и блокировки поступления внутрь кальция [130]. Помимо этого, магний уменьшает вторичное воспаление, связанное с повреждением мозга, стабилизирует клеточные мембраны и ингибирует свободные радикалы, а также улучшает сердечно-сосудистую стабильность [131–133]. Исследования на экспериментальных моделях фокальной ишемии у взрослых грызунов показали весьма обнадеживающие результаты [134]. Вместе с тем лучшие эффекты в отношении выживаемости и тяжести исходов больше характерны для популяций недоношенных, чем для доношенных моделей ГИППГМ [135, 136]. Что касается клинических исследований, то применение сульфата магния у женщин с повышенным риском преждевременных родов значительно снижает риск церебрального паралича у их детей, не увеличивая при этом риск смерти [137, 138]. В Австралии в национальные клинические рекомендации введен прием сульфата магния беременной с 31-й нед гестации в случае угрозы преждевременных родов с целью нейро-

протекции ребенка [139]. В то же время не подтверждается, что магний может предотвращать сами преждевременные роды, либо облегчать их течение [138, 140].

Результаты клинических исследований в отношении эффективности применения магния сульфата у доношенных новорожденных непосредственно при ГИППГМ неоднозначны и противоречивы, что, возможно, связано с методологическими разночтениями, поэтому говорить о перспективах клинического внедрения пока преждевременно [141]. Продолжается III фаза многоцентрового исследования в странах Азии, в котором изучается безопасность и эффективность применения магния сульфата в сочетании с гипотермией при асфиксиях новорожденных [142]. Следует учитывать, что высокие дозы сульфата магния могут приводить у новорожденных к гипотензии, брадикардии, замедлению внутрижелудочковой проводимости, в том числе полной атриовентрикулярной блокаде [143, 144].

**Аллопуринол и его метаболит оксипуринол** являются ингибиторами ксантиноксидазы — фермента, участвующего в производстве супероксида, особенно во время реперфузионного повреждения. Дополнительный эффект аллопуринола заключается в непосредственной связи вании токсического гидроксильного свободного радикала [145]: следовательно, он может оказывать антиоксидантное действие и снижать таким образом повреждение при гипоксии-ишемии [146]. Отдельные исследования на животных подтвердили нейропротективные свойства аллопуринола при ГИП у новорожденных [147, 148].

Первое клиническое плацебоконтролируемое исследование с участием 32 новорожденных в Нидерландах показало отсутствие сколько-нибудь краткосрочных значащих эффектов при ГИПП (аллопуринол вводился внутривенно дважды: сразу после рождения и через 12 ч) [149]. Однако, увеличение количества участников до 54 и более длительное наблюдение (до 5 лет) продемонстрировало положительный эффект применения аллопуринола у новорожденных с умеренным ГИПП: тяжесть осложнений снизилась до 25% против 65 в группе контроля [150]. Голландские исследователи объясняют неоднозначность первых результатов тем, что введение аллопуринола постнатально — слишком поздно для получения клинически значимых антиоксидантных эффектов, поэтому в настоящее время они проводят клиническое исследование, где оцениваются эффекты антенатального введения препарата [151, 152]. Проведенное чуть ранее другими нидерландскими авторами исследование по применению аллопуринола беременными при внутриутробной гипоксии показало достоверно более низкие концентрации белка S100B — нейромаркера ГИП мозга — в пуповинной крови новорожденных от матерей, принимавших аллопуринол; клинические исходы пока не оценивались [153]. Еще одно плацебоконтролируемое исследование с участием 60 новорожденных с асфиксией было проведено в Турции: аллопуринол назначался новорожденным с рождения в течение 3 дней [154]. На 3–4-е сут сывороточный уровень оксида азота был достоверно ниже у детей группы аллопуринола, а к возрасту 1 года дети с асфиксией в анамнезе из группы аллопуринола показали достоверно лучшие результаты в нервно-психическом развитии и имели меньше неврологических осложнений. В целом, данные первых клинических исследований о лечебно-профилактических перспективах аллопуринола обнадеживают, однако пока их число недостаточно, и необходимы другие исследования.

**N-ацетилцистеин.** Ряд исследований рассматривает роль еще одного антиоксиданта в качестве нейропротектора при гипоксии-ишемии — противосвободнора-

дикального агента N-ацетилцистеина (N-acetylcysteine, NAC) [155, 156]. Его защитный эффект проявляется при введении как до, так и после гипоксии-ишемии, и считается более выраженным, чем у других агентов, в том числе по сравнению с мелатонином [157]. Эффекты NAC, по-видимому, связаны со снижением оксидантного стресса, подавлением апоптотических протеаз (каспазы-3, кальпаина) и снижением воспаления. Только что опубликованы результаты первого клинического рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования безопасности применения NAC, проведенного учеными южнокаалифорнийского университета (США) [158]. Препарат вводился антенатально матерям с хориоамнионитом (через каждые 6 ч) и постнатально их новорожденным (через 12 ч пятикратно). Были показаны безопасность препарата, а также некоторые потенциально лечебные биохимические эффекты: по сравнению с плацебо для NAC отмечались сохранность цереброваскулярной связи у новорожденных (предположительно улучшение сосудистой регуляции), более высокий уровень сывороточного противовоспалительного антагониста рецептора IL 1 и более низкий уровень провоспалительного сосудистого эндотелиального фактора роста (повышение противовоспалительной защиты). Параметры сердечно-сосудистой деятельности, скорости церебрального кровотока, оксигенации и сосудистого сопротивления не отличались от группы контроля.

Новейшие кандидаты в лечебные средства (альбумин; остеопонтин;  $\beta$ -интерферон; с-Jun N-концевые киназы, JNKs; эдаравон и др.) пока находятся в стадии экспериментальных исследований.

**Альбумин** является основным белком плазмы, составляя около 60%. Marzocchi и соавт. продемонстрировали карбонилирование альбумина у новорожденных с более высоким уровнем несвязанного с белком железа (Non-protein bound iron, NBPI) и низким психомоторным развитием [159]. Так как NBPI может производить гидроксильные радикалы, главной мишенью оксидантного стресса при гипоксии-ишемии, опосредованной через NBPI, является его носитель альбумин. Поскольку альбумин является главным внеклеточным антиоксидантом, и он восприимчив к окислению, можно ожидать снижения в плазме антиоксидантной защиты и увеличения вероятности повреждения тканей из-за окислительного стресса у новорожденных. В работе бельгийских ученых был обнаружен значительно повышенный уровень нитрированного альбумина у детей с умеренной или тяжелой энцефалопатией по сравнению с теми, кто имел нормальное неврологическое развитие или легкую степень органического поражения головного мозга [160]. Экспериментальные данные показывают, что альбумин значительно улучшает неврологические функции и может уменьшить отек мозга и инфаркта при введении через 4 ч после факта ишемии у взрослых крыс [161]. В ходе клинических испытаний у взрослых, перенесших острый ишемический инсульт, была показана безопасность введения альбумина, за исключением возникновения отека легких у 13%, который легко корректировался диуретиками [162].

**Остеопонтин** (Osteopontin) — гликопротеин, показавший в работе голландских исследователей способность восстанавливать функции мозга после повреждения при ГИП [163]. Остеопонтин считается мультифункциональным двухкомпонентным белком за счет про- и противовоспалительных эффектов, регуляции клеточной пролиферации, выживаемости клеток и дифференциации олигодендроцитов. Американские авторы установили его роль в расщеплении каспазы-3, приводящей к анти-

апоптотическому эффекту и снижению повреждения при гипоксии-ишемии [164]. Однако, самые последние исследования, в которых использовался протеин остеопонтин (TAT-OPN peptide) для лечения ГИП у новорожденных мышей, не продемонстрировал каких-либо нейропротективных эффектов протеина [165, 166].

**Бета-интерферон** (Interferon, IFN  $\beta$ ), как известно, является эффективным иммуномодулятором воспаления, что было показано прежде всего при рассеянном склерозе. Учитывая роль воспаления при ГИП, IFN  $\beta$  стали рассматривать в качестве перспективного нейропротектора при этих состояниях [167]. Действительно, при внутримозговом введении вещества голландскими исследователями были показаны сохранение целостности ГЭБ, уменьшение размера инфаркта, а также блокировка инфильтрации воспалительных клеток в средней мозговой артерии на окклюзионной модели у животных [168]. Схожие эффекты были показаны в недавней работе шведских и датских ученых, выключавших либо гены IFN  $\beta$ , либо гены рецептора IFN  $\beta$  у животных с моделью инсульта [169]. Но в исследовании с внутривенным введением выяснилось, что IFN  $\beta$  не может преодолеть ГЭБ и быть эффективным при фокальном инсульте [170]. Таким образом, необходим поиск путей прохода или обхода ГЭБ для эффективности IFN  $\beta$  при ГИП [5].

**Активация JNKs** связана с набором экологических факторов стресса, и по этой причине они известны как стрессактивированные протеинкиназы [171]. Через фосфорилирование и модификации белков, находящихся в митохондриях, JNKs играют определенную роль в регуляции апоптоза [172]. В 2009 г. голландские ученые опубликовали результаты работы на неонатальных моделях ГИП, в которой они вводили внутрибрюшинно TAT-JBD, ингибитор JNK [173]. При этом достоверно уменьшалось повреждение мозга, и защитный эффект фиксировался до 14 нед после ГИП. Кроме того, связанные с инъекциями TAT-JBD 50% нейроанатомические улучшения коррелировали с сенсорными, когнитивными и поведенческими преимуществами. В 2013 г. Nijboer и соавт. также показали, что препятствие фосфорилированию митохондриальной JNK может привести к недопущению ранней потери митохондриальной целостности, что обуславливает снижение воспаления и ингибирование апоптоза [174].

**Эдаравон** (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one, Edaravone) является поглотителем свободных радикалов и рассматривается в качестве вещества, перспективного для лечения ГИП, острого церебрального инсульта. В Японии он уже используется в клинике у взрослых при лечении острой стадии инсульта [175]. Эдаравон, как полагают, взаимодействует с перекисными и гидроксильными радикалами, создавая промежуточные формы, которые образуют стабильные (устойчивые) конечные продукты окисления, предотвращая таким образом воздействие свободных радикалов при оксидантном стрессе [176, 177]. Системное введение эдаравона в течение 30 мин после реанимации при ГИП может спасти нейроны в стриатуме, что было показано американскими учеными на животной модели новорожденных с ГИП (в этой работе показана также эффективность другого антиоксиданта — EUK-134) [178]. Еще одно исследование японских авторов на моделях ГИП у новорожденных крысят показало, что внутрибрюшинное введение эдаравона после ГИП более эффективно, когда доза вводится в течение короткого периода времени (в течение 2 сут), а не растягивается на 5 или 10 дней [174]. Двухдневные инъекции показали морфологическое улучшение, коррелировавшее с улучшением памяти и способностью к обу-

чению, в то время как 5-дневная терапия приводила лишь к морфологическим, но не когнитивным, улучшениям, а 10-дневная вообще не показала результата.

Также ведутся изыскания по другим эффективным средствам лечения ГИППГМ: канабиоидам (полимеханизм), барбитуратам (антиэксайтотоксичность), креатину (антиоксидант), иминобиотину (антиоксидант), дефероксамину (антиоксидант), докозаноидам (полимеханизм), ингибиторам простагландина (противовоспалительные), лютеину (полимеханизм) и др.

Основные закономерности разработки и внедрения современных методов лечения ГИП (на 01.03.2016) изложены в табл. 2.

## РЕЗЮМЕ

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что последние нейробиологические достижения в изучении механизмов повреждения мозга новорожденных при ГИП создают основу для разработок новых эффективных патогенетических методов нейропротекции и лечения этих состояний.

По современным представлениям, повреждение мозга новорожденных при тяжелом ГИП в виде селективного некроза и апоптоза нейронов происходит вследствие двух фаз энергетической недостаточности нейронов. Первичная энергетическая недостаточность инициируется непосредственно гипоксией ткани. Между двумя фазами энергетической недостаточности имеется латентный период, варьирующий по времени от 30 мин с рождения до 2–3 сут жизни, совпадающий с этапом восстановления церебрального кровотока. Когда тяжелая гипоксия-ишемия уже в наличии, то именно этот период является «окном возможностей» для лечебных усилий, когда можно предотвратить вторичную фазу энергетической недостаточности и более обширное повреждение. Подробное изучение механизмов повреждения показало, что в его реализации участвуют эксайтотоксичность (глутаматергическая система), окислительный стресс и воспаление.

Особые настройки глутаматных рецепторов в незрелом мозге новорожденного рассчитаны на то, чтобы рецепторы легко возбуждались, — это необходимо для важной в плане развития мозга высокой спонтанной нейрональной активности в условиях умеренной энергетической недостаточности. Однако, это же делает мозг новорожденных особо уязвимым, когда гипоксия-ишемия носит тяжелый характер: возбудимость рецепторов приводит к эксайтотоксичности и повреждению нейронов, поэтому основные силы и средства имеет смысл концентрировать на направлениях недопущения и лечения тяжелых ГИП — порог защиты незрелого мозга при подострых состояниях значительно выше.

Процессы воспаления при гипоксии-ишемии усиливают повреждение мозга у новорожденного, тогда как у взрослого человека, напротив, играют защитную роль. Воспаление чаще всего приводит к рубцово-глиозным изменениям белого вещества головного мозга. Также незрелый мозг особенно чувствителен к свободнорадикальному повреждению при окислительном стрессе из-за слаборазвитых поглощающих систем и высокой доступности железа для образования гидроксильных радикалов.

Эксайтотоксичность, окислительный стресс и воспаление путем вовлечения митохондриальной недостаточности, а также при помощи собственно факторов апоптоза приводят к апоптозу нейронов. Апоптоз нейронов при дополнительном участии нарушения нейро- и ангиогенеза значительно расширяет зону повреждения, которое первично ограничено селективным некрозом.

**Таблица 2.** Новые технологии лечения гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у новорожденных (по Г.А. Каркашадзе, 2016)

Наименование	Воздействие на патогенез и время применения						Результаты клинических исследований
	Глутаматоксичность	Окислительный стресс	Воспаление	Апоптоз	Сосудистая регуляция	Нейрогенез	
Гипотермия							Внедрение в клинику
	С рождения до 2–3 сут жизни						
Эритропоэтин							Безопасность подтверждена. Эффективность подтверждается рядом исследований, в т.ч. для недоношенных. Исследования продолжаются
	С рождения до 3–5 сут С рождения до 2 нед						
Мелатонин							Первые данные подтвердили безопасность и эффективность. Исследования продолжаются
	С рождения до 5 сут						
Стволовые клетки							Исследования в начальной стадии
	С рождения до 3–14 сут						
Аллопуринол							Первые данные подтвердили безопасность. Первые данные неоднозначно подтвердили эффективность. Исследования продолжаются
	С рождения до 1–3 сут						
Топирамат							Проводятся первые исследования
	С рождения до 3–5 сут						
Ксенон							Первые данные подтвердили безопасность, первые данные не подтвердили эффективности. Исследования продолжаются
	С рождения до 1 сут						
Сульфат магния							Для недоношенных — внедрение в клинику в Австралии. Для доношенных — данные об эффективности неоднозначные. Исследования продолжаются
	С 30-й нед гестации до 3 сут жизни						
N-ацетилцистеин							Первые данные подтвердили безопасность и показали потенциальную эффективность. Исследования продолжаются
	С 24-й нед гестации до 3 сут жизни						
Альбумин							Клинические исследования проводились при инсультах у взрослых
β-Интерферон							Клинические исследования не проводились
JNKs							Клинические исследования не проводились
Эдаравон							Клинические исследования проводились при инсультах у взрослых — внедрение в клинику в Японии
Остеопонтин							Клинические исследования не проводились

Примечание. ■ — присутствует патогенетический эффект, ■ — основной патогенетический эффект.

Новые данные о патогенезе ГИПП, благодаря исследованиям, проводимым одновременно в разных странах мира, позволяют ученым выдвигать новые стратегии и методы лечения этих состояний. Один из таких методов (управляемая гипотермия) уже получил клиническое внедрение в здравоохранении ряда государств. Другие, такие как эритропоэтин, — на пути к этому. Обширная группа технологий находится на разных стадиях экспериментальных и клинических исследований. Приоритетная времен-

ная точка приложения большинства новых техник — это первые двое-трое суток жизни, когда имеется терапевтическое «окно возможностей», основная цель — предотвращение более обширного повреждения, заморозка процесса на стадии первичного некроза. Но некоторые методики, в частности с использованием эритропоэтина, магния, и N-ацетилцистеина, рассматриваются и в качестве антенатальной профилактической терапии при высоком риске преждевременных родов. Те же методики,

рассчитанные на активацию нейро- и ангиогенеза, содержащие в себе восстановительный потенциал (стволовые клеточные технологии, эритропоэтин), распространяются и за пределы первой недели жизни. Соответственно, из числа представленных уместно выделять технологии с профилактическим, лечебным и восстанавливающим направлением, а конкретнее — лечебно-профилактические и лечебно-восстанавливающие технологии.

Обращает на себя внимание, что более эффективны методики, которые воздействуют на максимальный спектр патогенетических факторов. Поэтому путем повышения эффективности видится комбинирование средств лечения с различными механизмами действия (например, мелатонина и топирамата), что и было выполнено в одной из экспериментальных работ. В клинических исследованиях эта идея выражается в комбинировании средства-кандидата (эритропоэтина, мелатонина, ксенона, топирамата, аутотерапии клетками пуповинной крови, магния сульфата) с уже продемонстрировавшей эффективность гипотермией. Большинство завершённых исследований показало более высокую суммарную эффективность.

Отдельные из разрабатываемых методик, в частности эритропоэтин и магний, продемонстрировали эффективность в профилактике тяжелых неврологических исходов

у недоношенных вне зависимости от фактора гипоксии-ишемии, поэтому могут иметь более широкое применение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятно, в относительно отдаленном будущем будут разрабатываться и предлагаться к внедрению лечебно-профилактические технологии, учитывающие гендерные различия патогенеза ГИПП. Если найдут дальнейшее подтверждение представления о патологическом процессе и третьей фазе ГИПП, растянутой по времени на месяцы, появятся также разработки в области патогенетического лечения детей раннего возраста.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Г.А. Каркашадзе** <http://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

**Л.С. Намазова-Баранова** <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**И.В. Давыдова** <http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fatemi A, Wilson MA, Johnston MV. Hypoxic ischemic encephalopathy in the term infant. *Clin Perinatol*. 2009;36(4):835–858. doi: 10.1016/j.clp.2009.07.011.
2. Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001;7(1):56–64. doi: 10.1002/1098-2779(200102)7:1<56::aid-mrdd1008>3.0.co;2-a.
3. Cotten CM, Shankaran S. Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2010;5(2):227–239. doi: 10.1586/eog.10.7.
4. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology and experimental treatments. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2011;11(3):125–133. doi: 10.1053/j.nainr.2011.07.004.
5. Dixon BJ, Reis C, Ho WM, et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Int J Mol Sci*. 2015;16(9):22368–22401. doi: 10.3390/ijms160922368.
6. Hassell KJ, Ezzati M, Alonso-Alconada D, et al. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(6):F541–552. doi: 10.1136/archdischild-2014-306284.
7. Alvarez-Diaz A, Hilario E, de Cerio FG, et al. Hypoxic-ischemic injury in the immature brain—key vascular and cellular players. *Neonatology*. 2007;92(4):227–235. doi: 10.1159/000103741.
8. Iwata O, Iwata S, Thornton JS, et al. Therapeutic time window duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res*. 2007;1154:173–180. doi: 10.1016/j.brainres.2007.03.083.
9. Azzopardi D, Wyatt JS, Cady EB, et al. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. 1989;25(5):445–451. doi: 10.1203/00006450-198905000-00004.
10. Lorek A, Takei Y, Cady EB, et al. Delayed (secondary) cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. 1994;36(6):699–706. doi: 10.1203/00006450-199412000-00003.
11. Martin E, Buchli R, Ritter S, et al. Diagnostic and prognostic value of cerebral 31P magnetic resonance spectroscopy in neonates with perinatal asphyxia. *Pediatr Res*. 1996;40(5):749–758. doi: 10.1203/00006450-199611000-00015.
12. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):556–566. doi: 10.1016/s1474-4422(12)70058-3.

13. Robertson NJ, Cox IJ, Cowan FM, et al. Cerebral intracellular lactic acidosis persisting months after neonatal encephalopathy measured by magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. 1999;46(3):287–296. doi: 10.1203/00006450-199909000-00007.
14. Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C, et al. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(3):427–438.
15. Takeoka M, Soman TB, Yoshii A, et al. Diffusion-weighted images in neonatal cerebral hypoxic-ischemic injury. *Pediatr Neurol*. 2002;26(4):274–281. doi: 10.1016/s0887-8994(01)00403-9.
16. Zhu W, Zhong W, Qi J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in neonates with hypoxic-ischemic injury and its prognostic value. *Transl Res*. 2008;152(5):225–232. doi: 10.1016/j.trsl.2008.09.004.
17. Van Doormaal PJ, Meiners LC, ter Horst HJ, et al. The prognostic value of multivoxel magnetic resonance spectroscopy determined metabolite levels in white and grey matter brain tissue for adverse outcome in term newborns following perinatal asphyxia. *Eur Radiol*. 2012;22(4):772–778. doi: 10.1007/s00330-011-2315-z.
18. Nakajima W, Ishida A, Lange MS, et al. Apoptosis has a prolonged role in the neurodegeneration after hypoxic ischemia in the newborn rat. *J Neurosci*. 2000;20(21):7994–8004.
19. Shankaran S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(2):152–157. doi: 10.1097/mop.000000000000199.
20. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):397–403. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269.
21. Saliba E, Fakhri N, Debillon T. Establishing a hypothermia service for infants with suspected hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(2):80–86. doi: 10.1016/j.siny.2015.01.008.
22. Wallace BK, Foroutan S, O'Donnell ME. Ischemia-induced stimulation of Na-K-Cl cotransport in cerebral microvascular endothelial cells involves AMP kinase. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;301(2):C316–326. doi: 10.1152/ajpcell.00517.2010.
23. Chen YJ, Wallace BK, Yuen N, et al. Blood-brain barrier KCa3.1 channels: evidence for a role in brain Na uptake and edema in ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46(1):237–244. doi: 10.1161/strokeaha.114.007445.
24. Brillault J, Lam TI, Rutkowsky JM, et al. Hypoxia effects on cell volume and ion uptake of cerebral microvascular endothelial cells.

- Am J Physiol Cell Physiol. 2008;294(1):C88–96. doi: 10.1152/ajpcell.00148.2007.
25. Hausmann R, Seidl S, Betz P. Hypoxic changes in Purkinje cells of the human cerebellum. *Int J Legal Med.* 2007;121(3):175–183. doi: 10.1007/s00414-006-0122-x.
26. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, et al. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92(16):7162–7166. doi: 10.1073/pnas.92.16.7162.
27. Sun X, Crawford R, Liu C, et al. Development-dependent regulation of molecular chaperones after hypoxia-ischemia. *Neurobiol Dis.* 2015;82:123–131. doi: 10.1016/j.nbd.2015.06.001.
28. Blomgren K, Leist M, Groc L. Pathological apoptosis in the developing brain. *Apoptosis.* 2007;12(5):993–1010. doi: 10.1007/s10495-007-0754-4.
29. Portera-Cailliau C, Price DL, Martin LJ. Excitotoxic neuronal death in the immature brain is an apoptosis-necrosis morphological continuum. *J Comp Neurol.* 1997;378(1):70–87. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19970203)378:1<10::aid-cne4>3.0.co;2-n.
30. Northington FJ, Zelaya ME, O'Riordan DP, et al. Failure to complete apoptosis following neonatal hypoxia-ischemia manifests as «continuum» phenotype of cell death and occurs with multiple manifestations of mitochondrial dysfunction in rodent forebrain. *Neuroscience.* 2007;149(4):822–833. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.06.060.
31. Baburamani AA, Hurling C, Stolp H, et al. Mitochondrial optic atrophy (OPA) 1 processing is altered in response to neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Int J Mol Sci.* 2015;16(9):22509–22526. doi: 10.3390/ijms160922509.
32. Blomgren K, Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free Radic Biol Med.* 2006;40(3):388–397. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.040.
33. Wang X, Carlsson Y, Basso E, et al. Developmental shift of cyclophilin D contribution to hypoxic-ischemic brain injury. *J Neurosci.* 2009;29(8):2588–2596. doi: 10.1523/jneurosci.5832-08.2009.
34. Cao G, Xing J, Xiao X, et al. Critical role of calpain I in mitochondrial release of apoptosis-inducing factor in ischemic neuronal injury. *J Neurosci.* 2007;27(35):9278–9293. doi: 10.1523/jneurosci.2826-07.2007.
35. Wang X, Karlsson JO, Zhu C, et al. Caspase-3 activation after neonatal rat cerebral hypoxia-ischemia. *Biol Neonate.* 2001;79(3–4):172–179. doi: 10.1159/000047087.
36. Rossiter JP, Anderson LL, Yang F, Cole GM. Caspase-3 activation and caspase-like proteolytic activity in human perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Acta Neuropathol.* 2002;103(1):66–73. doi: 10.1007/s004010100432.
37. Strasser A, Jost PJ, Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system. *Immunity.* 2009;30(2):180–192. doi: 10.1016/j.immuni.2009.01.001.
38. Andrabi SA, Dawson TM, Dawson VL. Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: parthanatos. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1147:233–241. doi: 10.1196/annals.1427.014.
39. Mandir AS, Poitras MF, Berliner AR, et al. NMDA but not non-NMDA excitotoxicity is mediated by Poly(ADP-ribose) polymerase. *J Neurosci.* 2000;20(21):8005–8011.
40. Ducrocq S, Benjelloun N, Plotkine M, et al. Poly(ADP-ribose) synthase inhibition reduces ischemic injury and inflammation in neonatal rat brain. *J Neurochem.* 2000;74(6):2504–2511. doi: 10.1046/j.1471-4159.2000.0742504.x.
41. Hagberg H, Wilson MA, Matsushita H, et al. PARP-1 gene disruption in mice preferentially protects males from perinatal brain injury. *J Neurochem.* 2004;90(5):1068–1075. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02547.x.
42. McCullough LD, Zeng Z, Blizzard KK, et al. Ischemic nitric oxide and poly (ADP-ribose) polymerase-1 in cerebral ischemia: male toxicity, female protection. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25(4):502–512. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600059.
43. Li H, Pin S, Zeng Z, et al. Sex differences in cell death. *Ann Neurol.* 2005;58(2):317–321. doi: 10.1002/ana.20538.
44. Du L, Hickey RW, Bayir H, et al. Starving neurons show sex difference in autophagy. *J Biol Chem.* 2009;284(4):2383–2396. doi: 10.1074/jbc.m804396200.
45. Thompson DK, Warfield SK, Carlin JB, et al. Perinatal risk factors altering regional brain structure in the preterm infant. *Brain.* 2007;130(3):667–677. doi: 10.1093/brain/awl277.
46. Ment LR, Vohr BR, Makuch RW, et al. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *J Pediatr.* 2004;145(6):832–834. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.07.035.
47. Thomazi AP, Boff B, Pires TD, et al. Profile of glutamate uptake and cellular viability in hippocampal slices exposed to oxygen and glucose deprivation: developmental aspects and protection by guanosine. *Brain Res.* 2008;1188:233–240. doi: 10.1016/j.brainres.2007.10.037.
48. Johnston MV. Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain Pathol.* 2005;15(3):234–240. doi: 10.1111/j.1750-3639.2005.tb00526.x.
49. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV. Magnesium reduces N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated brain injury in perinatal rats. *Neurosci Lett.* 1990;109(1–2):234–238. doi: 10.1016/0304-3940(90)90569-u.
50. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV. Neuroprotective effects of MK-801, TCP, PCP and CPP against N-methyl-D-aspartate induced neurotoxicity in an in vivo perinatal rat model. *Brain Res.* 1989;490(1):33–40. doi: 10.1016/0006-8993(89)90427-7.
51. McDonald JW, Johnston MV. Pharmacology of N-methyl-D-aspartate-induced brain injury in an in vivo perinatal rat model. *Synapse.* 1990;6(2):179–188. doi: 10.1002/syn.890060210.
52. McDonald JW, Roeser NF, Silverstein FS, Johnston MV. Quantitative assessment of neuroprotection against NMDA-induced brain injury. *Exp Neurol.* 1989;106(3):289–296. doi: 10.1016/0014-4886(89)90162-3.
53. Talos DM, Fishman RE, Park H, et al. Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. I. Rodent cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol.* 2006;497(1):42–60. doi: 10.1002/cne.20972.
54. McCarran WJ, Goldberg MP. White matter axon vulnerability to AMPA/kainate receptor-mediated ischemic injury is developmentally regulated. *J Neurosci.* 2007;27(15):4220–4229. doi: 10.1523/jneurosci.5542-06.2007.
55. Deng W, Rosenberg PA, Volpe JJ, Jensen FE. Calcium-permeable AMPA/kainate receptors mediate toxicity and preconditioning by oxygen-glucose deprivation in oligodendrocyte precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(11):6801–6806. doi: 10.1073/pnas.1136624100.
56. Johnston MV, Ferriero DM, Vannucci SJ, Hagberg H. Models of cerebral palsy: which ones are best? *J Child Neurol.* 2005;20(12):984–987. doi: 10.1177/08830738050200121001.
57. McDonald JW, Trescher WH, Johnston MV. Susceptibility of brain to AMPA induced excitotoxicity transiently peaks during early postnatal development. *Brain Res.* 1992;583(1–2):54–70. doi: 10.1016/s0006-8993(10)80009-5.
58. Dammann O, O'Shea TM. Cytokines and perinatal brain damage. *Clin Perinatol.* 2008;35(4):643–663. doi: 10.1016/j.clp.2008.07.011.
59. Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP, et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr Res.* 2004;56(6):960–966. doi: 10.1203/01.pdr.0000144819.45689.bb.
60. Bona E, Andersson AL, Blomgren K, et al. Chemokine and inflammatory cell response to hypoxia-ischemia in immature rats. *Pediatr Res.* 1999;45(4 Pt 1):500–509. doi: 10.1203/00006450-199904010-00008.
61. Hedtjarn M, Mallard C, Hagberg H. Inflammatory gene profiling in the developing mouse brain after hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(12):1333–1351. doi: 10.1097/01.wcb.0000141559.17620.36.
62. Wang X, Hagberg H, Nie C, et al. Dual role of intrauterine immune challenge on neonatal and adult brain vulnerability to hypoxia-ischemia. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007;66(6):552–561. doi: 10.1097/01.jnen.0000263870.91811.6f.
63. Lafemina MJ, Sheldon RA, Ferriero DM. Acute hypoxia-ischemia results in hydrogen peroxide accumulation in neonatal but not adult mouse brain. *Pediatr Res.* 2006;59(5):680–683. doi: 10.1203/01.pdr.0000214891.35363.6a.
64. Hagberg H, Andersson P, Lacarewicz J, et al. Extracellular adenosine, inosine, hypoxanthine, and xanthine in relation to tissue nucleotides and purines in rat striatum during transient ischemia. *J Neurochem.* 1987;49(1):227–231. doi: 10.1111/j.1471-4159.1987.tb03419.x.

65. Guglielmotto M, Aragno M, Autelli R, et al. The up-regulation of BACE1 mediated by hypoxia and ischemic injury: role of oxidative stress and HIF1 $\alpha$ . *J Neurochem*. 2009;108(4):1045–1056. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05858.x.
66. Vinas JL, Sola A, Hotter G. Mitochondrial NOS upregulation during renal I/R causes apoptosis in a peroxynitrite-dependent manner. *Kidney Int*. 2006;69(8):1403–1409. doi: 10.1038/sj.ki.5000361.
67. Ishida A, Ishiwa S, Trescher WH, et al. Delayed increase in neuronal nitric oxide synthase immunoreactivity in thalamus and other brain regions after hypoxic-ischemic injury in neonatal rats. *Exp Neurol*. 2001;168(2):323–333. doi: 10.1006/exnr.2000.7606.
68. Boya P, Gonzalez-Polo RA, Poncet D, et al. Mitochondrial membrane permeabilization is a critical step of lysosomal-initiated apoptosis induced by hydroxychloroquine. *Oncogene*. 2003;22(25):3927–3936. doi: 10.1038/sj.onc.1206622.
69. Ferriero DM, Holtzman DM, Black SM, Sheldon RA. Neonatal mice lacking neuronal nitric oxide synthase are less vulnerable to hypoxic-ischemic injury. *Neurobiol Dis*. 1996;3(1):64–71. doi: 10.1006/nbdi.1996.0006.
70. Muramatsu K, Sheldon RA, Black SM, et al. Nitric oxide synthase activity and inhibition after neonatal hypoxia ischemia in the mouse brain. *Brain Res Dev*. 2000;123(2):119–127. doi: 10.1016/s0165-3806(00)00088-2.
71. Kaminski A, Kasch C, Zhang L, et al. Endothelial nitric oxide synthase mediates protective effects of hypoxic preconditioning in lungs. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;155(3):280–285. doi: 10.1016/j.resp.2006.06.005.
72. Huang Z, Huang PL, Ma J, et al. Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16(5):981–987. doi: 10.1097/00004647-199609000-00023.
73. Van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, et al. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics*. 2013;131(1):88–98. doi: 10.1542/peds.2012-1297.
74. Lv H, Wang Q, Wu S, et al. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta*. 2015;450:282–297. doi: 10.1016/j.cca.2015.08.021.
75. clinicaltrials.gov [Internet]. Study Record Detail. Developmental Outcomes [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264808?term=Cord+Blood++HIE&rank=11>.
76. Nanavati T, Seemaladinne N, Regier M, et al. Can we predict functional outcome in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy by the combination of neuroimaging and electroencephalography? *Pediatr Neonatol*. 2015;56(5):307–316. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.12.005.
77. clinicaltrials.gov [Internet]. Study Record Detail. BiHIVE2 Study. The Investigation and Validation of Predictive Biomarkers in Hypoxic-ischaemic Encephalopathy. (BiHIVE2) [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02019147?term=Cord+Blood++HIE&rank=9>.
78. Wang B, Armstrong JS, Reyes M, et al. White matter apoptosis is increased by delayed hypothermia and rewarming in a neonatal piglet model of hypoxic ischemic encephalopathy. *Neuroscience*. 2016;316:296–310. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.12.046.
79. Wassink G, Gunn ER, Drury PP, et al. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Front Neurosci*. 2014;8:40. doi: 10.3389/fnins.2014.00040.
80. Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, et al. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med*. 2002;30(7):1499–1502. doi: 10.1097/00003246-200207000-00017.
81. Rossouw G, Irlam J, Horn AR. Therapeutic hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy using low-technology methods: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(12):1217–1228. doi: 10.1111/apa.1283.
82. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(5):238–246. doi: 10.1016/j.siny.2010.02.003.
83. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, et al. Steering Group and TOBY Cooling Register participants. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(4):F260–264. doi: 10.1136/adc.2008.146977.
84. Azzopardi D, Strohm B, Linsell L, et al. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK-analysis of national data. *PLoS One*. 2012;7(6):e38504. doi: 10.1371/journal.pone.0038504.
85. Osredkar D, Thoresen M, Maes E, et al. Hypothermia is not neuroprotective after infection-sensitized neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Resuscitation*. 2014;85(4):567–572. doi: 10.1016/j.resuscitation.2013.12.006.
86. Villa P, Bigini P, Mennini T, et al. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis. *J Exp Med*. 2003;198(6):971–975. doi: 10.1084/jem.20021067.
87. Wang L, Zhang Z, Wang Y, et al. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. *Stroke*. 2004;35(7):1732–1737. doi: 10.1161/01.str.0000132196.49028.a4.
88. Juul SE. Hypothermia plus erythropoietin for neonatal neuroprotection? *Pediatr Res*. 2013;73(1):10–11. doi: 10.1038/pr.2012.148.
89. Juul SE, Yachnis AT, Rojiani AM, Christensen RD. Immunohistochemical localization of erythropoietin and its receptor in the developing human brain. *Pediatr Dev Pathol*. 1999;2(2):148–158. doi: 10.1007/s100249900103.
90. Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. *Pediatrics*. 2012;130(4):683–691. doi: 10.1542/peds.2012-0498.
91. Kumral A, Uysal N, Tugyan K, et al. Erythropoietin improves long-term spatial memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Behav Brain Res*. 2004;153(1):77–86. doi: 10.1016/j.bbr.2003.11.002.
92. Gonzalez FF, Abel R, Almlil CR, et al. Erythropoietin sustains cognitive function and brain volume after neonatal stroke. *Dev Neurosci*. 2009;31(5):403–411. doi: 10.1159/000232558.
93. Zhu C, Kang W, Xu F, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2009;124(2):e218–226. doi: 10.1542/peds.2008-3553.
94. Rogers EE, Bonifacio SL, Glass HC, et al. Erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2014;51(5):657–662. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.08.010.
95. Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, et al. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1135–1142. doi: 10.1542/peds.2009-2268.
96. clinicaltrials.gov [Internet]. Study Record Detail. Neonatal Erythropoietin And Therapeutic Hypothermia Outcomes in Newborn Brain Injury (NEATO) (NEATO) [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01913340>.
97. clinicaltrials.gov [Internet]. Study Record Detail. Efficacy of Erythropoietin to Improve Survival and Neurological Outcome in Hypoxic Ischemic Encephalopathy (Neurepo) [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01732146>.
98. Leuchter RH, Gui L, Poncet A, et al. Association between early administration of high-dose erythropoietin in preterm infants and brain MRI abnormality at term-equivalent age. *JAMA*. 2014;312(8):817–824. doi: 10.1001/jama.2014.9645.
99. Ohls RK, Kamath-Rayne BD, Christensen RD, et al. Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics*. 2014;133(6):1023–1030. doi: 10.1542/peds.2013-4307.
100. Dworschak M. Pharmacologic neuroprotection-is xenon the light at the end of the tunnel? *Crit Care Med*. 2008;36(8):2477–2479. doi: 10.1097/ccm.0b013e31818113d2.
101. Istaphanous GK, Loepeke AW. General anesthetics and the developing brain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(3):368–373. doi: 10.1097/aco.0b013e3283294c9e.
102. David HN, Haelewyn B, Rouillon C, et al. Neuroprotective effects of xenon: a therapeutic window of opportunity in rats subjected to transient cerebral ischemia. *FASEB J*. 2008;22(4):1275–1286. doi: 10.1096/fj.07-9420com.
103. Ma D, Hossain M, Chow A, et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol*. 2005;58(2):182–193. doi: 10.1002/ana.20547.
104. Thoresen M, Hobbs CE, Wood T, et al. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia. *Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(4):707–714. doi: 10.1038/jcbfm.2008.163.

105. Dingley J, Tooley J, Liu X, et al. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics*. 2014;133(5):809–818. doi: 10.1542/peds.2013-0787.
106. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;(15)2:145–153. doi: 10.1016/s1474-4422(15)00347-6.
107. Alonso-Alconada D, Alvarez A, Arteaga O, et al. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):9379–9395. doi: 10.3390/ijms14059379.
108. Carloni S, Perrone S, Buonocore G, et al. Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *J Pineal Res*. 2008;44(2):157–164. doi: 10.1111/j.1600-079x.2007.00503.x.
109. Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B, et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain*. 2013;136(1):90–105. doi: 10.1093/brain/aws285.
110. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015;35(3):186–191. doi: 10.1038/jp.2014.186.
111. Merchant NM, Azzopardi DV, Hawwa AF, McElnay JC, Middleton B, et al. Pharmacokinetics of melatonin in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):725–33.
112. Zalewska T, Jaworska J, Ziemka-Nalecz M. Current and experimental pharmacological approaches in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr Pharm Des*. 2015;21(11):1433–1439. doi: 10.2174/1381612820999141029162457.
113. Shea KL, Palanisamy A. What can you do to protect the newborn brain? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(3):261–266. doi: 10.1097/aco.0000000000000184.
114. Liao Y, Cotten M, Tan S, et al. Rescuing the neonatal brain from hypoxic injury with autologous cord blood. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(7):890–900. doi: 10.1038/bmt.2012.169.
115. Sun J, Allison J, McLaughlin C, et al. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders. *Transfusion*. 2010;50(9):1980–1987. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02720.x.
116. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2069–2081. doi: 10.1056/nejmoa042604.
117. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2014;164(5):973–979.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.036.
118. clinicaltrials.gov [Internet]. Study Record Detail. Cord Blood for Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00593242?term=NCT00593242&rank=1>.
119. clinicaltrials.gov [Internet]. Study Record Detail. Autologous Cord Blood Cell Therapy for Neonatal Encephalopathy [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256618?term=Cord+Blood++HIE&rank=7>.
120. clinicaltrials.gov [Internet]. Study Record Detail. Autologous Cord Blood and Human Placental Derived Stem Cells in Neonates With Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (HPDSC+HIE) [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434965?term=Cord+Blood++HIE&rank=2>.
121. clinicaltrials.gov [Internet]. Study Record Detail. Cytokines Associated With Cord Blood Cell Therapy for Neonatal Encephalopathy [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02455830?term=Cord+Blood++HIE&rank=8>.
122. Doycheva D, Shih G, Chen H, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in combination with stem cell factor confers greater neuroprotection after hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rats than a solitary treatment. *Transl Stroke Res*. 2013;4(2):171–178. doi: 10.1007/s12975-012-0225-2.
123. Katsuragi S, Ikeda T, Date I, et al. Implantation of encapsulated glial cell line-derived neurotrophic factor-secreting cells prevents long-lasting learning impairment following neonatal hypoxic-ischemic brain insult in rats. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1028–1037. doi: 10.1016/j.ajog.2004.09.099.
124. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 1:S3–9. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb02163.x.
125. Ozyener F, Cetinkaya M, Alkan T, et al. Neuroprotective effects of melatonin administered alone or in combination with topiramate in neonatal hypoxic-ischemic rat model. *Restor Neurol Neurosci*. 2012;30(5):435–444.
126. Noh MR, Kim SK, Sun W, et al. Neuroprotective effect of topiramate on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Exp Neurol*. 2006;201(2):470–478. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.04.038.
127. Sfaello I, Baud O, Arzimanoglou A, Gressens P. Topiramate prevents excitotoxic damage in the newborn rodent brain. *Neurobiol Dis*. 2005;20(3):837–848. doi: 10.1016/j.nbd.2005.05.019.
128. Filippi L, Fiorini P, Daniotti M, et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI). *BMC Pediatr*. 2012;12:144. doi: 10.1186/1471-2431-12-144.
129. clinicaltrials.gov [Internet]. Study Record Detail. Topiramate in Neonates Receiving Whole Body Cooling for Hypoxic Ischemic Encephalopathy [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01765218?term=NCT01765218&rank=1>.
130. Zeevalk GD, Nicklas WJ. Evidence that the loss of the voltage-dependent Mg<sup>2+</sup> block at the N-methyl-D-aspartate receptor underlies receptor activation during inhibition of neuronal metabolism. *J Neurochem*. 1992;59(4):1211–1220. doi: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb08430.x.
131. Sugimoto J, Romani AM, Valentin-Torres AM, et al. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. *J Immunol*. 2012;188(12):6338–6346. doi: 10.4049/jimmunol.1101765.
132. Hoffman DJ, Marro PJ, McGowan JE, et al. Protective effect of MgSO<sub>4</sub> infusion on nmda receptor binding characteristics during cerebral cortical hypoxia in the newborn piglet. *Brain Res*. 1994;644(1):144–149. doi: 10.1016/0006-8993(94)90357-3.
133. Shokry M, Elsedfy GO, Bassiouny MM, et al. Effects of antenatal magnesium sulfate therapy on cerebral and systemic hemodynamics in preterm newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(6):801–806. doi: 10.3109/00016341003739542.
134. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):595–609. doi: 10.1016/j.ajog.2009.04.005.
135. Zhu H, Meloni BP, Bojarski C, et al. Post-ischemic modest hypothermia (35 degrees C) combined with intravenous magnesium is more effective at reducing CA1 neuronal death than either treatment used alone following global cerebral ischemia in rats. *Exp Neurol*. 2005;193(2):361–368. doi: 10.1016/j.expneurol.2005.01.022.
136. Tataranno ML, Perrone S, Longini M, Buonocore G. New antioxidant drugs for neonatal brain injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:108251. doi: 10.1155/2015/108251.
137. Ovbiagele B, Kidwell CS, Starkman S, Saver JL. Potential role of neuroprotective agents in the treatment of patients with acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5(5):367–375. doi: 10.1007/s11940-003-0027-7.
138. Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):354–364. doi: 10.1097/aog.0b013e3181ae98c2.
139. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(5):516–529. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34886-1.
140. Ramsey PS, Rouse DJ. Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Semin Perinatol*. 2001;25(4):236–247. doi: 10.1053/sper.2001.27546.
141. Galinsky R, Bennet L, Groenendaal F, et al. Magnesium is not consistently neuroprotective for perinatal hypoxia-ischemia in term-equivalent models in preclinical studies: a systematic review. *Dev Neurosci*. 2014;36(2):73–82. doi: 10.1159/000362206.
142. clinicaltrials.gov [Internet]. Study Record Detail. Efficacy Study of Hypothermia Plus Magnesium Sulphate (MgSO<sub>4</sub>) in the Management of Term and Near Term Babies With Hypoxic Ischemic Encephalopathy (MagCool) [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646619?term=NCT01646619&rank=1>.

143. Levene M, Blennow M, Whitelaw A, et al. Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;73(3):F174–177. doi: 10.1136/fn.73.3.F174.
144. Robertson NJ, Tan S, Groenendaal F, et al. Which neuroprotective agents are ready for bench to bedside translation in the newborn infant? *J Pediatr.* 2012;160(4):544–552.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.052.
145. Peeters-Scholte C, Braun K, Koster J, et al. Effects of allopurinol and deferoxamine on reperfusion injury of the brain in newborn piglets after neonatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res.* 2003;54(4):516–522. doi: 10.1203/01.pdr.0000081297.53793.c6.
146. Marro PJ, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Effect of allopurinol on brain adenosine levels during hypoxia in newborn piglets. *Brain Res.* 2006;1073–1074:444–450. doi: 10.1016/j.brainres.2005.11.061.
147. Palmer C, Towfighi J, Roberts RL, Heitjan DF. Allopurinol administered after inducing hypoxia-ischemia reduces brain injury in 7-day-old rats. *Pediatr Res.* 1993;33(4):405–411. doi: 10.1203/00006450-199333040-00018.
148. Peeters C, Hoelen D, Groenendaal F, et al. Deferoxamine, allopurinol and oxypurinol are not neuroprotective after oxygen/glucose deprivation in an organotypic hippocampal model, lacking functional endothelial cells. *Brain Res.* 2003;963(1–2):72–80. doi: 10.1016/s0006-8993(02)03843-x.
149. Benders MJ, Bos AF, Rademaker CM, et al. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(3):F163–165. doi: 10.1136/adc.2005.086652.
150. Kaandorp JJ, van Bel F, Veen S, et al. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: follow-up of two randomised controlled trials. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(3):F162–166. doi: 10.1136/archdischild-2011-300356.
151. Juul SE, Ferriero DM. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *Clin Perinatol.* 2014 Mar;41(1):119–131. doi: 10.1016/j.clp.2013.09.004.
152. Kaandorp JJ, Benders MJ, Schuit E, et al. Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: a novel neuroprotective intervention? A multicentre randomised placebo controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F216–223. doi: 10.1136/archdischild-2014-306769.
153. Torrance HL, Benders MJ, Derks JB, et al. Maternal allopurinol during fetal hypoxia lowers cord blood levels of the brain injury marker S100B. *Pediatrics.* 2009;124(1):350–357. doi: 10.1542/peds.2008-2228.
154. Gunes T, Ozturk MA, Koklu E, et al. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. *Pediatr Neurol.* 2007;36(1):17–24. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.08.005.
155. Lee TF, Tymafichuk CN, Bigam DL, Cheung PY. Effects of postresuscitation N-acetylcysteine on cerebral free radical production and perfusion during reoxygenation of hypoxic newborn piglets. *Pediatr Res.* 2008;64(3):256–261. doi: 10.1203/pdr.0b013e31817cfcc0.
156. Aremu DA, Madejczyk MS, Ballatori N. N-acetylcysteine as a potential antidote and biomonitoring agent of methylmercury exposure. *Environ Health Perspect.* 2008;116(1):26–31. doi: 10.1289/ehp.10383.
157. Wang X, Svedin P, Nie C, et al. N-acetylcysteine reduces lipopolysaccharide-sensitized hypoxic-ischemic brain injury. *Ann Neurol.* 2007;61(3):263–271. doi: 10.1002/ana.21066.
158. Jenkins DD, Wiest DB, Mulvihill DM, et al. Fetal and neonatal effects of n-acetylcysteine when used for neuroprotection in maternal chorioamnionitis. *J Pediatr.* 2016;168:67–76.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.09.076.
159. Marzocchi B, Perrone S, Paffetti P, et al. Nonprotein-bound iron and plasma protein oxidative stress at birth. *Pediatr Res.* 2005;58(6):1295–1299. doi: 10.1203/01.pdr.0000183658.17854.28.
160. Wayenberg JL, Ransy V, Vermeylen D, et al. Nitrated plasma albumin as a marker of nitrate stress and neonatal encephalopathy in perinatal asphyxia. *Free Radic Biol Med.* 2009;47(7):975–982. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.003.
161. Liu Y, Belayev L, Zhao W, et al. Neuroprotective effect of treatment with human albumin in permanent focal cerebral ischemia: histopathology and cortical perfusion studies. *Eur J Pharmacol.* 2001;428(2):193–201. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01255-9.
162. Ginsberg MD, Hill MD, Palesch YY, et al. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke I: Physiological responses and safety results. *Stroke.* 2006;37(8):2100–2106. doi: 10.1161/01.str.0000231388.72646.05.
163. van Velthoven CT, Heijnen CJ, van Bel F, Kavelaars A. Osteopontin enhances endogenous repair after neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Stroke.* 2011;42(8):2294–2301. doi: 10.1161/strokeaha.110.608315.
164. Chen W, Ma Q, Suzuki H, et al. Osteopontin reduced hypoxia-ischemia neonatal brain injury by suppression of apoptosis in a rat pup model. *Stroke.* 2011;42(3):764–769. doi: 10.1161/strokeaha.110.599118.
165. Albertsson AM, Zhang X, Leavenworth J, et al. The effect of osteopontin and osteopontin-derived peptides on preterm brain injury. *J Neuroinflammation.* 2014;11:197. doi: 10.1186/s12974-014-0197-0.
166. Bonestroo HJ, Nijboer CH, van Velthoven CT, et al. The neonatal brain is not protected by osteopontin peptide treatment after hypoxia-ischemia. *Dev Neurosci.* 2015;37(2):142–152. doi: 10.1159/000369093.
167. Fathali N, Khatibi NH, Ostrowski RP, Zhang JH. *The evolving landscape of neuroinflammation after neonatal hypoxia-ischemia.* In: Zhang J, Colohan A, editors. *Intracerebral hemorrhage research. Acta Neurochirurgica Supplementum.* V. 111. Vienna: Springer Vienna; 2011. p. 93–100. doi: 10.1007/978-3-7091-0693-8\_15.
168. Veldhuis WB, Floris S, van der Meide PH, et al. Interferon-beta prevents cytokine-induced neutrophil infiltration and attenuates blood-brain barrier disruption. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23(9):1060–1069. doi: 10.1097/01.wcb.0000080701.47016.24.
169. Inacio AR, Liu Y, Clausen BH, et al. Endogenous IFN- $\beta$  signaling exerts anti-inflammatory actions in experimentally induced focal cerebral ischemia. *J Neuroinflammation.* 2015;12:211. doi: 10.1186/s12974-015-0427-0.
170. Maier CM, Yu F, Nishi T, et al. Interferon-beta fails to protect in a model of transient focal stroke. *Stroke.* 2006;37(4):1116–1119. doi: 10.1161/01.str.0000208214.46093.d5.
171. Bogoyevitch MA, Boehm I, Oakley A, et al. Targeting the JNK MAPK cascade for inhibition: basic science and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1697(1–2):89–101. doi: 10.1016/j.bbapap.2003.11.016.
172. Dhanasekaran DN, Reddy EP. JNK signaling in apoptosis. *Oncogene.* 2008;27(48):6245–6251. doi: 10.1038/onc.2008.301.
173. Nijboer CH, Heijnen CJ, Groenendaal F, et al. Alternate pathways preserve tumor necrosis factor-alpha production after nuclear factor-kappa B inhibition in neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Stroke.* 2009;40(10):3362–3368. doi: 10.1161/strokeaha.109.560250.
174. Nijboer CH, Bonestroo HJ, Zijlstra J, et al. Mitochondrial JNK phosphorylation as a novel therapeutic target to inhibit neuroinflammation and apoptosis after neonatal ischemic brain damage. *Neurobiol Dis.* 2013;54:432–444. doi: 10.1016/j.nbd.2013.01.017.
175. Noor JI, Ikeda T, Mishima K, et al. Short-term administration of a new free radical scavenger, Edaravone, is more effective than its long-term administration for the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Stroke.* 2005;36(11):2468–2474. doi: 10.1161/01.str.0000185653.49740.c6.
176. Takizawa Y, Miyazawa T, Nonoyama S, et al. Edaravone inhibits DNA peroxidation and neuronal cell death in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy model rat. *Pediatr Res.* 2009;65(6):636–641. doi: 10.1203/pdr.0b013e318181a16a9f.
177. Noor JI, Ueda Y, Ikeda T, Ikenoue T. Edaravone inhibits lipid peroxidation in neonatal hypoxic-ischemic rats: an in vivo microdialysis study. *Neurosci Lett.* 2007;414(1):5–9. doi: 10.1016/j.neulet.2006.10.024.
178. Ni X, Yang ZJ, Carter EL, et al. Striatal neuroprotection from neonatal hypoxia-ischemia in piglets by antioxidant treatment with EUK-134 or Edaravone. *Dev Neurosci.* 2011;33(3–4):299–311. doi: 10.1159/000327243.

С.Г. Макарова<sup>1, 2</sup>, Т.Р. Чумбадзе<sup>1</sup>, С.Д. Поляков<sup>1</sup>, Д.С. Ясаков<sup>1</sup>, Т.Э. Боровик<sup>1, 2</sup>, М.И. Петровская<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

# Персонализированный подход к питанию детей-спортсменов: практические рекомендации

## Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом профилактической педиатрии НЦЗД, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-01-51, e-mail: sm27@yandex.ru

Статья поступила: 31.08.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Адекватное питание является важнейшим фактором здоровья ребенка, влияющим не только на его самочувствие, но и на показатели физической активности. Дети-спортсмены для компенсации затрат энергии, активации анаболических процессов, восстановления работоспособности нуждаются в оптимальном рационе с достаточным содержанием белков, жиров, углеводов, минеральных веществ и витаминов для покрытия потребностей в развитии и росте, а также с целью восстановления после физической и нервно-психической нагрузки. Определенные требования предъявляются также к питанию и питьевому режиму, особенно в периоды интенсивных тренировок и на этапах соревнований. Рекомендации по составу рационов для детей-спортсменов разработаны и отражены в ряде руководств, однако, как показывают исследования, фактическое питание почти половины учащихся специализированных детско-юношеских школ олимпийского резерва не соответствует рекомендуемым нормам. В статье представлен обзор современных подходов к организации питания юных спортсменов и даны рекомендации по персонализированной коррекции рациона и нутритивной поддержке в зависимости от спортивной специализации, характера физической нагрузки, этапа тренировочного процесса, индивидуальных особенностей ребенка.

**Ключевые слова:** нутритивная поддержка, дети-спортсмены, базовый рацион, режим питания.

(Для цитирования: Макарова С. Г., Чумбадзе Т. Р., Поляков С. Д., Ясаков Д. С., Боровик Т. Э., Петровская М. И. Персонализированный подход к питанию детей-спортсменов: практические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (5): 468–477. doi: 10.15690/pf.v13i5.1642)

## ВВЕДЕНИЕ

Взятый в стране курс на улучшение физической подготовки подрастающего поколения делает занятия спортом более массовыми. Однако, достижение высоких спортивных результатов юными спортсменами невозможно без высокой тренировочной и соревновательной нагрузки. При этом особое внимание уделяется грамотному использованию арсенала разрешенных средств, быстро

восстанавливающих работоспособность [1–3]. Известно, что важнейшим фактором здоровья ребенка, влияющим как на его самочувствие, так и на показатели физической активности, является адекватное питание [4, 5].

Характерные для спорта интенсивные и неравномерные энергозатраты (до 34–38% общего расхода энергии за сутки), сопряженные с нервно-психическими нагрузками, существенно увеличивают у юных спорт-

Svetlana G. Makarova<sup>1, 2</sup>, Tamara R. Chumbadze<sup>1</sup>, Sergey D. Polyakov<sup>1</sup>, Dmitry S. Yasakov<sup>1</sup>, Tatiana E. Borovik<sup>1, 2</sup>, Maria I. Petrovskaya<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Personalized Approach to Nutrition of Children Athletes: Practical Recommendations

Adequate nutrition is the most important factor of children's health, affecting not only his/her state of health, but also physical activity indicators. Children athletes, for compensating the energy cost, anabolic processes activation, and operability recovery, need an optimum diet with adequate protein, fats, carbohydrates, minerals and vitamins to cover the development and growth needs, as well as to recover from the physical and neuro-psychological stress. There are also certain requirements to food and drinking regime, especially during periods of intense training and competitions. Recommendations for the composition of diets for children athletes are developed and presented in a number of guidelines; however, studies show that the actual nutrition of almost half of the specialized children and youth Olympic reserve schools' students does not meet the recommended standards. The article presents an overview of modern approaches to young athletes' nutrition organization, and gives recommendations for personified diet correction and nutritive support depending on sports specialization, nature of physical activity, stage of training process, and individual features of a child.

**Key words:** nutritive support, children athletes, basic ration, diet.

(For citation: Makarova Svetlana G., Chumbadze Tamara R., Polyakov Sergey D., Yasakov Dmitry S., Borovik Tatiana E., Petrovskaya Maria I. Personalized Approach to Nutrition of Children Athletes: Practical Recommendations. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (5): 468–477. doi: 10.15690/pf.v13i5.1642)

сменов потребность в энергии. Для компенсации затрат энергии, активации анаболических процессов, восстановления работоспособности юниора требуется снабжение его организма адекватным количеством пищевых веществ — белков, жиров, углеводов (макронутриентов), минералов, витаминов (микронутриентов) и других необходимых биологически активных факторов пищи. Кроме того, следует обеспечить затраты на пластические потребности, психоэмоциональное напряжение и стресс.

Высокие потребности в питательных веществах у спортсменов, чьи виды спорта связаны с интенсивной и продолжительной физической нагрузкой, приводят к хроническому перенапряжению системы пищеварения, что становится причиной учащения случаев развития патологии ЖКТ. При физических нагрузках снижается приток крови к органам брюшной полости, а стресс в период соревнований сопровождается нарушениями микробиоценоза кишечника: таким образом, возникают своеобразные «ножницы» между повышенными потребностями организма в потреблении питательных веществ и ограниченными возможностями в их усвоении, в связи с чем требуется корректировка состава блюд и режима питания спортсменов.

Рекомендации по составу рационов для детей-спортсменов разработаны и отражены в ряде руководств [6–8], в т. ч. в Приказе Госкомспорта РФ от 25 февраля 2004 г. № 155 «О нормах обеспечения минимальным суточным рационом питания учащихся училищ олимпийского резерва». Однако, проведенная нами с помощью анкетирования и компьютерной программы оценка фактического питания детей (в возрасте от 7 до 17 лет) — учащихся специализированных детско-юношеских школ олимпийского резерва — показала, что реальное потребление макро- и микронутриентов значительно отличается от рекомендуемых норм [9, 10]. При расчете рациона в соответствии с физической нагрузкой у большинства отмечались выраженные отклонения в потреблении основных нутриентов и микронутриентов [10]. Так, почти у половины спортсменов отмечался дефицит энергетической ценности рациона более 20%. Наиболее часто выявлялось недостаточное потребление белков, поли-

ненасыщенных жирных кислот, кальция, избыточное — насыщенных жирных кислот. При этом оказалось, что особенно неудовлетворительно питаются спортсмены-подростки, т. е. как раз та возрастная категория, которая, с одной стороны, находится в сложном для организма пубертатном периоде развития, и на которую, с другой стороны, ложится наиболее значительная по объему тренировочная и соревновательная нагрузка. Анализ причин неадекватного питания показал, что основными факторами являются интенсивный режим тренировок, затрудняющий соблюдение необходимого режима приема пищи (практически в 100% случаев), избирательный аппетит или пищевые предпочтения (у 67%), пищевая аллергия или пищевая непереносимость (у 22%).

### ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ РАЦИОНА ЮНОГО СПОРТСМЕНА

На сегодня признано, что основой нутрициологического подхода является формирование адекватного индивидуального рациона из обычных полноценных продуктов здорового питания с учетом индивидуальных физиологических особенностей ребенка и его вкусовых предпочтений. Однако, при высоких физических нагрузках обеспечить организм ребенка всеми необходимыми макро- и микронутриентами можно только благодаря их приему в скомпанованном виде. Эта проблема особенно остра в условиях интенсивных физических нагрузок у спортсменов высокой квалификации, когда потребность в белке, витаминах и минеральных веществах существенно возрастает, а возможность получить полноценное питание уменьшается за счет интенсивного режима тренировок. Именно поэтому с целью оптимизации рациона могут быть использованы продукты «функционального питания», обогащенные про- и пребиотиками, витаминами, минеральными веществами,  $\omega$ -3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), а также продукты спортивного питания, содержащие необходимые нутриенты в достаточно компактном виде; при необходимости проводится дополнительная коррекция поступления нутриентов с включением нутрицевтиков и витаминно-минеральных комплексов (рис.).

Рис. Основные принципы формирования индивидуального рациона юного спортсмена [4]



Примечание. \* — возможно использование специальных продуктов спортивного питания. ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

## ПОТРЕБНОСТИ В ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВАХ И ЭНЕРГИИ У ДЕТЕЙ-СПОРТСМЕНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ СПЕЦИАЛИЗАЦИИ

### Группы видов спорта

В зависимости от вида спорта, выбранного ребенком, и объема выполняемой им работы различаются и потребности в энергии и пищевых веществах. В настоящее время изучены суточные энерготраты и разработаны рационы для спортсменов разных видов спорта на определенных этапах тренировочного процесса [6, 8, 11].

В зависимости от особенностей физической нагрузки и с учетом энергозатрат организма условно выделяют следующие группы видов спорта:

- **циклические** (велоспорт, шорт-трек, академическая гребля, гребля на байдарках и каноэ, плавание, конькобежный спорт, лыжные гонки, бег на средние и длинные дистанции) — характеризуются многократным повторением одних и тех же движений при высоком напряжении и значительной интенсивности выполняемой работы, что требует расхода большого количества энергии;
- **скоростно-силовые** (ряд дисциплин легкой атлетики — все спринтерские дистанции, метание; синхронное плавание, прыжки в воду; тяжелая атлетика, парусный спорт) — характеризуются выполнением взрывной, короткой по времени и очень интенсивной физической работы;
- **игровые** (относятся практически все спортивные игры) — характеризуются постоянным чередованием интенсивной мышечной деятельности и отдыха, выполнением сложнокоординационных движений на фоне высокого уровня игрового мышления и психологической нагрузки;
- **сложнокоординационные** (батут, художественная и спортивная гимнастика, акробатика, гребной слалом, бобслей, санный спорт, скелетон, горные лыжи, прыжки с трамплина, сноуборд, фигурное катание, фристайл, акробатический рок-н-рол, танцевальный спорт, скалолазание и др.) — на фоне вариаций в физических нагрузках их общей характеристикой является необходимость максимальной концентрации внимания, нервно-психической устойчивости, что предъявляет особые требования к нервно-мышечному аппарату, деятельности зрительного, слухового и других анализаторов; в некоторых видах необходим контроль массы тела спортсмена;
- **спортивные единоборства** (все виды борьбы, бокс, восточные единоборства, фехтование) — характеризуются непостоянным уровнем физических нагрузок (в равной степени динамические и статические усилия высокой интенсивности, сочетание силовых и скоростно-силовых качеств с силовой выносливостью); особенностями подготовки спортсменов (необходимость удерживать массу тела на заданном уровне — наличие весовых категорий, сохраняя при этом спортивную работоспособность);
- **многоборья и комбинированные виды спорта** (конный спорт, современное пятиборье, триатлон, биатлон, лыжное двоеборье, спортивное ориентирование) — виды, требующие комплекса навыков и психологической устойчивости;
- **сложнотехнические** (бобслей, парашютный и парусный спорт, автогонки) — характеризуются высоким уровнем физических нагрузок, при которых нервно-психическое напряжение находится на пределе возможностей;
- **виды спорта с абстрактно-композиционным мышлением** (шашки, шахматы), требующие особого подхода как при восстановлении интеллектуального уровня и психологической устойчивости, так и для поддержания физической формы.

Разработанные нормы потребления основных питательных веществ и энергии для детей и подростков разных спортивных специализаций и разного возраста [12] носят, скорее, ориентировочный характер и предназначены для расчета рационов питания в спортивных школах и интернатах для того, чтобы с избытком покрыть потребности всех спортсменов. Для расчета индивидуальных рационов необходимо ориентироваться на потребность в пересчете на килограмм массы тела. Так, если руководствоваться указанными выше источниками, то потребление белков для девушки 14–18 лет составляет 134 г, что при весе 50 кг будет соответствовать 2,7 г/кг массы тела. Это количество абсолютно не соответствует современным рекомендациям, хотя 15–20 лет назад такое количество белка в рационе считалось целесообразным.

### Особенности энергообеспечения физической работы

При организации питания следует учитывать и особенности энергообеспечения физической работы:

- **аэробная энергопродукция** — способность выполнять мышечную работу в условиях кислородной задолженности — характерна для видов спорта, требующих выносливости;
- **анаэробная энергопродукция** реализуется преимущественно в видах спорта, требующих «молниеносного выброса» энергии (тяжелая атлетика и др.);
- **смешанная анаэробно-аэробная энергопродукция** характерна для таких видов спорта с чередующимися нагрузками разного характера, как спортивные единоборства, игровые виды спорта.

Для повышения спортивных результатов на разных этапах тренировочного процесса могут быть использованы различные виды физической нагрузки, что также учитывается при составлении рациона.

Таким образом, соотношение основных нутриентов в общей энергетической ценности пищи у спортсменов разных специализаций имеет некоторые отличия (табл. 1).

### РЕЖИМ ПИТАНИЯ

Режим питания спортсменов должен обеспечить оптимальные условия для усвоения значительного количества нутриентов, необходимых для удовлетворения повышенных потребностей, и при этом создать комфортные условия для тренировок. При организации режима питания для спортсменов следует придерживаться следующих принципов:

- оптимальным является 4–5-разовое (при необходимости 6-разовое) питание с интервалами между приемами пищи 2,5–3,5 ч; допускаются перекусы;
- непосредственно перед тренировкой прием пищи не должен быть обильным, поскольку при активном пищеварении ухудшается кровообращение и обеспечение кислородом работающих мышц;
- между основным приемом пищи и началом интенсивной мышечной работы должен быть перерыв не менее 1–1,5 ч; по окончании тренировки основной прием пищи должен быть не ранее чем через 40–60 мин;

**Таблица 1.** Рекомендуемое соотношение основных пищевых веществ в суточных рационах спортсменов различных специализаций

Группы видов спорта	Доля пищевых веществ в рационе по калорийности, %		
	Белок	Жир	Углеводы
Скоростно-силовые	17–18	30	52–53
Циклические	14–15	25	60–61
Сложнокоординационные	15	28	57
Спортивные единоборства	17–18	29	53–54
Игровые	15–17	27–28	55–58
Среднее	16	28	56

**Таблица 2.** Примерное распределение калорийности суточного рациона (в % к общей суточной калорийности) на отдельные приемы пищи в течение дня в зависимости от режима тренировок [6]

Одна тренировка в день		Две тренировки в день		Три тренировки в день	
Первый завтрак	10	Первый завтрак	10	Первый завтрак	10
<i>Утренняя тренировка</i>					
Второй завтрак	25	Второй завтрак	25	Второй завтрак	25
Обед	35	Обед	35	<i>Дневная тренировка</i>	
				Обед	35
Полдник	5	Полдник	5	Полдник	5
Ужин	25	<i>Вечерняя тренировка</i>		Ужин	25
		Ужин	25		

**Таблица 3.** Ориентировочные объемы жидкости при организации питьевого режима спортсменов

Время	Масса тела, кг	Объем жидкости, мл
В течение 1–2 ч перед тренировкой	< 40	85–170
	> 40	170–340
Во время тренировки	< 40	120 каждые 20 мин
	40–60	140–200 каждые 20 мин
	> 60	230 каждые 20 мин
После тренировки	-	500–600 на каждые 0,5 кг потери веса

- не допускается проведение тренировок натощак, так как они приводят к истощению углеводных ресурсов и снижению работоспособности (табл. 2).

#### Питание перед спортивной нагрузкой

Рацион спортсмена перед тренировкой должен включать только легкоусвояемые продукты. Следует исключить трудноперевариваемые и длительно задерживающиеся в желудке животные жиры и жареное мясо (табл. 3), а также продукты с большим количеством клетчатки (фасоль, горох, бобы и др.), вызывающие вздутие кишечника.

#### Питание после спортивной нагрузки

С целью смещения кислотно-щелочного равновесия в организме спортсмена после интенсивных физических нагрузок в щелочную сторону следует частично ограничивать поступление продуктов с кислой валентностью и увеличивать — с щелочной. К продуктам, содержащим кислые валентности, относят мясо, рыбу, яйца, сыр, зерновые продукты, хлеб, орехи, маринованные и квашеные овощи; из фруктов — сливу и клюкву. Поступление щелочных валентностей увеличивают фрукты (абрикос, ананас, апельсин, виноград, вишня, ежевика, клубника, крыжов-

ник, лимон, малина, манго, мандарин, оливки, персик, смородина, яблоки), натуральные соки, овощи (капуста, лук, морковь, редис, салат, свекла, томаты, картофель, зелень), грибы, бобовые, водоросли, молоко и кисломолочные продукты [6].

#### ФОРМИРОВАНИЕ БАЗОВОГО РАЦИОНА

**Белки.** Особая роль в питании юных спортсменов отводится белкам — высокомолекулярному органическому веществу, состоящему из альфа-аминокислот — важному «строительному» материалу организма человека. Баланс между синтезом и распадом белка — есть метаболическая основа адаптации нагружаемых мышц. Недостаток белка в рационе приводит к задержке роста, снижает устойчивость организма к инфекционным заболеваниям, что сказывается на спортивных достижениях. Избыток белка также нежелателен, при том что его высокое потребление не повышает адаптационных резервов к физической нагрузке [13].

Согласно современным рекомендациям, потребление белка в количестве 1,2–1,6 (1,7) г/кг массы тела в день обеспечивает оптимальное количество аминокислот для роста, поддержания и восстановления всех тканей при условии адекватного потребления калорий.

Так, в частности, было показано, что у активно тренирующихся велосипедистов (при суточных энергозатратах более 5900 ккал) положительный баланс азота наблюдается при потреблении белка в объеме 1,4 г/кг массы тела, что лишь на 20–40% превышает потребность в белке у лиц, ведущих сидячий образ жизни [13–15].

Тем не менее, в отдельных случаях высокобелковые диеты применяются в тех видах спорта, которые требуют удержания или снижения массы тела. В таких случаях потребление белка до 2–2,3 г/кг в сут позволяет снизить массу тела, не потеряв при этом тощую и активную клеточную массу [16].

Соотношение белков животного и растительного происхождения должно составлять не менее 60 и 40% соответственно, что оптимально по аминокислотному составу для организма спортсмена. При определенных тренировочных режимах, направленных на развитие скоростно-силовых качеств, увеличение мышечной массы, доля животных белков в рационе может быть увеличена до 80% от общего потребления белка.

**Жиры.** Ранее считалось, что жиры следует ограничивать в рационе спортсмена для снижения ацидоза, вызванного работой мышц. Однако, в настоящее время показано, что адекватное содержание жиров необходимо, поскольку это высокоэнергетический субстрат, который помимо прочего обеспечивает усвоение других компонентов пищи — витаминов и некоторых аминокислот [15, 17]. Современные нормативы по питанию указывают на соотношение белков и жиров 1 к 0,8–0,9 как наиболее благоприятное в рационах юных спортсменов. Исключение составляют режимы питания детей, занимающихся зимними видами спорта, конным, а также техническими видами (мотоспорт), плаванием, где доля жиров может быть несколько увеличена.

Основными пищевыми источниками ПНЖК семейства  $\omega$ -3 являются рыба и морепродукты, из растительных масел — льняное, тыквенное, рапсовое: их оптимальная доля в рационе — 25–30% от общего количества потребляемых жиров.

**Углеводы.** У детей углеводный обмен отличается высокой интенсивностью. При повышении физической нагрузки организм ребенка, в отличие от взрослого, не способен к быстрой мобилизации внутренних углеводных ресурсов, в связи с чем рекомендуется до 65–70% углеводов употреблять в виде полисахаридов (крахмал), 25–30% — в виде простых и легкоусвояемых углеводов (сахар, фруктоза, глюкоза), а оставшиеся 5% — в виде пищевых волокон.

**Минеральные вещества.** Потребность в этих элементах, особенно в калии, магнии, кальции, фосфоре, железе, у юных спортсменов (особенно у 15–16-летних) достаточно высокая по сравнению со сверстниками. Так, для железа она на 70% выше, чем у лиц, не занимающихся спортом [18], что угрожает развитием железодефицитных состояний.

**Витамины.** Обеспечить организм человека витаминами можно путем включения в рацион овощей (300–400 г в день), фруктов, ягод, соков. Однако, специалисты-нутрициологи отмечают, что сбалансировать рацион даже здорового человека по микроэлементам и витаминам за счет использования только натуральных продуктов не представляется возможным. В связи с этим в настоящее время научно обоснованы такие направления в диетологии, как использование обогащенных продуктов и нутрицевтиков, а также целенаправленное использование витаминно-минеральных комплексов.

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

### Использование обогащенных продуктов

Концепция функционального питания, получившая развитие в последние три десятилетия, подразумевает не только осознание метаболического и фармакологического действия пищи. Функциональное питание — это новый взгляд на пищу как на средство профилактики и лечения некоторых заболеваний [18, 19], подразумевающий использование функциональных пищевых продуктов, к которым относятся полноценные продукты питания, а также продукты, обогащенные компонентами-нутрицевтиками. В более узком смысле термин «функциональное питание» получил распространение при обозначении продуктов, содержащих про- и пребиотики, способствующих нормализации микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, улучшению процессов пищеварения и тем самым поддержанию здоровья организма человека в целом [18, 19].

**Витамины и микроэлементы.** При спортивных нагрузках параллельно с увеличением потребности в белке возрастает и требующая компенсации потребность в витаминах и минеральных веществах. Исследования уровня витаминов в крови свидетельствуют о неадекватно низкой обеспеченности детей-спортсменов рядом витаминов [20–22].

Недостаток витаминов у большинства детей носит сочетанный характер. Так, в исследовании с участием юных пловцов в 31% случаев выявлен недостаток хотя бы одного компонента, как правило, витамина B<sub>2</sub> или  $\beta$ -каротина, у половины — их общий дефицит; до 15% детей испытывали недостаток трех биологически активных компонентов — витамина E,  $\beta$ -каротина и витаминов A или B<sub>2</sub> [21].

По данным зарубежных исследований, для юных пловцов характерны достаточное содержание в рационе витаминов A и C, дефицит витамина E, а также содержатся противоречивые сведения о потреблении витаминов группы B [23–25]. В то же время имеются данные об адекватном уровне в сыворотке крови витаминов C и E [21, 26], связанном с приемом спортивных напитков.

Между тем показано, что при дефиците витаминов у спортсменов на 7–12% снижаются максимальная работоспособность, потребление кислорода, выносливость, физическая сила, а также повышается уровень лактата в крови. При этом дополнительный прием витаминных препаратов лицами с субклиническими признаками недостаточности витаминов сопровождается повышением работоспособности [24]. Это означает, что для улучшения спортивных достижений, несомненно, необходимо достичь оптимальной обеспеченности организма витаминами, в т.ч. за счет регулярного потребления пищевых продуктов профилактического назначения, содержащих максимальный, близкий к реальным потребностям организма ребенка или взрослого человека набор витаминов.

Эффективность такого подхода продемонстрирована в плацебоконтролируемом исследовании по использованию витаминно-минерального напитка российского производства у детей-спортсменов. Употребление напитка, содержащего профилактические дозы витаминов, в течение 20 сут повышало обеспеченность организма детей  $\beta$ -каротином; также была отмечена тенденция к нормализации обеспеченности витамином E [21]. Обеспеченность витамином C, которая у некоторых детей до исследования была избыточной (из-за чрезмерного использования

аскорбиновой кислоты для витаминизации), на фоне приема сбалансированного витаминно-минерального напитка также подходила к нормальному уровню.

**Полиненасыщенные жирные кислоты.** Как уже отмечалось, для питания детей-спортсменов характерны те же дефициты, что выявляются и в общей популяции. Современный «западный тип питания» характеризуется неадекватным потреблением длинноцепочечных ПНЖК, при этом длинноцепочечные ПНЖК, некоторые из которых относятся к незаменимым факторам питания, в последнее время признаны важнейшим микронутриентом, обеспечивающим нормальное развитие и поддержание баланса между физиологическими и патологическими процессами в организме [27, 28].

С целью обеспечения организма юных спортсменов адекватным поступлением ПНЖК обоих семейств ( $\omega$ -3 и  $\omega$ -6) в пищевую рацион рекомендуется включать подсолнечное и кукурузное масло (источники  $\omega$ -6 жирных кислот); соевое, рапсовое или льняное масло с содержанием смеси  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 кислот; рыбу, особенно жирных сортов (камбалу, скумбрию, сельдь и др.), насыщенную  $\omega$ -3 жирными кислотами (докозагексаеновой и эйкозапентаеновой); а также продукты животного происхождения (свинину, баранину, говядину, курятину, куриные яйца и др.; табл. 4).

Согласно утвержденным в Российской Федерации нормам потребления пищевых веществ, суточная физиологическая потребность в ПНЖК у взрослых составляет 6–10% всей калорийности рациона, у детей — 5–10% [29]. По европейским стандартам, суточный объем эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислоты в сумме не может быть ниже 0,45–0,50 г/сут [30, 31]. Тем не менее, популяционные исследования, выполненные в России и за рубежом, свидетельствуют о недостаточном потреблении обогащенных ПНЖК продуктов [30].

**Пребиотики.** Представляют собой живые микроорганизмы, вызывающие улучшение состояния организма хозяина при использовании их в адекватных количествах. Микроорганизмы-пребиотики используются в составе специальных препаратов, а также для обогащения различных продуктов питания.

Широкое применение пребиотиков в спортивной практике оправдано с точки зрения их положительного влияния как на иммунную систему в целом, так и на пищеварение и функциональное состояние пищеварительного тракта в частности, что становится особенно заметным в соревновательные периоды — в условиях постоянного стресса, частых переездов со сменой климатических зон, широких контактов.

Позитивное влияние приема пребиотиков на организм спортсменов выражается их потенциальной способностью снижать заболеваемость и тяжесть течения респираторных инфекций [32, 33], сокращать длительность симптомов заболеваний желудочно-кишечного тракта [34–36], а также уменьшать вызванный физической нагрузкой выброс провоспалительных цитокинов и увеличивать уровень антиоксидантов в плазме через 4–11 нед приема пребиотиков соответственно [36, 37]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании M. Lamprecht и соавт. изучалось влияние пребиотиков на состояние кишечного барьера, перекисного окисления липидов и уровень провоспалительных цитокинов до и после тренировки [34]. Уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$  у всех спортсменов был значительно повышен. Через 14 нед он снизился в группе, прини-

**Таблица 4.** Содержание  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в продуктах животного происхождения (на 100 г)

Продукт	$\omega$ -3 ПНЖК, г
Скумбрия	2,5
Лосось	1,8
Сельдь	1,6
Тунец	1,6
Говядина	0,25
Баранина	0,5

мавшей пробиотическую добавку. Интерлейкин 6, который образуется при активном сокращении скелетных мышц, значительно повышался после тренировок в обеих группах, однако влияние на него добавки пребиотиков обнаружить не удалось. Авторы исследования отметили, что в результате была подтверждена следующая гипотеза: прием пребиотика может положительно влиять как на окислительно-восстановительные процессы, так и на маркеры воспаления и состояние барьерной функции кишечника у спортсменов.

**Пребиотики.** С целью положительного влияния на пищеварение используются также пищевые вещества, которые не подвергаются расщеплению в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, а ферментируются в толстой кишке, обеспечивая селективный рост полезной для организма микрофлоры, — пребиотики [19, 38]. Олигосахариды, лактулоза и инулин — наиболее изученные в плане влияния на биоценоз организма неперевариваемые углеводы. Положительное влияние пребиотиков на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, а также на состав кишечного биоценоза делает актуальным их применение в питании спортсменов как в виде нутрицевтиков, так и в составе обогащенных продуктов.

### СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ СПОРТИВНЫЕ ПРОДУКТЫ

Для создания оптимального рациона у спортсменов могут применяться специализированные — спортивные — продукты питания. Таким термином обозначают пищевые продукты, обладающие специфическим влиянием на адаптивные возможности человека к физическим и/или психоэмоциональным нагрузкам с целью достижения высших спортивных результатов.

Важное достоинство специализированных пищевых продуктов для спортсменов — это их заданный химический состав (в небольшом объеме содержится адекватное количество сбалансированных нутриентов в легкоусвояемой форме), повышенная пищевая и биологическая ценность и/или направленная эффективность. Их можно использовать как на дистанции или соревнованиях, так и между/после тренировок или стартов. Компонентами специализированных продуктов для спортсменов могут быть сухая молочная сыворотка и цельный молочный белок, цельный яичный белок, яичный альбумин, изолят соевого белка, водоросли (ламинария, хлорелла, спирулина и др.), продукты гидролиза пивных дрожжей, ПНЖК и лецитин, глюкоза, сахароза, мальтодекстрин, крахмал, разнообразные формы витаминов и минеральных веществ, а также нутриенты специального назначения.

По характеру воздействия на метаболизм нутриенты специального назначения в продуктах спортивного питания разделяются на следующие группы [39, 40]:

- метаболического действия (направлены на стимуляцию процессов анаэробного и аэробного обмена);
- анаболического действия (усиливающие процессы синтеза веществ в организме);
- используемые для поддержания биохимического гомеостаза организма;
- направленные на ускорение процессов восстановления после физических нагрузок;
- обладающие антиоксидантным и антигипоксическим эффектом.

Перечисленные нутриенты, по сути, относятся уже к фармакологии спортивной медицины, и в данном обзоре не рассматриваются. Они могут использоваться в составе как продуктов спортивного питания, так и биологически активных добавок к пище. В соответствии с требованиями СанПиН 2.3.2.2509-09 (доп. № 14 к СанПиН 2.3.2.1078-01) потребительская этикетка таких продуктов снабжается сведениями об их пищевой и энергетической ценности, а также формулировкой «Специализированный пищевой продукт для питания спортсменов».

К сожалению, большинство спортивных продуктов, а тем более биологических активных добавок к пище, не прошли сертификацию как продукты для детей, поэтому при отсутствии исследований по их безопасности и эффективности применение их в детском спорте крайне ограничено.

В ФГАУ «Научный центр здоровья детей» (Москва) проведено контролируемое исследование эффективности отечественного специализированного продукта для детей-спортсменов «НутриСпорт Standart», сертифицированного как продукт для детей в возрасте 10 лет и старше. В исследовании участвовали 35 практически здоровых детей в возрасте от 10 до 17 лет, занимающихся различными видами спорта в детско-юношеских спортивных школах и в училище олимпийского резерва. Всем детям были проведены оценка рационов и необходимая их коррекция. В течение 21 сут в основной группе дети получали исследуемый продукт, в группе сравнения — сбалансированные рационы без использования специализированных продуктов. Исследование было проведено в весенний период, в конце тренировочного сезона, одновременно в обеих группах. В зависимости от вида спорта, возраста и пола ребенка прием одной порции продукта (200 мл) покрывал от 6 до 10% потребности в белке и от 5 до 14% потребности в витаминах и основных микроэлементах. Прием 2 порций продукта (400 мл) компенсировал потребность в белке на 12–20%, потребность в витаминах и микроэлементах — на 10–28%.

Оценка динамики состава тела по данным биоимпедансометрии на фоне коррекции питания показала, что у 19 (54%) детей основной группы улучшились такие показатели, как активная клеточная масса (кг и %), при этом сохранялась жировая масса (снижение отмечено лишь у 17% детей). У детей группы сравнения значения активной клеточной и тощей массы нарастали в меньшей степени (в 25% случаев), но наблюдалась потеря жировой массы тела (у 58%), что говорит о негативном факторе — расходовании внутренних энергетических резервов организма в ходе физических нагрузок.

Результаты психологического тестирования детей основной группы во всех случаях выявили значительную положительную динамику всех показателей (самочув-

ствие, активность и настроение) в восстановительном периоде после тренировки. Данное исследование продемонстрировало эффективность использования специализированного продукта в качестве нутритивной поддержки мышц при активной физической работе у детей-спортсменов [41].

### АЛГОРИТМ НУТРИТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ТРЕНИРОВОЧНОГО ПРОЦЕССА

Нутритивная поддержка детей-спортсменов имеет свои особенности на разных этапах тренировочного процесса, в т. ч. зависит от выбранного вида спорта.

#### 1. Предсоревновательный период.

Задачами нутритивного обеспечения в этот период являются *адекватное обеспечение организма энергетическими и пластическими субстратами*, т. е. сбалансированным по углеводам, минералам и витаминам рационом (прием рационального объема овощей и фруктов, использование продуктов и напитков, обогащенных витаминно-минеральными комплексами); *повышение скоростно-силовых и силовых качеств мышц* (кратность приема пищи, богатой животными белками, увеличивается до 5–6 раз в день, но без изменения ее общего суточного объема); при необходимости — *коррекция массы тела, увеличение мышечной массы* (продукты, богатые белком). При этом напомним, что с учетом современных рекомендаций повышение уровня потребления белка выше 2 г/кг в сут считается неоправданным [42, 43].

#### 2. Соревновательный период.

Задачи периода заключаются в *создании резерва щелочных эквивалентов* (с помощью фруктов, овощей и фруктовых соков); *достижении суперкомпенсации гликогена в печени и мышцах* в видах спорта, основанных на выносливости (углеводная направленность рациона — до 70% и более). При истощении запасов гликогена диетологический прием «тайпер», направленный на его интенсивное восстановление, может плохо переноситься детьми [14], поэтому не рекомендован к применению у этой категории спортсменов.

**За несколько часов до соревнований** следует урегулировать нервно-эмоциональное напряжение (при помощи небольшого количества легкоусвояемых диетических продуктов); увеличить запасы углеводов в печени (не позже чем за 1,5–2 ч до соревнований использовать углеводно-минеральные напитки маленькими порциями; из углеводов предпочтительны фруктоза и мальтодекстрины).

**Во время соревнований** организму спортсмена требуются дополнительные источники энергии, регуляция водно-солевого равновесия, термогенеза и нервно-эмоционального напряжения (используются спортивные напитки, обогащенные витаминами и микроэлементами с содержанием углеводов не менее 4–10%; в перерывах между стартами — сбалансированные легкоусвояемые напитки и продукты, содержащие полный комплекс нутриентов). Основные приемы пищи в этот период планируются с учетом режима стартов и носят диетический характер (быстроусвояемые, не вызывающие напряжения системы пищеварения продукты).

#### 3. Восстановительный период.

На *начальном этапе* восстановительного периода (2–3 ч после физической нагрузки) требуется срочная корректировка водно-солевого и кислотно-щелочного баланса (прием 4–10% углеводно-витаминно-минеральных напитков и фруктов сразу после выполнения работы;

напитки, богатые углеводами, — спустя 30–60 мин для быстрого восстановления потерянных запасов углеводов). Этап **дальнейшего восстановления** (часы и дни после стартов) предусматривает прием как специализированных продуктов с повышенным содержанием белка, так и сбалансированных продуктов в дополнение к сбалансированному рациону для восстановления пластического обмена.

### **ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ПИТЬЕВОГО РЕЖИМА ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ**

Роль воды в рационе спортсменов огромна, поскольку вода является главным «участником» в накоплении гликогена в мышцах (гликоген на 3/4 состоит из воды); помимо того, вода участвует в регуляции температуры тела. Суточная потребность спортсмена в свободной жидкости колеблется от 1,5–2 до 5–6 л, что зависит от возраста ребенка, состояния его здоровья и физической активности, а также от температурного режима и климатических условий места проведения тренировки (соревнования).

Дефицит воды не только способствует снижению работоспособности спортсмена, но и может приводить к серьезным нарушениям со стороны мочевой системы, поэтому питьевой режим должен быть строго сбалансирован в рационе здорового питания. Во избежание риска развития дегидратации и снижения физической работоспособности спортсменам во время и после тренировки (соревнования) небольшими порциями каждые 10–15 мин предпочтительнее употреблять спортивные напитки, содержащие углеводы и электролиты (чем просто воду) [26, 44, 45], обеспечивающие возмещение потерь жидкости и электролитов с потом и доставку углеводов для работающих мышц. Учитывая, что чувство жажды не всегда появляется на ранних стадиях дегидратации организма, рекомендуется периодическое употребление жидкости — минеральной воды, фруктовых и овощных соков и напитков, морсов, чая, тонизирующих напитков, а также свежих фруктов [26, 44, 45].

Если тренировка длится меньше 1 ч, или в том случае, когда нагрузка не слишком интенсивная, достаточно пить только воду. При интенсивных физических нагрузках требуется особый питьевой режим с включением изотонических напитков, а в случаях очень высокой физической нагрузки — и гипертонических.

#### **Спортивные напитки**

*Изотонические* напитки поставляют углеводы и жидкость в необходимых количествах для восполнения их потерь при физических нагрузках. Существующие в настоящее время изотонические напитки содержат определенное количество солей (натрий, калий, магний), полимеры глюкозы (декстрины, мальтодекстрины). Как правило, концентрация углеводов в них составляет 4–8%.

*Напитки серии АСЕ* получили свое название по комплексу входящих в их состав витаминов — провитамина А (β-каротин), витаминов С и Е. Они могут содержать сок или смесь различных соков: апельсин-морковь-лимон; апельсин-вишня; яблочно-клюквенный и др.

*Гипертонические* напитки содержат высокое количество легкоусвояемых углеводов; их используют как компоненты подготовительной диеты, позволяющей спортсмену быстро восстановить израсходованные энергетические резервы без потребления больших количеств богатой углеводами пищи.

Напитки *на молочной основе* являются легкоусвояемыми сбалансированными продуктами питания и используются как компоненты диеты, обогащая белково-углеводный или белково-углеводно-жировой компонент рациона спортсмена.

#### **Режим регидратации в ходе тренировочного процесса**

Примерное количество жидкости зависит от типа и интенсивности тренировки, а также температуры окружающей среды. Рекомендуется:

- употребление 200–400 мл жидкости за 1–1,5 ч до занятий;
- разделение жидкости на несколько приемов и питье в течение тренировки маленькими глотками, понемногу, каждые 10–15 мин;
- употребление воды с температурой ниже комнатной, около 12°C;
- регидратация после нагрузки должна превышать потери жидкости с потом на 50%;
- после нагрузки пить до полного исчезновения чувства жажды: 100–125 мл — детям и 200–250 мл — подросткам.

Ориентировочные рекомендации по объему регидратации представлены в табл. 3.

#### **ОЦЕНКА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА**

Контроль эффективности диетологических мероприятий может осуществляться как по результатам антропометрических показателей, так и более углубленно — по данным биоимпедансного анализа и психофизиологическим показателям.

*Биоимпедансный анализ состава тела* — один из современных методов морфологической и функциональной диагностики в спортивной медицине. Отличительной особенностью данного метода исследования является возможность оперативного обследования спортсменов в динамике как во время отдельно проводимой тренировки, так и на этапах тренировочного цикла [46, 47].

В ФГАУ «Научный центр здоровья детей» в ходе четырехлетнего исследования (2008–2012 гг.) с участием 695 спортсменов в возрасте 8–18 лет, занимающихся плаванием, хоккеем, большим теннисом, футболом, художественной гимнастикой, единоборствами, были определены особенности показателей состава массы тела, характерные для юных спортсменов разных специализаций [47]. У большинства (68%) обследуемых спортсменов параметры тощей массы соответствовали нормальным значениям ( $39,3 \pm 0,8\%$ ); как правило, такие данные принято связывать с нормостеническим телосложением. Однако, в 31% наблюдений эти параметры были ниже половозрастных норм, в 1% — превышали их. Следует отметить, что увеличение безжировой массы тела необходимо для улучшения физической формы и здоровья в целом. Наиболее высокие значения тощей массы (ближе к верхней границе половозрастной нормы) выявлены и у девушек, и у юношей, занимающихся плаванием. Метод биоимпедансного анализа позволяет также оценить водный баланс организма и контролировать потери жидкости организмом, что крайне важно для обеспечения высокой работоспособности. У спортсменов, занимающихся плаванием, футболом, большим теннисом (девочки), в 20–40% наблюдений также выявляется сниженное содержание воды в организме.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У юных спортсменов при современном интенсивном режиме тренировочного процесса, связанных с ним высоких нагрузках на сердечно-сосудистую и дыхательную систему, опорно-двигательный аппарат, органы пищеварения, а также периодически возникающих травмах костей, суставов, повреждений мышц, связок, сухожилий, многократно возрастают требования к организации адекватного питания. Соответственно, любые нарушения рациона у юных спортсменов способствуют не только снижению спортивных показателей, но и нарушению здоровья. Наиболее оправданным и целесообразным в условиях высоких требований, предъявляемых в настоящее время спортом, является индивидуальный подход к коррекции рациона юного спортсмена с формированием рекомендаций по питанию в ходе индивидуального консультирования. При этом проводится оценка фактически-

го питания и химического состава рациона, анализируются показатели состава тела (по данным биоимпедансного анализа), учитываются выявленные при обследовании отклонения в работе органов и систем организма ребенка и его индивидуальные предпочтения в питании.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

**С. Г. Макарова** является научным консультантом фирмы «Нутриция».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**ORCID**

**С. Г. Макарова** <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Дубровский В.И. *Спортивная медицина*. — М.: Владос; 1998. — 480 с. [Dubrovskii V. *Sportivnaya meditsina*. Moscow: Vlados; 1998. 480 p. (In Russ).]
2. Епифанов В.А. *Спортивная медицина*. — М.: ГЭОТАР-Медицина; 2006. — 335 с. [Epifanov VA. *Sportivnaya meditsina*. Moscow: GEOTAR-Meditsina; 2006. 335 p. (In Russ).]
3. Журавлёва А.И., Граевская Н.Д. *Спортивная медицина и лечебная физкультура: руководство для врачей*. — М.: Медицина; 1993. — 432 с. [Zhuravleva AI, Graevskaya ND. *Sportivnaya meditsina i lechebnaya fizkul'tura: rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Meditsina; 1993. 432 p. (In Russ).]
4. Баранов А.А., Корнеева И.Т., Макарова С.Г. и др. *Нутритивная поддержка и лечебно-восстановительные мероприятия в детско-юношеском спорте*. — М.: Педиатр; 2015. — 163 с. [Baranov AA, Korneeva IT, Makarova SG, et al. *Nutritivnaya podderzhka i lechebno-vosstanovitel'nye meropriyatiya v detsko-yunosheskom sporte*. Moscow: Pediatr; 2015. 163 p. (In Russ).]
5. Ходарева Н.К. Современные здоровьескорректирующие технологии в работе центра восстановительной медицины и реабилитации / Материалы I Всероссийского съезда врачей восстановительной медицины РЕАСПОМЕД. — М.; 2007. — С. 296–297. [Khodareva NK. *Sovremennye zdorov'ekorrigiruyushchie tekhnologii v rabote tsentra vosstanovitel'noi meditsiny i reabilitatsii*. (Conference proceedings) Materialy I Vserossiiskogo s'ezda vrachei vosstanovitel'noi meditsiny REASPOMED. Moscow; 2007. p. 296–297. (In Russ).]
6. Гольберг Н.Д., Дондуковская Р.Р. *Питание юных спортсменов*. — М.: Советский спорт; 2007. — 240 с. [Gol'berg ND, Dondukovskaya RR. *Pitanie yunyh sportsmenov*. Moscow: Sovetskii sport; 2007. 240 p. (In Russ).]
7. *Детская спортивная медицина: руководство для врачей* / Под ред. Тихвинского С.Б., Хрущева С.В. — М.: Медицина; 1991. — 560 с. [Detskaya sportivnaya meditsina: rukovodstvo dlya vrachei. Ed by Tikhvinskii S.B., Khrushchev S.V. Moscow: Meditsina; 1991. 560 p. (In Russ).]
8. Шатерников В.А., Волгарев М.Н., Коровников К.А. Физическая активность и потребность человека в энергии и пищевых веществах // *Теория и практика физической культуры*. — 1982. — № 5 — С. 22–26. [Shaternikov VA, Volgarev MN, Korovnikov KA. *Fizicheskaya aktivnost' i potrebnost' cheloveka v energii i pishchevykh veshchestvakh. Teoriya i praktika fizicheskoi kul'tury*. 1982;(5):22–26. (In Russ).]
9. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Чумбадзе Т.Р. и др. *Питание детей-спортсменов. Взгляд с позиций теории адекватного питания // Физкультура в профилактике, лечении, реабилитации*. — 2010. — № 1 — С. 21–25. [Makarova SG, Borovik TE, Chumbadze TR, et al. *Pitanie detei-sportsmenov. Vzglyad s pozitsii teorii adekvatnogo pitaniya. Fizkul'tura v profilaktike, lechenii, reabilitatsii*. 2010;(1):21–25. (In Russ).]
10. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Коденцова В.М. и др. *Питание детей-спортсменов. Современные подходы / Сб.: Питание — основа образа жизни и здоровья в условиях Севера*. — Якутск; 2012. — С. 165–169. [Makarova SG, Borovik TE, Kodentsova VM, et al. *Pitanie detei-sportsmenov. Sovremennye podkhody. In: Pitanie — osnova obraza zhizni i zdorov'ya v usloviyakh severa*. Yakutsk; 2012. p. 165–169. (In Russ).]
11. Поляев Б.А., Макарова Г.А., Цедов Р.А. и др. *Питание спортсменов: отечественный и зарубежный опыт*. — М.: ФМБА; 2010. — 98 с. [Polyaev B.A., Makarova G.A., Tsedov R.A. et al. *Pitanie sportsmenov: otechestvennyi i zarubezhnyi opyt*. Moscow: FMBA; 2010. 98 p. (In Russ).]
12. Милюкова И.В., Евдокимова Т.А. *Лечебная физкультура. Новейший справочник / Под общ. ред. Евдокимовой Т.А.* — М.: ЭКСМО; 2004. — 826 с. [Milyukova IV, Evdokimova TA. *Lechebnaya fizkul'tura. Noveishii spravochnik*. Ed by Evdokimova TA. Moscow: EKSMO; 2004. 826 p. (In Russ).]
13. Phillips SM. Protein requirements and supplementation in strength sports. *Nutrition*. 2004;20(7–8):689–695. doi: 10.1016/j.nut.2004.04.009.
14. Удалов Ю.Ф. *Основы питания спортсменов*. — Малаховка: МГАФК; 1997. [Udalov YuF. *Osnovy pitaniya sportsmenov*. Malakhovka: MGAFK; 1997. (In Russ).]
15. Tipton KD, Witard OC. Protein requirements and recommendations for athletes: relevance of ivory tower arguments for practical recommendations. *Clin Sports Med*. 2007;26(1):17–36. doi: 10.1016/j.csm.2006.11.003.
16. Mettler S, Mitchell N, Tipton KD. Increased protein intake reduces lean body mass loss during weight loss in athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(2):326–337. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181b2ef8e.
17. Шендеров Б.А. *Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома*. — М.: ДеЛи Принт; 2008. — 319 с. [Shenderov BA. *Funktsional'noe pitanie i ego rol' v profilaktike metabolicheskogo sindroma*. Moscow: DeLi Print; 2008. 319 p. (In Russ).]
18. Борисова О.О. *Питание спортсменов. Зарубежный опыт и практические рекомендации*. — М.: Советский спорт; 2007. — 130 с. [Borisova OO. *Pitanie sportsmenov. Zarubezhnyi opyt i prakticheskie rekomendatsii*. Moscow: Sovetskii sport; 2007. 130 p. (In Russ).]
19. Roberfroid MB. Concepts in functional foods: the case of inulin and oligofructose. *J Nutr*. 1999;129 Suppl 7:1398-1401.
20. Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Бекетова Н.А. и др. *Обеспеченность витаминами подростков-баскетболистов // Вопросы питания*. — 2004. — Т. 73. — № 2 — С. 22–44. [Vrzhesinskaya OA, Pereverzeva OG, Beketova NA, et al. *Obespechennost' vitaminami podrostkov-basketbolistov. Vopr Pitan*. 2004;73(2):22–44. (In Russ).]

21. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Корнеева И.Т. и др. Эффективность применения витаминно-минерального напитка для коррекции витаминной обеспеченности детей-спортсменов (результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования) // *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. — 2012. — № 8 — С. 11–20. [Makarova SG, Borovik TE, Korneeva IT, et al. Efficacy of vitamin-mineral drink in correction of vitamin provision in the young sportsmen (double blind placebo-controlled study). *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina*. 2012;(8):11–20. (In Russ).]
22. Спиричев В.Б., Вржесинская О.А., Коденцова В.М. и др. Обеспеченность витаминами детей среднего школьного возраста, занимающихся плаванием, и ее коррекция // *Вопросы детской диетологии*. — 2011. — Т. 9. — № 4 — С. 39–45. [Spirichev VB, Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, et al. Vitamin provision in middle school-age children going in for swimming and its correction. *Problems of pediatric nutritionology*. 2011;9(4):39–45. (In Russ).]
23. Kabasakalis A, Kalitsis K, Tsalis G, Mougios V. Imbalanced nutrition of top-level swimmers. *Int J Sports Med*. 2007;28(9):780–786. doi: 10.1055/s-2007-964907.
24. Дубровский В.И. *Спортивная медицина*. — М.: Владос; 1998. — 480 с. [Dubrovskii VI. *Sportivnaya meditsina*. Moscow: Vldos; 1998. 480 p. (In Russ).]
25. Rodriguez NR, DiMarco NM, Langley S, et al. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(3):509–527. doi: 10.1016/j.jada.2009.01.005.
26. Hyzyk AK, Romankow J. [The evaluation of the state of saturation of the organism with antioxidant vitamins C and E and their influence on the physical efficiency of young sportsmen. (In Polish).] *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2005;56(1):57–65.
27. Левачёв М.М. *Значение жира в питании здорового и больного человека*. В кн.: *Справочник по диетологии* / Под ред. Тутельяна В.А., Самсонова М.А. — М.: Медицина; 2002. — С. 25–32. [Levachev MM. *Znachenie zhira v pitanii zdorovogo i bol'nogo cheloveka*. In: *Spravochnik po dietologii*. Ed by Tutel'yan VA, Samsonov MA. Moscow: Meditsina; 2002. p. 25–32. (In Russ).]
28. Шилина Н.М., Конь И.Я. Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот // *Вопросы детской диетологии*. — 2004. — Т. 2. — № 6 — С. 25–30. [Shilina NM, Kon' IYa. Modern interpretations of physiological and metabolic functions of polyunsaturated fatty acids. *Problems of pediatric nutritionology*. 2004;2(6):5–30. (In Russ).]
29. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. — М.; 2008. — 58 с. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. MR 2.3.1.2432-08. Moscow; 2008. 58 p. (In Russ).]
30. Макарова С.Г., Вишнёва Е.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №4. — С. 80–88. [Makarova SG, Vishneva EA. Long-chain polyunsaturated  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 fatty acids as essential nutrients in different periods of childhood. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):80–88. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v10i4.758.
31. gov.uk [Internet]. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Advice on Fish Consumption: Benefits & Risks. 222 p. [cited 2016 Sep 9]. Available from: [http://www.sacn.gov.uk/pdfs/fics\\_sacn\\_advice\\_fish.pdf](http://www.sacn.gov.uk/pdfs/fics_sacn_advice_fish.pdf).
32. Добринина Н.А. *Питание для спортсменов*. — М.: Человек; 2010. — 194 с. [Dobrinina NA. *Pitanie dlya sportsmenov*. Moscow: Chelovek; 2010. 194 p. (In Russ).]
33. Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, Fricker PA. Oral administration of the probiotic *Lactobacillus fermentum* VRI-003 and mucosal immunity in endurance athletes. *Br J Sports Med*. 2010;44(4):222–226. doi: 10.1136/bjism.2007.044628.
34. Lamprecht M, Bogner S, Schippinger G, et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012;9(1):45. doi: 10.1186/1550-2783-9-45.
35. Martarelli D, Verdenelli MC, Scuri S, et al. Effect of a probiotic intake on oxidant and antioxidant parameters in plasma of athletes during intense exercise training. *Curr Microbiol*. 2011;62(6):1689–1696. doi: 10.1007/s00284-011-9915-3.
36. Kekkonen RA, Vasankari TJ, Vuorimaa T, et al. The effect of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2007;17(4):352–363. doi: 10.1123/ijsnem.17.4.352.
37. West NP, Pyne DB, Peake JM, Cripps AW. Probiotics, immunity and exercise: a review. *Exerc Immunol Rev*. 2009;15:107–126.
38. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2004;17(2):259–275. doi: 10.1079/NRR200479.
39. Волков Н.И., Олейников В.И. *Биологически активные пищевые добавки в специализированном питании спортсменов*. Серия: Медицина — спорту. — М.: Физкультура и спорт; 2005. — 88 с. [Volkov NI, Oleinikov VI. *Biologicheski aktivnye pishchevye dobavki v spetsializirovannom pitanii sportsmenov*. Seriya: Meditsina — sportu. Moscow: Fizkul'tura i sport; 2005. 88 p. (In Russ).]
40. Волков Н.И., Олейников В.И. *Эргогенные эффекты спортивного питания*. — М.: Советский спорт; 2012. — 99 с. [Volkov NI, Oleinikov VI. *Ergogennye efekty sportivnogo pitaniya*. Moscow: Sovetskii sport; 2012. 99 p. (In Russ).]
41. Баранов А.А., Макарова С.Г., Боровик Т.Э., и др. Нутритивная поддержка юных спортсменов с использованием специализированного отечественного продукта // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 6 — С. 34–40. [Baranov AA, Makarova SG, Borovik TE, et al. Nutritive support of young sportsmen using a specialized Russian product. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(6):34–40. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v10i6.894.
42. Корнеева И.Т., Поляков С.Д. Функциональные изменения сердца юных спортсменов: профилактика и коррекция // *Медицинский научный и учебно-методический журнал*. 2005. — № 25 — С. 256–274. [Korneeva IT, Polyakov SD. Funktsional'nye izmeneniya serdtsa yunykh sportsmenov: profilaktika i korrektsiya. *Meditsinskii nauchnyi i uchebno-metodicheskii zhurnal*. 2005;(25):256–274. (In Russ).]
43. nestlenutrition-institute.org [Internet]. van Loon L, Hawley JA, Tipton K, et al, editors. Sport Nutrition Conference. Mallorca 2011. 28 p. [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://www.nestlenutrition-institute.org/Archives/sportConference/snc20111206/Pages/default.aspx>.
44. Anderson SJ, Harris SS, editors. *Care of the young athlete*. 2nd edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2010. 612 p.
45. Maughan RJ, Leiper JB, Shirreffs SM. Restoration of fluid balance after exercise-induced dehydration: effects of food and fluid intake. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1996;73(3–4):317–325. doi: 10.1007/bf02425493.
46. Корнеева И.Т., Николаев Д.В., Поляков С.Д., Руднев С.Г. Эффективность использования биоимпедансного анализа состава тела в детской спортивной практике / Всероссийская научно-практическая конференция «Спортивная медицина. Здоровье и физическая культура»; Июнь 20–23, 2012; Сочи. — Волгоград; 2012. — С. 474–477. [Korneeva IT, Nikolaev DV, Polyakov SD, Rudnev SG. Effektivnost' ispol'zovaniya bioimpedansnogo analiza sostava tela v detskoj sportivnoi praktike. (Conference proceedigs) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Sportivnaya meditsina. Zdorov'e i fizicheskaya kul'tura»; 2012 Jun 20–23; Sochi. Volgograd; 2012. p. 474–477. (In Russ).] Доступно по: [http://www.volsu.ru/upload/medialibrary/aac/kovalenko\\_conf.pdf](http://www.volsu.ru/upload/medialibrary/aac/kovalenko_conf.pdf). Ссылка активна на 12.10.2016.
47. Корнеева И.Т., Поляков С.Д., Николаев Д.В. Биоимпедансный анализ состава тела как метод оценки функционального состояния юных спортсменов // *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. — 2012. — № 10 — С. 30–36. [Korneeva IT, Polyakov SD, Nikolaev DV. Bioimpedance analysis of a human body composition as a method of evaluation of the functional state of young athletes. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina*. 2012;(10):30–36 (In Russ).]

А.А. Бакиров<sup>1</sup>, Н.И. Романова<sup>1</sup>, В.А. Малиевский<sup>2</sup>, О.А. Малиевский<sup>2</sup>, Р.З. Ахметшин<sup>3</sup>, Г.М. Галиева<sup>3</sup>, Е.П. Первушина<sup>3</sup>, Ф.М. Байрамгулов<sup>4</sup>, А.К. Марданова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Российская Федерация

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

<sup>3</sup> Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Российская Федерация

<sup>4</sup> Республиканский перинатальный центр, Уфа, Российская Федерация

# Организация медицинской помощи и лекарственного обеспечения больным несовершенным остеогенезом в Республике Башкортостан

## Контактная информация:

Малиевский Виктор Артурович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 450106, Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: +7 (987) 471-60-55, e-mail: vmalievsky@mail.ru

Статья поступила: 10.04.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Несовершенный остеогенез — группа редких наследственных заболеваний соединительной ткани, в основе которых лежит дефект коллагенообразования. Главным направлением медикаментозной терапии несовершенного остеогенеза является циклическое применение бисфосфонатов (памидроновой кислоты). В статье представлен порядок организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения детей с данным заболеванием, включая разработку нормативно-правовой базы.

**Ключевые слова:** несовершенный остеогенез, дети, медицинская помощь, лекарственное обеспечение.

(Для цитирования: Бакиров А.А., Романова Н.И., Малиевский В.А., Малиевский О.А., Ахметшин Р.З., Галиева Г.М., Первушина Е.П., Байрамгулов Ф.М., Марданова А.К. Организация медицинской помощи и лекарственного обеспечения больным несовершенным остеогенезом в Республике Башкортостан. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (5): 478–481. doi: 10.15690/pf.v13i5.1643)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Несовершенный остеогенез — группа редких наследственных заболеваний соединительной ткани, в основе которых лежит дефект коллагенообразования. Патология характеризуется частыми перелома-

ми костей, которые могут происходить внутриутробно или после рождения [1]. К другим проявлениям заболевания относятся задержка роста, голубые склеры, нарушения слуха и дентиногенеза, сердечно-легочные и неврологические расстройства [2–4]. Клинический

Anvar A. Bakirov<sup>1</sup>, Natalya I. Romanova<sup>1</sup>, Victor A. Malievskiy<sup>2</sup>, Oleg A. Malievskiy<sup>2</sup>, Rustem Z. Akhmetshin<sup>3</sup>, Guzel M. Galieva<sup>3</sup>, Elizaveta P. Pervushina<sup>3</sup>, Firgat M. Bairamgulov<sup>4</sup>, Albina K. Mardanova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> The Republic of Bashkortostan Ministry of health, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>3</sup> Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

<sup>4</sup> Republican Perinatal Center, Ufa, Russian Federation

# Organization of Medical Care and Drug Supply for Patients with Osteogenesis Imperfecta in the Republic of Bashkortostan

*Osteogenesis imperfecta is a group of rare hereditary diseases of connective tissue, which are based on a defective collagen formation. The main focus of the osteogenesis imperfecta drug therapy is a cyclical use of bisphosphonates (pamidronic acid). The article presents the procedure of health care and drug supply organization for children with that disease, including the development of the regulatory framework.*

**Key words:** osteogenesis imperfecta, children, medical care, drug supply.

(For citation: Bakirov Anvar A., Romanova Natalya I., Malievskiy Victor A., Malievskiy Oleg A., Akhmetshin Rustem Z., Galieva Guzel M., Pervushina Elizaveta P., Bairamgulov Firgat M., Mardanova Albina K. Organization of Medical Care and Drug Supply for Patients with Osteogenesis Imperfecta in the Republic of Bashkortostan. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (5): 478–481. doi: 10.15690/pf.v13i5.1643)

полиморфизм заболевания определяется главным образом генетическими факторами (в настоящее время идентифицировано более 800 мутаций в генах  $\alpha 1$  или  $\alpha 2$  цепи (гены *COL1A1* и *COL1A2* соответственно) [5, 6]. По данным интернет-портала для редких заболеваний и орфанных препаратов, распространенность несовершенного остеогенеза составляет 1 случай на 10–20 тыс. человек [7].

Оптимальная организация медицинской помощи данным пациентам требует междисциплинарного подхода с участием педиатров, ревматологов, эндокринологов, хирургов-ортопедов, стоматологов, реабилитологов, генетиков, психологов и социальных работников [8]. «Золотым стандартом» медикаментозной терапии несовершенного остеогенеза является применение бисфосфонатов (в том числе памидроновой кислоты), которые уменьшают боли в костях, улучшают мышечный тонус и двигательную активность, снижают риск переломов [8–10].

В Российской Федерации несовершенный остеогенез относится к группе редких (орфанных) заболеваний, распространенность которых составляет не более 10 случаев на 100 тыс. населения. Медицинская помощь этим пациентам регламентируется Федеральным законом № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [11]. В стране формируется Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни или инвалидности, с целью обеспечения граждан лекарственными препаратами [12]. В июне 2015 г. в нем был зарегистрирован 421 ребенок с несовершенным остеогенезом [13], из них 14 — из Республики Башкортостан.

### ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ НЕСОВЕРШЕННЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

В Республике Башкортостан медицинская помощь взрослым и детям с орфанными заболеваниями оказывается в соответствии с постановлением Правительства Республики Башкортостан № 218 от 28 мая 2013 г. «О предоставлении мер социальной поддержки отдельным группам населения в обеспечении лекарственными препаратами и изделиями медицинского назна-

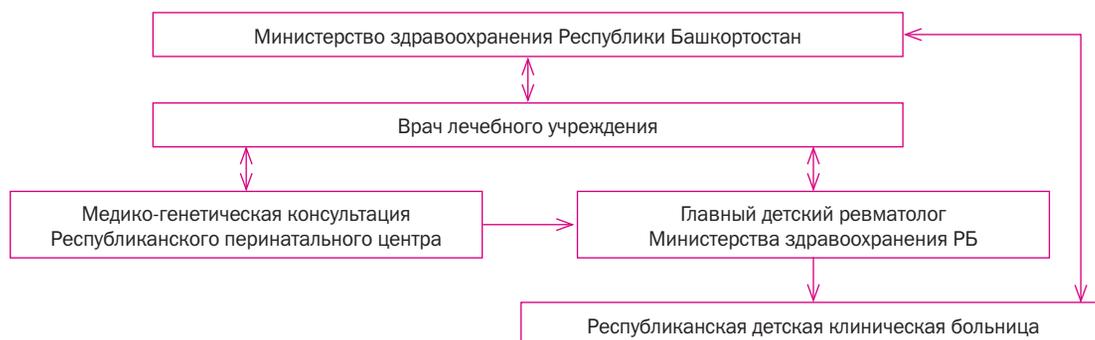
чения при оказании амбулаторно-поликлинической помощи» [14] и приказом Министерства здравоохранения Республики Башкортостан от 2 сентября 2015 г. № 2694-Д «Об организации медицинской помощи гражданам Российской Федерации, проживающим в Республике Башкортостан, страдающим заболеваниями, включенными в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний» [15]. Кроме того, данным Приказом определен Порядок оказания медицинской помощи больным орфанными заболеваниями (рис.).

При подозрении на наличие у пациента орфанного заболевания врач лечебного учреждения обязан в течение 5 рабочих дней направить его на консультацию к главному внештатному специалисту Минздрава РБ соответствующего профиля с целью выполнения необходимых лабораторно-инструментальных исследований и подтверждения/опровержения диагноза. Медико-генетическая консультация всем пациентам с подозрением на несовершенный остеогенез проводится в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Республиканский перинатальный центр». При подтверждении диагноза информация о больном передается главному внештатному специалисту Минздрава РБ для организации лечебных и реабилитационных мероприятий. Если диагноз орфанного заболевания был установлен за пределами республики, пациент направляется к главному внештатному ревматологу Минздрава РБ на первичную консультацию и постановку на учет. После проведения комплексного обследования главным внештатным специалистом Минздрава РБ оформляется и направляется в лечебное учреждение заключение с указанием особенностей диспансерного наблюдения и необходимых лечебных и реабилитационных мероприятий.

При подтверждении диагноза несовершенного остеогенеза медицинские организации, в которых наблюдаются такие пациенты, направляют о них сведения в бумажном и электронном виде в Минздрав РБ [16]. Министерство здравоохранения обеспечивает ведение регионального сегмента Федерального регистра, при этом учитывается также и врачебное консультативное заключение главного внештатного специалиста о необходимости медикаментозного лечения.

Главный внештатный детский ревматолог Минздрава РБ при обращении ребенка с направлением

Рис. Схема организации медицинской помощи детям с несовершенным остеогенезом в Республике Башкортостан



от врача-специалиста любой медицинской организации республики, участвующей в оказании первичной медико-санитарной помощи, организует проведение обследования в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» (РДКБ).

Учитывая, что основным клиническим синдромом заболевания является вторичный остеопороз, госпитализация детей осуществляется в кардиоревматологическое отделение с опытом ведения детей с различными формами остеопороза. В отделении выполняется комплексное лабораторно-инструментальное обследование: анализ крови на маркеры остеопороза; электро- и эхокардиография, ультразвуковое исследование внутренних органов, рентгеновская денситометрия, а также консультации стоматолога, ортопеда, эндокринолога, сурдолога, психолога. По результатам обследования оформляется врачебное консультативное заключение с обязательным указанием обоснования диагноза, его осложнений, обусловленных ими функциональных нарушений и рекомендаций по лечению.

При наличии медицинских показаний больным назначается памидроновая кислота в соответствии с протоколом, предложенным С. F. Glorieux и соавт. [17], предусматривающим циклическое (по 3 инфузии каждые 2–4 мес в зависимости от возраста) введение препарата.

Данный протокол был разрешен к применению Этическим комитетом РДКБ (протокол № 4 от 23 января 2009 г.).

Организационные вопросы лекарственного обеспечения пациентов препаратами памидроновой кислоты в соответствии с Приказом решаются комиссией Минздрава РБ по организации медицинской помощи гражданам Российской Федерации, проживающим в Республике Башкортостан, страдающим заболеваниями, включенными в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний. При установлении диагноза несовершенного остеогенеза главный внештатный специалист Минздрава РБ направляет врачебное консультативное заключение секретарю комиссии и на основании ее решения не реже 2 раз в год формирует заявку на закупку лекарственных препаратов, в том числе памидроновой кислоты. Для проведения планового лечения с внутривенным введением памидроновой кислоты ребенок

госпитализируется в кардиоревматологическое отделение РДКБ.

При оказании первичной медико-санитарной помощи диспансерное наблюдение детей с несовершенным остеогенезом осуществляется врачами педиатрами и ортопедами-травматологами. Контроль качества оказания медицинской помощи детям с несовершенным остеогенезом осуществляется главным внештатным специалистом Минздрава РБ не реже 1 раза в 3 мес, как правило, во время очередной госпитализации ребенка в РДКБ.

В настоящее время на учете в медико-генетической консультации Республиканского перинатального центра состоит 38 детей (23 мальчика и 15 девочек) с несовершенным остеогенезом в возрасте до 17 лет включительно, из них 26 детей (14 мальчиков и 12 девочек) получают лечение памидроновой кислотой в сочетании с препаратами кальция и витамина D. У 5 детей диагноз подтвержден с помощью молекулярно-генетического исследования. На 20.10.2016 г. в Федеральный реестр лиц, страдающих редкими (орфанными) жизнеугрожающими заболеваниями, включено 29 детей с несовершенным остеогенезом, прошедших комплексное обследование в РДКБ. Проводится дальнейшая плановая работа по направлению остальных больных в РДКБ для комплексного обследования и последующего включения в Федеральный реестр.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Республике Башкортостан сформирована система оказания медицинской помощи детям с несовершенным остеогенезом, в основе которой лежит взаимодействие различных медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную и специализированную помощь, что позволяет своевременно выявлять данную патологию и определять дальнейшую тактику ведения.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**В.А. Малиевский** <http://orcid.org/0000-0003-0522-7442>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атлас редких болезней / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 304 с. [*Atlas redkikh boleznei*. Ed by A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Peditr; 2013. 304 p. (In Russ).]
2. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Semler O. Osteogenesis imperfecta: pathophysiology and treatment. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(13-14):278–284. doi: 10.1007/s10354-015-0361-x.
3. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16(2):101–116. doi: 10.1136/jmg.16.2.101.
4. Marini JC, Bordenick S, Heavner G, et al. Evaluation of growth hormone axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet*. 1993;45(2):261–264. doi: 10.1002/ajmg.1320450223.
5. Костик М.М., Калашникова О.В., Галустян А.Н. и др. Диагностика и лечение несовершенного остеогенеза // *Лечение и профилактика*. — 2011. — №1. — С. 65–69. [Kostik MM, Kalashnikova OV, Galustyan AN, et al. Diagnostika i lechenie nesovershenного osteogeneza. *Lechenie i profilaktika*. 2011;(1):65–69. (In Russ).]

6. Марычева Н.М., Жученко Н.А., Костик М.М. и др. Сравнительный анализ клинических проявлений семейных и спорадических случаев несовершенного остеогенеза I типа // *Практическая медицина*. — 2015. — №1(86). — С. 81–84. [Marycheva NM, Zhuchenko NA, Kostik MM, et al. Comparative analysis of clinical signs of family and sporadic cases of osteogenesis imperfecta type I. *Prakticheskaya meditsina*. 2015;(1(86)):81–84. (In Russ).]
7. orpha.net [Internet]. The portal for rare diseases and orphan drugs [cited 2016 Aug 26]. Available from: [www.orphanet.org](http://www.orphanet.org).
8. Biggin A, Munns CF. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12(3):279–288. doi: 10.1007/s11914-014-0225-0.
9. Palomo T, Fassier F, Ouellet J, et al. Intravenous bisphosphonate therapy of young children with osteogenesis imperfecta: skeletal findings during follow up throughout the growing years s. *J Bone Miner Res*. 2015;30(12):2150–2157. doi: 10.1002/jbmr.2567.
10. Яхяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. Новые аспекты генетической основы, классификации и лечения несовершенного остеогенеза: литературный обзор // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 5. — С. 579–588. [Yakhyayeva GT, Namazova-Baranova LS, Margieva TV. New aspects of genetic basis, classification and treatment of osteogenesis imperfecta: literature review. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(5):579–588. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i5.1461.
11. Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation №323-F3 dated 2011 November 21. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii». (In Russ).] Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>. Ссылка активна на 12.08.2016.
12. Постановление Правительства Российской Федерации № 403 от 26 апреля 2012 г. «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». [Russian Federation Government Decree no. 403 dated 2012 April 26 «O poryadke vedeniya Federal'nogo registra lits, stradayushchikh zhizneugrozhayushchimi i khronicheskimi progressiruyushchimi redkimi (orfannymi) zabolevaniyami, privodyashchimi k sokrashcheniyu prodolzhitel'nosti zhizni grazhdan ili ikh invalidnosti, i ego regional'nogo segmenta». (In Russ).] Доступно по: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/395366/>. Ссылка активна на 12.08.2016.
13. Яхяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Чумакова О.В. Несовершенный остеогенез у детей в Российской Федерации: результаты аудита федерального регистра // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 1. — С. 44–48. [Yakhyayeva GT, Namazova-Baranova LS, Margieva TV, Chumakova OV. Osteogenesis imperfecta in children in the Russian Federation: results of the federal registry audit. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(1):44–48. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i1.1514.
14. Постановление Правительства Республики Башкортостан № 218 от 28 мая 2013 г. «О предоставлении мер социальной поддержки отдельным группам населения в обеспечении лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения при оказании амбулаторно-поликлинической помощи». [The Republic of Bashkortostan Government Decree no. 218 dated 2013 May 28 «O predostavlenii mer sotsial'noi podderzhki otdel'nym gruppam naseleniya v obespechenii lekarstvennymi preparatami i izdeliyami meditsinskogo naznacheniya pri okazanii ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi». (In Russ).] Доступно по: <http://npa.bashkortostan.ru/?show=1&seed=3885>. Ссылка активна на 12.08.2016.
15. Приказ Министерства здравоохранения Республики Башкортостан № 2694-Д от 02 сентября 2015 г. «Об организации медицинской помощи гражданам Российской Федерации, проживающим в Республике Башкортостан, страдающим заболеваниями, включенными в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний» (зарегистрировано в Государственном комитете РБ по делам юстиции 30 сентября 2015 г. № 6728). [Order no. 2694-D of the Republic of Bashkortostan Ministry of Healthcare dated 2015 September 2 «Ob organizatsii meditsinskoi pomoshchi grazhdanom Rossiiskoi Federatsii, prozhivayushchim v Respublike Bashkortostan, stradayushchim zabolevaniyami, vlyuchennymi v Perechen' zhizneugrozhayushchikh i khronicheskikh progressiruyushchikh redkikh (orfannykh) zabolevaniy» (zaregistrirovano v Gosudarstvennom komitete RB po delam yustitsii 30 sentyabrya 2015 g. № 6728). (In Russ).] Доступно по: [http://www.glavbukh.ru/npd/edoc/81\\_238280](http://www.glavbukh.ru/npd/edoc/81_238280). Ссылка активна на 12.08.2016.
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 950н от 19 ноября 2012 г. «О формах документов для ведения регионального сегмента Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и порядке их представления». [Order no. 950n of the Russian Federation Ministry of Healthcare dated 2012 November 19 «O formakh dokumentov dlya vedeniya regional'nogo segmenta Federal'nogo registra lits, stradayushchikh zhizneugrozhayushchimi i khronicheskimi progressiruyushchimi redkimi (orfannymi) zabolevaniyami, privodyashchimi k sokrashcheniyu prodolzhitel'nosti zhizni grazhdan ili ikh invalidnosti, i poryadke ikh predstavleniya». (In Russ).] Доступно по: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70169284/>. Ссылка активна на 12.08.2016.
17. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of Pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998;339(14):947–952. doi: 10.1056/nejm199810013391402.

DOI: 10.15690/pf.v13i5.1644

О.М. Конова, Е.Г. Дмитриенко, Т.Г. Дмитриенко, Е.В. Сахарова, А.М. Мамедьяров, Н.И. Тайбулатов  
 Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Аромафитобальнеотерапия в лечении и профилактике частых респираторных инфекций у детей с хроническими и инвалидизирующими болезнями

## Контактная информация:

Конова Ольга Михайловна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая физиотерапевтическим отделением НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (499) 134-01-53, e-mail: konova@nczd.ru

Статья поступила: 10.10.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

У детей с хронической патологией сопутствующие частые респираторные инфекции с затяжным течением затрудняют проведение и снижают эффективность реабилитационных мероприятий, крайне неблагоприятно влияют на адаптационные резервы. Водолечебные факторы широко используются для профилактики простудных заболеваний у детей с первых дней жизни. Повышает их эффективность добавление в воду лекарственных и фитоароматических препаратов. Для пациентов с хронической патологией при назначении бальнеотерапевтических процедур с целью лечения и профилактики респираторных инфекций важно учитывать возможный риск неблагоприятного влияния на симптомы основного заболевания. Исследования, проведенные у пациентов с ортопедической, хронической патологией желудочно-кишечного тракта, спастическими формами детского церебрального паралича, с сопутствующими частыми затяжными острыми респираторными болезнями в анамнезе, выявили, что включение в реабилитационный комплекс лекарственных ванн на основе фитоароматического препарата, содержащего эвкалиптовое масло, является эффективным методом профилактики и купирования начальных симптомов респираторных инфекций, способствует повышению адаптационных резервов организма, не оказывая отрицательного влияния на течение основного заболевания.

**Ключевые слова:** ароматерапия, бальнеотерапия, дети, хронические болезни, частые респираторные инфекции.

(Для цитирования: Конова О. М., Дмитриенко Е. Г., Дмитриенко Т. Г., Сахарова Е. В., Мамедьяров А. М., Тайбулатов Н. И. Аромафитобальнеотерапия в лечении и профилактике частых респираторных инфекций у детей с хроническими и инвалидизирующими болезнями. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (5): 482–487. doi: 10.15690/pf.v13i5.1644)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Более 90% детей ежегодно переносят острые респираторные инфекции (ОРИ). Ведение таких пациентов занимает до 80% рабочего времени участкового педиатра [1]. Особого подхода требуют так называемые

часто болеющие дети (ЧБД), которые в среднем чаще, чем их сверстники, подвержены респираторным инфекциям. Для формирования данной группы наблюдения традиционно используются критерии, предложенные в 1986 г. А. А. Барановым и В. Ю. Альбицким, основан-

Olga M. Konova, Elena G. Dmitrienko, Tatyana G. Dmitrienko, Elena V. Sakharova, Ayaz M. Mamedyarov, Nikolay I. Taybulatov

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

## Aromaphytobalneotherapy in Treatment and Prophylaxis of Frequent Respiratory Infections in Children with Chronic and Disabling Diseases

*In children with chronic pathologies, co-occurring frequent respiratory infections of a prolonged course obstructs and reduce the effectiveness of rehabilitation measures, and adversely affect the adaptation reserves. Hydrotherapeutic factors are widely used for the prevention of colds in children from the first days of life. Addition to the water of medicinal and phytoaromatic preparations increases their efficiency. For patients with chronic pathology, when prescribing balneotherapeutic factors for treatment and prophylaxis of respiratory infections, it is important to take into account the potential risk of adverse effects on the symptoms of the underlying disease. Researches in patients with orthopedic, chronic gastroenterological diseases, spastic forms of cerebral palsy, with co-occurring frequent respiratory infections of a prolonged course in history revealed that addition of medicinal baths based on phytoaromatic preparation, containing eucalyptus oil, to the rehabilitation complex is an effective method of preventing and stopping initial symptoms of respiratory infections. It also contributes to the adaptation reserves of the organism, without adversely affecting the course of the underlying disease.*

**Key words:** aromatherapy, balneotherapy, children, chronic diseases, frequent respiratory infections.

(For citation: Konova Olga M., Dmitrienko Elena G., Dmitrienko Tatyana G., Sakharova Elena V., Mamediarov Ayaz M., Taybulatov Nikolay I. Aromaphytobalneotherapy in Treatment and Prophylaxis of Frequent Respiratory Infections in Children with Chronic and Disabling Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (5): 482–487. doi: 10.15690/pf.v13i5.1644)

ные на количестве эпизодов ОРИ за год в различные возрастные периоды [2].

Однако, как российские, так и зарубежные исследования последних лет свидетельствуют о том, что абсолютно здоровые дети в силу разных обстоятельств могут иметь до 8 и более эпизодов ОРИ в год [3]. Гораздо большее внимание следует уделять особенностям течения заболевания: длительности сохранения и тяжести симптомов, частоте развития осложнений, присоединению бактериальной инфекции. При углубленном обследовании пациентов с повторными ОРИ вирусно-бактериальной этиологии, характеризующимися затяжным, осложненным течением, как правило, выявляется неблагоприятный преморбидный фон врожденного или приобретенного характера, определяющий соответствующие морфофункциональные предпосылки. В свою очередь, рецидивирующие тяжело протекающие ОРИ значительно понижают реабилитационный потенциал детей с хроническими болезнями, повышают уровень социальной дезадаптации, способствуют прогрессированию симптомов основного заболевания, развитию обострений [3, 4]. Повторные ОРИ приводят к стойкому нарушению функций органов дыхания, центральной и вегетативной нервной системы, срыву адаптационно-компенсаторных механизмов [5, 6].

Актуальность проблемы профилактики повторных ОРИ у детей с хроническими болезнями и детей-инвалидов очевидна. Комплексная программа их оздоровления должна строиться с учетом состояния приспособительных возможностей организма, отсутствия противопоказаний со стороны основного заболевания, проводимой медикаментозной терапии, что представляет определенные трудности. Среди методов неспецифической профилактики ведущая роль отводится немедикаментозным технологиям (организация правильного режима дня, сбалансированная диета, лечебная физкультура, массаж, закаливание, физиотерапевтические процедуры). Давно доказано, что их рациональное использование способствует повышению адаптационных резервов больного ребенка, быстрому купированию клинических проявлений ОРИ, сокращению объема медикаментозной нагрузки, что особенно важно для пациентов с тяжелыми инвалидизирующими болезнями, часто получающих пожизненное лечение [2, 5].

### **ВОДОЛЕЧЕБНЫЕ ФАКТОРЫ**

Важным звеном в реабилитации пациентов с хронической патологией является санаторно-курортный этап, позволяющий оптимально сочетать различные немедикаментозные технологии. Традиционно его основу составляют естественные природные факторы. Однако существует ряд обстоятельств, существенно ограничивающих их широкое применение в педиатрии: возрастные ограничения, наличие медицинских противопоказаний к смене климатической зоны, социально-экономические факторы и т.д. Выявленная и доказанная клиническая эффективность курортных факторов способствовала в современных условиях разработке и созданию технологий, позволяющих использовать отдельные их элементы во внекурортных условиях. В ряде случаев такое модифи-

цированное воздействие позволяет повысить эффективность и уменьшить спектр противопоказаний.

Водолечение — один из самых физиологичных для детского организма методов и поэтому до настоящего времени широко используемый в педиатрической физиобальнеотерапии, берет свое начало с талассотерапии (морские купания) [7]. Давно известные терапевтические эффекты ванн как самого используемого способа водолечения (спазмолитический, обезболивающий, метаболический, трофический, корригирующий функциональное состояние центральной и вегетативной нервной системы, закаливающий, нормализующий психоэмоциональное состояние, сосудистый тонус и др.) обусловлены механическим и термическим влиянием воды на кожные рецепторы [8].

Значительно повышается эффективность пресных ванн при сочетании их с аромафитотерапией. При этом с терапевтической целью используются лекарственные препараты растительного происхождения, содержащие определенный набор биологически активных веществ, получаемых из целого растения или его частей. Значимым преимуществом аромафитотерапии является высокая биологическая активность растительных лечебных компонентов в сочетании с их низкой токсичностью. Получаемое различие между токсической и терапевтической дозой определяет, соответственно, высокий терапевтический индекс [9, 10].

### **Натуральные эфирные масла**

Одной из основных групп лекарственных средств растительного происхождения являются натуральные эфирные масла. Терапевтические эффекты эфирных масел обусловлены как непосредственным воздействием уникального химического состава (альдегиды, кетоны, углеводороды, сложные эфиры, органические кислоты и др.) на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях, так и восприятием их запаха [11]. Запахи эфирных масел опосредованно воздействуют на гипоталамо-гипофизарную систему через обонятельные рецепторы, оказывая многостороннее влияние на все функциональные системы организма, стимулируя высвобождение биологически активных веществ (медиаторов, гормонов и др.). Доказано, что, попадая в организм через дыхательные пути, эфирные масла активируют тканевое дыхание, оказывают противовирусное, противомикробное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие. Хорошо известно их регулирующее влияние на функциональное состояние центральной и вегетативной нервной системы, а также на психоэмоциональную сферу. При применении ароматических ванн (одного из наиболее эффективных методов ароматерапии) преимущество отдается готовым композициям, поскольку сочетанное использование лекарственных средств на основе одного или нескольких компонентов, взаимно усиливающих действие друг друга, эфирных масел и воды, значительно расширяет спектр лечебных возможностей метода [11].

Учитывая минимальное число известных побочных явлений в сочетании с высокой эффективностью и простотой применения, ароматические ванны могут быть рекомендованы для использования и в домашних усло-

виях, что особенно актуально для педиатрии в процессе осуществления этапной реабилитации детей с хроническими и инвалидизирующими болезнями по окончании курса стационарного лечения.

**Официальные ароматопрепараты.** Предпочтение (особенно в детской практике) отдают официальным ароматопрепаратам промышленного производства, в которых благодаря оптимально подобранному сочетанию отдельных компонентов обеспечивается, с одной стороны, синергизм лечебных эффектов, с другой — одновременное влияние на различные этиологические и патогенетические звенья болезни [5, 9]. Официальные растительные препараты имеют стандартизированный состав, проходят обязательные клинические исследования для оценки профиля безопасности, на основании которых разрабатываются точные инструкции по применению [12]. К сожалению, в настоящее время практически отсутствуют сведения о качественных научных исследованиях по обоснованию эффективности комплексных бальнеологических препаратов в педиатрии.

Проведены исследования по определению терапевтической эффективности и безопасности использования жидких концентратов для ванн на основе растительных компонентов и натуральных эфирных масел компании Spitzner Arzneimittel (Германия) [9], которые используются при целом ряде функциональных и соматических нарушений. Специализируясь на разработке и выпуске различных лекарственных средств и отдельных активных субстанций растительного происхождения, немецкий производитель особое внимание уделяет точному соблюдению требований к производству лекарственных средств на всех этапах, в частности использованию исключительно высококачественных исходных субстанций, прошедших тщательную очистку от посторонних примесей; обеспечению высокотехнологичных производственных процессов в соответствии с международными стандартами надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP).

Почти два десятилетия назад среди природных средств бальнеотерапии, предназначенных для коррекции симптомов и нарушений у часто болеющих детей, наиболее эффективными и безопасными были признаны эвкалиптовое масло, камфора натуральная и ментол [9]. Они являются основными действующими компонентами жидкого концентрата для противостудных ванн «Пиниментол». Для местного действия *камфоры натуральной* на кожный покров характерен раздражающий эффект, сопровождающийся расширением сосудов, интенсивным ощущением тепла, иногда вплоть до жжения, что ослабляет болевые ощущения по принципу отвлекающего эффекта, оказывает противозудное действие. По основным фармакологическим эффектам *ментол* сходен с камфорой: также оказывает местнораздражающее, обезболивающее, отвлекающее, противозудное, антисептическое действие. Однако, при его местном применении происходит первоначальное сужение сосудов, сопровождающееся ощущением прохлады, и отсроченное ощущение легкого жжения и покалывания. Эффекты камфоры и ментола обусловлены рефлекторными реакциями, связанными с раздражением чувствительных нервных окончаний, что

стимулирует образование и высвобождение эндогенных биологически активных веществ (энкефалинов, эндорфинов, пептидов, кининов), участвующих в регуляции боли и воспаления. Антисептическая активность ментола реализуется неизбирательным поражением микробных клеток. *Эфирное масло эвкалипта* содержит в своем составе более 40 лечебных компонентов, оказывающих в совокупности антибактериальное, болеутоляющее, противовирусное, противовоспалительное, отхаркивающее, трофико-регенераторное, дезодорирующее действие [13].

По данным научных исследований, проведенных в 2001 г. в Российском научном центре восстановительной медицины и курортологии, у 25 детей в возрасте 4–15 лет из группы часто и длительно болеющих ОРВИ с начальными признаками острой респираторной инфекции была выявлена высокая эффективность применения концентрата для противостудных ванн на основе эфирных масел эвкалипта, ментола и камфоры [14]. Противовоспалительный эффект указанных ванн характеризовался быстрой положительной динамикой со стороны основных клинических симптомов респираторной инфекции у 68,0% пациентов. Коррелировали с этим благоприятные сдвиги со стороны показателей гемограммы (снижение СОЭ, количества лейкоцитов, нормализация лейкоцитарной формулы крови). Одновременно под влиянием курса указанных ванн наблюдалось достоверное повышение концентрации сывороточного IgG у пациентов с его исходно пониженным уровнем, снижение исходно повышенного показателя IgM, тенденция к нормализации уровня сывороточного IgA. Катамнез в течение 4 мес по окончании курса бальнеотерапии показал отсутствие повторных эпизодов ОРВИ у 64,0% пролеченных детей. Аналогичное обследование пациентов группы сравнения (получавших пресные ванны) не выявило достоверной динамики показателей. Совокупные данные этого исследования позволили сделать вывод о повышении степени иммунологической защиты под влиянием бальнеотерапевтического курса с использованием ароматопрепарата для противостудных ванн [9, 14].

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Выявленная благоприятная динамика клинических симптомов респираторного заболевания и лабораторных показателей под влиянием курса ванн на основе эвкалиптового масла послужила основой для последующего изучения его эффективности. Наблюдения были проведены в ФГАУ «Научный центр здоровья детей» (НЦЗД, Москва) в группе пациентов с ортопедической и гастроэнтерологической патологией, а также у детей со спастическими формами детского церебрального паралича (ДЦП) с сопутствующими частыми ОРВИ затяжного течения (10 дней и более). Одной из задач исследования являлась оценка динамики адаптационных резервов организма больных детей и влияния процедур на клиническое течение основного заболевания.

Известно, что у детей с ортопедическими болезнями и патологией ЖКТ частые ОРВИ (практически ежемесячно) отмечаются в 80% случаев, протекают тяжело, с развитием бактериальных осложнений и обструктивных бронхитов, к чему предрасполагает имеющаяся у этой категории

пациентов функциональная недостаточность соединительнотканых структур легочной ткани [15].

Около 35% детей с ДЦП имеют в анамнезе жалобы на частые респираторные инфекции, у большинства из них отмечается осложненное течение. Многие авторы отмечают снижение адаптационных резервов у этих пациентов. Тяжелые двигательные нарушения, эпизодом, выраженные нарушения когнитивных функций становятся частыми причинами отказа в проведении им физиотерапевтической реабилитации [16].

Было обследовано 77 пациентов в возрасте 4–15 лет с частыми затяжными ОРВИ в анамнезе: 28 детей с ортопедической (нарушение осанки, сколиоз, плоскостопная деформация стоп), 17 — с патологией ЖКТ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастродуоденит, дисфункции билиарного тракта), 32 — со спастическими формами ДЦП.

Лечение проводили по методике в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Для проведения процедуры использовали 30 мл концентрата для противогрибковых ванн на основе натурального эфирного масла эвкалипта, камфоры и ментола на ванну с температурой воды 36–38°C, длительность составляла 10–15 мин в зависимости от возраста. Ванны проводились ежедневно или через день: их количество определялось по динамике симптомов простудного заболевания, но не более 10–12 на курс.

Осуществляемый ежедневно мониторинг гемодинамических показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений) и частоты дыхания до и после процедуры свидетельствовал об адекватной реакции кардиореспираторной системы на проведение общих ванн с использованием жидкого концентрата на основе эвкалиптового масла, ментола и камфоры: показатели не выходили за рамки физиологических норм. В ответ на однократную процедуру достоверным являлось только увеличение частоты сердечных сокращений ( $p < 0,001$ ), однако через 30 мин у всех детей частота пульса возвращалась к исходным цифрам (различия от исходных параметров были недостоверны:  $p > 0,05$ ).

С целью оценки состояния адаптационных, защитно-компенсаторных резервов организма, а также влияния на них курса ванн с эвкалиптовым маслом определялся тип общей неспецифической адаптационной реакции организма (НАРО) и уровень реактивности, на котором она развивается (УР). В исследовании использовались критерии, разработанные Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакиной (1998). Характерным признаком типа НАРО является процентное содержание лимфоцитов в лейкоцитарной формуле периферической крови. Авторами определены диапазоны значений показателя для всех типов НАРО в зависимости от возраста. Оценка УР, на котором развивается общая НАРО, производится по сочетанию и степени выраженности признаков напряженности в лейкоцитарной формуле периферической крови (общее число лейкоцитов, содержание других клеток лейкоцитарного ряда, наличие незрелых форм и др.).

Динамика неспецифических адаптационных реакций, определяемых по лейкоцитарной формуле периферической крови, продемонстрировала благоприятное акти-

визирующее влияние ванн на адаптационные резервы. К концу терапии реакция стресса не выявлялась ни у одного ребенка (исходно — у 11; 14%). Число детей с реакцией переактивации сократилось менее значительно (в 1,6 раза — с 23 до 14), однако к окончанию курса лечения антистрессорная реакция развивалась преимущественно на высоких уровнях реактивности — в 11 (79%) случаях, тогда как изначально 10 (44%) детей с реакцией переактивации имели низкий и 7 (30%) — средний уровень реактивности. В целом, в результате лечения число пациентов с антистрессорными реакциями выросло в 1,5 раза, из них у 38 (60,3%) выявлялись высокие уровни реактивности: наиболее значимый рост отмечался со стороны реакции повышенной активации — в 2,8 раза; число пациентов с высокими уровнями реактивности увеличилось в 2,0 раза.

Увеличение числа реакций активации при снижении количества выявленных реакций стресса и переактивации низких уровней реактивности свидетельствует о создании оптимального баланса регуляторных механизмов в ответ на внешние воздействия, адекватного силе воздействия реакции без перенапряжения. Известно, что реакция повышенной активации характеризуется увеличением функциональной активности тимико-лимфатической системы, стимуляцией процессов клеточного иммунитета, повышением секреции тропных гормонов гипофиза, гормонов щитовидной железы и половых желез [17].

Важный результат проведенного исследования — отсутствие в процессе лечения у всех наблюдаемых детей каких-либо неблагоприятных побочных явлений. Ни у одного пациента с эпилептическими приступами в анамнезе (5 детей; 7%) или с эпилептиформной активностью по данным электроэнцефалограммы (8 детей; 10,4%) при проведении повторных исследований электрической активности головного мозга через 6 мес после окончания терапии отрицательной динамики не выявлялось.

Благодаря влиянию на адаптационные механизмы, эффективную профилактику или быстрое купирование симптомов ОРВИ курс противогрибковых ванн на основе эвкалиптового масла способствовал повышению эффективности комплексного лечения основного заболевания у 71 (92%) ребенка (значительное улучшение — у 32 (42%). У пациентов со спастическими формами ДЦП отмечалось снижение патологически повышенного мышечного тонуса с  $3,47 \pm 0,51$  до  $3,00 \pm 0,72$  баллов ( $p < 0,001$ ) по шкале Эшворта (Ashworth). Это может быть связано с местным действием основных компонентов концентрата (эвкалиптового масла, ментола и камфоры): непосредственное влияние на микроциркуляторное русло в зоне воздействия, а также реализация кожно-висцеральных рефлексов, приводящих к стимулированию трофических процессов. Имеет значение и воздействие эфирных масел эвкалипта и ментола через обонятельные рецепторы на важнейшие подкорковые центры регуляции и кору головного мозга: известны их успокаивающие, релаксирующие, антистрессорные свойства, способность к улучшению когнитивных функций.

Проведенное анкетирование с целью оценки субъективных ощущений при приеме ванн не выявило их нега-

тивного влияния на состояние кожного покрова, органов дыхания, сердечно-сосудистую систему, общее состояние ребенка. Балльная оценка положительных субъективных ощущений от проведения процедуры (запах, цвет, тактильные ощущения) в основной группе в среднем составила  $4,8 \pm 0,5$  (максимальное число баллов — 5). Оптимальное сочетание камфоры и ментола определяет комфортные ощущения во время проведения ванны и в течение 30 мин после ее окончания: непродолжительный легкий охлаждающий эффект сменяется длительным чувством приятного тепла.

Катамнестические наблюдения, проведенные через 3 и 6 мес после курса ванн на основе эвкалиптового масла, выявили их благоприятное последствие, характеризуемое снижением частоты эпизодов ОРИ в 1,8 раза, их более легким и неосложненным течением, не потребовавшим назначения антибактериальной терапии. У 35 (45%) обследованных детей отмечалось гладкое течение основного заболевания, длительное последствие проведенных реабилитационных курсов, что, возможно, связано с коррекцией адаптационных резервов.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Опубликованы многочисленные исследования, посвященные проблеме реабилитации часто и длительно болеющих детей, однако подавляющее большинство из них обосновывают эффективность различных лекарственных средств и вакцинопрепаратов [18]. Известно, что рациональное сочетание в комплексе с фармакотерапией физиотерапевтических методов позволяет значительно повысить эффективность как лечебных, так и профилактических курсов, снизить медикаментозную нагрузку на ребенка [19, 20]. Особенно актуально это для пациентов с хронической патологией. В ряду методов физиотерапии особая роль отводится сочетанным методам водолечения — одним из самых физиологичных и, одновременно, эффективных немедикаментозных способов реабилитации детей с частыми и затяжными ОРИ [9, 10]. Существует ограниченное число качественных научных исследований по их применению у таких пациентов [10, 14, 21]. На этом фоне однонаправленные результаты, полученные в ходе описанных исследований, позволяют расширить спектр применяемых в педиатрии оздоровительных технологий. Получены убедительные доказательства благоприятной динамики клинических

симптомов ОРИ под влиянием курса общих противовоспалительных ванн. Кроме того, результаты катамнестических наблюдений свидетельствуют о снижении количества повторных эпизодов респираторных заболеваний, что напрямую связано с повышением адаптационных резервов и опосредованно — с противовоспалительным и иммунокорригирующим эффектом. Важно, что у детей с хронической патологией не развились ни обострения основного заболевания, ни аллергические реакции.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы гидроаромафитотерапии занимают важное место в ряду немедикаментозных технологий, используемых для повышения эффективности лечения и реабилитации детей с различными болезнями. Учитывая морфофункциональные особенности детского организма, в педиатрии допустимо использовать исключительно растительные препараты со стандартизированным составом, прошедшие необходимые клинические испытания. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение концентрата для противовоспалительных ванн на основе натурального эфирного масла эвкалипта, камфоры и ментола у детей с 4 лет с профилактической целью при склонности к частым ОРИ с затяжным течением, в т.ч. при наличии сопутствующей хронической патологии.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке фирмы «Альпен Фарма».

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**О. М. Конова** — участие в исследованиях, финансируемых компанией Amway, Amway Home, L.O.C. (ответственный исполнитель).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ORCID

**О. М. Конова** <http://orcid.org/0000-0001-8053-5985>

**Е. Г. Дмитриенко** <http://orcid.org/0000-0002-4097-426X>

**Т. Г. Дмитриенко** <http://orcid.org/0000-0001-7413-8764>

**Е. В. Сахарова** <http://orcid.org/0000-0002-5397-5464>

**А. М. Мамедьяров** <http://orcid.org/0000-0003-0818-6906>

**Н. И. Тайбулатов** <http://orcid.org/0000-0002-9794-4643>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Новые подходы в терапии рецидивирующих респираторных инфекций у детей // *Consilium medicum. Приложение «Педиатрия»*. — 2009. — № 4 — С. 25–29. [Lokshina EE, Zaitseva OV. Novye podkhody v terapii retsidiviruyushchikh respiratornykh infektsii u detei. *Consilium medicum. Prilozhenie «Pediatriya»*. 2009;(4):25–29. (In Russ).]
2. *Профилактическая педиатрия. Руководство для врачей* / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — 744 с. [*Profilakticheskaya pediatriya: Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Moscow: Izdatel'stvo PediatrЪ; 2015. 744 p. (In Russ).]
3. Казюкова Т.В., Коваль Г.С., Самсыгина Г.А. и др. Часто болеющие дети: современные возможности снижения респираторной заболеваемости // *Педиатрия*. — 2012. — Т. 91. — № 5 — С. 42–48. [Kazyukova TV, Koval' GS, Samsygina GA, et al. Chasto boleuyshchie deti: sovremennye vozmozhnosti snizheniya respira-

4. Патент РФ на изобретение № 2571290. Бюлл. № 16. Долотова Н.В., Назаров С.Б., Гордеева Н.В. и др. Способ прогнозирования частой заболеваемости ОРВИ у детей раннего возраста с ДЦП. 1994. [Patent RF na izobretenie № 2571290. Byul. №16. Dolotova NV, Nazarov SB, Gordeeva NV, et al. Sposob prognozirovaniya chastozi zaboлеваemosti ORVI u detei rannego vozrasta s DTsP. 1994. (In Russ).]
5. Конова О.М., Дмитриенко Е.Г., Давыдова И.В. Часто болеющие дети. Взгляд физиотерапевта // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т.9. — №6 — С. 95–98. [Konova OM, Dmitrienko EG, Davydova IV. Frequently ill children. Physiotherapist's view. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(6):95–98. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i6.525.

6. Балеева Л.С., Балясинская Г.Л., Блистинова З.А и др. *Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей.* — М.; 2006. — 46 с. [Baleeva LS, Balyasinskaya GL, Blistinova ZA, et al. *Sovremennyye podkhody k lecheniyu i reabilitatsii chasto boleyushchikh detei.* Moscow; 2006. 46 p. (In Russ).]
7. Конова О.М., Ахмедулина Д.И., Турти Т.В., Рязанов М.В. Влияние жемчужных ванн на динамику показателей мозгового кровообращения у детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической физкультуры.* — 2014. — Т. 91. — № 1 — С. 22–24. [Konova OM, Akhmedulina DI, Turti TV, Ryzanov MV. The influence of the pearl baths on the dynamics of cerebral circulation in the children presenting with the consequences of perinatal lesions in the central nervous system. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2014;91(1):22–24. (In Russ).]
8. *Физиотерапия. Национальное руководство* / Под ред. Пономаренко Г.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 864 с. [Fizioterapiya: *Natsional'noe rukovodstvo.* Ed by Ponomarenko G.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 864 p. (In Russ).]
9. Конова О.М., Давыдова И.В., Дмитриенко Е.Г. и др. Современные возможности ароматотерапии в лечении и профилактике острых респираторных инфекций у детей // *Медицинский совет.* — 2014. — № 1 — С. 68–72. [Konova OM, Davydova IV, Dmitrienko EG, et al. Current options for aromaphytotherapy in the treatment of acute respiratory infections in children. *Meditinskii sovet.* 2014;(1):68–72. (In Russ).]
10. Конова О.М., Дмитриенко Е.Г., Давыдова И.В., Сахарова Е.В. Аромафитованны — эффективный метод гидротерапии в комплексном восстановительном лечении детей с различными заболеваниями // *Вопросы современной педиатрии.* — 2014. — Т. 13. — № 4 — С. 78–82. [Konova OM, Dmitrienko EG, Davydova IV, Sakharova EV. The aromatic phyto-baths are an effective method of hydrotherapy in complex rehabilitative treatment of children with different diseases. *Current pediatrics.* 2014;13(4):78–82. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i4.1089.
11. *Сборник методических материалов по применению галотерапии, галоингаляционной терапии, ароматотерапии и аэроионотерапии.* — М.-СПб.; 2007. [Sbornik metodicheskikh materialov po primeneniyu galoterapii, galoingalyatsionnoi terapii, aromafitoterapii i aeroionoterapii. Moscow-St. Petersburg; 2007. (In Russ).]
12. Давыдова И.В. Фитотерапия кашля в раннем детском возрасте // *Педиатрическая фармакология.* — 2012. — Т. 9. — № 2 — С. 107–109. [Davydova IV. Cough phytotherapy in early childhood. *Pediatric pharmacology.* 2012;9(2):107–109. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i2.257.
13. Соколов С.Я., Замотаев И.П. *Справочник по лекарственным растениям.* — М: Медицина; 1988. — 428 с. [Sokolov SYa, Zamotaev IP. *Spravochnik po lekarstvennyim rasteniyam.* Moscow: Meditsina; 1988. 428 p. (In Russ).]
14. Конова О.М., Хан М.А., Куянцева Л.В. *Применение противопростудных ванн фирмы «Шпицнер» в терапии длительно и часто болеющих детей / Тезисы докладов научно-практической конференции: «Актуальные проблемы санаторно-курной помощи детям».* — Сочи; 1999. — С. 177. [Konova OM, Khan MA, Kuyantseva LV. *Primenenie protivoprostudnykh vann firmy «Shpitsner» v terapii dlitel'no i chasto boleyushchikh detei.* In: *Tezisy dokladov nauchno-prakticheskoi konferentsii: «Aktual'nye problemy sanatorno-kurnoi pomoshchi detyam».* Sochi; 1999. p. 177. (In Russ).]
15. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Разработан комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при российском научном обществе терапевтов // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* — 2015. — Т. 10. — № 1 — С. 5–35. [Kadurina TI, Gnusaev SF, Abbakumova LN, et al. Nasledstvennye i mnogofaktornyye narusheniya soedinitel'noi tkani u detei. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Proekt rossiiskikh rekomendatsii. Razrabotan komitetom ekspertov pediatricheskoi gruppy «Displaziya soedinitel'noi tkani» pri rossiiskom nauchnom obshchestve terapevtov. *Medical news of North Caucasus.* 2015;10(1):5–35. (In Russ).] doi: 10.14300/mnnc.2015.10001.
16. Гордеева Н.В., Воробьева Е.А., Филькина О.М. и др. Соматическая патология и отдельные биохимические показатели детей раннего возраста со спастическими формами детского церебрального паралича // *Вестник Ивановской медицинской академии.* — 2014. — Т. 20. — № 1 — С. 6. [Gordeeva NV, Vorob'eva EA, Fil'kina OM, et al. Somaticheskaya patologiya i otdel'nye biokhimicheskie pokazateli detei rannego vozrasta so spasticheskimi formami detskogo tserebral'nogo paralicha. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii.* 2014;19(1):6. (In Russ).]
17. Гаркави Л.Х. *Активационная терапия.* — Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета; 2006. — 256 с. [Garkavi LKh. *Aktivatsionnaya terapiya.* Rostov-na-Donu: Izd-vo Rostovskogo universiteta; 2006. 256 p. (In Russ).]
18. Намазова Л.С., Костинев М.П., Волкова О.Н. и др. *Профилактика гриппа, ОРВИ, пневмококковой, менингококковой и HIB-инфекции у часто болеющих детей. Пособие для врачей.* — М.; 2006. — 43 с. [Namazova LS, Kostinov MP, Volkova ON, et al. *Profilaktika grippa, ORI, pnevmokokkovoi, meningokokkovoi i HIB-infeksii u chasto boleyushchikh detei. Posobie dlya vrachei.* Moscow; 2006. 43 p. (In Russ).]
19. Лян Н.А., Вахова Е.Л., Микитченко Н.А. Физиофармакологические технологии в медицинской реабилитации детей с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* — 2016. — Т. 93. — № 2 — С. 97. [Lyan NA, Vakhova EL, Mikitchenko NA. Fiziofarmakologicheskie tekhnologii v meditsinskoi reabilitatsii detei s zabolevaniyami verkhnikh i nizhnikh dykhatel'nykh putei. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2016;93(2):97. (In Russ).]
20. Патент РФ на изобретение № 2497551/10.11.2013. Хан М.А., Вахова Е.Л., Лян Н.А. Способ оздоровления часто болеющих детей. [Patent RF na izobretenie №2497551/ 10.11.2013. Khan MA, Vakhova EL, Lyan NA. Sposob ozdorovleniya chasto boleyushchikh detei. (In Russ).]
21. Ахмедулина Д.И. *Применение жемчужных ванн в комплексном восстановительном лечении грудных детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы:* Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2012. — 22 с. [Akhmedulina DI. *Primenenie zhemchuzhnykh vann v kompleksnom vosstanovitel'nom lechenii grudnykh detei s posledstviyami perinatal'nogo porazheniya tsentral'noi nervnoi sistemy.* [dissertation abstract] Moscow; 2012. 22 p. (In Russ).]

Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, М.В. Федосеенко<sup>1, 2</sup>, Е.А. Промыслова<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

## Фитотерапия: современное состояние вопроса

### Контактная информация:

Селимзянова Лилия Робертовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии НЦЗД, доцент 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: 28.09.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Фитотерапия — один из древнейших методов лечения. Проведенные исследования и заключения экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) свидетельствуют о тенденции к повышению спроса на альтернативные виды лечения, в т.ч. фитотерапию. В статье представлены такие актуальные сведения по рассматриваемой тематике, как использование фитосредств на современном этапе, частота и причины применения лекарственных растений в мировой педиатрической практике. Приведен обзор документов ВОЗ по оценке качества, заготовке, приготовлению и использованию растительного сырья, а также освещены основные положения Стратегии ВОЗ в области народной медицины 2014–2023 гг. Представлена информация о свойствах компонентов одного из препаратов на растительной основе и результатах клинических исследований его эффективности у детей.

**Ключевые слова:** фитотерапия, дети, тонзиллит, часто болеющие дети.

(Для цитирования: Селимзянова Л.Р., Вишнёва Е.А., Федосеенко М.В., Промыслова Е.А. Фитотерапия: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (5): 488–493. doi: 10.15690/pf.v13i5.1645)

### ВВЕДЕНИЕ

Использование лекарственных растений — один из наиболее древних методов терапии. Благодаря опыту многовекового применения природного сырья из огромного разнообразия представителей флоры была выделена наиболее часто используемая группа растений. Активные компоненты некоторых из них послужили основой для создания официальных лекарственных препаратов. Более того, анализ, проведенный в 2007 г. Национальным институтом США по изучению рака (National Cancer Institute, NCI), показал, что действующие вещества для 2/3 лекарственных препаратов, разработанных в предшествующие 25 лет, имели природное происхождение [1]. При изучении составляющих компонентов противоопухолевых средств, исполь-

зуемых на протяжении периода с 1940 по 2014 г., из одобренных 175 малых молекул 49% были веществами натурального происхождения [1] (например, противоопухолевое средство паклитаксел содержит в своем составе компоненты тиса коротколистного; лат. *Taxus brevifolia*). Природное происхождение имеет и ацетилсалициловая кислота, выделенная из белой ивы (*Salix alba*). Сесквитерпеновый лактон артемизин был открыт в 1972 г. китайским фармакологом Ту Юю, получившей за это открытие в 2015 г. половину Нобелевской премии по медицине и физиологии. Артемизин — препарат на основе полыни однолетней (*Artemisia annua*) — в настоящее время используется во многих странах в качестве первой линии при лечении малярии в связи с возрастающей устойчивостью малярийного плазмодия

Lilii R. Selimzianova<sup>1, 2</sup>, Elena A. Vishneva<sup>1</sup>, Marina V. Fedoseenko<sup>1, 2</sup>, Elena A. Promyslova<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Phytotherapy: Present State of the Issue

Phytotherapy is one of the oldest treatment methods. Studies and conclusions of the World Health Organization (WHO) Expert evidence of the trend towards greater demand for alternative treatments, including herbal medicine. The article presents such actual data on the issue under review as herbal preparations use at the present stage, frequency of and reasons for the use of medicinal plants in the world pediatric practice. There is a review of the WHO documents on quality assessment, harvesting, preparation and use of vegetable raw materials in the article. It also highlights the key provisions of the WHO strategy for ethnoscience in 2014–2023. There also is data on the properties of one of the plant-based drugs components and results of clinical trials of its effectiveness in children.

**Key words:** phytotherapy, children, tonsillitis, frequently ill children.

(For citation: Selimzianova Lilii R., Vishneva Elena A., Fedoseenko Marina V., Promyslova Elena A. Phytotherapy: Present State of the Issue. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (5): 488–493. doi: 10.15690/pf.v13i5.1645)

к препаратам предыдущего поколения [2]. Поиск лекарственных веществ в природе актуален и в настоящее время [1, 3].

### **ПРИМЕНЕНИЕ ФИТОТЕРАПИИ: ОБЩЕМИРОВАЯ ПРАКТИКА**

Несмотря на достижения в области синтетической фармацевтики, интерес к фитотерапии сохраняется во всем мире. Довольно высокая приверженность лечению компонентами растений в разных уголках мира во многом обусловлена социальными и культурологическими особенностями. Для населения стран с низким уровнем доходов фитотерапия привлекательна относительно невысокой стоимостью, более широкой доступностью по сравнению с лекарственными препаратами, применяемыми официальной медициной. Кроме того, в развивающихся странах невелико число дипломированных врачей, тогда как лиц, практикующих традиционные методы лечения, несоизмеримо больше [2]. Фитотерапия остается популярным методом также и в развитых странах [4–6]. Интерес населения в государствах с высоким уровнем дохода во многом обусловлен влиянием средств массовой информации, пропагандирующих альтернативные методы лечения как более натуральные и, соответственно, более безопасные [7, 8].

В австралийском исследовании опрос пациентов, пользующихся методами народной и альтернативной медицины, показал, что мотивацией к данным видам лечения послужили отсутствие эффекта от терапии обычными методами, а также высокая приверженность здоровому образу жизни [9].

Германия среди других развитых стран отличается большей приверженностью населения к фитотерапии. Помимо вышеперечисленных причин, это обусловлено также особенностями системы здравоохранения: в стране действует схема возмещения затрат (реимберсмент) на растительные препараты и прочие разрешенные виды альтернативной медицины для всех детей в возрасте до 12 лет и детей с нарушениями развития в возрастном диапазоне от рождения до 18 лет. Согласно крупномасштабному эпидемиологическому исследованию, в которое были включены более 17 тыс. детей в возрасте от 0 до 17 лет, проживающих в разных регионах страны, около 6% принимали растительные препараты в предшествующие опросу 7 дней. Чаще других фитотерапию получали дети младше 6 лет без существенных различий по полу, тогда как в подростковом возрасте приверженностью лечению растительными препаратами отличались девочки. Родители, положительно относившиеся к фитотерапии, в основном принадлежали к более высокому социальному классу и не были эмигрантами. Лекарственные растения также предпочитали родители, низко оценившие состояние здоровья своего ребенка [10]. Опрос законных представителей почти 3 тыс. детей в возрасте от 0 до 11 лет, предпринятый в 48 штатах США в период с 1998 по 2007 г., продемонстрировал невысокую частоту использования растительных препаратов: менее 0,5% респондентов принимали хотя бы один такой препарат в течение 7 дней до опроса [11]. Среди 6 тыс. опрошенных семей в Италии 2,4% в течение года исполь-

зовали растительные средства в лечении своих детей в возрасте от 0 до 17 лет [12], в Южной Австралии — 6,1% родителей из 911 участников, чьи дети достигли 15-летнего возраста [13].

### **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И РЕАКЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Такая широкая популярность натурального лечения среди населения не может не привлекать внимания специалистов медицины. Обеспокоенность вызывает распространенное мнение об абсолютной безопасности траволечения, хотя известно, что ряд растений обладает токсическими свойствами (например, ландыш майский; *Convallaria majalis*), а у людей с atopией применение любых фитосредств может вызвать аллергические реакции. Важно отметить, что содержание биологически активных веществ в составе лекарственных растений, в отличие от синтетических препаратов, гетерогенно. Соответственно, широк и спектр фармакологических эффектов, оказываемых на организм человека, которые могут расцениваться и как лечебные, и как нежелательные. Все это подчеркивает важность применения фитотерапии, так же как и синтетических средств, строго по показаниям с учетом возможности нежелательных эффектов и межлекарственных взаимодействий. В ходе систематического анализа исследований, посвященных изучению нежелательных явлений при применении фитосредств, с минимальным риском методологических ошибок было отобрано 31 растение, у которых были зафиксированы лишь незначительные побочные эффекты. Однако, обнаружены группы растений, применение которых связано с развитием среднетяжелых и тяжелых реакций. Согласно данным обзора, минимальными побочными эффектами обладают, например, такие популярные растения, как лаванда (*Lavandula angustifolia* Miller), тимьян (*Thymus vulgaris*), календула (*Calendula officinalis*), эхинацея (*Echinacea* spp.), валериана (*Valeriana officinalis*), шалфей (*Salvia officinalis*), мелисса (*Melissa officinalis*), розмарин (*Rosmarinus officinalis*), куркума (*Curcuma*), корица (*Cinnamomum* spp.), гинкго двулопастный (*Ginkgo biloba*) и зверобой (*Hypericum*) [14]. Среднетяжелые нежелательные явления отмечены при использовании пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides*), алоэ (*Aloe vera*), мяты перечной (*Mentha piperita*), люцерны посевной (*Medicago sativa*), клопогона кистевидного (*Actaea (Cimicifuga) racemosa*), стеблелиста (*Caulophyllum thalictroides*), одуванчика обыкновенного (*Taraxacum officinale*), камелии китайской, или листьев чайного куста (*Camellia sinensis*), омелы белой (*Viscum album*), клевера лугового (*Trifolium pratense*), стевии (*Stevia rebaudiana*), серенои ползучей (*Serenoa repens*), коммифоры (*Commifora mukul*), худии гордони (*Hoodia gordonii*). Наиболее тяжелые побочные эффекты могут оказать белладонна, или красавка обыкновенная (*Atropa belladonna*), ларрея трехзубчатая, или креозотовый куст (*Larrea tridentata*), перец опьяняющий, или кава-кава (*Piper methysticum*) и сенна (*Cassia acutifolia*) [14].

Однако, нельзя не отметить, что побочные эффекты фитотерапии могут проявиться при определенных условиях [15]: например, уже упомянутое растение гинкго било-

ба, отнесенное к группе с минимальными побочными эффектами, при использовании перед оперативным вмешательством может вызвать избыточную кровоточивость в послеоперационном периоде. Подобный эффект возможен и при применении чеснока и женьшеня. Женьшень трехлиственный (*Panax trifolius*), кроме этого, может вызвать гипогликемию. Эфедра, или хвойник (*Ephedra*), оказывает значимое влияние на сердечно-сосудистую систему [16]. Изучение частоты применения фитопрепаратов в предоперационном периоде в одном из исследований педиатрической популяции показало, что растительными лекарственными препаратами в этот период времени лечились 6,4% детей, при этом значимые лекарственные взаимодействия были отмечены для зверобоя, валерианы, чеснока (*Allium sativum*) и гинкго билоба [17].

Около 70% пациентов не сообщают лечащему врачу о том, что принимают фитопрепараты, что может привести к возможным непредвиденным реакциям взаимодействия [2]. Известно, например, активирующее влияние зверобоя на систему цитохромов печени. Поэтому, несмотря на то, что зверобой относится к фитосредствам с минимальными побочными эффектами, при его применении могут наблюдаться серьезные реакции взаимодействия с лекарственными препаратами (например, отторжение трансплантата, снижение эффекта анестезии и пр.) [18].

### **ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕГРАЦИИ ФИТОТЕРАПИИ В ОФИЦИАЛЬНУЮ МЕДИЦИНУ**

Учитывая сложившуюся ситуацию, назрела необходимость повышения уровня знаний врачей официальной медицины по альтернативным методам терапии, в т.ч. по лекарственным травам. В последнее время наблюдается рост научно-публикационной активности по фитотерапии. В поисковой системе PubMed [19] (последняя дата обращения — август 2016 г.) по запросу «фитотерапия» (phytotherapy) обнаружено 34 289 результатов, из них 241 публикация датирована 1997 г., 2035 и 1577 публикаций — 2014 и 2015 гг. соответственно. Ряд печатных работ признает эффективность фитотерапии при различной патологии как у взрослых, так и у детей, однако наряду с этим отмечена необходимость проведения дальнейших исследований с более рациональным дизайном, поскольку существующие в настоящее время публикации достаточно гетерогенны в отношении методологии проводимых исследований [20, 21].

При фитотерапии немаловажным фактором является стандартизация лекарственного сырья. Необходимо точно определить таксономическую принадлежность растения, так как могут существовать различные сорта одного вида с различающимся химическим составом. Кроме того, самостоятельная заготовка трав грозит опасностью выбора ядовитого растения при недостаточной осведомленности об условиях сбора. Лекарственное сырье должно быть собрано в период максимальной концентрации активных компонентов, соответствовать нормам экологической безопасности, что официально подтверждается химическим, радиологическим и микробиологическим контролем [22].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уже в 1978 г. приступила к работе по Программе традиционной медицины (Traditional Medicine Program, WHO-TRM). В дальнейшем была опубликована Стратегия по традиционной медицине на 2002–2005 гг. (WHO Traditional Medicine Strategy 2002–2005), а в настоящее время вышла ее обновленная редакция (WHO Traditional Medicine Strategy: 2014–2023) [23, 24]. Оба документа переведены на многие языки мира, в т.ч. на русский. В них признается важность и недооцененность народной и дополнительной (альтернативной) медицины, а также констатируется растущий спрос на данные методы лечения. Целью Стратегии является интеграция народной медицины в существующие официальные системы здравоохранения на основе формирования нормативных актов и регулирующих правил, касающихся лечебных практик и специалистов, их применяющих, грамотного проведения исследований, контроля качества, безопасности и эффективности фитотерапии.

Уже сейчас многие страны разработали документы, регламентирующие безопасность и качество услуг народной и альтернативной медицины. Со времени старта первой Стратегии по традиционной медицине число государств, включивших систематизированные знания по данному вопросу в процесс обучения медицинским дисциплинам, увеличилось до 39 [24]. В настоящее время существует ряд регламентирующих документов ВОЗ по оценке качества, заготовке и приготовлению лекарственного сырья [25–30]. При участии специалистов из разных стран мира в период с 1999 по 2010 г. ВОЗ издан ряд монографий по лекарственным растениям [31–35], в т.ч. на русском языке [36]. В научных трудах содержатся сведения о необходимых требованиях к качеству растительного сырья, информация о фармакологических свойствах, традиционном использовании, имеющихся исследованиях *in vitro* и *in vivo*, а также данные по токсикологии и другим профилям безопасности лекарственных растений.

ВОЗ готовит к публикации следующие документы [24]:

- 1) руководство по качественной практике переработки растительных препаратов (WHO Guidelines on Good Processing Practices for Herbal Medicines);
- 2) руководство по выбору источника происхождения субстанций для контроля качества растительных препаратов (WHO Guidelines on Selection of Substances of Herbal Origin for Quality Control of Herbal Medicines);
- 3) руководство по безопасному использованию токсичных лекарственных растений; монографии по некоторым токсичным лекарственным растениям (WHO Guidelines on Safety Management of Toxic Medicinal Plants; monographs on selected toxic medicinal plants);
- 4) ключевые технические вопросы по безопасности растительных препаратов с информацией по взаимодействию с другими медикаментами (Key Technical Issues on Safety of Herbal Medicines with Reference to Interaction with Other Medicines);
- 5) традиционная медицина: обзор и анализ отчетов контролируемых клинических исследований (Traditional Medicines: Review and Analysis of Reports of Controlled Clinical Studies);

- 6) клинические исследования в традиционной медицине: ключевые технические вопросы по методологиям (Clinical Studies in Traditional Medicine: Key Technical Issues on Methodologies);
- 7) обновленные издания: руководство ВОЗ, Международного союза по охране природы и природных ресурсов, Всемирного фонда дикой природы; программу мониторинга международной торговли дикими видами флоры и фауны (Updated edition: WHO, International Union for Conservation of Nature and Natural Resources, World Wide Fund for Nature, Trade Record Analysis of Flora and Fauna in Commerce Guidelines on the Conservation of Medicinal Plants).

Экспертный специальный Комитет по растительным лекарственным препаратам (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC) Европейского агентства по медицине (EMA) на основании имеющихся данных с использованием вышеупомянутых монографий ВОЗ также разместил на своем сайте информацию по лекарственным растениям, выбрав те из них, которые используются в Европе наиболее длительно [37]. Учитывая гетерогенность качества и количества данных по лекарственным растениям, в Европейском союзе лекарственные препараты могут иметь 3 статуса регистрации:

- 1 — «полная регистрация», как у оригинального синтетического лекарственного препарата;
- 2 — «с хорошо изученным медицинским применением», т.е. с доказанной клинической эффективностью и временем использования в Евросоюзе как минимум 10 лет;
- 3 — «традиционные растительные препараты», используемые как минимум на протяжении 30 лет, 15 из которых — на территории Евросоюза [3].

Помимо этого, множество фитопрепаратов значатся в качестве пищевых добавок.

К настоящему времени наука шагнула далеко вперед, и в результате перемен появились современное высокотехнологичное оборудование, аппараты для глубокого анализа исходного сырья и его подготовки к дальнейшей переработке, материалы и компоненты, которые отвечают высоким стандартам качества и безопасности для применения. Все эти составляющие успеха нашли свое отображение в разработанной и реализуемой одним из крупнейших в мире производителей растительных лекарственных препаратов концепции фитониринга.

Фитониринг — это использование потенциала активных веществ растений (Phyto) путем применения передовых современных исследований и инновационных технологий (Ingeneering) для производства безопасных и эффективных растительных лекарственных средств. Для реализации концепции используются самые современные, рациональные и инновационные процессы производства, а все лекарственные препараты производятся по стандартам фитониринга.

### ФИТОТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Лекарственные растения наиболее часто используются у детей при простуде и кашле [10]. Нередко одновременно применяют несколько представителей

лекарственных растений в виде сборов или комплексных растительных препаратов [38]; известен факт о положительных эффектах грамотного сочетания лекарственных растений [3, 39, 40].

Широко известным препаратом растительного происхождения, производимым в соответствии с современными международными стандартами качества, является Тонзилгон Н (Бионорика СЕ, Германия). Его эффективность была неоднократно подтверждена при острых и хронических тонзиллитах, фарингитах, ларингитах. Препарат используют для профилактики осложнений при респираторных вирусных инфекциях и в качестве дополнения к антимикробной терапии при бактериальных инфекциях [41]. Препарат имеет две лекарственные формы — драже (с 6 лет) и капли для приема внутрь (с грудного возраста).

Свойства растительного препарата обусловлены входящими в его состав активными компонентами лекарственных растений: корня алтея (*Althaea officinalis*), цветков ромашки (*Chamomilla recutita*), травы хвоща (*Equisetum arvense*), листьев грецкого ореха (*Juglandis regia*), травы тысячелистника (*Achillea millefolium*), коры дуба (*Quercus robur*), травы одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale*).

**Корень алтея**, в составе которого основными компонентами являются муциновые полисахариды, оказывает противокашлевый, противовоспалительный, иммуномодулирующий эффекты. Полисахариды **ромашки** также обладают противовоспалительными свойствами, экстракт ромашки ускоряет эпителизацию ран, а эфирное масло в исследованиях *in vitro* было активно против грамположительных бактерий и ряда дрожжевых и плесневых грибов. Высокое содержание в **траве хвоща** соединений кремния обуславливает его позитивное влияние на заживление ран. Экспериментальные исследования показали умеренную антимикробную активность травы хвоща против *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, а также антиадгезивный эффект, который способствует подавлению роста биопленок. Исследования *in vitro* также показали противовирусную активность в отношении вируса герпеса 1-го типа. Для травы хвоща описан антиоксидантный эффект, обусловленный входящими в его состав фенолкарбоновыми кислотами. **Тысячелистник** обладает антиоксидантными, противомикробными, противовоспалительными и анальгезирующими свойствами. При изучении *in vitro* свойств **листьев грецкого ореха** показаны ингибирующий эффект в отношении образования супероксида и перекисного окисления липидов, а также антимикробное действие. Экспериментальные исследования свидетельствуют о вяжущих, антибактериальных, противовирусных свойствах **коры дуба**. Для **одуванчика** в доклинических исследованиях описаны противовоспалительный, иммуномодулирующий эффект (за счет ингибирования синтеза интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), антиоксидантные свойства (стимуляция активности НАДФ-зависимой редуктазы цитохрома P450) [37].

Эффективность комплексного растительного препарата изучалась во многих исследованиях с участием детей. Так, было показано полуторакратное снижение частоты острых респираторных инфекций в группе

50 часто болеющих педиатрических пациентов при применении препарата в острую фазу и с профилактической целью. В исследуемой группе зафиксированы положительные изменения ряда иммунологических показателей: повышение уровня лизоцима и секреторного иммуноглобулина А в слюне, увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов в крови [42].

У детей с хроническим тонзиллитом (92 пациента) добавление комплексного растительного препарата к стандартной терапии способствовало активации антиоксидантной системы [43]. При исследовании клинической эффективности препарата у 32 детей с хроническим тонзиллитом полное купирование симптомов заболевания отмечено у 20 из них, уменьшение частоты и выраженности обострений — у 9 [44].

Исследование препарата на фоне комплексной терапии у детей с хроническим аденоидитом (32 ребенка в основной группе, 30 — в контрольной) показало, что в основной группе интенсивность ринореи уменьшалась быстрее, носовое дыхание в период ночного сна на 9-е сут терапии улучшилось в 1,4 раза по сравнению с группой контроля [45]. В 2015 г. было завершено и опубликовано наблюдательное исследование эффективности и переносимости препарата с участием 518 детей двух возрастных групп (от 2 до 5 и от 6 до 11 лет соответственно) с острой фазой рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей. На фоне проводимой терапии у 513 (99,0%) пациентов были зафиксированы полное выздоровление либо улучшение клинической симптоматики, а переносимость фитосредства была отмечена как хорошая или очень хорошая у 517 (99,81%) пациентов, т.к. только в одном случае наблюдалась незначительная побочная реакция — кожная сыпь (впоследствии выяснилось, что у ребенка в анамнезе была аллергия на ромашку, поэтому возникновение побочной реакции стоило предполагать) [46].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod*. 2016;79(3):629–661. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
- Faulkenberg T. *MDS-3: Managing access to medicines and health technologies. Part I: Policy and economic issues. Chapter 5: Traditional and complementary medicine policy* [Internet]. Management Sciences for Health (MSH); 2012 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19582en/s19582en.pdf>.
- Minghetti P, Franze S, Zaccara V, et al. Innovation in phytotherapy: is a new regulation the feasible perspective in Europe? *Planta Med*. 2016;82(7):591–595. doi: 10.1055/s-0042-104509.
- Zuzak TJ, Bonkova J, Careddu D, et al. Use of complementary and alternative medicine by children in Europe: published data and expert perspectives. *Complement Ther Med*. 2013;21(Suppl 1):S34–S47. doi: 10.1016/j.ctim.2012.01.001.
- Wu C-H, Wang C-C, Kennedy J. Changes in herb and dietary supplement use in the US adult population: a comparison of the 2002 and 2007 national health interview surveys. *Clin Ther*. 2011;33(11):1749–1758. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.024.
- De Smet PA. Herbal remedies. *New Engl J Med*. 2002;347(25):2046–2056. doi: 10.1056/nejmra020398.
- WHO guidelines on developing consumer information on proper use of traditional, complementary and alternative medicine [Internet]. WHO; 2004 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5525e/s5525e.pdf>
- Селимзянова Л.Р., Вишнёва Е.А., Промышлова Е.А. Тонзиллиты у детей: вопросы патогенеза и возможности фитотерапии // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 4. — С. 129–133. [Selimzyanova LR, Vishneva EA, Promyslova EA. Tonsillitis in children: issues of pathogenesis and potential of phytotherapy. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(4):129–133. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v11i4.1078.
- Williamson M, Tudball J, Toms M, et al. *Information use and needs of complementary medicine users* [Internet]. Sydney: National Prescribing Service; 2008 [cited 2016 Sep 9]. Available from: [https://www.nps.org.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/66619/Complementary\\_Medicines\\_Report\\_-\\_Consumers.pdf](https://www.nps.org.au/__data/assets/pdf_file/0010/66619/Complementary_Medicines_Report_-_Consumers.pdf).
- Du Y, Wolf IK, Zhuang W, et al. Use of herbal medicinal products among children and adolescents in Germany. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:218. doi: 10.1186/1472-6882-14-218.
- Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Medication use among children <12 years of age in the United States: results from the Slone Survey. *Pediatrics*. 2009;124(2):446–454. doi: 10.1542/peds.2008-2869.
- Menniti-Ippolito F, Forcella E, Bologna E, et al. Use of unconventional medicine in children in Italy. *Eur J Pediatr*. 2002;161(12):690. doi: 10.1007/s00431-002-1085-7.
- Smith C, Eckert K. Prevalence of complementary and alternative medicine and use among children in South Australia. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(9):538–543. doi: 10.1111/j.1440-1754.2006.00918.x.

Положительной характеристикой препарата является и возможность его комбинированного использования с антибиотиками. Взаимодействия с другими лекарственными средствами не описано. Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к его компонентам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая современные тенденции по росту приверженности пациентов и их родителей к терапии лекарственными растениями, необходимо повышение знаний врачей по фитотерапии для предупреждения ее неправильного использования, возникновения побочных эффектов и реакций взаимодействия с другими лекарственными средствами. В связи с этим целесообразно применение только хорошо изученных с точки зрения эффективности и безопасности стандартизированных по содержанию биологически активных веществ лекарственных препаратов на растительной основе. Включение в терапию качественного фитонирингового лекарственного препарата, состоящего из традиционно применяемых растительных компонентов, может быть оправданным у детей при острых и хронических заболеваниях верхних дыхательных путей.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Бионорика».

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

Л.Р. Селимзянова <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

Е.А. Вишнёва <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

14. Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med*. 2013;13(1): 7–12. doi: 10.7861/clinmedicine.13-1-7.
15. Bajwa SJ, Panda AA. Alternative medicine and anesthesia: implications and considerations in daily practice. 2012;33(4): 475–480. doi: 10.4103/0974-8520.110515.
16. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA*. 2001;286(2):208–216. doi: 10.1001/jama.286.2.208.
17. Crowe S, Lyons B. Herbal medicine use by children presenting for ambulatory anesthesia and surgery. *Paediatr Anaesth*. 2004; 14(11):916–919. doi: 10.1111/j.1460-9592.2004.01353.x.
18. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;75(3): 603–618. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04350.x.
19. MeSH Browser [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002. [cited 2016 Sep 9]; [about 2 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=>.
20. Koch AK, Klose P, Lauche R, et al. A systematic review of phytotherapy for acute rhinosinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2016;23(3):165–169. doi: 10.1159/000447467.
21. Javan R, Yousefi M, Nazari SM, et al. Herbal medicines in idiopathic heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Phytother Res*. 2016;30(10):1584–1591. doi: 10.1002/ptr.5675.
22. Баранов А.А., Намазова Л.С. Эффективность методов альтернативной терапии у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. — Т. 4. — № 1. — С. 37–41. [Baranov AA, Namazova LS. Efficiency of alternative therapy approaches for the children. *Pediatric pharmacology*. 2007;4(1):37–41. (In Russ.)]
23. WHO traditional medicine strategy 2002–2005. [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/traditionalpolicy/en/>
24. Стратегия ВОЗ в области традиционной медицины на период с 2014–2023 гг. [интернет]. ВОЗ; 2013 [доступ от 15.09.2016]. [WHO traditional medicine strategy: 2014–2023 (In Russ.)] Доступ по ссылке [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/92455/11/9789244506097\\_rus.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/92455/11/9789244506097_rus.pdf?ua=1).
25. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues [Internet]. Geneva: WHO; 2007. 105 p. [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14878e/s14878e.pdf>.
26. Quality control methods for medicinal plant materials [Internet]. Geneva: WHO; 1998. 123 p. [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41986/1/9241545100.pdf>.
27. Quality control methods for herbal materials (updated edition of 1998 publication) [Internet]. Geneva: WHO; 2011 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/h1791e/h1791e.pdf>.
28. WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines [Internet]. Geneva: WHO; 2007. 72 p. [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14215e/s14215e.pdf>.
29. WHO good agricultural and collection practices (GACP) monograph on *Artemisia annua* L [Internet]. Geneva: WHO; 2006 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/traditional/ArtemisiaMonograph.pdf>
30. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems [Internet]. Geneva: WHO; 2004 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s7148e/s7148e.pdf>.
31. WHO monographs on selected medicinal plants [Internet]. Vol. 1. Geneva: WHO; 1999 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2200e/s2200e.pdf>.
32. WHO monographs on selected medicinal plants [Internet]. Vol. 1. Geneva: WHO; 2002 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4927e/s4927e.pdf>.
33. WHO monographs on selected medicinal plants [Internet]. Vol. 3. Geneva: WHO; 2007 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14213e/s14213e.pdf>
34. WHO monographs on selected medicinal plants [Internet]. Vol. 4. Geneva: WHO; 2009 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/SelectMonoVol4.pdf>
35. WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS) [Internet]. Geneva: WHO; 2010 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17534en/s17534en.pdf>.
36. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ) [интернет]. Женева: ВОЗ; 2010 [доступ от 15.09.2016]. [WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS) (In Russ.)] Доступ по ссылке <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17534ru/s17534ru.pdf>.
37. [ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) [Internet]. Herbal medicines for human use [cited 2016 Sep 9]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d).
38. Виноградов В.М., Виноградова Т.А., Гажёв Б.Н. и др. Домашний травник. Справочник по траволечению детей и взрослых. — СПб.: Фолиант; 1995. — 591 с. [Vinogradov VM, Vinogradova TA, Gazhev BN, et al. *Domashnii travnik. Spravochnik po travolecheniyu detei i vzroslykh*. St. Petersburg: Foliant; 1995. 591 p. (In Russ.)]
39. Булгакова В.А., Шмакова С.Г. Кашель у детей с острыми респираторными инфекциями: возможности официальной фитотерапии // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 6. — С. 92–95. [Bulgakova VA, Shmakova SG. Cough in children with acute respiratory infections: capabilities of official phytotherapy. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(6):92–95. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v11i6.1223.
40. Черников В.В. Применение препаратов растительного происхождения для лечения кашля у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т. 9. — № 6. — С. 105–109. [Chernikov VV. Application of vegetable drugs for treating cough in children. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(6):105–109. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v9i6.527.
41. [rosminzdrav.ru](http://rosminzdrav.ru) [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv (In Russ.)] Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru> Ссылка активна на 15.09.2016.
42. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона N для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей // *Детский доктор*. — 2001. — № 4. — С. 25–29. [Smirnova GI. Opyt primeneniya Sinupreta i Tonzilgona N dlya profilaktiki i lecheniya ostrykh respiratornykh zaboolevaniy u chasto boleyushchikh detei. *Detskii doktor*. 2001;(4):25–29. (In Russ.)]
43. Фейзуллаев Э.Ф., Карпова Е.П., Байкова В.Н. Особенности системы антиоксидантной защиты и ее коррекция у детей с хроническим тонзиллитом // *Русский медицинский журнал*. — 2009. — Т. 17. — № 4. — С. 303–307. [Feizullaev EF, Karpova EP, Baikova VN. Osobennosti sistemy antioksidantnoy zashchity i ee korrektsiya u detei s khronicheskim tonsillitom. *Russkii meditsinskiy zhurnal*. 2009;17(4):303–307. (In Russ.)]
44. Дрынов Г.И., Ивановшина О.К., Дьякова Ф.Н. Препарат Тонзилгон N в лечении хронического тонзиллита у детей // *Эффективная фармакотерапия*. — 2014. — № 59. — С. 4–6. [Drynov GI, Ivanushina OK, Dyakova FN. Tonsilgon® N in therapy of chronic tonsillitis in children. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;59:4–6. (In Russ.)]
45. Климова И.И., Баженов Д.В. Эффективность препарата Тонзилгон N в лечении детей с хроническим аденоидитом // *Вестник оториноларингологии*. — 2014. — № 2. — С. 75–78. [Klimova II, Bazhenov DV. The effectiveness of a herbal preparation Tonsilgon N for the treatment of the children presenting with chronic adenoiditis. *Vestn Otorinolaringol*. 2014;2:75–78. (In Russ.)]
46. Вавилова В.П., Вавилова Т.А., Черкаева А.Х. Рецидивирующие острые респираторные инфекции у детей: эффективность и безопасность фитотерапии // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 5. — С. 605–608. [Vavilova VP, Vavilova TA, Cherkayeva AK. Recurrent acute respiratory infections in children: effectiveness and safety of phytotherapy. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(5):605–608. (In Russ.)] doi:10.15690/pf.v12i5.1463.

# ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ EPA/UNEPSA № 23, 2016 г.\*

## РОЛЬ ПЕДИАТРОВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ БЛАГОПОЛУЧИЯ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕМЬЯХ НОВОГО ТИПА

Поскольку общество и культура Западной Европы под воздействием обстоятельств в целом постепенно меняются, терпит преобразование, в частности, и традиционная модель воспитания детей. С учетом последних результатов исследований и их ограничений, а также постоянных в рамках гражданского общества открытых споров о детях, растущих в семьях нового (смешанного) типа — со своими структурами, верованиями, культурными нормами и личными привычками, важно подчеркнуть, что благополучие подрастающего поколения зависит не только от ответственности родителей, но и от социально-экономической поддержки семей государством, обеспечивающей чувство надежности и защищенности. Так, в статье P. Ferrara и соавт. ([http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(16\)30493-0/pdf](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(16)30493-0/pdf)), недавно опубликованной в *The Journal of Pediatrics*, обсуждается мнение Европейской педиатрической ассоциации — Союза национальных европейских педиатрических обществ и ассоциаций (EPA/UNEPSA) и Европейского союза национальных педиатрических обществ и ассоциаций именно по этому вопросу.

Педиатры — это люди, которые в первую очередь отстаивают интересы детей и заботятся об их благополучии. Своей задачей они видят содействие созданию таких условий для ребенка и помощь родителям в процессе воспитания здоровых детей. В докладе EPA/UNEPSA стремится привлечь внимание к меняющимся социальным сценариям и подчеркивает, что современных педиатров необходимо обучать решению новых для них задач и проблем, которые могут возникнуть в семьях смешанного типа, при этом особого внимания заслуживают однополые или семьи с родителями-одиночками. Кроме того, значимость вопросу придают рассуждения и о потенциальном влиянии на детей возможных изменений законодательства в отношении лесбиянок, геев, би- и транссексуалов. Педиатры должны принимать непо-

средственное участие в обеспечении и поддержке социального развития и благополучия детей, проживающих в семьях с различными базовыми структурами: активно работать с ними, бороться с предрассудками и неравенством, предлагая взамен поддержку, стабильность и безопасность. В частности, педиатры должны помочь родителям с решением «неудобных» вопросов, связанных с сексуальным воспитанием и дальнейшей репродукцией. В случае возникновения противоречий с педиатром, который по той или иной причине не готов оказать должную поддержку, семьи должны иметь возможность обратиться за помощью к другим специалистам.

EPA/UNEPSA придерживается принципов защиты младенцев, детей и подростков независимо от структуры их семьи и выступает против любой дискриминации семей по признаку сексуальной ориентации, а также сотрудничает с политиками и законодателями с целью искоренить любые формы внутрисемейного неравенства.

Массимо Петтоэлло-Мантовани  
(Massimo Pettoello-Mantovani),  
вице-президент EPA/UNEPSA

### Список литературы

1. Farr RH, Patterson CJ. Coparenting among lesbian, gay, and heterosexual couples: associations with adopted children's outcomes. *Child Dev.* 2013;84:1226–40.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health. Promoting the well-being of children whose parents are gay or lesbian. *Pediatrics.* 2013;131:827–30.
3. Ferrara P. et al. The Role of Pediatricians in Caring for the Well-Being of Children Living in New Types of Families. *J Pediatr.* 2016 Aug 26. [Epub ahead of print].

## ГЕНЕРАЛЬНАЯ АССАМБЛЕЯ EPA/UNEPSA

11 февраля 2016 г. в Москве с участием председателей или делегатов национальных педиатрических обществ из 25 европейских стран была проведена Генеральная ассамблея EPA/UNEPSA. В рамках встречи были

организованы выборы Совета EPA: президент Лейла Намазова-Баранова (Leyla Namazova-Baranova), вице-президент Массимо Петтоэлло-Мантовани (Massimo Pettoello-Mantovani), вице-президент Джулий Местро-

\* — английскую версию информационного бюллетеня можно прочесть на сайте <http://www.epa-unepsa.org/?q=content/newsletter-october-2016-issue-23>

вич (Julije Mestrovic), генеральный секретарь Мехмет Вурал (Mehmet Vural), казначей Андреас Гербер Гроте (Andreas Gerber Grote), председатель научно-консультативного Совета Йохан Эрих (Jochen Ehrich), член Совета Эли Соме (Eli Somekh), член Совета Бертольд

Колецко (Berthold Koletzko), член Совета Хилари Хои (Hilary Hoey).

*Доктор Мехмет Вурал (Mehmet Vural),  
секретарь EPA*

## АНОНС 8-го КОНГРЕССА EUROPAEDIATRICS (7–8 июня 2017, Бухарест)

### Выступление президента М. Бурия

Румынское общество педиатров (SRPed) является главной национальной педиатрической организацией, известной своей насыщенной научной деятельностью, встречами врачей на ежегодных национальных конгрессах, в летних школах — так называемых Днях педиатрии в Яссах, а также многочисленными мастер-классами и другими событиями, цель которых — обогатить работающих в настоящее время в Румынии 4000 педиатров и 8000 семейных врачей накопленным опытом. Основной задачей работы Общества является образование, в частности — непрерывное обучение с целью обеспечения эффективных и действенных профессиональных отношений между педиатрами, работающими в больницах, специалистами амбулаторно-поликлинических подразделений и семейными врачами.

Последние десять лет SRPed устанавливало тесные международные отношения, что, в частности, подтверждается принадлежностью общества к EPA/UNEPSA, Европейской академии педиатрии (EAP) и Международной педиатрической ассоциации (IPA). Путем активного участия и содействия развитию Европейской ассоциации молодых педиатров (EURYPА) SRPed ведет обмен научным опытом между детскими врачами, поощряя участие педиатров своей страны в научных конференциях/конгрессах на европейском уровне. Кроме того, за последние шесть лет при финансовой поддержке и непосредственном участии SRPed были организованы два курса летних школ для румынских врачей и молодых семейных врачей, только начинающих свою карьеру. Молодые специалисты имели возможность в течение недели участвовать в совещаниях и семинарах, научных презентациях; обсуждать с наставниками наиболее важные аспекты педиатрической практики и ухода за пациентами, связанные с неотложной помощью и хроническими заболеваниями, а также поднимать многие вопросы, связанные с узкими специальностями в педиатрии.

7–10 июня 2017 г. SRPed ожидает научное мероприятие международного масштаба — в Бухаресте открывается 8-й Конгресс Europediatics, организованный совместно с престижной ассоциацией EPA/UNEPSA при поддержке 49 крупных европейских национальных педиатрических обществ. Приглашаем педиатров из Европы и других стран мира внести свой вклад в успех этого важного мероприятия: нам важно знать, какие темы вы хотели бы включить в программу, проанализировать предложенные вами идеи.

8-й Конгресс Europediatics будет проходить совместно с 13-м Съездом SRPed. Международная встреча такого уровня — чрезвычайно важное событие для румынского медицинского сообщества, а также для города-орга-

низатора мероприятия — столицы Румынии. По произведенным расчетам, по числу участников совместное заседание обещает стать третьим по величине событием после саммита НАТО и финала Кубка УЕФА: мы ожидаем прибытия более 4000 участников, включая делегатов из Румынии, Европы и ряда других стран мира.

Организация и проведение такого мероприятия, как Конгресс Europediatics, к тому же совместно со съездом SRPed, безусловно, требует максимального сосредоточения и длительной подготовки. С этой целью был разработан подробный план по созданию условий для организации такой масштабной встречи и обеспечению поддержки на местном, европейском и международном уровнях. В частности, SRPed регулярно способствовал привлечению интереса к Конгрессу на всех научных конференциях, на которых члены Общества выступали либо в роли участников, либо их организаторов. Кроме того, к работе была привлечена координирующая подготовку встречи компания с огромным опытом в этой области деятельности, отвечающая за все текущие вопросы, включая разработку и поддержку информативного веб-сайта Конгресса, призванного обеспечить национальное и международное педиатрические сообщества всей ключевой информацией (<http://www.europaediatics2017.org/>). Не в последнюю очередь моя должность президента SRPed и президента 8-го Конгресса Europediatics-2017 способствовала тесному сотрудничеству с другими 49 европейскими национальными педиатрическими обществами и организациями, а также членами EPA/UNEPSA, президентов и членов которых я лично пригласил на совещание в Бухаресте. Я очень рад, что мои приглашения были приняты, и наше мероприятие уже получило поддержку на местном уровне во многих странах среди различных национальных педиатрических организаций.

Мы с нетерпением ждем совместную с Европейским педиатрическим сообществом работу как во время съезда, так и в ходе различных сессий программы, которые обещают быть интерактивными. Особый упор мы делаем на сотрудничество с несколькими узкоспециализированными европейскими педиатрическими обществами, которые внесут свой вклад в создание научной программы Конгресса Europediatics. Взаимозависимость нескольких педиатрических специальностей будет также важным образовательным фактором в процессе повышения эффективности диагностики и лечения детских болезней.

Как президент SRPed я хотел бы увеличить число иностранных делегатов путем установления прямых контактов с педиатрическими обществами и ассоциациями других стран, чтобы в дальнейшем содействовать участию их членов в Конгрессе. На самом деле, SRPed уже уда-

лось наладить тесные рабочие отношения с Итальянским обществом клинической педиатрии, Турецким педиатрическим обществом, Обществами педиатров в Саудовской Аравии, Венгрии и Союзом педиатров России.

В качестве президента 8-го Конгресса *Europediatrics* я неоднократно выступал на различных научных конференциях в Саудовской Аравии, Турции, России, Словении и Италии, где имел возможность описать важность образовательной функции *Europediatrics* и миссии EPA/UNEPSA в обеспечении эффективной педиатрической медицинской помощи. В 2015 г. во время Национального конгресса педиатров в Тимишоаре мы объединили румыно-турецкое и румыно-итальянское заседания, создав Итальяно-Румынское общество педиатров, которое в феврале 2016 г. провело уже вторую конференцию (Казерта, Италия). В ноябре текущего года запланирована вторая Турецко-Румынская педиатрическая конференция со специализированной научной программой, темы которой представляют взаимный интерес. Оба события станут дополнительной возможностью привлечь педиатров к участию в Конгрессе *Europediatrics* в Бухаресте.

8-й Конгресс *Europediatrics* будет проходить в самом престижном и монументальном здании Бухареста — Дворце Парламента. Этот дворец, ранее известный как Дом Республики (или Дом Народа), имеет 9 этажей на поверхности и 9 подземных уровней. С архитектурной точки зрения, Дворец Парламента — одна из самых спорных построек в Румынии, которую сравнивают и с Букингемским дворцом в Лондоне, и с Версалем во Франции, а архитекторы называют его «маленьким

Пхеньяном» из-за эклектичного стиля здания, полного противоречивых элементов. Участники съезда смогут ознакомиться с Бухарестом и, несомненно, будут в восторге от этого замечательного города с богатой историей и новинками архитектурных построек последних лет. Бухарест — это город, который стремится возродить свое звание «маленького Парижа». Это и в самом деле очаровательный город, который сочетает в себе архитектуру межвоенного периода с футуристическими зданиями XXI века. В свободное время у участников будет возможность посетить Атенеум, Национальный художественный музей, Княжеский двор (*Curtea Veche*), Национальный музей деревни имени Дмитрия Густа, Национальный военный музей, зеленые оазисы сада Чишмиджу и парка Херастрау. Конечно, для тех, кто впервые в Румынии, это будет уникальный опыт посещения страны, которая привлекает западных инвесторов, туристов и звезд Голливуда. Для тех, кто хочет продлить свое пребывание и исследовать красоту Румынии, мы рекомендуем посетить достопримечательности недалеко от Бухареста, такие как долина Прахова, замок Бран, замок Пелеш в Синае, Константа — черноморский порт в дельте Дуная, известные монастыри Молдовы и Буковины.

Мы с радостью ждем Вас в Бухаресте на 8-м Конгрессе *Europediatrics*!

*Профессор Марин Бурля (Marin Burlea),  
президент Румынского общества педиатров (SRPed),  
президент 8-го Конгресса Europediatrics*

## БУДУЩЕЕ ДЕТСКИХ БОЛЬНИЦ

Существует несколько тенденций, которые оказывают влияние на будущее детских клинических больниц в XXI веке: изменения в социально-демографической популяции клиник и в состоянии здоровья младенцев и детей.

С одной стороны, снижение уровней инфекционной заболеваемости и травматизма, достигнутое с помощью соответствующих программ по иммунизации и профилактике травматизма, привело к снижению числа детей, госпитализированных в больницу по этим причинам. Европа к тому же столкнулась с падением числа детского населения в связи с сокращением фертильности женщин и поздним деторождением. С другой стороны, установлен рост уровня заболеваемости хроническими заболеваниями — ожирением, раком и психическими расстройствами. Кроме того, все больше детей имеют ограниченные возможности после курса интенсивной терапии. Рост числа детей, заболевших раком и некоторыми хроническими заболеваниями, безусловно, приведет к увеличению числа госпитализаций, при которых потребуются сложные диагностические и терапевтические вмешательства с участием высококвалифицированного персонала и использованием современного оборудования. Повышение уровня психических расстройств и количества проблем в развитии, необходимость координации лечения ребенка с длительным хроническим состоянием, безусловно, также увеличивают нагрузку на педиатров.

Сложившиеся неравенства в обеспечении охраны здоровья детей в Европе, вызванные нищетой вслед-

ствие финансового кризиса и нарастающим потоком иммигрантов, могут привести к ухудшению состояния здоровья детей и неудовлетворительным исходам, в том числе к насилию, жестокому обращению и проблемам психического здоровья. Такие последствия повлияют в основном на потребителя первичной педиатрической медицинской помощи.

Указанные выше изменения требуют обучения как больничного персонала, так и специалистов в пунктах оказания первичной медицинской помощи с акцентом на изменение их роли в качестве поставщиков медицинских услуг.

### СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ

Эпоха геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомических открытий дает возможность осуществлять множество диагностических и лечебных мероприятий, способных в целом изменить отношение к оказанию медицинской помощи детям. Диагностические мероприятия будут включать в себя новые различные анализы хронических состояний, что приведет к назначению курса индивидуальной терапии. Этиологическая экспресс-диагностика острых инфекционных заболеваний, таких как пневмония, поможет снизить число назначений антибиотиков при первичной медицинской помощи. Усовершенствование рецептуры нанолечарств, применяемых, например, при остром лимфобластном лейкозе, приведет к снижению побочных эффектов химиотерапевтических препаратов. Роботизированная хирургия уже

находит свое применение при проведении операций у детей.

Новые достижения требуют особого обучения не только работников медицинских учреждений, но и социальных работников с акцентом на консультирование семей. Таким образом, в больницах и пунктах оказания первичной медицинской помощи требуется открыть специальные отделения и создать группы экспертов, и на осуществление этой цели будут выделены крупные денежные средства. Тем не менее высокие затраты на разработку новых медицинских технологий могут привести к неравенству в показателях здоровья между состоятельными семьями, и теми, кто не может позволить себе оплачивать медицинские услуги самостоятельно.

### **ТЕХНОЛОГИИ ХРАНЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ О СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ**

О более широком использовании электронных медицинских баз сообщают все европейские страны. Одновременно были разработаны инициативы для продвижения пациентоориентированных педиатрических медицинских услуг с помощью увеличения потока обмена информацией между несколькими источниками и персонализированного учета пациентов. Интеграция электронной медицинской библиотеки в больницы и клиники первичной медицинской помощи позволит оптимизировать медицинскую помощь, оказываемую детям. Тем не менее возможность совместной работы необходима для ликвидации различий между стационарными и амбулаторными учреждениями. Унифицированная педиатрическая электронная медицинская библиотека необходима для оптимизации перемещения пациента с диабетом или раком в рамках стационара, учреждений первичной медицинской помощи и ухода на дому.

### **ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

Перемещение текущего стационарного лечения из больницы в социальные учреждения и на дом происходит как среди пациентов с острыми, так и хроническими заболеваниями. В конечном счете, это приведет к тому, что в больницах будут лежать в основном дети с осложнениями, либо нуждающиеся в интенсивной терапии или высокоспециализированной диагностической и терапевтической помощи (медицинской и хирургической) узких специалистов. Парентеральная антибактериальная терапия для лечения распространенных инфекций, таких как пиелонефрит и пневмония, осуществляется в амбулаторных условиях. Реабилитационный период пациенты теперь чаще проводят дома, а не в больнице, а паллиативная помощь предоставляется на дому или в детских хосписах, но не в высокоспециализированных клиниках.

С другой стороны, первичная медицинская помощь сейчас представляет собой многопрофильную групповую практику при поддержке исследовательского потенциала и связи со специалистами, а осуществление ухода за пациентами с хроническими заболеваниями на дому стало возможно благодаря новаторским технологиям. Усовершенствованная услуга предоставления помощи вне обычных рабочих часов будет объединена с услугами первичной медицинской и неотложной помощи. Все эти изменения потребуют развития социальных услуг и услуг на дому, в связи с чем крайне необходимо отладить координацию медицинской помощи в условиях больницы и социальных центров или на дому, особенно для детей с осложнениями. Для улучшения качества услуг и использования руководящих принципов в работе врачам

и медицинским работникам потребуется применение теоретических/академических знаний и навыков.

### **РОСТ ПОТРЕБИТЕЛЬСКОЙ ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТИ В КАЧЕСТВЕ ПОЛУЧАЕМОЙ МЕДИКО- САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ**

Семьи стали более активно интересоваться детским здравоохранением. Широкое использование интернета, смарт-приложений и телемедицины позволяет родителям получать информацию и участвовать в дистанционных обсуждениях проблем со здоровьем. Количество запросов по медицинской тематике в Google-поиск стремительно растет, а родители превращаются в экспертов. Социальные сети также повышают возможности родителя, который ищет и делится важной информацией. Родители хотят совместно с медицинскими работниками участвовать в принятии решения относительно вариантов лечения своего ребенка.

В связи с новыми аспектами оказания медицинской помощи требуется надлежащее консультирование родителей по ошибочной информации, распространяемой в интернете и социальных медиа, для чего необходимо проводить обучение врачей и медицинских работников. Телемедицина и интернет могут быть использованы как для передачи важных сообщений, так и стать частью терапевтических вмешательств. Медицинская помощь с доброжелательным отношением к ребенку при полном участии родителей и детей в процессе совместного принятия решений станет неотъемлемой характеристикой приема у врача.

### **ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ ТРУДОВЫХ РЕСУРСОВ В ПЕДИАТРИИ**

Среди педиатров больше женщин, и они, как правило, работают неполный день. Семейные врачи без соответствующего педиатрического образования оказывают первичную медицинскую помощь детям во многих странах, и тенденция пользоваться их услугами будет только расти в связи с нестабильным финансовым положением многих граждан. Медсестры в больнице будут иметь возможность выполнять часть задач традиционных врачей, и, вероятно, то же самое ожидает учреждения первичной медицинской помощи. Все эти изменения потребуют целенаправленной подготовки персонала без педиатрического образования.

### **АКАДЕМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ ПРОЕКТЫ**

В рамках перемещения текущего стационарного лечения из больниц в социальные учреждения и на дом предполагается специальное скоординированное обучение социальных работников и населения. Исследования, ориентированные на потребности населения, вероятно, будут развиваться за счет того же логического обоснования, при этом совместные социально-клинические исследовательские проекты станут наиболее востребованным вариантом, и им потребуется помощь медицинских библиотек, совместимых с другими базами данных.

*Доктор Захи Гроссман (Zachi Grossman),  
Система здравоохранения Маккаби,  
Тель-Авив, Израиль*

### **Список литературы**

1. Wolfe I, McKee M. European child health services and systems, lessons without borders. Open University Press: Mcgraw Hill Education; 2013.
2. Starmer AJ, Duby JC, Slaw KM, Edwards A, Leslie AK. Pediatrics in the year 2020 and beyond: preparing for plausible futures. Pediatrics. 2010;126:971–981.

3. Simon TD, Mahant S, Cohen E. Pediatric hospital medicine and children with medical complexity: past, present and future. *Curr Probl Adolesc Health Care*. 2012;42:113–119.
4. Janeway KA, Place AE, Kieran MW, Harris MH. Future of clinical genomics in pediatric oncology. *J Clin Oncol*. 2013;31:1893–903.
5. Plomin R, Simpson MA. The future of genomics for developmentalists. *Dev Psychopathol*. 2013;25:1263–78.
6. Ho J, Dart A, Rigatto C. Proteomics in acute kidney injury — current status and future promise. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:161–171.
7. Fanos V, Van den Anker J, Noto A, Mussap M, Atzori L. Metabolomics in neonatology: fact or fiction? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18:3–128.
8. Punaro M. Use of microarray in the clinical practice of pediatric rheumatology: the future is now. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;65:585–591.
9. Sherr EH, Michelson DJ, Shevell MI, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Neurodevelopmental disorders and genetic testing: current approaches and future advances. *Ann Neurol*. 2013;74:164–170.
10. Walliha R, Ramilo O. Community acquired pneumonia in children. *J Infect*. 2014;69: s87–90.
11. Sosnik A, Carcaboso AM. Nanomedicines in the future of pediatric therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;73:140–61.
12. Cundy TP, Shetty K, Chasng TP, Sriskandarajah K, Gattas NE, Najmaldin A, Yang GZ, Darzi A. the first decade of robotic surgery in children. *J Pediatr Surg*. 2013;48:858–865.
13. Schoen C, Osborn R, Squires D, Doty M, Rasmussen P, Pierson R, Applebaum S. A survey of primary care doctors in ten countries shows progress in use of health information technology, less in other areas. *Health Aff*. 2012; 12:2805–2816.
14. Hain R, Heckford E, McCulloch R. Paediatric palliative medicine in the UK: past, present and future. *Arch Dis Child*. 2012;97:381–384.
15. van Esso D, del Torso S, Hadjipanayis A, et al. Paediatric primary care in Europe: variation between countries. *Arch Dis Child*. 2010;95:791–5.
16. Flynn D, Knoedler MA, Hess EP, Murad MH, Erwin PJ, Montori VM, Thompson RG. Engaging patients in health care decisions in the emergency department through shared decision making: a system-matic review. *Ann Emerg Med*. 2012;19:959–67.
17. Vandewater EA, Denis LM. Media, social networking and pediatric obesity. *Pediatr Clin N Am*. 2011;58: 1509–1519.
18. Allen JV, McGrath A, Lassen S. The use of telemedicine in pediatric psychology: research review and current applications. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*. 2011;20:55–66.
19. Aardoom JJ, Dingemans AE, Spinhoven P, van Furth EF. Treating eating disorders over the internet: a systematic review and future research directions. *Int J Eat Disord*. 2013;46:539–552.
20. Council of Europe. Guidelines of the committee of ministers of the council of Europe on child friendly health care 2011. URL: <http://www.coe.int/en/web/portal/home> accessed August 25 2015.
21. American academy of Pediatrics committee on pediatric workforce. Pediatric workforce startement. *Pediatrics*. 2005;116:263–269.
22. DelTorso S, vanEsso D, Gerber A, Drabik A, Hadjipanayis A, Nicholson A, Grossman Z. European Academy of Paediatrics Research in Ambulatory Setting Network (EAPRASnet): A multi-national general paediatric research network for better child health. *Child Care Health Dev*. 2010;36:385–91.
23. Fix AG, Grundmeier RW, Steffes J, Adams WG, Kaelber DC, Pace WD, Wasserman RC. Compara-tive effectiveness research through a collaborative electronic reporting consortium. *Pediatrics*. 2015;136: e215–e224.

## ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ НАСИЛИЯ В ОТНОШЕНИИ ДЕТЕЙ

В современном мире насилие в отношении детей имеет возрастающую тенденцию и проявляется множеством способов. Вероятно, это связано с военными действиями на Ближнем Востоке, вынужденной эмиграцией семей, хотя в средствах массовой информации освещались случаи и внутриобщинного насилия на территориях Южной Азии ([http://www.unicef.org/rosa/protection\\_7735.htm](http://www.unicef.org/rosa/protection_7735.htm)).

Масштаб насилия хорошо известен педиатрам и медицинским работникам: они ежедневно наблюдают его проявления в виде жестокого физического, эмоционального или сексуального обращения с детьми ([http://files.unicef.org/publications/files/Hidden\\_in\\_plain\\_sight\\_statistical\\_analysis\\_EN\\_3\\_Sept\\_2014.pdf](http://files.unicef.org/publications/files/Hidden_in_plain_sight_statistical_analysis_EN_3_Sept_2014.pdf)).

В настоящее время над проблемой защиты детей от насилия и, в частности, определения роли педиатров в предотвращении насилия работает Международное общество социальной педиатрии и детского здоровья (ISSOP), сделавшее совместное с IPA и Международным обществом по предотвращению жестокого обращения с детьми и безнадзорности (ISPCAN) программное заявление по фактам жестокого обращения с малолетними, в основе которого лежат рассказы самих детей, подвергшихся насилию.

*Мальчик, 16 лет, получил ранение в шею в ходе сражения с боевиками группы «Кобра» в Южном Судане: «Когда мне вытащат пулю, я буду чувствовать себя в безопасности. «...» Если я буду в порядке после операции и смогу ходить в школу, то хочу выучиться и работать доктором или занять руководящую должность. Я мог бы стать важным человеком. Я не хочу воевать, я не хочу быть солдатом. Я хочу быть врачом и помогать людям» (процитировано из <http://www.unicef.org/endviolence/>).*

### ПРОГРАММНОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ О НАСИЛИИ В ОТНОШЕНИИ ДЕТЕЙ

Международная группа, в состав которой вошли ISSOP ([www.isop.org](http://www.isop.org)), ISPCAN ([www.ipscan.org](http://www.ipscan.org)) и IPA ([www.ipa-world.org](http://www.ipa-world.org)), хочет подчеркнуть, что жестокое обращение с детьми является нарушением прав человека и экономически невыгодной глобальной проблемой общественного здравоохранения. Все формы насилия в отношении детей, в том числе войны, физическое или сексуальное насилие, а также травмы, нанесенные родственниками и повлекшие серьезный физический, психологический, социальный или любой другой связанный с этим событи-

ем вред, эмоционально травмируют детей и формируют искаженное общество будущего.

ISPCAN, IPA, ISSOP, UNICEF, ВОЗ и каждый уполномоченный орган на национальном уровне должны сотрудничать с целью осуществления обоснованных превентивных мер, смягчать последствия вооруженных конфликтов и предлагать лечение пострадавшим детям.

- ISSOP, ISPCAN и IPA заявляют, что защита детей является частью профессиональной подготовки каждого медицинского работника в сфере педиатрии. Сектор здравоохранения должен играть активную роль в предотвращении и смягчении последствий насилия в отношении детей.
- ЮНИСЕФ и ВОЗ должны делать акцент на правах ребенка и указывать на глобальные и национальные обязательства согласно Конвенции о правах ребенка ООН.
- Под определение насилия в отношении детей должны подходить домашнее насилие, общественное межличностное насилие и вооруженный конфликт.
- ООН и международное сообщество, руководствуясь Конвенцией о правах ребенка ООН, должны принять и обеспечить соблюдение законов, защищающих благополучие детей. Предотвращение насилия в отношении детей должно быть признано национальной задачей с высоким приоритетом.
- Исследования, направленные на измерение, контроль и политический курс, необходимо провести на национальном и международном уровнях с целью содействия эффективному принятию решений.

*Девочка, 15 лет, Палестина: «Когда последние военные действия в Секторе Газа усилились, израильские самолеты разбомбили все вокруг моего дома, а люди начали кричать и визжать. «...» Моя семья решила бежать из этого района. «...» Мы вернулись сюда снова спустя несколько месяцев скитания и не нашли ничего, что напоминало бы о нашей прежней жизни. «...» Я чувствую себя в безопасности, только когда сплю, и боюсь проснуться с известием о новой войне».*

Существуют посильные для всех педиатров и педиатрических сообществ конкретные шаги, которые, несомненно, будут эффективными в борьбе с насилием, особенно среди маленьких детей — наиболее уязвимой части населения.

**Первый шаг** — содействие распространению положений Конвенции о правах ребенка и разработка законодательства, запрещающего телесные наказания детей со стороны родителей.

**Конвенция о правах ребенка** ([www.unicef.org/crc](http://www.unicef.org/crc)), статья 19 должна быть прочитана и передана гласности всеми педиатрами.

1. Государства-участники принимают все необходимые законодательные, административные, социальные и просветительные меры с целью защиты ребенка от всех форм физического или психологического насилия, оскорбления или злоупотребления, отсутствия заботы или небрежного обращения, грубого обращения или эксплуатации, включая сексуальное злоупотребление, со стороны родителей, законных опекунов или любого другого лица, заботящегося о ребенке.
2. В случае необходимости такие меры защиты включают эффективные процедуры для разработки социальных программ с целью предоставления необходимой поддержки ребенку и лицам, которые о нем заботятся, а также для осуществления других форм предупреждения и выявления, сообщения, передачи на рассмотрение, расследования, лечения и последующих мер в связи со случаями жестокого обращения с ребенком, указанными выше, а также, при необходимости, для возбуждения судебной процедуры.

Мы также должны изучать Конвенцию при обучении стажеров и во время работы с гражданским населением, чтобы обеспечить соблюдение прав детей во всех наших учреждениях.

*Девочка, 17 лет, Испания, пережила сексуальное насилие. Она смогла обсудить пережитые страдания только спустя два года психологических мучений: «Каждый раз, когда я пыталась поговорить об этом со своей матерью, слова застревали у меня в горле, и я не могла ничего произнести. «...» Если бы только кто-нибудь посмотрел на меня... Я так хотела, чтобы кто-нибудь понял, что происходит. Это то, о чем я мечтала, чтобы кто-то просто пришел в мою комнату, ничего не говоря, обнял меня и сказал, что все будет хорошо».*

**Второй шаг** — поддержать действия правительства, направленные на запрет телесных наказаний в семье (порка). Существует множество доказательств того, что физическое наказание детей неэффективно в процессе поведенческого обучения, может привести к долговременному эмоциональному ущербу, а также модели насилия как возможного способа исправить поведение человека. Педиатры играют большую роль в претворении в жизнь этой кампании. Со своей стороны, рекомендуем зайти на веб-сайт Глобальной инициативы по искоренению всех форм телесного наказания детей (<http://www.endcorporalpunishment.org>), который содержит не только информацию по странам, но и данные исследований в поддержку нашей идеи.

*Тони Ватерстон (Tony Waterston),  
Ньюкасл, Великобритания*

## ДОЛЖЕН ЛИ ПЕДИАТР ЗНАТЬ БОЛЬШЕ О РАННЕМ РАЗВИТИИ РЕБЕНКА?

Наши знания о развитии детей раннего возраста (РДРВ) недавно обогатились достижениями в таких дисциплинах, как нейропсихология, нейрофизиология, психология развития, генетика и эпигенетика. Продольные исследования когорты и интервенционные исследования выявили влияние событий, которые происходят в начале жизненного пути, конкретнее — от зачатия до трех лет,

на течение всей последующей жизни. Многие из разработанных политик и программ, основанных на концепции развития детей в раннем возрасте, подчеркивают важнейшую роль медицинских работников и педиатров первичного звена медицинской помощи в применении концепции РДРВ в своей повседневной работе, а также в пропаганде более широкой политики и вмешательства,

которые поддерживают родителей в желании развивать ребенка. По этой причине программа РДРВ была определена как «новая наука педиатрии».

В данной статье приведены доводы в пользу необходимости заполнения существующего пробела в области знаний, отношений и навыков педиатров относительно развития детей в раннем возрасте и предложена подробная учебная программа для педиатров и отдельно для курсов непрерывного профессионального образования.

### ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ: СЛОЖНОСТИ У ДЕТЕЙ И ИХ СЕМЕЙ

Мы знаем, что у значительной части детей наблюдается нетипичное в том или ином объеме развитие когнитивных, языковых, социально-реляционных навыков. Распространенность патологии в течение первого года составляет около 2–3%, особенно среди недоношенных младенцев, и ее уровень увеличивается на 10–15% в возрасте от 18 до 24 мес, когда задержки или нарушения в двигательной координации, когнитивном развитии, языковых и коммуникационных навыках становятся очевидными. И это исключая наиболее распространенные проблемы, связанные с кормлением, сном и приемом пищи.

Проблемы, с которыми сталкиваются родители или опекуны детей, обусловлены особенностями системы здравоохранения той или иной страны.

В числе общих проблем стоит выделить следующие.

1. Трудности, возникающие при необходимости попасть на прием к узкому специалисту (детский психиатр, детский психолог, логопед), в связи с нехваткой медицинских ресурсов.
2. Недооценка тревожащих признаков, например задержка речи, распространена среди педиатров, кто не хочет увеличивать психологическую нагрузку на семью и сомневается, что родители обратятся к таким специалистам, как психолог или детский невролог и психиатр.
3. Часто дошкольные педагоги считают необходимым получить консультацию «пси»-специалиста по причине речевых или поведенческих расстройств у ребенка. Тем не менее их взаимодействие со специалистами первичной медицинской помощи не установлено (обратное также верно).
4. В связи со всеми указанными причинами существует большой, в некоторых странах — очень большой, спрос на частные медицинские услуги, стоимость которых не доступна большей части населения.

Тем не менее существуют серьезные пробелы не только в решении сложных ситуаций или родительских проблем. Неспособность проводить грамотную оценку развития и отсутствие навыков консультирования может привести к утрате возможности предотвращения некоторых проблем развития, снижению их воздействия и в целом к отсутствию возможности поддержать развитие ребенка и взаимодействие между родителями и ребенком с помощью развивающих программ, которые должны проводиться в течение первых лет жизни.

Вопросник, распространенный среди 150 итальянских педиатров, выявил некоторые из существующих пробелов в обучении. Например, половина педиатров не знает, какие проблемы с развитием нервной системы можно ожидать у недоношенных детей с очень низкой массой тела в течение первого года жизни; более 40% педиатров не знакомы с критериями определения задержки речи и факторами, которые могут поставить под угрозу успех усыновления; более 50% не знают, когда целесообразно рекомендовать психологическую поддержку ребенку в случае развода родителей либо утраты

обоих или одного из них; более 60% не в состоянии идентифицировать аномалии развития моторики у новорожденных, которые нуждаются в оценке специалиста.

Умение педиатра общаться по вопросам развития с семьей, другими работниками здравоохранения, образовательных и социальных учреждений и оценивать результаты таких встреч может значительно улучшить состояние ребенка и семейное благополучие в целом, а также значительно снизить число некачественно предоставляемых услуг.

Если педиатры учреждений первичной медицинской помощи не умеют предоставить компетентную помощь при явных или скрытых нуждах семей в вопросах раннего развития ребенка, будет нанесен существенный ущерб и здоровью, и социальным функциям ребенка.

### ЧТО ДОЛЖНЫ ЗНАТЬ ПЕДИАТРЫ

На международном уровне информация, касающаяся раннего развития, и классификация признаков РДРВ включены в курс возрастной педиатрии, входящей в учебные программы ординатуры и непрерывного профессионального образования. Например, Европейская конфедерация педиатров первичной медицинской помощи (ЕСРСП) недавно разработала учебную программу, которая включает в себя большую часть признаков РДРВ.

Учебная программа ЕСРСП не предлагает ни оценок времени, необходимого для приобретения этих навыков, ни методов обучения. Европейский проект раннего развития (ЕЕПП) — продукт партнерства множества северных, южных и восточных стран Европы, ориентированных на коммуникативные навыки педиатров учреждений первичного звена здравоохранения.

Предложения ЕСРСП и ЕЕПП представляют собой хорошую основу для развития учебного плана. Тем не менее признаки, указанные ЕСРСП и ЕЕПП, должны быть объединены со знаниями о развитии мозга в первые годы жизни, эффективных мероприятиях, направленных на стимуляцию развития (например, ранние тактики развития, совместное чтение, прослушивание музыки, игры и др.). Для педиатров также необходимо ознакомиться с содержанием конкретных расстройств, таких как речевые нарушения, и с проблемами, касающимися конкретных ситуаций, например усыновления, переживания утраты, детей-иммигрантов, наблюдение недоношенных детей с низкой массой тела. Самое главное — педиатры должны распознавать факторы, которые влияют на развитие, и понимать, как они работают, чтобы суметь увидеть их, интерпретировать и дать совет родителям. Консультирование и поддержка родителей в осуществлении их обязанностей принесет пользу всем детям, прежде всего тем, кто живет в неблагоприятных условиях, а также детям с атипичным развитием, для того чтобы, например, предотвратить сопутствующие заболевания, которые часто возникают из-за несоответствующего взаимодействия или ухода за ребенком.

Центр здоровья и развития ребенка неправительственной организации, базирующейся в Триесте (Италия), проводит обучающие мероприятия для специалистов в области здравоохранения, а также разрабатывает программы помощи родителям. Работа проводится в группах по 20–25 участников, курс РДРВ включает в себя 30 ч уроков (12 основных тем и две сквозные — эффективное общение с родителями и взаимодействие с другими службами) и индивидуальное домашнее задание (по существу, чтение и руководимое наблюдение за собственной клинической деятельностью). Учебный курс основан на интерактивных лекциях, тематических исследованиях, работе в группах и видеопрезентациях.

### ЭФФЕКТИВНАЯ КОММУНИКАЦИЯ

В то время как общение с родителями по наиболее распространенным вопросам неотложных ситуаций строится достаточно просто, при возникновении «неудобных» тем (например, по содействию развитию ребенка или взаимодействию между родителями и детьми), которые, как правило, не поднимаются родителями при разговоре с врачом, общение с медицинскими работниками затрудняется. Способность наблюдать, слушать, хвалить, советовать — еще более важна, когда она касается развития детей. Функция педиатров не только отвечать на вопросы родителей, тревожащихся по поводу патологических признаков и симптомов у детей, но и найти время и возможность обсудить вопросы и проблемы, которые большинство родителей либо боятся и стыдятся озвучить, либо не могут найти нужных слов, либо не замечают. Еще более сложная задача заключается в обсуждении тем, о которых родители не задумывались, или в рекомендации хороших практик, о преимуществах которых родители либо не знают, либо не используют, так как они противоречат социальным нормам, принятым в семье. Цель состоит в том, чтобы найти понимание у всех членов семьи, а не заставлять мать в одиночку вести борьбу с правилами и нормами, установленными отцом, бабушкой или всем обществом.

Педиатры обычно возражают, что основным препятствием для осуществления эффективной коммуникации является нехватка времени, особенно в период эпидемий. Мы признаем это: построить доверительные отношения с родителями намного легче, когда есть возможность уменьшить или ограничить время, отводимое на работу с общими медицинскими заболеваниями.

### ВЫВОДЫ

Мы выступали за необходимость укрепления существующих учебных программ и курсов РДРВ для педиатров и других специалистов в области охраны здоровья детей. Забота о развитии ребенка — это необходимость в свете развития эпидемиологии проблем здравоохранения и обоснования поддержки родителей в их нелегкой ситуации. Педиатры играют ключевую роль в сети работы служб, которые обеспечивают благосостояние детей, особенно тех, кто может оказаться в невыгодном положении из-за биологических или психологических факторов. Это экономически эффективная и долгосрочная инвестиция, сегодня — наиболее важная, чем когда-либо.

*Giorgio Tamburlini (Джорджи Тамбурлини), Anduena Alushaj  
Центр здоровья детей некоммерческой организации —  
Центр здоровья и развития ребенка, Триест, Италия*

### Список литературы

1. Shonkoff JP, Garner AS. Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care; Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics*. 2012;129:e232–46.
2. Halle T, Forry N, Hair E, et al. Disparities in early learning and development: Lessons from the Early Childhood Longitudinal Study, Birth Cohort (ECLS-B). Washington, DC: Child Trends. 2009.
3. Jefferis BJMH, Power C, Hertzman C. Birth weight, childhood socioeconomic environment, and cognitive development in the 1958 British birth cohort study. *BMJ*. August 2002;325:305.
4. Walker SP, Wachs TD, Grantham-McGregor M, et al. Inequality in early childhood: risk and protective factors for early child development. *Lancet*. 2011;378(9799): 1325–38.
5. Bann CM, Wallander JL, Do B, et al. Home-based early intervention and the influence of family resources on cognitive development. *Pediatrics*. 2016; 137 (4).
6. Engle P, Tamburlini G, Young ME. The role of the health sector in early childhood development. In: *Handbook of Early Childhood Development Research and Its Impact on Global Policy*. Oxford University Press, 2013.
7. WHO/UNICEF. Care for child development: improving the care for young children. Geneva, 2012.
8. Tamburlini G. Early interventions for child development: rationale, evidence and best practices. *Medico e Bambino*. 2014;33:232–9.
9. European Confederation of Primary Care Paediatricians. Primary Care Curriculum Working Group. Curriculum in Primary Care Paediatrics. 2015.
10. Layou-Lignos E, Tsiantis J, Davis H, et al. Training for Primary Health Care Practitioners. *International Journal of Mental Health Promotion* 2005;7(1): 41–53.
11. Halperin JM, Bedard AC, Curchack-Lichtin JT. Preventive interventions for ADHD: a neurodevelopmental perspective. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):531–41.
12. Jednorog K, Altarelli I, Monzalvo K, et al. The influence of socioeconomic status on children's brain structure. *PLoS One*. 2012;7(8): e42486.
13. Irwin LG, Siddiqi A, Hertzman C. Early Child Development — A powerful equalizer. Final Report for the World Health Organization's Commission on the Social Determinants of Health. 2007

## ПОРТУГАЛЬСКОЕ ОБЩЕСТВО ПЕДИАТРИИ

### 17-й Съезд «От целей тысячелетия к устойчивому развитию»

### 2–4 ноября 2016, Альфандега (Порту, Португалия)

Третьи ежегодные курсы перед съездом прошли под особым девизом: «Обновления в педиатрии»; были затронуты темы, имеющие большое значение для клинической практики, а также узкоспециализированные вопросы в области педиатрии.

Съезд приурочен к 100-летию преподавания педиатрии как отдельной науки на медицинских факультетах

университетов Португалии и курсах последипломного и непрерывного образования.

Мероприятия научной программы Конгресса, прошедшего 3-го и 4-го ноября, несли серьезные образовательные цели и включали в себя круглые столы, конференции, сессии, дискуссии и обсуждения Внеочередного общего собрания.

**ГЛАВНЫЕ ТЕМЫ**

- Новые руководства по грудному вскармливанию у низкой прибавке массы тела.
- Недобросовестная клиническая практика и новые методы, в том числе право на выбор разных методик.
- Влияние новых технологий на здоровье и благополучие детей.
- Отбор и проверка: как скрывают недостаток знаний?
- Редкие заболевания — муковисцидоз, серповидноклеточная анемия, первичная мерцательная аритмия.
- Аллергия — эозинофилы и другие.
- Причуды генетических диет.
- Новая эпидемиология: астма, сахарный диабет, ожирение, поведенческие механизмы.
- Служба общественного здравоохранения: системная красная волчанка.
- Сепсис, лихорадка, синдром Рейно.
- Дыхательная недостаточность, анализ уровня кислорода и газов в крови.
- Записи процедур в процессе оказания неотложной медицинской помощи.
- Грамотность в вопросах здоровья: создание стабильного будущего.
- Беженцы и мигранты.
- Курение: отказ от курения и профилактика.
- Вакцинация: успех и ограничения.
- Новые вирусы: вирус Зика и другие...
- Как не получить отказ в публикации научных работ.
- Национальные многоцентровые исследования.
- Боль в груди.
- Внезапная смерть.
- Представление исследований в форме устных сообщений: плакаты.  
Одна из сессий была посвящена наградам и грантам.  
Португальское общество педиатрической кардиологии присоединяется к Национальному конгрессу педиатров и организует мероприятие по детской кардиологии.

*Teresa Bandeira (Тереза Бандейра), президент  
Fernanda Rodrigues (Фернанда Родригес),  
вице-президент*

*Ines Azevedo (Инес Азеведо), генеральный секретарь  
Andre Graca (Андре Грака), казначей*

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенными врожденными пороками развития и возникают у 0,8% детей, родившихся живыми. Примерно у 1/4 детей с ВПС наблюдают критический врожденный порок сердца (КВПС), который требует хирургического или катетеризационного вмешательства в течение первого года жизни. Семь пороков сердца классифицируются как КВПС: гипоплазия левой половины сердца, атрезия легочной артерии (при неповрежденной перегородке), тетрада Фалло, полное anomальное впадение легочных вен, транспозиция магистральных сосудов, атрезия трехстворчатого клапана и общий артериальный ствол (персистенция артериального ствола). КВПС является основной причиной детской смертности в развитых странах мира, и ранняя диагностика может улучшить статистику исходов новорожденных.

К стратегиям, используемым для скрининга детей с возможным/подозреваемым КВПС, относят ультразвуковую кардиографию плода и послеродовой медицинский осмотр (включает оценку пульса, ритма и тона сердца, анализ на цианоз). Тем не менее только половине новорожденных от общего числа детей с пороками сердца по результатам ультразвуковой кардиографии плода ставят диагноз ВПС постнатально, а 30% случаев КВПС пропускается, поскольку только медицинского осмотра бывает недостаточно. Гипоксемия, которая является отличительной чертой КВПС, может быть не выявлена, и у многих новорожденных с КВПС не развивается клинически очевидный цианоз до выписки из стационара.

Пульсоксиметрия — устоявшаяся, точная и неинвазивная процедура для объективной количественной оценки гипоксемии, которая к тому же давно применяется на практике медсестрами. Пульсоксиметрия у новорожденных стала эффективным способом выявления бессимптомных пациентов с большинством форм КВПС. Этот метод повышает эффективность существующих

процедур скрининга и помогает идентифицировать случаи КВПС, которые могли бы остаться невыявленными. Использование пульсоксиметрии в дополнение к ультразвуковой кардиографии плода и медицинскому осмотру снизило разрыв в количестве поставленных диагнозов до уровня 4,4%. Пульсоксиметрия используется в качестве метода диагностики в США и в ряде европейских стран.

Для обсуждения достижений и результатов в области обучения диагностике КВПС и внедрения различных методик в 2013 г. была организована международная группа европейских неонатологов, педиатров и детских кардиологов. Последнее заседание этой группы экспертов было проведено в Милане 8 апреля 2015 г. Группа состоит из приглашенных президентов или представителей соответствующих европейских научных обществ: президент Умберто Симеони (Европейская ассоциация перинатальной медицины, EAPM), член Совета Даниэле Де Лука (Европейское общество неонатологии, ESN), президент Люк Циммерман (Европейское общество исследований в педиатрии, ESPR), вице-президент Джулий Местрович (Европейская педиатрическая ассоциация — Союз европейских педиатрических обществ, EPA/UNEPSA), президент Мануэль Санчез Луна (Союз европейских неонатальных и перинатальных обществ, UENPS), председатель Международного комитета по развитию программы Жерар Лоэбер (Международное общество неонатального скрининга, ISNS), председатель Комитета по здравоохранению АКК в области народонаселения Жерар Мартин (Американский колледж кардиологии, ACC), вице-президент Нестор Вайн (Фонд охраны здоровья матери и ребенка, FUNDASAMIN), председатель рабочей группы Паоло Манцони (неонатолог, Турин, Италия).

Европейскими педиатрическими и неонатологическими научными обществами разработаны и одобрены научные рекомендации о способах предоставления стан-

дартных услуг по охране материнства, которые помогут внедрить качественный КВПС-скрининг в большинстве стран Европейского союза. Долгосрочные цели нашей деятельности заключаются в своевременном лечении, которое позволит улучшить выживаемость и уменьшить

уровень долгосрочных осложнений у младенцев с КВПС в Европе.

*Джулий Местрович (Julije Mestrovic), Сплит, Хорватия  
Паоло Манцони (Paolo Manzoni), Турин, Италия*

## МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ БЕЗ ПЕДИАТРОВ?

### ИММАНЕНТНАЯ И ДРУГИЕ ПРОБЛЕМЫ

В Австрии первичная медицинская помощь детям традиционно представлена дуалистической системой в лице педиатра и врача общей практики. В то время как в городах первичная медицинская помощь обеспечивается почти исключительно педиатрами, врачи общей практики оказывают основную медицинскую помощь детям в сельской местности. Эта дуалистическая система представляет собой устоявшийся компромисс между «лучшим сервисом» и «услугами в районе».

В 2015 г. в Австрии был начат процесс реорганизации первичной медико-санитарной помощи. Согласно действующему проекту, в центрах первичной медико-санитарной помощи планируется обеспечить «полный комплекс услуг». Врачи общей практики выступают в роли главных специалистов и сформируют команды с другими профессионалами, такими как акушерки, медсестры, физиотерапевты и др. Педиатры выступают в качестве аффилированных (не входящих в состав) членов команд таких центров. Другими словами, организация специализированных центров первичной медико-санитарной помощи детям не планируется, что заставляет задуматься о ее качестве.

### Реализация текущих планов подразумевает:

- дальнейшее сокращение числа педиатров, которые готовы действовать в таких условиях;
- замену педиатров врачами общей практики;
- увеличение посещаемости больниц детским населением.

Согласно последним данным по учебным планам государственных вузов, обучение студентов дисциплине по специальности «Педиатрия» весьма ограничено и не является обязательным во время годовой клинической практики. Несмотря на то, что длительность обучения врача общей практики недавно была увеличена с 36 до 42 мес, обучение по специальности «Педиатрия», напротив, сокращено с 4 до 3 мес. Кроме того, недавно значительно сократили продолжительность клинической практики. Таким образом, будущие врачи общей практики приобретают лишь весьма ограниченные знания в области педиатрии. В отличие от них, профессиональная подготовка педиатров длится 63 мес и охватывает все области педиатрии и подростковой медицины.

Огромная разница в продолжительности обучения по специальности «Педиатрия» педиатров и врачей общей практики (63 и 3 мес = 21:1) и особенности повседневной практики (исключительно дети и подростки *против* всех возрастных групп) подтверждают, что первичная медико-санитарная помощь детям и подросткам педиатрами представляет:

- более высокое качество медицинских услуг;
- меньшее число посещений больницы;
- лучшую подготовленность специалиста;
- большее число профилактических мероприятий (несчастные случаи, ожирение и т. д.);

- более высокий уровень вакцинации;
- меньшее использование антибиотиков;
- меньшее число ненужных процедур;
- более низкие вторичные затраты.

Таким образом, педиатры Австрии отстаивают позицию включения первичной медицинской помощи в национальные планы органов здравоохранения. Члены ассоциации Политической детской медицины разработали альтернативный план с внедрением как общих, так и детских центров первичной медицинской помощи.

Мы отдаем себе отчет в том, что планы «упростить» оказание медицинской помощи не являются специфическими для Австрии: подобные уже были предложены в других европейских странах. Однако, такие намерения не должны снижать качество оказания медицинской помощи детям и подросткам. Должны быть предприняты межгосударственные усилия по всей Европе с целью обеспечения гарантий наилучшего обслуживания для этой возрастной группы.

Мы считаем, что ЕРА может и должен играть важную роль в процессе разработки положений по оказанию медицинской помощи детям. Что касается Австрии, ЕРА обратился с официальным заявлением к тем, кто политически ответствен за «новую систему» в стране. В этом заявлении ЕРА рекомендует:

- 1) тщательно рассмотреть особые потребности детей и подростков;
- 2) привлечь опытных педиатров при планировании «новой системы»;
- 3) создать доступную систему соответствующей педиатрической первичной медицинской помощи по всей стране;
- 4) разработать различные решения для городских и сельских районов (педиатрические центры против сети педиатрических клиник, сотрудничество с детскими больницами и врачами общей практики и т. д.);
- 5) внести в план работы должность педиатров как «семейных врачей» для детей и подростков;
- 6) позволить педиатрам управлять педиатрическими центрами первичной медико-санитарной помощи в равной степени с врачами общей практики.

Мы надеемся, что эти рекомендации будут восприняты серьезно национальными органами здравоохранения. Австрия могла бы выступить в качестве модели наилучшей практики для других европейских стран.

*Reinold Kerbl (Рейнолд Кербл), Леобен, Австрия  
Rudolf Puspok (Рудольф Пуспок), Хальбтурн, Австрия*

### Список литературы

1. Puspok R, Fohler O, Himmelbauer I, Otto S, Radon M, Tatzler E, Thun-Hohenstein L Modell für die Primarversorgung von Kindern und Jugendlichen in Österreich.

# ЭЛЕКТРОННАЯ ПРОГРАММА ОБУЧЕНИЯ ESPGHAN

## ГИБКИЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ДОСТУПНОГО ОБУЧЕНИЯ МЕДИЦИНЕ

Электронное обучение представляет собой гибкий инструмент доступного обучения медицинской науке с многообещающими результатами. Это удобно: оно обеспечивает доступ к учебным материалам в любое время, что позволяет каждому отдельному ученику расти в собственном темпе; совмещает много стилей обучения и может улучшить образовательный процесс путем взаимодействия между обучающимися посредством использования мультимедийных систем. С 2012 г. Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) в сотрудничестве с Европейской гастроэнтерологической ассоциацией (UEG) запустили свою собственную программу обучающих электронных курсов на основе передового опыта в области педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания.

Программа e-Syllabus представляет собой совокупность материалов всех видов деятельности для электронного обучения (веб-трансляции и курсы по UEG, руководства на веб-сайте ESPGHAN) и составлена в соответствии с учебным планом для педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания ESPGHAN.

## ESPGHAN: ОНЛАЙН-КУРСЫ, РАЗМЕЩЕННЫЕ НА ПЛАТФОРМЕ UEG

- Доказательные рекомендации по лечению острого гастроэнтерита у детей в Европе.
- Трудности кормления детей с желудочно-кишечными расстройствами.
- ESPGHAN: руководство по диагностике целиакии.
- Функциональный запор.

Кроме того, есть много **веб-трансляций различных образовательных мероприятий**, организованных ESPGHAN, которые размещены на платформе UEG:

- ESPGHAN: питание. Летняя школа-2015.
- Ежегодное собрание ESPGHAN-2014, Иерусалим, Израиль.
- ESPGHAN: педиатрическая гепатология. Летняя школа-2014.
- ESPGHAN: питание. Летняя школа-2013.
- ESPGHAN: монотематическая конференция 2013 — Современные парадигмы и новые стратегии в пересадке печени у детей.
- Ежегодное собрание ESPGHAN-2013, Лондон, Соединенное Королевство Великобритании.

Для того чтобы получить бесплатный доступ к интернет-содержимому, войдите или зарегистрируйтесь в myUEG-регистре на <https://www.ueg.eu/myueg/myueg/>

## ESPGHAN: ОНЛАЙН-КУРСЫ, РАЗМЕЩЕННЫЕ НА САЙТЕ ESPGHAN

- Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.
- Кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта.
- Варикозное кровотечение.
- Желудочно-кишечные кровотечения у детей: клинический случай.

## ИНИЦИАТИВЫ, ПОСВЯЩЕННЫЕ ПЕДИАТРАМ

В 2015 г. на заседании Europaediatrics во Флоренции были организованы две сессии ESPGHAN по электронному обучению на основе Клинических рекомендаций ESPGHAN по острому гастроэнтериту и целиакии. Сессии были интерактивными, участники опрошены по результатам проведения сессии.

На заседании Europaediatrics-2017 г. в Бухаресте (Румыния) планируется провести симпозиум по возможностям и преимуществам электронного обучения в области педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания.

## Сотрудничество ESPGHAN — Академия раннего питания (ECA)

Электронная платформа eAcademy (Enea) в сотрудничестве с ECA (Детская больница им. Августа фон Хаунера, Мюнхен, Германия) представила ряд обучающих модулей по темам раннего питания, предназначенных для педиатров, гинекологов, врачей общей практики, акушеров и медсестер, работающих в этой области.

### Основные модули электронной Академии раннего питания

- Питание и образ жизни во время беременности.
- Грудное вскармливание.
- Младенческое вскармливание.
- Прикорм в младенчестве.

Два модуля ориентированы на лечебное питание недоношенных детей и организацию раннего питания в странах с низким уровнем ресурсов.

Многие модули электронного обучения в области педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания дублируются на специальный веб-сайте электронного обучения ESPGHAN.

*Tudor L. Pop (Тудор Поп),  
председатель совета  
электронного обучения ESPGHAN*

# ПРЕОБРАЗОВАНИЕ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В УКРАИНЕ И МОДЕРНИЗАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ КЛИНИК СУМСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

Здоровье детей — это один из наиболее важных элементов динамики экономического, социального и культурного развития каждой страны в мире.

До недавнего времени услуги педиатрической медицинской помощи в Украине предоставлялись педиатрами и узкими специалистами в поликлиниках (первичное звено медицинской помощи), а также в городских, районных и региональных больницах (вторичное звено медицинской помощи). Медицинское обслуживание детей в сельской местности входило в обязанности педиатров сельских служб скорой помощи и медсестер в медицинских пунктах.

В системе здравоохранения Украины в настоящее время отмечаются существенные недостатки. Например, отсутствие четкого распределения задач между первичным, вторичным и третичным звеном медицинской помощи и, как результат, — бесполезное повторное проведение процедур и услуг, которых можно было избежать, если бы задачи не наслаивались и не повторялись на каждом этапе оказания медицинской помощи. Система первичной медико-санитарной помощи плохо развита из-за неэффективной организации работы служб неотложной медицинской и скорой помощи. В медучреждениях при отсутствии необходимого современного медицинского оборудования необоснованно сформированы составы персонала и нерационально организована их работа. Кроме того, медицинская сфера услуг недостаточно и неэффективно финансируется. Упомянутые проблемы отрицательно влияют на качество оказания педиатрической помощи в Украине.

Количество больниц в Украине вдвое выше, чем в Западной Европе, что приводит к распылению ресурсов и низкому качеству оказания медицинских услуг как взрослым, так и детям. Процент маленьких больниц менее чем с 50 койко-местами от общего числа составляет приблизительно 10%.

В течение последнего десятилетия мы реформировали украинскую систему здравоохранения. Наше Министерство здравоохранения решило применить модель врача общей практики, который выступает в роли специалиста детской медико-санитарной помощи, врачи общей практики стали специалистами первичного звена медицинской помощи, а педиатры — выступать только в качестве консультантов, в связи с чем их число за последние 15 лет уменьшилось почти вдвое. К сожалению, уровень качества медицинской помощи, оказываемой детям врачами общей практики, не может в полной мере удовлетворить потребности населения Украины.

Изменения в системе оказания медицинской помощи детям требуют преобразований в системе медицинского образования. Старые системы обучения включали в себя студенческую ступень педиатрического образова-

ния, за которой следовало последипломное образование педиатров: стажировка, специализация в педиатрической специальности (например, детская кардиология, гастроэнтерология и т.д.). Новая модель основана на преддипломной подготовке врачей общей практики, в ходе которой формируется студенческий состав, имеющий возможность в дальнейшем поступить в аспирантуру, чтобы работать педиатрами на местах и получить возможность для последующей специализации в педиатрии, например детской кардиологии, нефрологии, гастроэнтерологии и др.

Университеты играют ключевую роль в современном медицинском образовании в Украине. Сумский государственный университет (СГУ) входит в ТОП-700 ведущих университетов мира (с общим счетом 651–700) в соответствии с международным рейтингом высших учебных заведений и занимает 4-е место в рейтинге украинских университетов.

СГУ имеет две педиатрические кафедры: кафедру педиатрии и медицинской генетики и кафедру педиатрии и последипломного образования. Преподавательский состав этих кафедр включает 4 профессоров, 8 доцентов и 5 старших преподавателей.

Студенты-медики начинают изучать педиатрию на 3-м году обучения с курса пропедевтики в педиатрии (6 кредитов по шкале ECTS, 180 ч), а затем продолжают изучение курса педиатрии на 4-м и 5-м годах обучения. На протяжении всего 4-го курса студенты получают 5 кредитов по шкале ECTS; на курс педиатрии отводится 150 ч, которые включают изучение патологии раннего возраста, пульмонологии, аллергологии, кардиологии, ревматологии, гастроэнтерологии и нефрологии. На 5-м курсе — 5,5 кредитов по шкале ECTS — 165 ч отводятся на изучение неонатологии, эндокринологии, гематологии и детских инфекционных болезней. Продолжительность изучения курса педиатрии на 6-м году обучения зависит от специализации студентов: при обучении по специальности «Лечебное дело», включающей 255 ч курса педиатрии и детских инфекционных болезней, необходимо получить 8,5 кредитов по шкале ECTS, при обучении по специальности «Профилактическая медицина» (135 ч) — 4,5 кредита по шкале ECTS. Выпускники СГУ, которые хотят стать педиатрами, должны выбрать последипломное профессиональное образование в педиатрии.

Сумская областная детская клиническая больница и городская детская клиническая больница св. Зинаиды с ее филиалами — городскими поликлиниками № 1 и № 2 — работают совместно с СГУ и являются базовыми клиническими университетскими больницами, где персонал предоставляет консультации и медицинскую помощь.

Обе кафедры организуют регулярные научные конференции по педиатрии. Они проводят клинические и

патологоанатомические конференции, семинары, также обучают педиатров нашего региона новым методам профилактики, диагностики и лечения детских болезней. Кроме того, они составляют план работы нашего регионального педиатрического общества, который является членом национальной педиатрической ассоциации Украины.

С 2015 г. сотрудники кафедры педиатрии и медицинской генетики проводят дистанционные и онлайн консультации для лечения сложных клинических случаев.

Научные интересы педиатров СГУ затрагивают среди прочего:

- 1) воздействие неблагоприятных внешних факторов на здоровье детей и подростков;
- 2) открытие механизмов анемии у новорожденных и определение роли некоторых регуляторов эритропоэза (эритропоэтин, цитокины, фибронектин, фактор некроза опухоли и т. д.);
- 3) распространенность дисбаланса микроэлементов у беременных женщин, новорожденных и детей различ-

ных возрастных групп и принципы коррекции состава микроэлементов;

- 4) патология оболочки плода и энергообеспечение при различных патологических состояниях у детей;
- 5) иммунологические особенности и микробиота кишечника у детей с пневмонией, бронхиальной астмой, острым бронхитом и т. д.

Оба ведомства активно участвуют в подаче заявок на гранты ЕС, например TEMPUS, программ ERASMUS+, и тесно сотрудничают с европейскими партнерами из Австрии, Польши, Италии, Греции, Великобритании, Кипра и т. д.

Внедрение новых программ обучения для студентов-медиков и разработка современных методов обучения на курсах последилового образования педиатров будут способствовать снижению неонатальной и младенческой смертности и заболеваемости в Сумской области.

Доцент кафедры педиатрии Андрей Лобода,  
Украина

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ: ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ К ПРАКТИКЕ

### ТОКСИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ МОЧЕВИНЫ НА УРОВЕНЬ ВЫЖИВАЕМОСТИ ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Мочевина — уремический токсин, который давно используют в качестве универсального биомаркера степени тяжести хронической почечной недостаточности (ХПН) и адекватности диализа. Исследования предыдущих лет не доказали влияющего значения токсина на патогенез осложнений, связанных с уреимией. Однако, недавние экспериментальные и клинические данные подтвердили прямое и косвенное токсическое воздействие мочевины, в частности, через негативное воздействие карбонилированных молекул, полученных из мочевины. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для изучения потенциальной значимости осложнений ХПН, связанных с концентрацией мочевины, при лечении пациентов, в частности определение терапевтических стратегий для предотвращения токсичности мочевины.

В недавней редакционной статье Z. Massy и соавт. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27174444>), опубликованной в *Seminars in Dialysis*, были проанализированы последние результаты исследований в пользу прямого и косвенного токсического воздействия мочевины как уремического токсина, исключая его роль универсального биомаркера степени тяжести ХПН, и обсуждалась возможная значимость данных наблюдений для выработки тактики ведения пациента. Группа французских исследователей отмечает, что мочевина уже давно рассматривается как не влияющий на ход болезни фактор при ХПН и используется только в качестве универсального биомаркера степени тяжести ХПН и адекватности диализа. Тем не менее последние данные свидетельствуют о том, что настоящие мишени токсичности мочевины, возможно, не были выявлены в более ранних исследо-

ваниях. Прямое и косвенное токсическое воздействие мочевины через карбонилирование в последнее время стало важным вопросом изучения причин и последствий уремического синдрома.

Сильный аргумент в пользу токсичности мочевины для сосудистой системы был предоставлен в исследовании D'Apolito и соавт. Они обнаружили, что воздействие на адипоциты 3T3-L1 с помощью соответствующих концентраций мочевины при отсутствии в составе липополисахарида или тяжелых металлов усиливает выработку активных форм кислорода (ROS), стимулирует резистентность к инсулину и увеличивает экспрессию сывороточных уровней адипокинов, ретинолсвязывающего белка 4, резистина, а также активирует O-сцепленное гликозилирование бета-N-ацетилглюкозамина, тем самым модифицируя инсулиновую сигнализацию. Кроме того, авторы продемонстрировали в экспериментах *in vivo*, что обычные мыши вырабатывали резистентность к инсулину после капельной инфузии мочевины, действие которой нивелировалось антиоксидантом супероксиддисмутазой/каталазоподобной активностью, а у мышей с ХПН наблюдались резистентность к инсулину и нарушение толерантности к глюкозе, которые были нормализованы тем же способом лечения. В более позднем описании результатов исследования тех же авторов показано, что мочевина оказывает токсическое воздействие и на эндотелиальные клетки. Высокое содержание мочевины индуцировало продукцию активных форм кислорода в первичных эндотелиоцитах аорты человека, что обеспечивало стимуляцию провоспалительных путей и подавление защитных ферментов, препятствующих развитию атеросклероза, таких как простациклин G12 (PGI<sub>2</sub>) синтаза. Более того, было продемонстрировано, что у мышей с ХПН лечение с применением супероксиддисмутазы/каталазоподобной активности предотвраща-

ло оксидативный стресс аорты, снижало активность PGI<sub>2</sub>-синтазы, активировало NF-κB, а также повышало уровень провоспалительных белков. Несмотря на то, что механизмы, участвующие в токсическом воздействии мочевины, еще предстоит исследовать, полученные данные указывают на важную роль мочевины в уремическом синдроме наравне с другими многочисленными веществами, которые накапливаются в межклеточном пространстве у пациентов с ХПН и вызывают резистентность к инсулину и эндотелиальную дисфункцию, индуцируя окислительный стресс. Более того, было доказано, что мочевина также оказывает токсическое действие на желудочно-кишечный тракт. N. Vaziri и соавт. показали, что инкубация ободочных клеток эпителия человека мочевиной в клинически значимых концентрациях приводит к нарушению функции непроницаемости энтероцитов и барьерной функции.

Токсичностью мочевины можно объяснить тот факт, что уровень выживаемости пациентов, проходящих ежедневный гемодиализ, в 2–3 раза превышает уровень выживаемости пациентов, которым назначают гемодиализ реже.

Помимо использования мочевины и полученных из мочевины путем карбонилирования молекул в качестве прогностических биомаркеров риска развития ХПН, осложнений при ХПН и смертности, необходимы дальнейшие исследования для разработки соответствующих терапевтических (диализ) и профилактических стратегий, направленных на снижение повышенного уровня этих молекул при ХПН.

#### Список литературы

1. Massy ZA, Pietrement C, Tour F. Reconsidering the lack of urea toxicity in dialysis patients. *Semin Dial.* 2016; 29(5):333–7.
2. D'Apolito M, Du X, Zong H, et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest.* 2010;120:203–213.
3. D'Apolito M, Du X, Pisanelli D, et al. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Atherosclerosis.* 2015;239:393–400.
4. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in CKD. *Am J Nephrol.* 2013;37:1–6.

#### ВЛИЯНИЕ ТЕЛЕВИЗИОННОЙ РЕКЛАМЫ НА ВКУСОВЫЕ ПРЕДПОЧТЕНИЯ ДЕТЕЙ

В недавней статье A. Bruce и ученых из Медицинского центра Университета Канзаса и Университета Миссури-Канзас-Сити, опубликованной в *Journal of Pediatrics* (предварительная электронная публикация — в августе 2016 г.), а также в заметке от редакции журнала подчеркивается влияние телевизионных рекламных роликов на выбор ребенком продуктов питания, а также роль рекламы в повседневной жизни ребенка ([http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(16\)30496-6/pdf](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(16)30496-6/pdf)). Каждый год пищевая промышленность тратит 1,8 млрд долларов на рекламу своей продукции, ориентированную на детей и подростков. По оценкам авторов статьи, дети в возрасте от 2 до 5 лет смотрят более 1000 рекламных роликов в год, подростки — почти 2000. Продовольственный маркетинг считается значимым внешним фактором, который влияет на выбор продуктов питания, переедание и, в конечном счете, ожирение. Телевизионная реклама и марка товара оказывают влияние как на ознакомление с продукцией, так и на формирование пищевых предпочтений. Исследования, изучающие влияние

телевизионной рекламы продуктов питания на детей, показали, что дети, подверженные воздействию рекламы, в большей степени предпочитают фирменные продукты. Телевизионная реклама влияет также и на уровень потребления продуктов, и на пищевое поведение. Поведенческие исследования подтвердили связь между восприимчивостью к рекламе продуктов питания и количеством потребляемой пищи. Например, количество перекусов у детей увеличивается во время или после просмотра рекламы. Дети, имеющие избыточную массу тела, возможно, более подвержены влиянию рекламы торговых марок продуктов питания, поэтому велик риск, что они поддадутся маркетинговым технологиям убеждения. Существует ряд поведенческих и эпидемиологических исследований, которые демонстрируют связь между продвижением на рынок вредных продуктов питания и повышенным риском развития ожирения в детском возрасте. Рекламные слоганы не оказывают равного воздействия на детей: было показано, что существуют индивидуальные различия в активации мозга в ответ на акценты рекламы продуктов питания (например, логотипы торговых марок фастфуда). Во время демонстрации логотипов брендов фастфуда у детей с ожирением снижалась нейрофункциональная реактивность в префронтальной коре головного мозга — области, как известно, связанной с самоконтролем.

В исследовании дети в возрасте от 8 до 14 лет ( $n = 23$ ) составляли рейтинг из 60 продуктов питания в зависимости от того, насколько это вкусная и здоровая пища. A. Bruce и соавт. изучили активность мозга детей во время просмотра рекламы продуктов питания и других товаров с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии. При проведении анализа за активности головного мозга ученые сфокусировали внимание на той его области, которая наиболее активна во время дачи оценки — вентромедиальной префронтальной коре. В ходе процедуры сканирования мозга участников спрашивали, хотят ли они съесть продукты, которые им показывали сразу после просмотра рекламы. Исследователи обнаружили, что в целом решения детей были обусловлены вкусовыми предпочтениями, а не полезными характеристиками продуктов, и детям требовалось меньше времени на принятие решения (хотя бы они съели продемонстрированный пищевой продукт), чем участникам той группы, которые смотрели рекламу других товаров. Кроме того, вентромедиальная префронтальная кора головного мозга была значительно более активной у детей после просмотра рекламы еды.

Продовольственный маркетинг считается значимым внешним фактором, который влияет на выбор продуктов питания, переедание и ожирение детей и подростков. Результаты этого исследования показывают, что просмотр рекламы продуктов питания может изменить вкусовые предпочтения, увеличивая потенциал детей в принятии более быстрых и импульсивных решений в отношении продуктов питания. Доктор Брюс отмечает, что «продовольственный маркетинг может изменить психологические и нейробиологические механизмы у детей в области принятия решений, касающихся еды».

#### Список литературы

1. Bruce AS, Pruitt SW, Ha OR, *J Pediatr.* 2016 Aug 9. [Epub ahead of print].
2. *The Journal of Pediatrics* (Notes: Becky Lindeman, [journal.pediatrics@cchmc.org](mailto:journal.pediatrics@cchmc.org). <http://www.jpeds.com/content/jpedsbruce2>).

## РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В ЖИЗНИ МЛАДЕНЦА С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Ученые L. Segal и M. Blaser, работающие в рамках Программы изучения микробиома человека на базе Школы медицины Нью-Йоркского университета, обсудили исследование А. Ноен и соавт., пытавшихся на примере 120 ротоглоточных образцов и проб кала, взятых у 13 детей с муковисцидозом в период от рождения до 3 лет, проверить гипотезу о том, что алгоритмы формирования нормального микробиома влияют на риск развития связанной с муковисцидозом симптоматики, такой как легочная колонизация *Pseudomonas* и клинически значимые легочные инфекции. Авторы показали, что доминирующие микробы, многие из которых — анаэробные бактерии, распределяются между стулом и слизистой оболочкой ротоглотки и играют большую, чем кишечная биота, роль с рождения и в течение первых нескольких лет жизни у этих больных. Это исследование подчеркивает существенное разнообразие микробной среды, в которой развиваются патогенные организмы. Небольшой размер выборки (13 детей) ограничивает интерпретацию результатов, но полученные данные доказали необходимость изучения больших когорт для проверки выводов. Это исследование приводит нас к заключению, что ранние стадии приобретения человеком микробиома — это важный этап в связи с восприимчивостью к инфекциям с патогенами муковисцидоза. Такая восприимчивость обычно связана с личными характеристиками организма, которые повышают индивидуальный риск приобретения патогена. При муковисцидозе нарушение антимикробной активности в слизистой оболочке дыхательных путей является примером именно такого рода восприимчивости. Важно определить генотип носителя муковисцидоза, так как существуют значительные фенотипические различия заболевания, основанные на конкретной

мутации пациента. Таким образом, степень дисфункции регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR) обеспечивает изменение селекционного давления, которое влияет на раннюю микробную колонизацию носителя. Другой вид восприимчивости можно представить, если рассматривать микробиом индивида как сверхорганизм внутри каждого человека, индивидуальный состав и функции (или дисфункции) которого могут подвергнуть главный организм восприимчивости к успешному посеву и развитию патогенов. Таким образом, период новорожденности можно считать уязвимым этапом развития, в котором микробиом дыхательных путей является важным компонентом системы защиты носителя, а нормальное развитие здоровой микробиоты обеспечивает снижение восприимчивости к попаданию патогенов в организм. Сигал и Блейзер сделали вывод, что мы находимся в самом начале пути к достижению результатов в этой области; но доклад Хоен и др. позволяет нам надеяться, что, приобретая большее знание по микробной экологии раннего периода жизни детей с муковисцидозом, мы сможем предпринять важные шаги в развитии здоровой микробиоты у детей, снизить возможный ущерб легочных инфекций. Подобные подходы могли бы привести к реальной профилактике, которая бы облегчила бремя инфекции в течение длительного периода муковисцидоза.

### Список литературы

1. Segal LM, Blaser MJ. Harnessing the early-life microbiota to protect children with cystic fibrosis. *J Pediatrics*. 2015;167:16–18.
2. Hoен AG, Li J, Moulton LA, O'Toole GA, et al. Associations between gut microbial colonization in early life and respiratory outcomes in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2015; 167:138–147.

# МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В РАМКАХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПЕДИАТРИИ

Многочисленные факты свидетельствуют о том, что определенные аспекты здоровья человека и его болезней обусловлены наличием триллионов микробов, населяющих наш желудочно-кишечный тракт, именуемых кишечной микробиотой. Считают, что количество уникальных генов, входящих в состав микробиоты кишечника, более чем в 150 раз превышает количество генов, закодированных в геноме человека, и что огромное количество промежуточных продуктов обмена, производимых этими организмами, позволяет воздействовать на другие органы и системы человека.

Состав микрофлоры кишечника сложен и в дополнение к бактериям включает в себя вирусы, грибки, простейшие и археи. Эти организмы способствуют не только функционированию, но и выживанию друг друга, а люди зависят от расширенных возможностей физиологии и обмена веществ, которые обеспечивает микробиота. Совсем недавно была признана роль микробиоты кишеч-

ника в регуляции здоровья человека и его болезней, что является крупным достижением и открывает множество новых целей для поддержания здоровья, профилактики и лечения некоторых болезней человека. Эффективность фекальной трансплантации микробиоты при рецидивирующей *C. difficile*-ассоциированной инфекции неоспоримо доказывает, что манипулирование состоянием микробиоты кишечника поможет в борьбе с болезнью.

Подходы в манипуляции состоянием микробиоты кишечника с помощью диеты, пре- и пробиотиков, таргетной антибиотикотерапии, коктейлей с определенным составом бактерий, а также трансплантации фекальной микробиоты, оказывающих влияние на здоровье и течение заболеваний, исследуются или уже применяются на практике. Количество публикаций по данной теме расширяется в геометрической прогрессии и включает в себя исследования, проводимые на животных и человеке, в основе многих из них — сложные тех-

нологии секвенирования и биоинформатический анализ высокой сложности. Чрезвычайно интересно идти в ногу с этой быстро развивающейся областью знаний и понимать, как достигнутые результаты, возможно, могут быть экстраполированы в клинических условиях, но понимание механизмов и возможное клиническое применение является обязательным условием. В этом и состояла цель Всемирного саммита по проблемам здравоохранения-2016: кишечная микробиота, завершеного 5–6 марта 2016 г. (Майами, штат Флорида). Международное мероприятие было организовано Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA) и Европейским обществом нейрогастроэнтерологии и моторики (ESNM), а ее проведение стало возможным благодаря щедрой поддержке компаний Danone

и Biocodex. AGA и ESNM в рамках совместного научно-го комитета разработали программу, ориентированную не только на практиков, в том числе врачей, помощников врачей, фельдшеров, медсестер, диетологов и нутрициологов, но и на ученых, интересующихся проблемой микробиоты кишечника и ее роли в становлении и поддержании здоровья человека и течении болезней.

*Доктор Гейл Хехт (Gail Hecht), профессор медицины, микробиологии и иммунологии, директор отдела гастроэнтерологии и питания Университета Лойолы (Чикаго), председатель Научного комитета Всемирного саммита по проблемам здравоохранения-2016: кишечная флора*

## ХОРОШЕЕ ЗДОРОВЬЕ: КУДА ВАС ЭТО ПРИВЕДЕТ? #vaccinepassport\*

Мир расширил свои границы благодаря вакцинам. Они позволяют нам безбоязненно совершать путешествия в любую часть света. В этом году в рамках проекта «Вакцины сегодня — коммуникативные задачи» мы задаем следующий вопрос: Куда они приведут вас? (Пожалуйста, прочитайте предложения и инициативы «Вакцины сегодня» на сайте [www.vaccinestoday.eu](http://www.vaccinestoday.eu)).

Вакцины сегодня — это интернет-площадка для обсуждения проблем вакцин и вакцинации. Вакцины по-прежнему попадают в заголовки газет по всему миру и вызывают неподдельный интерес у граждан и специалистов в области здравоохранения. Платформа стремится обеспечить работу интерактивного форума для осознанной дискуссии по вопросам вакцинации, а также служит источником достоверной информации, объединяя заинтересованные стороны и предоставляя возможность поделиться своим мнением.

Чтобы быть информированным по интересующему вопросу и суметь поучаствовать в дискуссии, содержание интернет-проекта представлено в виде интервью с экспертами из академических кругов, групп пациентов, фармацевтов, а также в форме сообщений на основе научных данных и докладов конференций. Платформа осуществляет свою работу под контролем редактора при консультировании с редакционным советом, состоящим из экспертов и руководителей нескольких компаний по вакцинации в Европе, представителей пациентов, а также двух независимых внешних врачей.

### ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Ниже приведены названия веб-сайтов по безопасности вакцин и вакцинации, отвечающие критериям надежной информационной практики: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/communication/network/approved\\_vaccine\\_safety\\_website/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/communication/network/approved_vaccine_safety_website/en/)

- Уход за малышами: Канадское педиатрическое общество (CPS), агентство общественного здравоохране-

ния Канады (Caring for Kids, CfK, Canadian Paediatric Society, CPS, Public Health Agency of Canada).

- Программа поддержки детской иммунизации Американской академии педиатрии (Childhood Immunization Support Program, CISP, American Academy of Pediatrics, AAP).
- Глобальный консультативный Комитет по безопасности вакцин (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS).
- Национальная служба здравоохранения: иммунизация в Шотландии (NHS in Scotland: Immunisation Scotland).
- Институт безопасности вакцин Блумбергской школы общественного здоровья Джона Хопкинса (Institute for Vaccine Safety, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health).
- Национальный научно-исследовательский центр иммунизации и наблюдения вакцин против предотвратимых болезней (National Centre for Immunisation Research and Surveillance of Vaccine Preventable Diseases).
- Национальные программы иммунизации Управления здравоохранением Ирландии (National Immunisation Programme of the Health Service Executive of Ireland).
- Национальная служба здравоохранения: информация об иммунизации (NHS Choices — Immunisation Information).
- Общественное здравоохранение Англии: иммунизация (Public Health England — Immunisation section).
- Госдеп США по здравоохранению и социальным службам, центров по контролю заболеваний (CDC), Национальный центр по новым и зоонозным инфекционным болезням, отдел здравоохранения, повышения качества (US Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control, CDC, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Healthcare Quality Promotion, DHQP).
- Вакцины сегодня (Vaccines Today).

\* — в Российской Федерации активно функционирует сайт <http://www.yaprivit.ru/>

# СИЛА ПРОГРАММИРОВАНИЯ-2016

13–15 октября 2016 г. в Мюнхене (Германия) в рамках проекта «Раннее питание» (EarlyNutrition) Академии раннего питания (ENA) завершилась конференция «Сила программирования-2016 г.: Истоки ожирения и долгосрочного развития здравоохранения». В основу организации встречи был заложен опыт проведения предыдущих успешных международных мероприятий в Мюнхене (2010 и 2014 гг.) с числом участников более 500.

Международные эксперты клинической науки, фундаментальных и эпидемиологических исследований ставили цель рассмотреть факторы долгосрочных последствий раннего питания и образа жизни, влияющие на ожирение и сопутствующие расстройства. Партнеры проекта EarlyNutrition, финансируемого ЕС, с удовольствием делились своими научно-исследовательскими

подходами и достигнутыми результатами с коллегами со всего мира.

*Бертольд Колецко (Berthold Koletzko),  
профессор педиатрии, председатель конференции,  
координатор проекта EarlyNutrition  
и управляющий директор ENA*

*Бриджит Брандс (Brigitte Brands),  
директор по научным исследованиям  
и научный руководитель проекта EarlyNutrition*

*Симона Крамер (Simone Cramer),  
секретарь конференции  
и административный менеджер EarlyNutrition*

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ КОНГРЕССЫ

**Ноябрь 2016 г.**

**10 ноября 2016 г.**

Обучение: Внутривенная терапия в педиатрии и детском возрасте, в том числе повышение качества и безопасности медицинских услуг за счет эффективной внутривенной терапии в домашних условиях

Место проведения: Лондон, Великобритания

Web-сайт мероприятия: <http://www.healthcareconferencesuk.co.uk/iv-therapy-paediatrics-children>

**13–14 ноября 2016 г.**

Педиатрический медицинский конгресс

Место проведения: Абу-Даби, Объединенные Арабские Эмираты

Web-сайт мероприятия: <http://www.pmcabudhabi.com/>

**17–19 ноября 2016 г.**

II Международный конгресс и VI Национальный симпозиум клинической психологии и охраны здоровья детей и подростков

Место проведения: Барселона, Испания

Web-сайт мероприятия: <http://www.aitanacongress.com/2016/>

**23–26 ноября 2016 г.**

UENPS: 6-й Международный конгресс Союза Европейских неонатальных и перинатальных обществ

Место проведения: Валенсия, Испания

Web-сайт мероприятия: <http://www.uenps2016.org/>

**Февраль 2017 г.**

**13 февраля 2017 г.**

Нейроонкология: Педиатрическая нейроонкология. День Исследований

Место проведения: Южный Кенсингтон, Лондон, Великобритания

Web-сайт мероприятия: <https://www.royalmarsden.nhs.uk/paedneuroonc>

**24–25 февраля 2017 г.**

Дети и животные: Педиатры встречают ветеринаров

Место проведения: Турин, Италия

Web-сайт мероприятия: <http://www.babiesandanimals.eu/>

**Май-июнь 2017 г.**

**30 мая – 3 июня 2017 г.**

ESPR Ежегодное собрание и Аспирантура-2017

Место проведения: Давос, Швейцария

Web-сайт мероприятия: <http://www.espr2017.org>

**7–10 июня 2017 г.**

8-й Конгресс EUROPAEDIATRICALS (EPA/UNEPSA)

Место проведения: Бухарест, Румыния

Web-сайт мероприятия: <http://europaediatrics2017.org/>

**Ноябрь-декабрь 2017 г.**

**30 ноября – 2 декабря 2017 г.**

DGPM: 28-й Немецкий конгресс перинатальной медицины

Место проведения: Берлин, Германия

Web-сайт мероприятия: <http://www.dgpm2017.com/>

# Цели современной перинатологии — спасти жизнь ребенка, сохранить его здоровье и обеспечить гармоничное развитие

30 сентября — 1 октября в Москве состоялся XI Всероссийский ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество», посвященный 90-летию со дня рождения академика В. А. Таболина. Крупный научный форум собрал врачей из всех субъектов Российской Федерации и их зарубежных коллег, работающих в области оказания медицинской помощи будущим матерям, новорожденным и детям раннего возраста.

Перинатология — самая динамично развивающаяся область медицины, в которой крайне важно междисциплинарное взаимодействие. Грамотность и своевременность работы акушерско-гинекологической службы напрямую влияет на эффективность последующих действий неонатологов и педиатров. Именно поэтому впервые организаторами Конгресса выступили сразу две профессиональные организации — Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины и Российский союз педиатров. Мероприятие стало площадкой для обмена опытом, демонстрации новейших инновационных разработок и выработки практических рекомендаций.

Конгресс был посвящен 90-летию со дня рождения академика В. А. Таболина. Выдающийся российский ученый, блестящий педагог стоял у истоков отечественной перинатологии, заложил основы методов лечения и диагностики, нашедших широкое применение на современном этапе. «Академику Таболину была присуща огромная любовь к своей профессии, стремление достичь в ней максимальных результатов. Мы стараемся не опускать высокую планку, которую задал Вячеслав Александрович. Главные усилия современных специалистов направлены на снижение младенческой смертности. И здесь наблюдается постоянная положительная динамика, показатели по этому критерию сопоставимы с развитыми странами Европы и США», — отметил президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, академик РАН **Николай Володин**.

С приветствием к участникам и гостям Конгресса обратился Председатель Правительства РФ **Дмитрий Медведев**: «За время своего существования ваш Форум стал важным научным событием. И сегодня вновь объединил известных ученых, врачей неонатологов, педиатров, акушеров-гинекологов и других смежных специальностей. Все вы — уникальные специалисты, в руках которых в буквальном смысле находится будущее нашей страны. Ведь вы заботитесь о женском здоровье, помогаете ребенку появиться на свет, выхаживаете самых маленьких детей».

Приветствия в адрес Конгресса отправили также президент Союза медицинского сообщества «Национальная медицинская палата», докт. мед. наук, профессор **Леонид Рошаль**, вице-президент Российской академии наук, академик РАН **Иван Дедов** и др.

В форуме приняли участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты в области перинатологии: президент РАСПМ академик РАН **Николай Володин**; президент Европейской педиатрической ассоциации, заместитель председателя Исполкома Союза педиатров России, главный внештатный специалист детский по профилактической медицине Минздрава России, член-корреспондент РАН **Лейла Намазова-Баранова**; президент Международной академии перинатальной медицины **Азим Курьяк**; президент Европейского союза неонатальных и перинатальных обществ **Мануэль Луна**; президент Международного общества «Плод как пациент» **Фрэнк Червенек**; заместитель министра здравоохранения Московской области, начальник Управления организации медицинской помощи матерям и детям профессор **Ирина Солдатова**.

В рамках научной программы Конгресса прошли симпозиумы «Генетика в неонатологии», «Реабилитационные и профилактические программы у детей, родившихся

511



Официальное открытие XI Всероссийского ежегодного Конгресса «Современная перинатология: организация, технологии, качество». В Президиуме: президент РАСПМ академик РАН **Николай Володин**; президент Европейской педиатрической ассоциации, заместитель председателя исполкома СПР, главный внештатный специалист детский по профилактической медицине Минздрава России **Лейла Намазова-Баранова**; вице-президент РАСПМ академик РАН **Александр Стрижаков**



Президент РАСПМ академик РАН Николай Володин (в центре) с зарубежными гостями Конгресса — президентом Международного общества «Плод как пациент» Фрэнком Червенаком и президентом Международной академии перинатальной медицины Азимом Курьяком (справа)



Лауреаты, номинанты и участники торжественной церемонии награждения лауреатов III Всероссийской премии «Первые лица»

в критических состояниях», «Врожденные инфекции: новый взгляд — новые подходы», «Беременность высокого перинатального риска: достижения и перспективы», «Актуальные вопросы вакцино- и иммунопрофилактики» и др., а также независимые дебаты «Вынашивание vs Выхаживание». Известные производители фармацевтических препаратов, медицинского оборудования, детского питания презентовали последние образцы своей продукции. «Мы строим свою деятельность на понимании того факта, что каждая новая жизнь заслуживает здоровое будущее, и что во многом оно зависит от правиль-

ного питания с первых дней, — подчеркнула руководитель научного отдела компании «Нутриция» Александра Витальевна Суржик. — Абсолютно невозможно делать это в одиночку, поэтому мы сотрудничаем с ведущими специалистами и институтами по всему миру и, конечно, в России. В партнерстве с Союзом педиатров России, Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и другими профессиональными союзами мы реализуем образовательные проекты, чтобы донести глобальные научные и практические подходы к сохранению здоровья детей до каждого врача».

Профессор Лейла Намазова-Баранова представила совместный проект Российского союза специалистов перинатальной медицины и Союза педиатров России — видеорекомендации о грудном вскармливании: «В глобальной сети, в печатных изданиях циркулирует огромное количество ложной информации о тех или иных аспектах детского здоровья. И в таком важном вопросе, как грудное вскармливание, до сих пор не было грамотного пособия для родителей. Подготовленный нами видеогид поможет молодым семьям получить необходимую информацию по всем вопросам, связанным с кормлением малыша материнским молоком. Рекомендации делают врачи, ведущие эксперты в данной области. Цель проекта — поддержание, распространение и популяризация идеологии пользы грудного вскармливания детей. Видеокурс решит задачу профилактики осложнений и побочных эффектов, возникающих из-за недостатка профессиональных советов, станет хорошим подспорьем для специалистов роддомов, педиатров городских и районных поликлиник».

В рамках форума состоялась торжественная церемония награждения лауреатов III Всероссийской премии «Первые лица». Удостаиваются ее специалисты и медицинские учреждения, внесшие заметный вклад в развитие перинатальной медицины в России. Девять победителей определились по результатам конкурсной борьбы, еще троих лауреатов специальными призами отметили Экспертный и Попечительский советы. Партнеры Премии отметили высокий уровень работ, представленных к участию в профессиональном состязании. «От лица AbbVie выражаю огромную благодарность специалистам перинатальной медицины России. Российские неонатологи и перинатологи — врачи международного класса, экспертиза которых по достоинству высоко оценивается государством и международной медицинской общественностью. Премия «Первые лица» позволяет отметить их выдающиеся достижения, а также инновационные проекты в области перинатологии и неонатологии. AbbVie стремится внести значительный вклад в жизнь пациентов, столкнувшихся с проблемой недоношенности, и я очень рад, что могу выразить благодарность врачам, которые ежедневно спасают детей и помогают их родителям», — заявил региональный генеральный менеджер AbbVie в России, Украине и СНГ **Энтони Вонг**. Почетный гость церемонии народный артист **Олег Митяев** посвятил докторам свои проникновенные хиты.

Елена Ратникова

## Николай Николаевич Ваганов



24 октября исполнилось 75 лет со дня рождения выдающегося организатора детского здравоохранения, талантливого педагога и ученого, лауреата Премии Правительства РФ, заслуженного врача РФ, заместителя председателя Исполкома Союза педиатров России, заведующего кафедрой медико-социальных проблем материнства и детства Российской медицинской академии последипломного образования профессора Николая Николаевича Ваганова.

Николай Николаевич родился в г. Родники Ивановской области в семье военнослужащего и учительницы. Окончив в 1965 г. педиатрический факультет Ивановского медицинского института, он начал трудовую деятельность участковым педиатром Сеgezской центральной районной больницы (Карелия), став вскоре районным педиатром. Здесь проявились его незаурядные способности организатора детского здравоохранения, и в 1968 г. молодой специалист был переведен на работу в аппарат Министерства здравоохранения Карельской АССР, где сделал блестящую карьеру, пройдя путь от инспектора до главного педиатра (1970), а затем (1985) — заместителя Министра здравоохранения Карельской Республики.

В 1987 г., в тяжелый для страны период, когда в СССР, с одной стороны, началась перестройка многих сфер жизни, а с другой — затяжной социально-экономический кризис, на должность Министра здравоохранения был назначен выдающийся ученый и общественный деятель, лауреат Нобелевской премии академик Е.И. Чазов. Своим заместителем в сфере охраны здоровья матери и ребенка он назначил профессора из Горького (ныне Н. Новгород) А.А. Баранова, поставив перед ним главную цель — снижение младенческой смертности в стране. Для решения поставленной задачи уже А.А. Барановым была набрана команда молодых и энергичных специалистов, в составе которой Н.Н. Ваганов занял должность заместителя начальника Главного управления лечебно-профилактической помощи детям и матерям. Выбор на такую должность,

конечно, не был случайным: за период с 1970 по 1986 г. удалось вывести республику из отстающих в число территорий с самым низким показателем младенческой смертности в России.

Н.Н. Ваганов возглавил работу по внедрению региональных программ снижения младенческой смертности, был координатором крупномасштабной программы Советского детского фонда им. В.И. Ленина и Минздрава СССР по борьбе с младенческой смертностью в республиках Средней Азии. В течение трехлетнего периода действия этой программы удалось снизить младенческую смертность как в республиках Средней Азии, так и на 7% в целом по стране.

В 1989 г., став заместителем Министра здравоохранения в России, Н.Н. Ваганов разработал стратегию развития службы охраны материнства и детства на 1990-е годы, реализация которой позволила решить целый ряд важнейших медицинских проблем педиатрии: были разработаны четкая система неонатальной службы, приняты ключевые программные документы по организации медико-генетической помощи в стране; начали интенсивно развиваться детская реанимационная служба в учреждениях родовспоможения и детских больницах, детская гинекология. Н.Н. Ваганов принимал непосредственное участие в создании первых региональных детских онкогематологических центров.

На I Всероссийском объединенном съезде врачей педиатров и акушеров-гинекологов (1992) Н.Н. Ваганов выступил с программным докладом о перинатальной службе в России, ее состоянии и перспективах развития. Многие рекомендации съезда были успешно реализованы, что позволило заметно снизить смертность новорожденных детей в акушерских стационарах. Именно за вклад в снижение младенческой смертности в России Николаю Николаевичу в числе ведущих ученых-педиатров и организаторов здравоохранения было присвоено звание лауреата Премии Правительства Российской Федерации (за 2010 г.).

Н.Н. Ваганов принимал непосредственное участие в разработке и реализации государственных и других программ в области детского питания, планирования семьи, детской инвалидности, которые в 1993 г. вошли в состав президентской программы «Дети России». Николай Николаевич был национальным координатором по проблеме вакцинопрофилактики, возглавлял штаб по борьбе с эпидемией дифтерии (1991–1996). Был инициатором и руководителем первых в стране Национальных дней иммунизации против полиомиелита. И в том, что в 2002 г. Всемирной организацией здравоохранения Россия была признана страной, победившей полиомиелит, тоже есть заслуга Николая Николаевича.

Возглавляя Республиканскую (ныне Российскую) детскую клиническую больницу в течение 18 лет (1998–2016), в основу своей деятельности Н.Н. Ваганов поставил задачу расширения доступности высококвалифицированной специализированной помощи для детей

всех регионов России. Он возглавил Ассоциацию детских больниц России, основал научно-практический журнал «Детская больница». За годы работы в РДКБ удалось значительно улучшить все основные показатели деятельности больницы: в 4 раза снизить летальность, увеличить число госпитализаций детей из регионов России с 10 тыс. до 20 тыс. в год. Было радикально модернизировано медицинское оборудование, организован ряд новых специализированных отделений (рентгенохирургии, челюстно-лицевой хирургии, отделение лучевой диагностики, медицинской генетики), создана оригинальная медицинская информационная система — телемедицинский центр, интернет-центр, центр кабельного телевидения. На базе отделений больницы организованы центры трансплантации почки, онкогематологии, патологии репродуктивных органов, реабилитации и спортивной медицины.

Н. Н. Ваганов ведет большую научную и преподавательскую деятельность. В 1991 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Концепция и пути реализации региональных программ снижения младенческой смертности в СССР», а в 1996 г. — докторскую диссертацию «Стратегия охраны здоровья матерей и детей в условиях социально-экономических реформ Российской Федерации». Возглавляя более четверти века (с 1991 г.) кафедру медико-социальных проблем охраны материнства и детства РМАПО, он обеспечил подготовку нескольких тысяч специалистов в области социальной педиатрии и организации здравоохранения. Приоритет научных разработок на кафедре в последние годы отдан специализированной стационарной помощи детям, мониторингу состояния педиатрической службы

в России. Николай Николаевич является автором более 160 научных работ, 5 монографий. Под его руководством подготовлены 3 доктора и 2 кандидата медицинских наук.

Многогранна общественная деятельность Н. Н. Ваганова: заместитель председателя Исполкома Союза педиатров России, председатель правления Ассоциации детских больниц России, член аттестационной комиссии Минздрава, президиума Российского детского фонда, комиссии Российского союза промышленников и предпринимателей «Индустрия здоровья», редколлегий ряда научных журналов и многих других государственных и общественных организаций.

Общественная значимость труда Н. Н. Ваганова отмечена многочисленными наградами и поощрениями, в числе которых медали «За заслуги перед отечественным здравоохранением», «За деятельность в развитии курортного дела». Он лауреат международной премии «Оливер», Первой международной премии в области меценатства и благотворительности «Добрый ангел мира», избранный академик Международной академии милосердия. За организацию медицинской помощи детям, пострадавшим в Бесланской трагедии, указом Президента Республики Северная Осетия — Алания ему присвоено звание «Заслуженный врач Республики Северная Осетия — Алания».

*Коллеги и друзья, редколлегия журнала «Педиатрическая фармакология» сердечно поздравляют Николая Николаевича со славным юбилеем и желают крепкого здоровья, благополучия и дальнейших успехов на поприще охраны здоровья детей России.*

## Римма Николаевна Терлецкая



27 сентября — юбилей Риммы Николаевны Терлецкой — доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации, главного научного сотрудника лаборатории социальной педиатрии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России.

Римма Николаевна родилась в Москве в семье служащих. В 1970 г. закончила педиатрический факультет Второго МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова, после чего прошла интернатуру на базе ДКБ № 3 г. Москвы. Получила огромный клинический опыт, работая по распределению педиатром в Ханты-Мансийске и сельским врачом в Днепродзержинске Днепропетровской области.

В 1975 г. Римма Николаевна начала свою научную карьеру в стенах Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, пройдя путь от младшего до ведущего научного сотрудника отделения пульмонологии, специализированной помощи детям и радиационной экопатологии детского возраста, руководителя отдела мониторинга и анализа младенческой смертности. Выполняла обязанности Ученого секретаря научно-практического центра материнства и детства.

Областью научных интересов профессора Р.Н. Терлецкой стали проблемы острых и хронических неспецифических заболеваний легких у детей, организация специализированной пульмонологической помощи детям в условиях сельской местности, вопросы снижения смертности детей от острой пневмонии. Римма Николаевна принимала активное участие в деятельности Всероссийского пульмонологического центра. Этому направлению была посвящена и кандидатская диссертация «Значение пище-

вой аллергии при бронхиальной астме у детей раннего возраста», которую она защитила в 1983 г.

Большой период жизни и научно-практической деятельности профессора Р.Н. Терлецкой посвящен проблемам младенческой и детской смертности в РФ и состояния здоровья детей, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции в 1986 г. Римма Николаевна была координатором направления по мониторингу эпидемиологической и демографической ситуации на радиационно загрязненных территориях РФ научной части федеральной целевой программы «Дети Чернобыля», вела консультативные приемы в Федеральном детском научно-практическом центре противорадиационной защиты, проводила семинары и читала лекции по проблеме радиационного воздействия на состояние здоровья детского населения.

По заданию Министерств здравоохранения СССР и РСФСР и санитарной авиации Римма Николаевна выполняла регулярные командировки в радиационно загрязненные районы для организации диспансеризации и обследования детей непосредственно на местах их проживания. Логичным результатом данного направления стала защищенная в 2003 г. докторская диссертация «Хронические заболевания легких и их лечение у детей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС».

С 2006 г. Р.Н. Терлецкая работает в лаборатории социальной педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России в должности главного научного сотрудника, посвятив этот этап своей карьеры изучению медико-социальных аспектов заболеваемости, инвалидности и смертности детского населения России, разработке и научному обоснованию инновационных технологий первичной профилактики и формированию в педиатрической популяции здорового образа жизни. Римма Николаевна одной из первых в стране предложила концепцию предотвратимых потерь здоровья у детей.

Профессор Р.Н. Терлецкая является автором более 230 научных работ, из них 26 опубликованы за рубежом, 11 монографий, одного авторского свидетельства; под ее руководством подготовлены 5 кандидатских наук.

Р.Н. Терлецкая награждена медалью «В память 850-летия Москвы», нагрудными знаками «За заслуги II степени» и «В память о катастрофе на Чернобыльской АЭС».

Римма Николаевна заслуженно пользуется огромным уважением и любовью коллег за высокий профессионализм, ответственность, прекрасные личные качества, оптимизм и готовность всегда прийти на помощь.

*Коллеги, ученики и друзья, редколлегия журнала «Педиатрическая фармакология» от всей души поздравляют Римму Николаевну с юбилеем и желают доброго здоровья, благополучия и дальнейших успехов в деле охраны здоровья подрастающего поколения страны.*

# XVIII СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ РОССИИ «Актуальные проблемы педиатрии»

Москва, 17–19 февраля 2017 года

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Союз педиатров России
- Российская академия наук
- Европейская педиатрическая ассоциация EPA/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
- ООО «Новые информационные технологии»

## ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

### Председатель:

**Скворцова Вероника Игоревна**, Министр здравоохранения Российской Федерации

### Сопредседатели:

**Яковлева Татьяна Владимировна**, заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации

**Байбарина Елена Николаевна**, директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Баранов Александр Александрович**, председатель Исполкома Союза педиатров России, директор Научного центра здоровья детей Минздрава России

## ВРЕМЯ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ СЪЕЗДА

### Научная часть Съезда:

17–19 февраля 2017 года, 9:00–18:00  
Москва, Краснопресненская набережная, 12  
Центр международной торговли, 4-й подъезд

### Церемония открытия Съезда:

17 февраля 2017 года\* в 18:00  
Москва, Краснопресненская набережная, 12  
Центр международной торговли, 4-й подъезд

\* Уважаемые коллеги! Обратите внимание: 17 февраля 2017 г. — это пятница!

## ОТКРЫТ ПРИЕМ ТЕЗИСОВ

### Оплата тезисов

Тезисы, присланные до **20.12.2016 г.**, публикуются **бесплатно**. Для публикации тезисов, присланных после **20.12.2016 г.**, необходимо перевести сумму в размере **500 рублей** на расчетный счет Общественной организации «Союз педиатров России» или оплатить членский взнос, в который входит сбор за публикацию одного

тезиса. Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана по адресу Общественной организации «Союз педиатров России» с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия. Оплаченные тезисы должны поступить в Оргкомитет не позднее **30.12.2016 г.** О регистрации тезисов в системе Вы получите автоматическое уведомление.

### Требования к оформлению тезисов

Тексты тезисов принимаются **только в электронном виде**:

- 1) через сайт Союза педиатров России: **www.pediatr-russia.ru**, раздел «Новости» — «XVIII Съезд педиатров России». Прямая ссылка на страницу: **http://www.pediatr-russia.ru/spr\_sezd2017.html**
- 2) через сайт Научного центра здоровья детей Минздрава России: **www.nczd.ru**, раздел «Новости» — «XVIII Съезд педиатров России». Прямая ссылка на страницу: **http://www.nczd.ru/tezis.phtml**

Для передачи тезисов в Оргкомитет надо зайти на **любой** из указанных сайтов в соответствующий раздел или последовать по прямой ссылке, набрав ее в адресной строке Вашего браузера. После этого на открывшейся странице отправки тезисов выбрать нужное количество авторов и подтвердить кнопкой «Ок». Далее следует заполнить все необходимые разделы, строго следуя указаниям системы администрирования сайта. Особое внимание просим обратить на правильное заполнение полей с Вашей контактной информацией.

Не принимаются к рассмотрению работы, присланные по факсу, на дискете, а также отправленные позже установленного срока. Оргкомитет вправе отказать в публикации материалов, не соответствующих тематике Съезда, не получивших положительную рецензию научного комитета Съезда или имеющих рекламную направленность. **В таких случаях оплата за публикацию не возвращается.**

Подтверждение публикации тезисов высылается контактному лицу до **30.01.2017 г.**

Лучшие, по мнению научных консультантов, тезисы будут отмечены логотипом Союза педиатров России, а их авторы получат возможность представить свои работы на постерной сессии Съезда.

• Работы, присланные до 20.12.2016 г., публикуются бесплатно (но не более 3 работ одного автора).

E-mail: **tezis@nczd.ru**

