Педиатрическая фармакология

Союз педиатров России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.
Выходит один раз в два месяца

Учредитель
Союз педиатров России

Главный редактор
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф., член-корр. РАН
Заместители главного редактора
Коростовцев Д.С., д.м.н., проф.;
Чумакова О.В., д.м.н., проф.
Научные редакторы
Антонова Е.В., д.м.н.;
Буслаева Г.Н., д.м.н., проф.
Ответственный секретарь
Маргиева Т.В., к.м.н.
Секретариат редакции
Куличенко Т.В., д.м.н.,
Вишнёва Е.А., к.м.н.,
Алексеева А.А., к.м.н.
Дизайн
Архутик А.Б.
Выпускающий редактор
Пугачёва У.Г.
Отдел рекламы
Иваничкина Н.Ю., rek@nczd.ru
Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru
Телефон (499) 132-30-43

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

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

Редакционный совет

Алексеева Е.И. (Москва), д.м.н., проф.
Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН
Астафьева Н.Г. (Саратов), д.м.н., проф.
Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Балаболкин И.И. (Москва), д.м.н., проф., член.-корр. РАН
Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН
Белоусов Ю.Б. (Москва), д.м.н., проф., член.-корр. РАН
Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., член.-корр. РАН
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. (Кемерово), д.м.н., проф.
Ван Ден Анкер Д. (Вашингтон, США), д.м.н., проф.
Гедике Г. (Берлин, Германия), проф.
Гнусаев С.Ф. (Тверь), д.м.н., проф.
Горелко Т.И. (Кишинев, Молдова), к.м.н., доцент
Джумагазиев А.А. (Астрахань), д.м.н., проф.
Дулькин Л.А. (Челябинск), д.м.н., проф.
Жерносек В.Ф. (Минск, Беларусь), д.м.н., проф.
Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.
Ильин А.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.
Казначеева Л.Ф. (Новосибирск), д.м.н., проф.
Караулов А.В. (Москва), д.м.н., проф., член.-корр. РАН
Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызстан), д.м.н., проф.
Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф.
Кокуграш Ф.Ч. (Стамбул, Турция), проф.
Колбин А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Конова С.Р. (Москва), д.м.н.
Константопоулос А. (Афины, Греция), проф.
Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.
Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.
Кузенкова Л.М. (Москва), д.м.н., проф.
Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.
Лапшин В.Ф. (Киев, Украина), д.м.н., проф.
Латышева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.
Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), акад. РАН
Мазур Л.И. (Самара), д.м.н., проф.
Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.
Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.
Мойя М. (Аликанте, Испания), 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
Петоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.
Печкуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.
Пикуза О.И. (Казань), д.м.н., проф.
Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., член.-корр. РАН
Постников С.С. (Москва), д.м.н., проф.
Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.
Рахманина Н. (Вашингтон, США), 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
Самсыгина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.
Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.
Скрипченко Н.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.
Солдатский Ю.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Таточенко В.К. (Москва), д.м.н., проф.
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
Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Шабалов Н.П. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Эйгеннманн Ф. (Цюрих, Швейцария), д.м.н., проф.
Эрих Й. (Ганновер, Германия)
Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.
Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Ларго»,
117342, Москва, Севастопольский проспект, д. 56/40.

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

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 11/ № 2/ 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

5 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.И. Мурадова, Л.С. Намазова-Баранова, Г.А. Каркашадзе, О.И. Маслова, Р. М. Торшхоева, А.Ю.Томилова, А.А. Алексеева, Т.В. Турти, Е.А. Вишнёва, Т.А. Константиниди
6 **ВЛИЯНИЕ КУРСОВ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА КОГНИТИВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ У ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ**

Л.К. Катосова, А.В. Лазарева, О.А. Пономаренко
13 **ДЕЙСТВИЕ БИКЛОТИМОЛА НА МИКРОБИОТУ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ**

ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

Zsofia Meszner
19 **ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ В ВЕНГРИИ (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)**

Zsofia Meszner
20 **ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ В ВЕНГРИИ (РУССКИЙ ВАРИАНТ)**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

К.А. Луцевич, О.В. Решетько, Т.С. Луцевич
22 **СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С УЧАСТИЕМ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН: ОЦЕНКА РИСКА, МОРАЛЬНО-ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ И РЕГУЛЯТОРНЫЙ АСПЕКТ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.А. Потрохова, Н.В. Соботюк, С.В. Бочанцев, С.А. Голочалова, Е.Э. Шлыкова, Н.Г. Мажукина
30 **НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D**

ЛЕКЦИИ

И.В. Давыдова, Л.С. Намазова-Баранова, Г.В. Яцык, Н.А. Маянский, Е.П. Зимина, А.С. Островская
34 **ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ НА ЭТАПАХ ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ**

И.А. Беляева, Т.В. Турти, М.Д. Митиш, Е.П. Зимина, М.С. Ртищева, Э.О. Тарзян
41 **ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВСКАРМЛИВАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ГРУДНЫМ МОЛОКОМ**

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

Т.В. Слепцова, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Е.В. Митенко, Е.Г. Чистякова, А.М. Чомахидзе, А.Н. Фетисова, О.Л. Ломакина, Н.И. Тайбулатов
48 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТКИ С РАННИМ ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

Д.Ю. Овсянников, М.А. Беляшова, А.А. Крушельницкий, А.А. Авакян, Н.О. Зайцева, Е.А. Дегтярёва
55 **СИНДРОМ ВИЛЬСОНА–МИКИТИ — РЕДКОЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЛОР-ОРГАНОВ

А.Д. Ветрова
61 **ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ У ДЕТЕЙ: ТОЧКА ЗРЕНИЯ ПЕДИАТРА**

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

Т.А. Скворцова, Г.В. Волынец, Е.Л. Семикина
66 **ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ**

О.И. Фомина, Т.А. Кузнецова, А.В. Шульга
72 **УРОВНИ КАЛЬЦИЙ-КРЕАТИНИНОВОГО И ФОСФАТ-КРЕАТИНИНОВОГО КОЭФФИЦИЕНТА МОЧИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА**

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ В ПЕДИАТРИИ

Л.С. Намазова-Баранова, В.И. Барский, В.Е. Синицын, Е.Н. Басаргина, А.Н. Гетман, А.Б. Сугак, И.В. Сильнова, Е.Н. Архипова, А.К. Геворкян
78 **МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗНЫХ И РУБЦОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЕРДЦЕ У ДЕТЕЙ**

А.В. Пашков, Е.Е. Савельева, Т.А. Полунина, И.В. Наумова, А.С. Самкова
82 **ОБЪЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЯ СЛУХА У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ**

М.З. Каркашадзе, Г.В. Кузнецова, М.М. Панова, Ю.И. Шмелёва
86 ***LIMBUS VERTEBRA* — ОТДЕЛЕНИЕ СЕГМЕНТА ОТ АПОФИЗА ТЕЛА ПОЗВОНКА**

Р.В. Денисова, Е.И. Алексеева, Т.В. Слепцова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Е.В. Митенко, Е.Г. Чистякова, А.М. Чомахидзе, Н.И. Тайбулатов, А.Н. Фетисова, О.Л. Ломакина
88 **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ КАНАКИНУМАБА У ПАЦИЕНТА С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ, РЕЗИСТЕНТНЫМ К ИММУНОДЕПРЕССАНТАМ И ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ**

95 **РЕБЕНОК 1,5 ЛЕТ С ТЯЖЕЛЫМ ДЕРМАТИТОМ**

СТРАНИЦА ДЕТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

И.М. Спивак, Е.Г. Бирюкова
98 **ПОВЫШЕНИЕ КОММУНИКАТИВНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ СТАРШИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР КАК ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩЕЙ СРЕДЫ В ПЕДИАТРИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ**

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

102 **XVII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ». III ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ. II ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕОТЛОЖНАЯ ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ И ТРАВМАТОЛОГИЯ». IV ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР**

106 **ТРЕТИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ «СНИЖЕНИЕ ДЕТСКОЙ СМЕРТНОСТИ — РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ВСЕОБЩЕГО ОХВАТА ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИМИ УСЛУГАМИ КАК ИНСТРУМЕНТ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ РАЗВИТИЯ ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ»**

112 **ИТОГОВОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ 3-ГО МЕЖДУНАРОДНОГО ФОРУМА «СНИЖЕНИЕ ДЕТСКОЙ СМЕРТНОСТИ — РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ВСЕОБЩЕГО ОХВАТА ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИМИ УСЛУГАМИ КАК ИНСТРУМЕНТ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ РАЗВИТИЯ ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ». МОСКВА, 15–17 АПРЕЛЯ 2014 ГОДА**

ИНФОРМАЦИЯ ОТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ

113 **ЭФФЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА БАКТЕРИАЛЬНОЙ СУПЕРИНФЕКЦИИ ФИТОПРЕПАРАТАМИ ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

Pediatric pharmacology

Союз педиатров России

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003
Issued once in two months

Founder
The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief
Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor, RAS cor. member
Deputy editors-in-chief
Korostovtsev D.S., PhD, professor;
Chumakova O.V., PhD, professor
Research editors
Antonova E.V., PhD;
Buslaeva G.N., PhD, professor
Editorial secretary
Margieva T.V., MD
Secretaries-general
Kulichenko T.V., MD, PhD,
Vishneva E.A., MD,
Alekseeva A.A., MD
Art director
Arkhutik A.B.
Publishing editor
Pugacheva U.G.
Advertising department
Ivanichkina N.Yu., rek@nczd.ru
Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru
Phone: (499) 132-30-43

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

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

Editorial board

Alekseeva E.I. (Moscow), PhD, professor
Aliyev M.D. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS
Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor
Baibarina E.N. (Moscow), PhD, professor
Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member
Baranov A.A. (Moscow), MD, professor, academician of RAS
Belousov Yu.B. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member
Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member
Borovik T.E. (Moscow), PhD, professor
Botvinieva 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.
Eigennmann Ph. (Zurich, Switzerland), prof.
Gaedicke G. (Berlin, Germany), prof.
Gnusaev S.F. (Tver), PhD, professor
Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD
Ilyin A.G. (Moscow), PhD, professor
Ilyina N.I. (Moscow), PhD, professor
Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member
Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk), PhD, professor
Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor
Kolbin A.S. (St.Petersburg), PhD, professor
Kon I.Ya. (Moscow), PhD, professor
Konova S.R. (Moscow), PhD
Konstantopoulos A. (Athens, Greece), PhD, professor
Korotky N.G. (Moscow), PhD, professor
Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor
Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor
Kuzenkova L.M. (Moscow), PhD, professor
Ladodo K.S. (Moscow), PhD, professor
Lapshin V.F. (Kiev, Ukraine), PhD, professor
Latyisheva T.V. (Moscow), PhD, professor
Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAS academician
Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor
Mazur L.I. (Samara), PhD, professor
McIntosh E.D.G. (United Kingdom, London), prof.
Moya M. (Alicante, Spain), PhD, professor
Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan), PhD, professor, RAS cor. member
Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor
Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor
Ogorodova L.M. (Tomsk), PhD, professor, RAS cor. member
Pechkurov D.V. (Samara), PhD, professor
Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), PhD, professor
Pikuza O.I. (Kazan), PhD, professor
Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member
Postnikov S.S. (Moscow), PhD, professor
Potapov A.S. (Moscow), PhD, professor
Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, professor
Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor
Rubino A. (Naples, Italy), PhD, professor
Rumiantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAS member
Samsyigina G.A. (Moscow), PhD, professor
Shabalov N.P. (St.Petersburg), PhD, professor
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor
Simonova O.I. (Moscow), PhD, professor
Skripchenko N.V. (St. Petersburg), PhD, professor
Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor
Soldatsky Yu.L. (Moscow), PhD, professor
Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, professor
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
Zhernosek V.F. (Minsk, Belarus), PhD, professor
Zyryanov S.K. (Moscow), PhD, professor

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

Издательство Педиатръ

Mass media registration certificate dated December 15 2005.
Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.
No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology»
Printed in the printing-office «Largo»,
56/40, Sevastopolsky prospect, Moscow, 117342

Circulation 7000 copies.
Subscription indices are in catalogue «Rospechat»
For natural persons – 18100
For juridical persons – 18101

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2014 volume 11 № 2

CONTENT

EDITORIALS

5 L.S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

O.I. Muradova, L.S. Namazova-Baranova, G.A. Karkashadze, O.I. Maslova, R.M. Torshkhoeva, A.Y. Tomilova, A.A. Alexeeva, T.V. Turti, E.A. Vishnyova, T.A. Konstantinidi
6 **EFFECT OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY COURSES ON COGNITIVE ACTIVITY IN CHILDREN WITH POLLINOSIS**

L.K. Katosova, A.V. Lazareva, O.A. Ponomarenko
13 **EFFECT OF BICLOTYMOL ON MOUTH CAVITY MUCOSAL MICROBIOTA IN CHILDREN**

WORLD NEWS OF VACCINATION

Zsofia Meszner
19 **PNEUMOCOCCAL INFECTION IN HUNGARY (ENGLISH)**

Zsofia Meszner
20 **PNEUMOCOCCAL INFECTION IN HUNGARY (RUSSIAN)**

MADICATIONS AND SIDE EFFECTS

K.A. Lutsevich, O.V. Reshetko, T.S. Lutsevich
22 **MODERN PARADIGM OF THE PREGNANT-INVOLVING PHARMACOLOGICAL STUDY: RISK ASSESSMENT, ETHICAL PRINCIPLES AND REGULATORY ASPECT**

REVIEW

E.A. Potrokhova, N.V. Sobotyuk, S.V. Bochantsev, S.A. Golochalova, E.E. Shlykova, N.G. Mazhukina
30 **VITAMIN D DEFICIENCY**

LECTURES

I.V. Davydova, L.S. Namazova-Baranova, G.V. Yatsyk, N.A. Mayanskiy, E.P. Zimina, A.S. Ostrovskaya
34 **PREVENTIVE STRATEGIES IN THE STAGES OF FORMATION AND COURSE OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA**

I.A. Belyaeva, T.V. Turti, M.D. Mitish, E.P. Zimina, M.S. Rtishcheva, E.O. Tarzyan
41 **PREVENTIVE ASPECTS OF BREAST MILK FEEDING IN PREMATURE INFANTS**

RARE DISEASES

T.V. Sleptsova, E.I. Alexeeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, R.V. Denisova, K.B. Isaeva, E.V. Mitenko, E.G. Chistyakova, A.M. Chomakhidze, A.N. Fetisova, O.L. Lomakina, N.I. Taybulatov
48 **EXPERIENCE OF INTRAMUSCULAR METHOTREXATE USE IN A PATIENT WITH EARLY POLYARTICULAR JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

D.Y. Ovsyannikov, M.A. Belyashova, A.A. Krushelnitskiy, A.A. Avakyan, N.O. Zaytseva, E.A. Degtyaryova
55 **WILSON–MIKITY SYNDROME — A RARE INTERSTITIAL PULMONARY DISEASE IN NEONATES**

ACTUAL ISSUES OF A TREATMENT OF EAR, NOSE, THROAT DISEASES

A.D. Vetrova
61 **ACUTE TONSILLITIS IN CHILDREN: A PEDIATRICIAN'S PERSPECTIVE**

FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE

T.A. Skvortsova, G.V. Volynets, E.L. Semikina
66 **PERSONALIZED APPROACH TO TREATING CHRONIC HEPATITIS C IN CHILDREN**

O.I. Fomina, T.A. Kuznetsova, A.V. Shulga
72 **CALCIUM, CREATININE AND URINARY PHOSPHATE/CREATININE RATIO CONCENTRATIONS IN NEONATES OF VARIOUS GESTATIONAL AGES**

PEDIATRIC DIAGNOSTICS

L.S. Namazova-Baranova, V.I. Barskiy, V.E. Sinitsyn, E.N. Basargina, A.N. Getman, A.B. Sugak, I.V. Silnova, E.N. Arkhipova, A.K. Gevorkyan
78 **MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN DIAGNOSING FIBROTIC AND CICATRICIAL HEART ALTERATIONS IN CHILDREN**

A.V. Pashkov, E.E. Savelyeva, T.A. Polunina, I.V. Naumova, A.S. Samkova
82 **OBJECTIVE HEARING DISORDER DIAGNOSTIC METHODS IN YOUNGER CHILDREN**

M.Z. Karkashadze, G.V. Kuznetsova, M.M. Panova, Y.I. Shmelyova
86 ***LIMBUS VERTEBRA* — VERTEBRAL BODY APOPHYSIS FRAGMENT ABLATION**

R.V. Denisova, E.I. Alexeeva, T.V. Sleptsova, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, K.B. Isaeva, E.V. Mitenko, E.G. Chistyakova, A.M. Chomakhidze, N.I. Taybulatov, A.N. Fetisova, O.L. Lomakina
88 **CLINICAL CASE: USE OF CANAKINUMAB IN A PATIENT WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS RESISTANT TO IMMUNOSUPPRESSANTS AND GENETICALLY ENGINEERED BIOPHARMACEUTICALS**

95 **1.5-YEAR-OLD CHILD WITH SEVERE DERMATITIS**

PAGE FOR CHILD HEALTH NURSE

I.M. Spivak, E.G. Biryukova
98 **COMMUNICATIVE COMPETENCE IMPROVEMENT OF SENIOR NURSES AS THE BASIS OF HEALTH PROMOTING ENVIRONMENT FORMATION AT A PEDIATRIC INPATIENT HOSPITAL**

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

102 **XVII CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA "RELEVANT ISSUES OF PEDIATRICS". III EURASIAN FORUM ON RARE DISEASES. II ALL-RUSSIAN CONFERENCE "EMERGENCY PEDIATRIC SURGERY AND TRAUMATOLOGY". IV FORUM OF PEDIATRIC NURSES**

106 **3RD INTERNATIONAL FORUM "REDUCING CHILD MORTALITY — THE RUSSIAN EXPERIENCE OF UNIVERSAL PEDIATRIC CARE COVERAGE FOR CHILD POPULATION AS AN INSTRUMENT FOR ACHIEVING MILLENNIUM DEVELOPMENT GOALS"**

112 **FINAL STATEMENT OF THE 3RD INTERNATIONAL FORUM "REDUCING CHILD MORTALITY — THE RUSSIAN EXPERIENCE OF UNIVERSAL PEDIATRIC CARE COVERAGE FOR CHILD POPULATION AS AN INSTRUMENT FOR ACHIEVING MILLENNIUM DEVELOPMENT GOALS". MOSCOW, 15–17 APRIL 2014**

INFORMATION OF A PHARMACEUTICAL COMPANY

113 **EFFECTIVE PREVENTION OF A BACTERIAL SUPERINFECTION WITH PHYTOPREPARATIONS IN CASE OF A VIRAL RESPIRATORY INFECTION**

Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Пришла весна, но вместе с ней неожиданно для нас с вами настали непростые политические времена. И вот уже с экранов телевизоров не сходят потрясающие ум и душу новости о тяжелой ситуации на Украине, а потоки радиоэфира то и дело прерывают сообщения об актах агрессии и жестокости, которые мы даже осознать не в состоянии. Мы скорбим о наших братьях, погибших и изувеченных в ходе этой гражданской войны. Мы не можем принять возвращение фашизма в любой его форме. И мы верим в торжество справедливости! Верим, что земля, единожды освобожденная от жутких идей национал-шовинизма и их воплощений, сможет победить их и на этот раз!

Но ведь мы — педиатры, и наша основная цель — защита здоровья и благополучия детей. То есть, выполняя свой повседневный долг, мы фактически защищаем наше общее будущее — будущее страны, будущее континента, будущее Земли, в конце концов! Не случайно, что именно в разгар политических страстей, разыгрываемых недругами Великой России, именно в Москву, и именно к педиатрам в Научный центр здоровья детей собрались детские врачи из более чем 20 стран на Международный форум по снижению детской смертности. А собравшись и обсудив накопившиеся проблемы в мировой педиатрии, не смогли не высказать российским коллегам слова огромной благодарности и уважения. И не только за возможность получить новые знания, но, главное, за то необыкновенное государственное детское здравоохранение, которое было создано более 2,5 веков назад в имперской, сохранено в советской, и модернизировано в современной России. За тот уникальный мир детства, реализацию которого они смогли увидеть воочию в Научном центре. И мы гордимся, что смогли выступить народными дипломатами!

С уважением,
главный редактор журнала, член-корреспондент РАН, профессор,
заместитель директора по научной работе, директор НИИ
профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД,
заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии
педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии 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 friendsand colleagues!

The spring has come along with unexpected hard political times. And now TV screens are filled with mind- and heart-shocking news about a grievous situation in Ukraine and radio broadcasts are over and over interrupted by messages of the acts of aggression and inhumanity that we cannot even truly imagine. We mourn for our brothers, killed and maimed in this civil war. We cannot accept the return of fascism of any kind. We believe in the triumph of justice! We believe that the land that has once been liberated from horrid ideas and demons of national chauvinism will prevail again!

We are pediatricians, and our primary mission is to protect health and well-being of children. That is, by daily carrying our duties we virtually protect our common future — the future of our country, the future of continent and, in the end, the future of the Earth! It is no coincidence that pediatricians from more than 20 countries gathered for the International Forum dedicated to reducing child mortality hosted by pediatricians of the Scientific Center of Children's Health in Moscow in the midst of the political dramapulled by foes of the Great Russia. It is no coincidence either that, after having gathered and discussed the relevant issues of world pediatrics, they could not but express deep gratitude and respect not only for the opportunity to gain new knowledge, but, most importantly, also for the extraordinary state pediatric healthcare system established more than 2.5 centuries ago in the Imperial Russia, preserved in the Soviet Russian and modernized in the modern Russia, for the unique world of childhood that they had seen at the Scientific Center with their own eyes. We are proud to have acted as people's diplomats!

Yours faithfully,
Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor,
Director of Institute of Preventive Pediatrics and Rehabilitation
of Scientific Center of Children's Health,
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 of Pediatric Faculty
of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee,
the President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)
Leyla Namazova-Baranova

О.И. Мурадова[1], Л.С. Намазова-Баранова[1, 2, 3], Г.А. Каркашадзе[1], О.И. Маслова[1], Р. М. Торшхоева[1], А.Ю.Томилова[1, 2], А.А. Алексеева[1, 2], Т.В. Турти[1], Е.А. Вишнёва[1], Т.А. Константиниди[1]

[1] Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Влияние курсов аллерген-специфической иммунотерапии на когнитивную деятельность у детей с поллинозом

Контактная информация:
Мурадова Ольга Исламовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения когнитивной педиатрии НИИ ПП и ВЛ ФГБУ «НЦЗД»
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, **тел.:** (495) 967-14-20, **e-mail:** kusia0@yandex.ru, muradova@nczd.ru
Статья поступила: 14.01.2014 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

Актуальность. *Аллергическая патология, в частности поллиноз, может приводить к снижению когнитивных функций у детей.* ***Цель исследования*** *— изучение влияния аллергенспецифической иммунотерапии на когнитивные функции у детей с поллинозом и зависимости динамики когнитивных функций от повторных курсов АСИТ.* ***Пациенты и методы.*** *С помощью психофизиологического компьютерного комплекса «Психомат» определено состояние когнитивных функций у 97 школьников с поллинозом в возрасте 8–17 лет в сравнении со здоровыми сверстниками.* ***Результаты.*** *У большинства детей, страдающих поллинозом, даже в период ремиссии отмечалось снижение показателей когнитивной деятельности. Сопутствующий персистирующий аллергический ринит усугублял снижение показателей когнитивных функций.* ***Заключение.*** *Доказан положительный эффект аллергенспецифической иммунотерапии: достоверно улучшаются когнитивные функции у детей с поллинозом, при повторных курсах данный эффект усиливается.*
Ключевые слова: *поллиноз, аллергический ринит, когнитивные функции, аллергенспецифическая иммунотерапия, компьютерный психофизиологический комплекс «Психомат», когнитивная деятельность.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 6–12)

В последние годы во всем мире отмечается устойчивый рост распространенности аллергических заболеваний у детей. По литературным данным, различными формами аллергопатологии страдает более 25% детей [1–3].

Одним из наиболее частых симптомов аллергии является аллергический ринит, обусловленный пыльцевой сенсибилизацией (поллиноз). В основе его клинических проявлений лежит аллергическое воспаление, воз-

O.I. Muradova[1], L.S. Namazova-Baranova[1, 2, 3], G.A. Karkashadze[1], O.I. Maslova[1], R.M. Torshkhoeva[1], A.Y. Tomilova[1, 2], A.A. Alexeeva[1, 2], T.V. Turti[1], E.A. Vishnyova[1], T.A. Konstantinidi[1]

[1] Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation
[3] Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow

Effect of Allergen-Specific Immunotherapy Courses on Cognitive Activity in Children with Pollinosis

Relevance. *Allergic pathology, particularly, pollinosis, may reduce cognitive functions in children.* ***Objective:*** *study effect of allergen-specific immunotherapy on cognitive functions in children with pollinosis and relation of cognitive functions dynamics to repeated ASIT courses.* ***Patients and methods.*** *We determined condition of cognitive functions in 97 children of 8–17 years of age with pollinosis in comparison with their healthy peers using a psychophysiological computer complex "Psychomath".* ***Results.*** *We revealed reduction in cognitive activity parameters in most children with pollinosis during remission. Concurrent persisting allergic rhinitis aggravated reducing in cognitive functions parameters.* ***Conclusion.*** *We confirmed positive effect of allergen-specific immunotherapy: cognitive functions improve significantly in children with pollinosis; the effect becomes more pronounced after repeated courses.*
Key words: *pollinosis, allergic rhinitis, cognitive functions, allergen-specific immunotherapy, psychophysiological computer complex "Psychomath", cognitive activity.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 6–12)

никающее в ответ на воздействие пыльцевых аллергенов. Заболевание широко распространено в большинстве стран мира, а в России им страдает до 10–25% населения [2]. Клинические проявления поллиноза обусловлены воспалительными изменениями слизистой оболочки, прежде всего дыхательных путей и конъюнктивы глаз. Наиболее часто поллиноз проявляется аллергическим ринитом (95–98%) и конъюнктивитом (91–95%) [3].

Выявление и изучение когнитивных нарушений при различных аллергических болезнях у детей — одно из перспективных направлений современной науки [4–6]. Несмотря на это, имеются лишь единичные исследования, описывающие состояние когнитивной деятельности при данной патологии у детей. В ранее проведенном исследовании обнаружено, что при бронхиальной астме и дермореспираторном синдроме среднетяжелого и тяжелого течения в периоде ремиссии у детей школьного возраста когнитивные функции не нарушаются [7]. Однако, при других аллергических болезнях был выявлен дефицит когнитивной деятельности. Например, проведенное в нашем Центре исследование продемонстрировало, что 95,3% подростков, длительно страдающих персистирующим аллергическим ринитом с круглогодичными проявлениями (среднетяжелого и тяжелого течения), имеют нарушения познавательных функций, а адекватная терапия интраназальными стероидами приводит к достоверному улучшению показателей когнитивных функций [6, 8].

Не боясь ошибиться, можно предположить, что поллиноз также влияет на когнитивную деятельность мозга, так как персистирующий аллергический ринит и ринит в рамках поллиноза имеют схожие звенья патогенеза [3, 9]. Нарушение когнитивной деятельности при аллергическом рините может влиять на успеваемость в школе и приводить к социальной дезадаптации [10].

В дополнение к устранению причинно-значимого аллергена и образованию пациента и его семьи, существует три основных направления фармакотерапии поллиноза: терапия обострения, проведение противорецидивного лечения с помощью лекарственных средств быстрого действия и аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). Необходимо отметить, что АСИТ — единственный метод патогенетического лечения аллергических болезней, воздействующий на все патогенетические звенья аллергического воспаления, изменяющий сам характер реагирования организма на аллерген [3, 8, 11, 12]. Под воздействием АСИТ происходит изменение соотношения Т клеток в сторону активации Т хелперов 1-го типа и угнетения Т хелперов 2-го типа, подавление продукции интерлейкина (IL) 4, увеличение продукции IL 12 и интерферона γ, увеличение концентрации противовоспалительного цитокина IL 10 и в конечном итоге снижение синтеза иммуноглобулина (Ig) E.

АСИТ назначается детям с IgE-обусловленными аллергическими болезнями в периоде их ремиссии, при выявлении причинно-значимого аллергена и высокой степени сенсибилизации с постепенным увеличением дозы вводимого качественного аллергенного препарата [3, 13].

Аллергенспецифическая иммунотерапия индуцирует клиническую и иммунологическую толерантность, продолжительную эффективность, может предотвращать прогрессирование аллергических болезней, а также оказывать влияние на качество жизни пациента. Важным преимуществом АСИТ является профилактический эффект: своевременно начатое и последовательно проводимое лечение предупреждает формирование бронхиальной астмы у больных аллергическим ринитом.

Благоприятное влияние АСИТ на течение аллергических заболеваний у детей обусловливается изменениями в иммунной системе. При проведении АСИТ определенные изменения претерпевает и продукция общего и специфических IgE. Стоит отметить, что при продолжительном (в течение нескольких лет) лечении у детей наблюдается сужение спектра и снижение порога чувствительности к аллергенам, к которым ранее выявлялась повышенная сенсибилизация [14].

Значимость проблемы объясняется не только широкой распространенностью поллиноза, но и прогрессирующим ростом заболеваемости. Создание новых препаратов, использование современных высокоочищенных аллергенов для проведения АСИТ расширяют возможности эффективного лечения и профилактики аллергических заболеваний, в том числе и поллиноза.

Таким образом, аллергенспецифическая иммунотерапия — единственный пример противоаллергического лечения, наделенного длительным профилактическим эффектом после завершения курса. Ни одно фармакологическое лекарственное средство не обладает таким комплексным и продолжительным действием. Учитывая, что у детей с поллинозом нарушена когнитивная деятельность, авторский коллектив поставил перед собой вопрос: способна ли АСИТ каким-либо образом воздействовать на измененные когнитивные функции [15]?

Цель исследования — изучение влияния аллергенспецифической иммунотерапии на когнитивные функции у детей с поллинозом и зависимости динамики когнитивных функций от повторных курсов АСИТ.

Для этого были определены количественные параметры когнитивной деятельности у детей с различной сопутствующей аллергической патологией и на разных этапах проведения АСИТ в периоде ремиссии поллиноза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 338 детей в возрасте от 8 до 17 лет: 241 психосоматически здоровый ребенок (группа сравнения, I); 97 детей с поллинозом, разделенные на 2 группы — получавших ранее АСИТ (группа III) и не получавших ранее АСИТ (группа II). Каждая группа детей с поллинозом была обследована дважды: до и после проведения курса аллергенспецифической иммунотерапии (рис. 1).

Дизайн исследования

Критерии включения в данное исследование были следующие:

- для группы I — возраст от 8 до 17 лет, удовлетворительное и выше удовлетворительного усвоение учебной программы средней школы по данным педагогических характеристик, отсутствие хронических соматических болезней;

Рис. 1. Дизайн исследования

- для группы II — возраст от 8 до 17 лет, наличие поллиноза в *периоде* ремиссии, отсутствие проведенных курсов АСИТ до момента включения в исследование;
- для группы III — возраст от 8 до 17 лет, наличие поллиноза в *периоде* ремиссии, наличие проведенных ранее курсов АСИТ к моменту включения в исследование.

Критерии исключения для всех групп были одинаковыми — отсутствие мотивации к выполнению заданий во время исследования когнитивной деятельности.

Средний возраст участников составил 11 лет; девочек было 38 (39,2%), мальчиков 59 (60,8%). В группах II и III поллиноз проявлялся в форме аллергического ринита, реже к нему присоединялся конъюнктивит (36%). К III группе были отнесены пациенты, ранее получавшие АСИТ (один или два курса).

Рис. 2. Комплекс КПФК-99 «Психомат»

Примечание. Пояснения к устройству комплекса (A, B, C) приведены в тексте.

В нашем исследовании для количественной оценки когнитивной деятельности детей использовали компьютерный психофизиологический комплекс «Психомат» (КПФК-99 Психомат, ООО «Медпроект-Вита», Москва; рис. 2).

Обследование с помощью КПФК-99 «Психомат» состоит из следующих этапов:

1) компьютеризированное предъявление заданий с подачей визуальных и слуховых сигналов различной модальности через экран монитора (рис. 2 A) и специальный пульт (рис. 2 B);
2) ответы обследуемого с помощью нажатия щупом на сенсорные кнопки пульта (рис. 2 C);
3) регистрация компьютерной программой ответов обследуемого;
4) компьютеризированный подсчет и обработка результатов. Эти процедуры обеспечивают стандартизацию и объективизацию обследования с максимальным ограничением влияния человеческого фактора в лице исследователя на результаты обследования [16, 17].

В комплексе представлено большое количество методик исследований различных когнитивных функций. В данном исследовании по изучению когнитивной деятельности был выбран набор наиболее оптимальных методик из 6 заданий.

1. Простая сенсомоторная реакция: предельно быстрый двигательный ответ на простой световой сигнал.
2. Проба на статическую координацию: обследуемый должен удерживать металлический наконечник в подсвеченном тестовом отверстии, не касаясь его стенок и дна.
3. Проба на динамическую координацию: обследуемый должен провести металлический наконечник через узкий канал в виде ломаной прямой, не касаясь его стенок и дна.
4. Корректурная проба с кольцами Ландольта предназначена для исследования внимания и зрительного восприятия пространства.

5. «Мнемотест» предназначен для оценки зрительно-образной и зрительно-пространственной памяти.
6. «Бинатест» в режиме управляемого выбора: обследуемый старается угадать последовательность нажатия левой и правой кнопки пульта, которую ему предлагает программа; оценивается способность элементарного анализа.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась программой Biostatistics.

Достоверность различий между значениями в подгруппах II-до и II-после, III-до и III-после рассчитана методом парного критерия Стьюдента, при анализе различных вариантов сопутствующей аллергической патологии пользовались критерием Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования нами были получены параметры когнитивной деятельности (КД) психически и физически здоровых школьников (группа I; табл. 1, 2).

Гендерный анализ не выявил достоверных различий КД между мальчиками и девочками. В дальнейшем показатели КД мальчиков и девочек были объединены и использованы как контрольные нормативы.

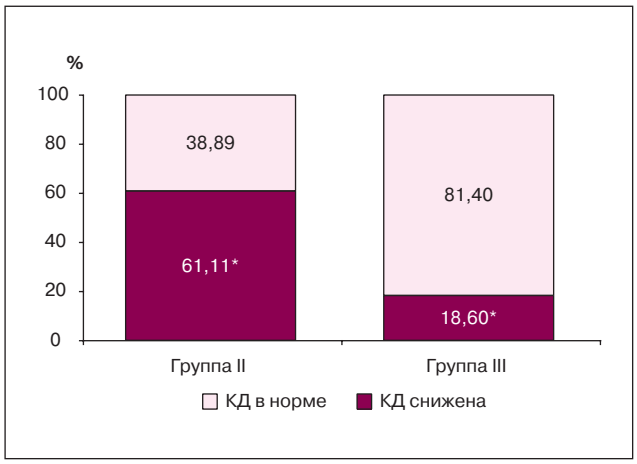
Таблица 1. Показатели когнитивной деятельности детей группы I в возрасте от 8 до 11 лет

Методика	Параметры методики	8 лет (*n* = 22)	9 лет (*n* = 22)	10 лет (*n* = 22)	11 лет (*n* = 26)
Простая сенсомоторная реакция	Среднее моторное время, миллисекунды (мс)	298,7 ± 32,57	238,7 ± 38,3	224,2 ± 50,8	212 ± 25
	Среднее латентное время, мс	287,65 ± 17,5	288,06 ± 22,3	287,8 ± 52,92	279 ± 211
Статическая координация	Частота касаний, Гц	0,68 ± 0,17	0,64 ± 0,35	0,62 ± 0,95	0,50 ± 0,20
Динамическая координация	Интегральное значение, %	30,174 ± 6,14	30,14 ± 4,67	29,58 ± 13,16	30,18 ± 7,49
Корректурная проба с кольцами Ландольта	Количество ошибок	0,3 ± 0,25	0,33 ± 0,25	0,2 ± 0,55	0,17 ± 0,24
Бинатест (для детей старше 11 лет)	Общий уровень ошибок, %	-	-	-	13 ± 8
Мнемотест	Среднее число правильных ответов на один световой образ, %	90,5 ± 8	88,5 ± 8,5	89 ± 5	94,6 ± 2,0

Таблица 2. Показатели когнитивной деятельности детей группы I в возрасте от 12 до 17 лет

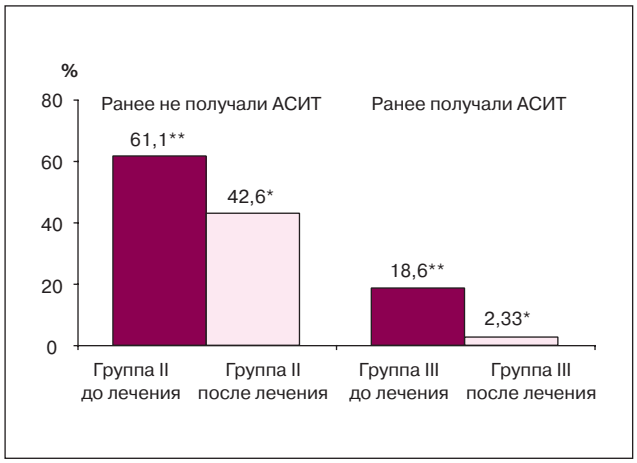
Методика	Параметры методики	12 лет (*n* = 27)	13 лет (*n* = 24)	14 лет (*n* = 25)	15 лет (*n* = 25)	16 лет (*n* = 23)	17 лет (*n* = 25)
Простая сенсомоторная реакция	Среднее моторное время, мс	186 ± 21	188 ± 30	172 ± 23	150 ± 29	151 ± 33	140 ± 20
	Среднее латентное время, мс	259 ± 19	260 ± 24	262 ± 19	250 ± 22	250 ± 27	240 ± 14
Статическая координация	Частота касаний, Гц	0,54 ± 0,23	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,2 ± 0,15	0,2 ± 0,15
Динамическая координация	Интегральное значение, %	27,27 ± 5,8	27,15 ± 6,64	26,50 ± 4,9	24,73 ± 5,2	24,63 ± 8,76	23,95 ± 3,1
Корректурная проба с кольцами Ландольта	Количество ошибок, %	0,18 ± 0,17	0,2 ± 0,2	0	0	0	0
Мнемотест	Среднее число правильных ответов на один световой образ, %	97,4 ± 2	99 ± 2	98,6 ± 2	100 ± 2	100 ± 2	100 ± 2
Бинатест	Общий уровень ошибок, %	11,6 ± 7	11 ± 6	10 ± 6	10 ± 5	8 ± 5	7 ± 4

Рис. 3. Частота снижения параметров когнитивной деятельности (КД) у детей с поллинозом (до лечения)



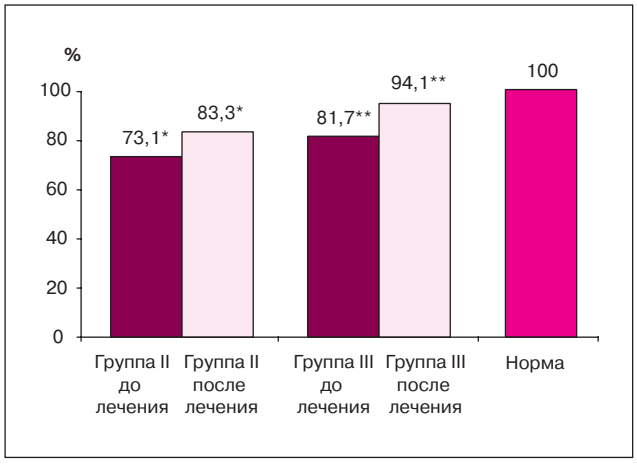
Примечание. * — достоверные различия $p < 0,05$ между группами II-до и III-до до лечения.

Рис. 4. Частота снижения параметров когнитивной деятельности у детей с поллинозами II и III группы до и после проведения курса аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ)



Примечание. * — достоверные различия $p < 0,05$ в группах II-после и III-после после лечения, ** — достоверные различия $p < 0,05$ в группах II-до и III-до до лечения.

Рис. 5. Процентное отношение среднего суммарного показателя когнитивной деятельности у групп детей с поллинозом к норме



Примечание. * — достоверные различия $p < 0,05$ в группе II-до и II-после после лечения, ** — достоверные различия $p < 0,05$ в группе III-до и III-после после лечения.

На втором этапе была изучена группа детей с поллинозом, которой проводилось общее аллергологическое обследование и исследование когнитивной деятельности (это дети из групп II и III до начала курса лечения); полученные показатели сравнили с контрольными нормативами. Когнитивная деятельность оценивалась показателями ниже нормативов группы контроля на 3 сигмы и как минимум по 2 из 6 предъявленных заданий (доверительный интервал).

Выявлено, что почти у 2/3 детей с поллинозом в периоде ремиссии, ранее не получавших АСИТ, когнитивная деятельность снижена (рис. 3). В отличие от II группы у детей с поллинозом, получавших ранее АСИТ, снижение параметров КД отмечалось в 3 раза реже (18,6% по сравнению с 61,1%, $p < 0,05$).

Третий этап заключался в исследовании когнитивной деятельности у детей с поллинозами после однократного курса лечения АСИТ и сравнении полученных показателей с показателями до лечения (рис. 4).

Исследование показало, что после проведения однократного курса АСИТ достоверно снижалось число детей с нарушением когнитивной деятельности. Выявлено, что проведение курса АСИТ улучшает параметры когнитивной деятельности пациентов как в группе впервые получавших АСИТ (II группа), так и в группе получавших АСИТ ранее (III группа).

Нами было проанализировано влияние АСИТ на когнитивную деятельность детей с поллинозом также и другим способом: путем расчета процентного отношения среднего суммарного (по 6 тестам) показателя КД больных с поллинозом к среднему суммарному (по 6 тестам) показателю КД детей из группы нормы (рис. 5).

Статистическая обработка показала, что курс лечения АСИТ достоверно улучшает параметры когнитивной деятельности в среднем на 10% (с 73,1 до 83,3%) у детей, ранее не получавших АСИТ (группа II), и на 12,4% у детей, уже получавших ранее АСИТ (группа III). Как представлено выше, параметры КД тех детей, которые получали ранее АСИТ и получили очередной курс лечения (группа III-после), то есть получили большее количество курсов, максимально приближены к нормативным, но все же ниже их (разница между этой группой и группой нормы достоверна).

В представленном исследовании мы также проанализировали связь между когнитивной деятельностью и наличием сопутствующих поллинозу аллергических заболеваний (рис. 6) — бронхиальной астмы, персистирующего аллергического ринита.

При поллинозе в период ремиссии без сопутствующей аллергической патологии снижение когнитивной деятельности отмечается у половины (51%) детей. Сопутствующая персистирующая бронхиальная астма в период ремиссии не изменяет число детей со сниженной КД. Данный факт может быть еще одним подтверждением отсутствия прямого влияния бронхиальной астмы на КД ребенка.

При поллинозе с круглогодичными проявлениями аллергического ринита у детей с поллинозом, КД достоверно снижается, число детей с дефицитом КД возрастает на 26%, что подтверждает данные о негатив-

Аллергия на пыльцу трав

Таблетированный аллерген с экстрактом 5-ти трав[1].

- Таблетированный аллерген для сублингвальной АСИТ
- Предсезонно-сезонный протокол
- Оптимально подобранная смесь 5-ти трав
- Безопасность и эффективность с первого курса лечения для взрослых и детей с 5-ти летнего возраста[2,3]

Оралейр®

ИЗБРАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

ОРАЛЕЙР® – экстракт аллергена из смеси пыльцы трав (ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимофеевка луговая) **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**: Повышенная чувствительность к одному из вспомогательных веществ (см. перечень вспомогательных веществ); Терапия бета-блокаторами; Неконтролируемая или тяжелая бронхиальная астма (объемфорсированного выдоха менее 70 %); Тяжелые иммунодефициты и аутоиммунные заболевания; Онкологические заболевания; Воспалительные заболевания слизистой оболочки рта (эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая, изъязвления, микозы); Наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа, нарушением всасывания глюкозы и галактозы. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**: Умеренно выраженные местные реакции (отек в ротовой полости или ощущение дискомфорта во рту) могут проявляться в первые три дня приема препарата и проходить самостоятельно без изменения схемы лечения. Со стороны иммунной системы: аллергические реакции. Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, изменение вкусовых ощущений, парестезия. Со стороны органа зрения: конъюнктивит, гиперемия. Со стороны органа слуха: зуд ушей, заложенность уха. Со стороны дыхательной системы: раздражение в горле, затрудненное дыхание, отек, симптомы ринита, боль в горле, кашель, удушье, дисфония. Со стороны желудочно-кишечного тракта: зуд, отек, воспаление, ощущение онемения,покалывание в ротовой полости, усиленное слюноотделение, сухость во рту, губ, везикулезные высыпания во рту, на губах, глоссодиния, желудочно-кишечные расстройства, воспаление в желудочно-кишечном тракте. Со стороны кожи и подкожных тканей: отечность лица, зуд, крапивница, ангионевротический отек, экзема. Общие расстройства: усталость, чувство тревоги. Пациент должен сообщать лечащему врачу обо всех побочных эффектах. При появлении таких симптомов как отек в горле, затрудненное глотание или дыхание, изменение голоса следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**: При хирургических операциях в полости рта (включая удаление зубов) следует прервать терапию до полного излечения (по крайне мере в течение 7 дней). В случае развития тяжелых аллергических реакциях врач может рекомендовать прием эпинефрина. Иммунотерапию можно проводить взрослым и детям с 5-летнего возраста. Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

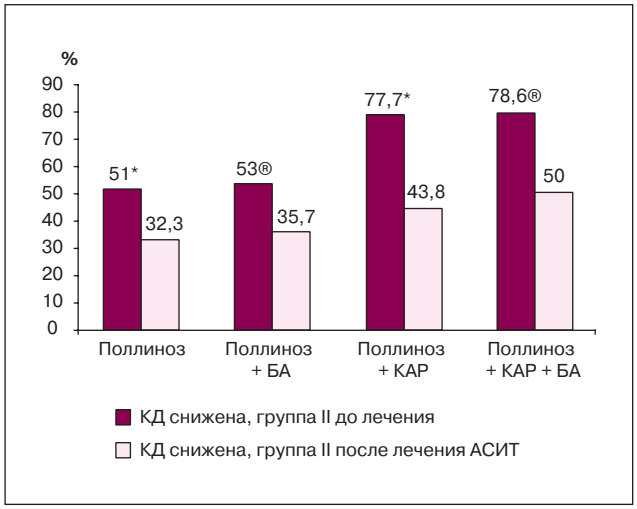
1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОРАЛЕЙР®. 2. Ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимофеевка луговая.
3. Лечение необходимо начинать за 4 месяца до предполагаемого сезона цветения, продолжать в течение всего сезона пыления и прекращать с его окончанием.

STALLERGENES

ООО Сталлержен Восток
125319, Москва, ул. Академика Ильюшина, 9
Тел.: +7 (499) 151 17 05

STG-0001; 01.2014

Рис. 6. Частота снижения когнитивной деятельности (КД) у детей с поллинозом в зависимости от типа сопутствующей аллергической патологии: группа II, ранее не получавшая аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ)



Примечание. * — достоверные различия $p < 0,05$ в группе II до лечения: поллиноз и поллиноз + круглогодичный (персистирующий) аллергический ринит (КАР), ® — достоверные различия $p < 0,05$ в группе II до лечения: поллиноз + бронхиальная астма (БА) и поллиноз + КАР + БА.

ном влиянии персистирующего аллергического ринита на когнитивные функции детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило нарушения когнитивной деятельности при поллинозе в период ремиссии. Сопутствующая аллергическая патология в виде бронхиальной астмы в период ремиссии не оказывает выраженного воздействия на нарушение когнитивных функций, а присоединение круглогодичных проявлений персистирующего аллергического ринита в значительной степени ухудшает когнитивную деятельность детей. Важный для клиницистов вывод заключается в том, что специфическая патогенетическая терапия — АСИТ — улучшает параметры когнитивной деятельности маленьких пациентов, и параметры когнитивной деятельности тем выше, чем больше курсов АСИТ получил ребенок. Таким образом, расширяются наши представления о клинических эффектах АСИТ: можно говорить о дополнительном когнитивовосстанавливающем эффекте. Эти данные еще более акцентируют важность и значимость АСИТ, наращивая дополнительный аргумент к применению этого метода лечения у детей, страдающих поллинозом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Torres-Borrego J., Molina-Teran A.B., Montes-Mendoza C. Prevalence and associated factors of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children. *Allergol Immunopathol*. 2008; 36 (2): 90–100.
2. Ильина Н.И. Сезонный аллергический ринит. *Consilium Medicum*. 2002; 2: 4–7.
3. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории — к практике. *М.: Союз педиатров России*. 2010–2011. С. 539–667.
4. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2011; 5 (8): 6–12.
5. Гогберашвили Т.Ю., Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Нейропсихологические методы в педиатрии: возможности и перспективы применения. *Педиатрическая фармакология.* 2011; 6 (8): 83–87.
6. Томилова А.Ю., Намазова Л.С., Кузенкова Л.М. и др. Когнитивные функции и качество жизни у детей с аллергическим ринитом (пособие для врачей). *Москва: ГУ НЦЗД РАМН.* 2007. С. 25–55.
7. Намазова Л.С. Патогенетические основы дифференцированного лечения бронхиальной астмы у детей. Автореф. дис. … докт. мед. наук. *Москва*. 2000. С. 21–23.
8. Козлов В.С., Державина Л.Л., Крамной А.И. Клинико-функциональные параллели при лечении аллергического ринита мометазоном фуроатом. *Вестник оториноларингологии.* 2006; 2: 44–48.
9. Баранов А.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Онтогенез нейрокогнитивного развития детей и подростков. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012; 8: 26–33.
10. Мурадова О.И., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Каркашадзе Г.А., Ширяева О.А. Количественные нормативы когнитивной деятельности у здоровых российских школьников в возрасте 8–17 лет, обследованных с помощью тестовой компьютерной системы «Психомат». *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (2): 89–98.
11. Hellings P.W., Fokkens W.J. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. *Allergy*. 2006; 61 (6): 656–664.
12. Карпова Е.П., Соколова М.В. Ирригационная терапия аллергического ринита у детей. *Вестник оториноларингологии.* 2007; 5: 54–56.
13. Баранов А.А., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. *М.: Союз педиатров России*. 2010. С. 246.
14. Торшхоева Р.М., Намазова-Баранова Л.С., Мурадова О.И., Томилова А.Ю., Вознесенская Н.И. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей с поллинозом. *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13 (1): 155.
15. Мурадова О.И., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Каркашадзе Г.А. Влияние поллиноза в период ремиссии на когнитивные функции ребенка. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2012; 4 (2): 48–50.
16. Маслова О.И., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Мамедьяров А.М., Лазарев М.Л., Мурадова О.И., Константиниди Т.А. Современные аспекты изучения когнитивной сферы в развитии ребенка. *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (6): 72–78.
17. Maslova O.I., Goryunova A.V., Gur'eva M.B., Balkanskaya S.V., Dneprova L.I., Golovkina I.D. Use of computer-assisted testing systems for diagnosis of cognitive disorders in schoolchildren with attention deficit hyperactivity disorder. *Biomedical Engineering*. 2005; 39 (1): 6–11.

Л.К. Катосова, А.В. Лазарева, О.А. Пономаренко

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Действие биклотимола на микробиоту слизистой оболочки полости рта у детей

Контактная информация:

Катосова Любовь Кирилловна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории микробиологии НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, **тел.:** (499) 134-53-87, **e-mail:** katosova@nczd.ru

Статья поступила: 01.02.2014 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

Биклотимол [бис (хлоро-4-тимол) метан] — производное бифенолов, применяется для местного лечения воспалительных заболеваний глотки. Препарат относится к антисептикам, обладающим бактериостатическим и бактерицидным действием. ***Цель исследования:*** *оценка антибактериальной активности препарата в отношении условно-патогенной и нормальной микрофлоры ротоглотки и определение его минимальной бактерицидной концентрации для основных бактериальных патогенов верхних дыхательных путей.* ***Результаты:*** *обнаружено, что антибактериальное действие биклотимола на микробиоту ротовой полости проявляется элиминацией таких видов и родов условно-патогенной микрофлоры как Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Haemophilus spp., стрептококки anginosus-группы. Антибактериальная активность биклотимола выявлена и в отношении представителей нормальной микробиоты, включавшей стрептококки группы viridans. Из числа этой группы стрептококков сохранилась только 1/3 исходного количества Streptococcus salivarius. При определении минимальной подавляющей концентрации (МПК) биклотимола в отношении условно-патогенной микрофлоры установлены наиболее чувствительные к нему бактерии — Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae, для которых антибактериальный эффект проявляется в меньших концентрациях препарата; промежуточные — Moraxella catarrhalis, S. pyogenes, S. aureus, а также устойчивые — непатогенные виды рода Neisseria. У выживших после воздействия биклотимола штаммов Neisseria spp. МПК составила наибольшую величину — 20 мг/мл после 30-минутной экспозиции.* ***Выводы:*** *результаты исследования антибактериального действия топического антисептика, содержащего биклотимол, показали, что бактерицидная активность препарата направлена в основном на грамположительные кокки, представленные как условно-патогенными видами, так и непатогенными микробами. Устойчивыми к бактерицидному действию биклотимола оказались непатогенные виды рода Neisseria, обильно заселяющие слизистые оболочки ротовой полости, а также грамотрицательные палочковидные микроорганизмы, для которых обитание в исследованном биотопе несвойственно. Их сохранность может препятствовать в некоторой мере колонизации ротоглотки нежелательными видами патогенных представителей.*

Ключевые слова: *биклотимол, антисептики, антибактериальная активность, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Neisseria spp., лечение.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 13–18)

ВВЕДЕНИЕ

Местный антисептик биклотимол [бис (хлоро-4-тимол) метан] — производное бифенолов, широко используется в лечении инфекционно-воспалительных болезней полости рта и глотки у детей и взрослых в составе лечебного аэрозольного препарата Гексаспрей (Лаборатория Бушара-Рекордати, Франция). Препарат обладает бактериостатическим и бактерицидным действием, может использоваться в качестве топической монотерапии или в комбинации с системной антибиотикотерапией.

L.K. Katosova, A.V. Lazareva, O.A. Ponomarenko

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

Effect of Biclotymol on Mouth Cavity Mucosal Microbiota in Children

Introduction. *Biclotymol [bis (chloro-4-thymol)methyl] is a phenolic derivative used for local treatment of pharyngeal inflammatory diseases. It is an antiseptic drug with bacteriostatic and bactericidal effects.* ***Objective:*** *evaluation of the drug's antibacterial activity against opportunistic and normal oropharyngeal microflora and identification of its minimal bactericidal concentration for the main bacterial pathogens of the upper respiratory tract.* ***Results:*** *we revealed that antibacterial effect of biclotymol on mouth cavity microbiota manifests itself with elimination of such types and genera of opportunistic microflora as Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Haemophilus spp. and anginosus streptococci. We also revealed antibacterial activity of biclotymol against normal microbiota representatives, which included viridans streptococci. Out of this group of streptococci, only 1/3 of the initial amount of Streptococcus salivarius remained in place. Alongside identification of the minimal inhibitory concentration (MIC) of biclotymol against opportunistic microflora we revealed the most sensitive bacteria requiring the lesser drug concentration for the antibacterial effect to take place — Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae; intermediate — Moraxella catarrhalis, S. pyogenes and S. aureus; and resistant — non-pathogenic Neisseria types. Among the strains that survived biclotymol exposure, MIC was the highest in Neisseria spp. — 20 mg/ml after a 30 minute-long exposure.* ***Conclusions:*** *results of a study of antibacterial effect of a topical antiseptic containing biclotymol demonstrated that the drug's bactericidal activity is primarily aimed at gram-positive cocci represented both by opportunistic and non-pathogenic microbes. Non-pathogenic Neisseria types abundantly inhabiting mouth cavity mucosae and gram-negative rod-like microbes, which are uncharacteristic of the biotope under study, appeared to be resistant to bactericidal effect of biclotymol. Preservation of these microbes may somewhat prevent oropharyngeal colonization by undesirable types of pathogens.*

Key words: *biclotymol, antiseptics, antibacterial activity, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Neisseria spp., treatment.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 13–18)

Актуальность исследования антимикробной активности местных антисептиков обусловлена высокой частотой их рутинного применения при респираторных инфекциях.

В предыдущем нашем исследовании *in vitro* было показано антибактериальное действие различных концентраций биклотимола на условно-патогенные микроорганизмы — основные возбудители инфекций нижних и верхних дыхательных путей [1]. В результате была установлена зависимость бактерицидного действия биклотимола от его дозы, времени экспозиции и вида микроорганизма. Вместе с тем местное применение антисептического препарата оказывает воздействие не только на этиологически значимый патоген, но и на все микробное сообщество, колонизирующее слизистую оболочку ротовой полости. Целью настоящего исследования стала оценка антибактериальной активности биклотимола в отношении условно-патогенной и нормальной микрофлоры ротоглотки и определение минимальной бактерицидной концентрации биклотимола для основных патогенов верхних дыхательных путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования антибактериальной активности был использован лечебный аэрозоль Гексаспрей, содержащий 2,5% (25 мг/мл) биклотимола и порошок биклотимола того же производителя.

Для исследования антибактериальной активности биклотимола в отношении условно-патогенной и нормальной микрофлоры полости рта была разработана экспериментальная модель действия препарата на микробиоту ротовой полости в условиях *in vitro*. Объектом воздействия исследуемого аэрозоля служила микробиота, полученная в посевах мазков из ротоглотки 30 детей, находящихся в отделениях НЦЗД. Мазки брали со слизистой оболочки полости рта и миндалин тампоном на пластиковом держателе, который затем помещали в транспортную среду Amies (Copan, Италия).

В лаборатории тампон с биоматериалом помещали в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия (NaCl), затем полученную микробную суспензию разводили в 5 раз изотоническим раствором NaCl. Посев полученной суспензии проводили на две чашки Петри с кровяным агаром с добавлением 3% лошадиной сыворотки. В каждую чашку на поверхность питательной среды вносили по 0,1 мл суспензированного, разведенного в 50 раз биоматериала, который распределяли по поверхности кровяного агара шпателем.

Одна чашка Петри с посевом служила контролем. Поверхность другой засеянной чашки Петри обрабатывали двумя дозами апробируемого аэрозоля. Содержимое аэрозоля, осевшее на чашку Петри с посевом, для его равномерного распределения растирали шпателем. Затем обе чашки Петри инкубировали в термостате при 37°С в течение 24–48 ч.

После инкубирования производили количественный подсчет колониеобразующих единиц (КОЕ) и идентификацию выросших микроорганизмов (аэробных и факультативно-анаэробных). Идентификацию вида микроорганизма проводили на анализаторе MALDI-TOF Microflex (Bruker Daltonics, Германия).

Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК)

При определении величины МПК биклотимола в отношении условно-патогенной микрофлоры мы учитывали его содержание в лечебных препаратах. Наибольшая исходная концентрация биклотимола — 20 мг/мл — была выбрана исходя из содержания его в исследуемом аэрозоле (2,5%; 25 мг/мл).

Рабочие концентрации биклотимола (40 мг/мл и ниже) были приготовлены из исходного спиртового (96° этиловый спирт) раствора, содержащего 100 мг биклотимола в 1 мл спирта. Порошок биклотимола в исходных концентрациях полностью (до прозрачности) растворялся в 96° спирте при перемешивании пластиковой палочкой. Из исходного (100 мг/мл) спиртового раствора биклотимола были приготовлены исследуемые концентрации препарата.

Тестируемыми видами микроорганизмов были *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae* и 2 вида из рода нейссерий — *Neisseria flavescens* и *Neisseria perflava*, выделенные из посевов биоматериала мазков из ротовой полости. Исследовано по 3 штамма каждого вида/рода бактерий.

На основании результатов предыдущего исследования антибактериального действия биклотимола на клинические изоляты условно-патогенных бактерий [1] были выбраны следующие параметры для эксперимента:

- концентрации биклотимола 40; 20; 10; 5; 2,5; 1,25; 0,62; 0,31 и 0,015 мг/мл;
- плотность микробного инокулята соответственно стандарту мутности — 0,5 по МакФарланду ($0{,}75\times10^8$ КОЕ/мл);
- время экспозиции биклотимола с микробным инокулятом в пробирке — 30 мин в термостате при 37°С.

Во все пробирки, содержащие разные концентрации биклотимола в 5 мл стерильной дистиллированной воды, вносили по 0,5 мл бактериального инокулята. Контролем служила стерильная дистиллированная вода, в которую вносили такое же количество взвеси микробных клеток, как и в опытные пробы с биклотимолом.

После 30-минутной экспозиции в термостате при 37°С из пробирок, содержащих биклотимол в разных концентрациях с инокулятом микробных клеток, проводили высев на поверхность 5% кровяного агара. Инокулят вносили на питательную среду калибровочной петлей 10 мкл, включавшей $0{,}75\times10^5$ КОЕ исследуемого микроорганизма.

Оценку антибактериальной активности биклотимола выражали в количестве КОЕ, выросших (выживших) на чашках Петри с кровяным агаром через сутки инкубирования в термостате при 37°С. МПК биклотимола оценивали по последнему разведению препарата, в котором не определялся рост микроорганизмов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Видовой состав и частота выделения отдельных представителей микробиоты полости рта у детей, полученные при исследовании 30 мазков со слизистой оболочки ротовой полости, представлены в табл. 1. Всего из посевов

Таблица 1. Частота выделения представителей микробиоты со слизистой оболочки ротоглотки детей до и после обработки биклотимолом (n = 30)

Микроорганизмы		До обработки		После обработки	
		Абс.	%	Абс.	%
Стафилококки					
1.	*Staphylococcus aureus*	9	30	0	-
2.	*Streptococcus pyogenes*	3	10	0	-
3.	*S. dysgalactiae*	1	3	0	-
4.	*S. anginosus*	2	6	0	-
5.	*S. intermedius*	3	10	0	-
6.	*S. constellatus*	1	3	0	-
Streptococcus viridans (оральные стрептококки) группа					
7.	*S. salivarius*	18	60	6	20
8.	*S. viridans*	18	60	0	-
9.	*S. parasanguinis*	4	13	0	-
10.	*S. oralis*	3	10	0	-
11.	*S. peroris*	3	10	0	-
12.	*S. gorgonii*	2	7	0	-
13.	*S. cristatus*	1	3	0	-
Другие стрептококки					
14.	*Gemella haemolysans*	4	13	0	-
15.	*G. sanguineus*	2	7	0	-
Микрококки					
16.	*Rothia mucilaginosa*	3	10	0	-
17.	*R. aeria*	1	3	0	-
18.	*R. amarae*	1	3	0	-
Другие грамположительные микроорганизмы					
19.	*Granulicatella adiacens*	2	7	0	-
20.	*G. elegans*	1	3	0	-
21.	*Streptomyces phaeochromogenes*	2	7	0	-
22.	*Gracilibacillus dipsosauri*	0	0	1	3
23.	*Agromyces rhizosphera*	1	3	0	-
Грамотрицательные кокки рода Neisseria					
24.	*N. flavescens*	20	67	18	60
25.	*N. cinerea*	4	13	7	23
26.	*N. perflava*	2	7	4	13
27.	*N. mucosa*	2	7	4	13
28.	*N. macacae*	2	7	4	13
29.	*N. subflava*	1	3	0	-
30.	*N. lactamica*	1	3	0	-
Группа гемофильных бактерий					
31.	*Haemophilus haemolyticus*	1	3	0	-
32.	*H. parahaemolyticus*	6	20	0	-
33.	*H. parainfluenzae*	1	3	0	-
34.	*H. influenzae*	1	3	0	-
Грамотрицательная палочковидная флора					
35.	*Enterobacter cloacae*	1	3	1	3
36.	*Acinetobacter junii*	1	3	1	3
37.	*Stenotrophomonas spp.*	1	3	1	3
38.	*Kingella denitrificans*	0	0	2	6

со слизистой оболочки зева было выделено 128 микробных изолятов, относившихся к 38 видам микроорганизмов. Число видов микроорганизмов, выделенных из зева одного ребенка, колебалось от 2 до 8 со средним значением 4,3. Доминирующими таксонами среди микробиоты полости рта были бактерии семейства *Streptococcaceae*, которые встречались в мазках 29 (97%) детей, и грамотрицательные кокки рода *Neisseria*, выделенные из 26 (87%) образцов.

Среди условно-патогенной микрофлоры частота выделения *S. aureus* из оральных мазков составила 30%, *S. pyogenes* был найден в 3 (10%) случаях, стрептококки группы *Streptococcus anginosus (milleri)* и *Streptococcus dysgalactiae* были выделены у 6 (20%) пациентов.

В результате воздействия биклотимола отмечено полное исчезновение из состава микробиоты условно-патогенных кокковидных бактерий, таких как *S. aureus, S. pyogenes*, стрептококков группы *S. anginosus (milleri)* и *S. dysgalactiae*, гемофильных бактерий. Не выявлялись также и другие представители оральных стрептококков за исключением *Streptococcus salivarius*, однако частота их выделения снизилась с 60 до 20%, а плотность колоний на чашках — со 139 до 34 КОЕ (табл. 2). Исчезли также такие немногочисленные виды/роды нормальной микробиоты, как *Gemella spp., Rothia spp., Granulicatella spp., Haemophilus spp.*

В то же время после воздействия биклотимола на микробиоту ротовой полости в ее составе появились 2 вида бактерий, не встречавшихся изначально — *Kingella denitrificans* (2 случая) и *Gracilibacillus dipsosauri* (1 случай). Эти 2 вида микроорганизмов были представлены небольшим количеством КОЕ и, возможно, по этой причине не были найдены в исходном составе многочисленного микробного сообщества.

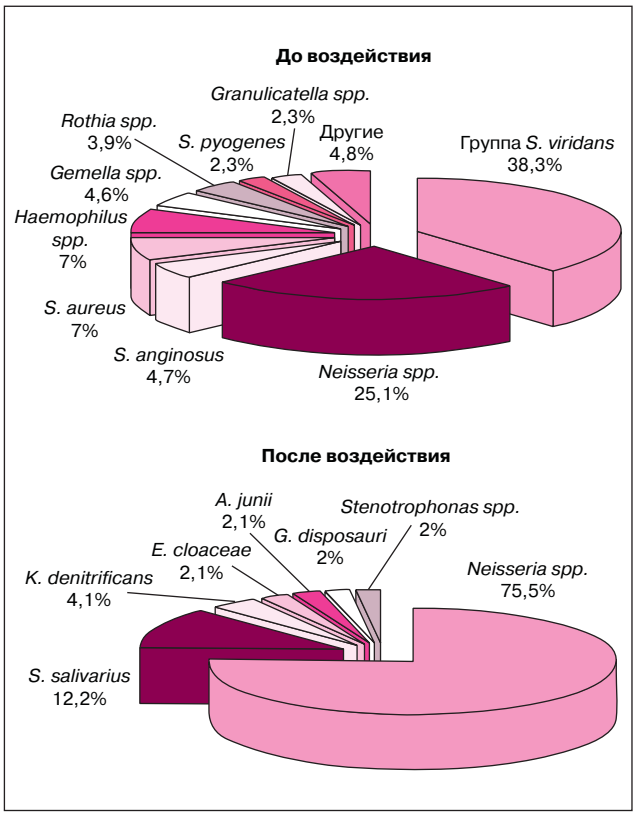
Доминирующей микробиотой, выжившей после воздействия биклотимола, были непатогенные виды семейства *Neisseriaceae* (см. табл. 2). Нейссерии обнаруживались и до воздействия антисептиком в мазках из зева у 26 (87%) детей, причем у 4 пациентов встречались по 2 вида нейссерий и у 1 — одновременно 3 вида. После воздействия биклотимолом на микробиоту полости рта нейссерии были найдены в 28 (93%) образцах, из них в 7 случаях в одной пробе были выделены по 2 вида нейссерий и в 1 образце — 3 различных вида этого рода. Исходно в мазках из зева было выделено 7 видов рода *Neisseria*, подавляющее большинство из них относилось к виду *Neisseria flavescens* (у 67% детей). После обработки посевного материала биклотимолом частота выделения этого вида нейссерий сохранилась на прежнем уровне (60%), однако средняя численность КОЕ превышала таковую в контрольном образце почти в 2 раза (104,1 против 57,7). Возможное объяснение данному факту заключается в ингибиции большинства микробных составляющих биоценоза полости рта, что благоприятствует более точному количественному учету сохранившегося вида. После обработки биоматериала биклотимолом было выделено 5 видов нейссерий, 2 вида нейссерий (*N. subflava и N. lactamica*), встретившиеся всего по 1 разу до обработки биклотимолом, не были найдены. Не исключено, что у этих видов нейссерий разный порог чувствительности к биклотимолу.

В посеве одного образца биоматериала из зева была найдена микробиота, в состав которой одновременно входили 3 представителя грамотрицательной палочковидной флоры — *Enterobacter cloacae, Acinetobacter junii* и *Stenotrophomonas spp*. Обработка биклотимолом посева с указанными микроорганизмами не оказала

Таблица 2. Сравнительная частота выделения и плотности роста бактерий (в КОЕ) до и после воздействия биклотимола на микробиоту ротовой полости

Виды микроорганизмов	До воздействия		После воздействия	
	Абс.	Средняя плотность роста, КОЕ	Абс.	Средняя плотность роста, КОЕ
Род *Neisseria* из них:	32		37	
N. flavescens	20	57,7	18	104,1
N. cinerea	4	47,5	7	36,1
N. perflava	2	13,5	4	95,0
N. mucosa	2	80,0	4	42,5
N. macacae	2	20,0	4	35,7
N. subflava	1	30	0	0
N. lactamica	1	150	0	0
Другие виды микроорганизмов				
S. salivarius	18	139	6	34,0
Enterobacter cloacae	1	55	1	45
Acinetobacter junii	1	40	1	45
Stenotrophomonas spp.	1	50	1	55
Kingella denitrificans	0	0	2	15
Gracilibacillus dipsosauri	0	0	1	50

Рис. Микробиота полости рта у детей до и после воздействия биклотимолом



бактерицидного действия на эти виды: качественный и количественный состав микробиоты по этим видам микроорганизмов остался прежним.

По данным нашего исследования, спектр микробиоты слизистой оболочки полости рта у детей до и после воздействия биклотимолом существенно различался (рис.). До обработки биклотимолом в мазках из ротоглотки было выделено 128 изолятов разных видов бактерий (в среднем 4,3 вида на мазок). Доминировали микроорганизмы из семейства *Streptococcaceae* (46%). Нейссерии заняли 2-ю позицию в составе микробиоценоза ротоглотки (25%), реже встречались *S. aureus* (7%), гемофильные бактерии (7%); остальные представители микробиоты составили 15%.

Обработка микробного посева биклотимолом значительно изменила качественный и количественный состав микробиоты: число изолятов снизилось почти в 3 раза (всего 49 штаммов). Лидирующими видами стали нейссерии (76% микробного спектра), доля стрептококков снизилась до 12%, все они относились к одному виду *S. salivarius*, 4% составила *K. denitrificans*, еще 4 вида оставшихся микроорганизмов обусловили по 2% микробного пейзажа.

При определении минимальной бактерицидной концентрации биклотимола в отношении *S. aureus, S. pneumoniae, M. catarrhalis, S. pyogenes* и *H. influenzae*, а также непатогенных видов нейссерий (*N. flavescens и N. perflava*) самыми чувствительными были *S. pneumoniae* и *H. influenzae*: для них МПК составила 0,15 мг/мл (табл. 3). Для *S. pyogenes* и *M. catarrhalis* значения МПК составили 0,62 и 1,25 мг/мл, соответственно, а для

Гексализ
таблетки для рассасывания
Биклотимол: 5,0 мг
Эноксолон: 5,0 мг
Лизоцим: 5,0 мг
Уникальный препарат из Франции для лечения горла и полости рта
Широкий антибактериальный спектр действия
высокая безопасность
местное иммуномодулирующее и противорецидивное действие
противовоспалительный, противовирусный, раноочищающий и ранозаживляющий эффект

Поможет любому горлу!
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ
реклама
рег.уд. П №008170
ООО «Русфик», Москва, Краснопресненская набережная, 12, ЦМТ, офис 747.
E-mail: info@rusfic.com, тел./факс: + 7 495 258 20 06
LAB. BOUCHARA RECORDATI GROUP

Таблица 3. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) и количество (абс. и %) КОЕ выживших бактерий при различных концентрациях биклотимола

Микроорганизмы	Концентрация (в мг/мл) биклотимола										МПК, мг/мл	КОЕ, контроль
	40,0	20,0	10,0	5,0	2,5	1,25	0,62	0,31	0,15	0,075		
S. pneumoniae	-	-	-	0	0	0	0	0	0	10 1%	0,15	900
H. influenzae	-	-	-	0	0	0	0	0	0	7 2%	0,15	450
S. pyogenes	-	-	-	0	0	0	0	50 3%	125	-	0,62	1500
M. catarrhalis	-	-	-	0	0	0	6 0,5%	14	18	125	1,25	1200
S. aureus	0	0	0	0	25 2%	163	-	-	-	-	5,0	1700
N. flavescens	0	0	13 0,5%	125	275	-	-	-	-	-	20,0	2500
N. perflava	0	0	10 0,4%	100	320	-	-	-	-	-	20,0	2500

S. aureus — 5,0 мг/мл. Все эти виды микроорганизмов погибли после воздействия на них биклотимола.

Самое высокое значение МПК биклотимола было установлено в отношении *N. flavescens* и *N. perflava* (20 мг/мл). Устойчивые к таким высоким концентрациям биклотимола эти виды непатогенных нейссерий после обработки Гексаспреем, содержащим препарат в концентрации 25 мг/мл, сохранялись и становились доминирующими в микробиоте слизистой оболочки полости рта у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования антибактериального действия топического антисептика, содержащего биклотимол, показали, что бактерицидная активность препарата направлена в основном на грамположительные кокки, представленные как условно-патогенными видами, так и непатогенными микробами. Устойчивыми к бактерицидному действию биклотимола оказались непатогенные виды рода *Neisseria*, обильно заселяющие слизистую оболочку ротовой полости, а также грамотрицательные палочковидные микроорганизмы, для которых обитание в исследованном биотопе несвойственно. Нечувствительные к биклотимолу бактерии рода *Neisseria* и частично сохранившиеся стрептококки вида *S. salivarius*, как известно, входят в состав эволюционно сложившейся нормальной симбиотической микробиоты ротовой полости. Антагонистическая роль заселяющих оральный биотоп *S. salivarius* и непатогенных нейссерий в отношении ряда патогенных видов бактерий известна [2, 3]: по-видимому, их сохранность будет препятствовать в некоторой мере колонизации ротоглотки нежелательными видами патогенных представителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Катосова Л. К., Лазарева А. В., Пономаренко О. П., Крыжановская О. А., Маянский Н. А. Антибактериальная эффективность биклотимола в отношении условно-патогенной микрофлоры верхних дыхательных путей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2013; 5 (4): 28–32.

2. Бочков И. А. Симбиотическая микрофлора глотки и ее роль в резистентности организма человека к инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1979; 3: 9–14.

3. Блинкова Л. П., Дорофеева Е. С., Батуро А. П., Романенко Э. Е., Катосова Л. К., Поликарпова С. В., Пивкина Н. В. Выявление бактериоциногенности среди возбудителей оппортунистических инфекций. *Вестник Российской АМН*. 2008; 4: 14–18.

Editorial note. *Dear colleagues! We continue introducing opinions of the leading foreign specialists in the sphere of specific immunoprophylaxis on the issues of pneumococcal infection and vaccination. In this issue we present to you an interview with Zsofia Meszner — MD, Professor of children's infectious diseases and pediatrics at the Faculty of Medicine of the Budapest University.*

Zsofia Meszner

National Institute of Child Health, Hungary

Pneumococcal infection in Hungary

For correspondence:
Zsofia Meszner, MD, PhD, Professor of Pediatric Infectious Diseases and Pediatrics, Medical Department Budapest University, Hungary
Address: H-1123 Budapest, Diyszegi st. 64. Hungary, **e-mail:** zmeszner@gmail.com
Accepted: 24.01.2014, **submitted for publication:** 24.02.2014

— When Pneumococcal conjugated vaccine (PCV) was introduced in your country into National immunization program (NIP)?

— The decision was made in 2008, starting from the 1st of November that year.

— What is the schedule of PCV vaccination? How many different vaccines are administered to the child during one visit?

— At start we used the 3 + 1 schedule, that is at 2, 3, 4 months and at 18 months. As the take up was rather quick, and we could reach over 80% of all eligible infants by April 2009, a 2 + 1 schedule was introduced (2, 4 months and 15 months). On average, max 2 shots/visit was dont (DaPT-IPV-Hib + PCV).

— What were the main reasons for PCV introduction?

— Pediatricians in general practice expressed their opinion at several forums, because the PCV7 vaccine was available since 2004 on the private market, but was too expensive for the average patient, and that was the reason for the introduction on a voluntary base, but free for the families as the costs to it. A passive, lab based surveillance has also been introduced along with the immunisation program.

— What PCV vaccine is used in NIP (no brand names)? What is the rationale for choose of this particular vaccine?

At first, in 2008 and 2009 only PCV7 was available. Later on our data from the surveillance shoved serotype 3 and 19A as a problem, so therefore PCV13 could be chosen.

— How the new vaccination was accepted by parents and general public?

— Generally exceptionally well, but from start ther had been antivaccine rumors and activities. Fortunaely, the majority of the parents welcome this prevention possibility!

— How is mass media demonstrate value of vaccines? Have your country a problem with anti vaccination organizations?

— The antivaccination movement is present, but not yet as a major problem. The mass media gives space to them, but is in favour of immunization — thanks to God…

— Have you implement any special education program for physicians and/or public about pneumococcal diseases and vaccination?

— In Hungary CME Continuous Medical Education is in place, and every doctor has to earn credit points — Pneumococcal disease and its prevention is part of the scientific program on these courses. The same is tru for nurses and pharmacists CME courses.

От редакции. *Уважаемые коллеги! Мы продолжаем знакомить вас с мнением ведущих зарубежных специалистов в области специфической иммунопрофилактики о проблемах пневмококковой инфекции и вакцинации. В этом номере предлагаем вашему вниманию интервью с доктором медицинских наук, профессором детских инфекционных болезней и педиатрии Медицинского факультета Будапештского университета Софией Мезнер.*

Zsofia Meszner

National Institute of Child Health, Hungary

Пневмококковая инфекция в Венгрии

Контактная информация:
Zsofia Meszner, MD, PhD, Professor of Pediatric Infectious Diseases and Pediatrics, Medical Department Budapest University, Hungary
Адрес: H-1123 Budapest, Diyszegi st. 64. Hungary, **e-mail:** zmeszner@gmail.com
Статья поступила: 24.01.2014 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

— Когда в вашей стране конъюгированная вакцина (ПКВ) была введена в Национальную программу иммунизации (NIP)?

— Решение было принято в 2008 г., начало — 1 ноября того же года.

— Каков график вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ)? Сколько различных вакцин вводится ребенку за один раз?

— Сначала мы ввели график 3 + 1, то есть в 2, 3, 4 и 18 мес. Поскольку процесс пошел довольно быстро, то мы смогли уже к апрелю 2009 г. охватить более 80% младенцев, подпадающих по возрасту под прививки. Затем был введен график 2 + 1 (2; 4 и 15 мес). В среднем максимально делалось 2 инъекции за одно посещение (DaPT-IPV-Hib + PCV).

— Каковы были основные причины введения ПКВ?

— Согласно мнению педиатров общей практики, высказываемых на различных форумах, вакцина ПКВ7 была доступной с 2004 г. только на частном рынке и для среднего пациента стоила очень дорого, поэтому ее использование сделали добровольным, но бесплатным для семей. Одновременно с программой иммунизации были внедрены и лабораторные методы пассивного надзора за инфекцией.

— Какая ПКВ используется в календаре иммунизации Венгрии (без брендовых названий)? Что лежит в основе выбора данной конкретной вакцины?

— В 2008 и 2009 гг. сначала была доступна только ПКВ7. Позднее, данные системы надзора показали распространенность серотипов 3 и 19А, что уже было проблемой. Таким образом, была выбрана ПКВ13, защищающая именно от этих серотипов.

— Как новый вид вакцинации был принят родителями и широкой общественностью?

— В общем, исключительно хорошо, хотя в начале был антивакцинный ропот и предпринимались некоторые действия. К счастью, большинство родителей хорошо приняли данную возможность профилактики!

— Как средства массовой информации отражают значение вакцин? Есть ли в вашей стране проблемы с организациями, выступающими против вакцинации?

— Антипрививочное движение существует, но не является важной проблемой. Средства массовой информации отводят ему место, но, слава Богу, основной настрой СМИ — в пользу иммунизации.

— Существует ли у вас какая-либо образовательная программа для врачей и/или общественности по поводу заболеваний, вызываемых пневмококковой инфекцией, и вакцинации?

— В Венгрии существует программа CME (непрерывного медицинского образования), и каждый врач должен заработать зачетные баллы: пневмококковая инфекция и ее профилактика входят в научную программу по этому курсу. То же относится к курсам CME для медсестер и фармацевтов.

Самый широкий серотиповой состав среди конъюгированных пневмококковых вакцин[1-3]

Оптимальный выбор для России

Превенар 13
ваш вклад в будущее

Краткая информация по применению вакцины ПРЕВЕНАР 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13-ти серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком (CRM197) и адсорбированные на алюминия фосфате.
ПРЕВЕНАР® 13 производится в соответствии с рекомендациями ВОЗ по производству и контролю качества пневмококковых конъюгированных вакцин.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Введение вакцины Превенар® 13 вызывает выработку антител к капсулярным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae*, обеспечивая тем самым специфическую защиту от инфекций, вызываемых включенными в вакцину 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F серотипами пневмококка.
Вакцина Превенар® 13 включает до 90% всех серотипов, являющихся причиной инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ), в том числе устойчивых к лечению антибиотиками. Наблюдения, проведенные в США с момента внедрения 7-валентной конъюгированной вакцины Превенар®, позволяют предположить, что наиболее тяжелые случаи инвазивной пневмонии связаны с действием серотипов, включенных в Превенар® 13 (1, 3, 7F и 19A), в частности серотип 3 непосредственно связан с заболеванием некротизирующей пневмонией.

Иммунный ответ при использовании трех или двух доз в серии первичной вакцинации
Формирование иммунной памяти показано для обеих указанных схем вакцинации. Вторичный иммунный ответ на ревакцинирующую дозу у детей второго года жизни при использовании трех или двух доз в серии первичной вакцинации сравним для всех 13 серотипов.

НАЗНАЧЕНИЕ
– профилактика заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F (включая бактериемию, сепсис, менингит, пневмонию и острый средний отит) у детей в возрасте 2 мес – 5 лет.
– профилактика пневмококковых заболеваний (в том числе пневмонии и инвазивных заболеваний), вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, у взрослых в возрасте 50 лет и старше.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
—Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции).
—Повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам.
—Острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Способ введения:
Вакцину вводят внутримышечно – в передненаружную поверхность бедра (детям до 2-х лет) или в дельтовидную мышцу плеча (вакцин старше 2-х лет), в разовой дозе 0,5 мл.
Не вводить Превенар® 13 внутривенно, внутрикожно и внутримышечно в ягодичную область!

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Доза	Количество доз	Схема
От 2 месяцев до 6 месяцев	0,5 мл	3 + 1 ревакцинация	3 дозы с интервалом не менее 1 месяца, первая доза обычно вводится в возрасте 2-х месяцев, 4-я доза (т.е. ревакцинация) рекомендуется на втором году жизни, оптимально в 12-15 месяцев
От 7 месяцев до 11 месяцев	0,5 мл	2 + 1 ревакцинация	2 дозы с интервалом не менее 1 месяца, 3-я ревакцинация) рекомендуется на втором году жизни
От 12 месяцев до 23 месяцев	0,5 мл	1+1	2 дозы с интервалом между введениями не менее 2 месяцев
От 2 до 5 лет	0,5 мл	1	1 доза однократно
Старше 50 лет	0,5 мл	1	1 доза однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®
Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.
Лица старше 50 лет
Взрослым, включая пациентов, ранее вакцинированных полисахаридной пневмококковой вакциной, Превенар® 13 вводят однократно. Необходимость ревакцинации не установлена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Безопасность вакцины Превенар® 13 изучена на здоровых детях (4429 детей/114267 доз вакцины) в возрасте от 6 недель до 71+16 месяцев. Во всех исследованиях Превенар® 13 применялся одновременно с другими вакцинами, рекомендованными для данного возраста.
Кроме того, безопасность вакцины Превенар® 13 оценена у 356 детей в возрасте от 7 мес. до 5 лет, ранее не вакцинированными ни одной из пневмококковых конъюгированных вакцин.
У лиц в возрасте 65 лет и старше отмечалось меньшее количество побочных эффектов вне зависимости от предшествующих вакцинаций. Однако частота развития реакций была такая же, как и в более молодой популяции.
Нежелательные реакции, перечисленные ниже, классифицированы по органам и системам, а также в соответствии с частотой их проявления во всех возрастных группах.
Частота нежелательных реакций определялась следующим образом:
Очень частые (≥ 1/10), частые (≥ 1/100, но < 1/10), нечастые (≥ 1/1000, но < 1/100),
редкие (≥ 1/10 000, но < 1/1000) и очень редкие (≤ 1/10 000).

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях Превенар® 13 у взрослых
Желудочно-кишечный тракт: Очень частые: снижение аппетита, диарея. Частые: рвота. Нечастые: тошнота.
Нервная система: Очень частые: головные боли.
Иммунная система: Редкие: реакции гиперчувствительности, включая одышку, бронхоспазм, отек лица.
Кожа и подкожная клетчатка: Очень частые: сыпь.
Скелетно-мышечная и соединительная ткань: Очень частые: генерализованные новые или обострение имеющихся болей в суставах и мышечных болей.
Общие и местные реакции: Очень частые: озноб, утомляемость, зуд, боль или уплотнение в месте инъекции, приводящие к кратковременному ограничению объема движений конечности. Частые: повышение температуры тела. Нечастые: лимфаденопатия в области места инъекции.
В целом не было отмечено значительных различий в частоте развития побочных эффектов у взрослых, ранее вакцинированных 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной и не вакцинированных этой вакциной. Частота развития местных побочных реакций была одинакова для лиц в возрасте 50–59 лет и лиц старше 65 лет при вакцинации Превенар® 13, также число местных побочных реакций не увеличивалось при вакцинации одновременно с инактивированной гриппозной вакциной. Частота обычных вакцинальных системных реакций была выше при одновременном введении Превенар® 13 и инактивированной гриппозной вакцины по сравнению с применением только инактивированной гриппозной вакцины (головная боль, озноб, сыпь, снижение аппетита, боли в суставах и мышцах) или только Превенар® 13 (головная боль, утомляемость, озноб, снижение аппетита и боль в суставах).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ
При одновременной вакцинации Превенар® 13 и другими вакцинами инъекции делаются в разные участки тела.
Дети в возрасте от 2 месяцев до 5 лет
Превенар® 13 сочетается с любыми другими вакцинами, входящими в календарь иммунизации детей первых лет жизни. Превенар® 13 можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми следующими антигенами, входящими в состав как моновалентных, так и комбинированных вакцин: дифтерийным, столбнячным, бесклеточным или цельноклеточным коклюшным, *Haemophilus influenzae* тип b, инактивированным полиомиелитным, гепатита В, коревым, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы – без изменения реактогенности и иммунологических показателей.
Лица в возрасте 50 лет и старше
Превенар® 13 можно вводить одновременно с тривалентной инактивированной гриппозной вакциной.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ
При принятии решения о вакцинации ребенка с тяжелой степенью недоношенности (беременность ≤ 28 недель), особенно имеющего в анамнезе нерелость дыхательной системы, необходимо учитывать, что польза иммунизации против пневмококковой инфекции у данной группы пациентов особенно высока и не следует ни отказываться от вакцинации, ни переносить ее сроки. Однако при этом в связи с потенциальным риском апноэ, имеющимся при применении любых вакцин, проведение первой вакцинации Превенар® 13 рекомендуется в условиях стационара под врачебным наблюдением (не менее 48 ч). Иммунизацию против пневмококковой инфекции взрослых желательно начинать с Превенара® 13. Информация о влиянии препарата на способность управлять автомобилем и пользоваться техникой, отсутствует.
Условия хранения При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.
Срок годности 3 года.

Литература
1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар 13 от 12.07.2012, ЛП-000798-220712.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар 7 от 17.11.2008, ЛП-000556/09-290109.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Синфлорикс ЛП-001412-110112.

На правах рекламы

Pfizer
Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 123317 Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

VRURPAD13001

К.А. Луцевич, О.В. Решетько, Т.С. Луцевич

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава Российской Федерации

Современная парадигма фармакологического исследования с участием беременных женщин: оценка риска, морально-этические принципы и регуляторный аспект

Контактная информация:
Луцевич Константин Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ
Адрес: 410071, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, **тел.:** (8452) 51-15-32, **e-mail:** lutsevich78@mail.ru
Статья поступила: 23.01.2014 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

Статья посвящена проблеме изучения эффективности и безопасности лекарственных средств у беременных женщин, т. е. их участию в клинических исследованиях. Авторы подчеркивают, что отсутствие доказательной базы по применению медикаментов делает врачей бессильными перед болезнями и патологическими состояниями, развивающимися во время беременности. Авторы демонстрируют результаты уже проведенных клинических исследований с участием беременных женщин. В статье обсуждаются возможные риски и этические сложности участия беременных женщин в клинических исследованиях, а также современные возможности медицины и законодательной базы ряда государств, позволяющих минимизировать риски как матери, так и нерожденного ребенка при участии женщины в исследовании. Показано, что мировой опыт решения этических и правовых проблем проведения клинических исследований в детской популяции также может способствовать решению многих вопросов обсуждаемой проблемы.
Ключевые слова: *беременность, фармакологическое исследование, этика, регуляторный процесс.*
(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 22–29)

Клиническая практика свидетельствует, что отсутствие доказательной базы данных об эффектах лекарственных средств (ЛС) и биологических продуктов в период беременности ставит женщин и лечащих врачей перед сложной дилеммой, когда назначение не прошедших клинических исследований ЛС не позволяет их правильно дозировать или учитывать потенциальные эффекты на нерожденного ребенка. С другой стороны, если отказаться от использования ЛС во время беременности, то связанные с заболеванием патологические изменения могут нанести вред здоровью не только матери, но и еще нерожденного или новорожденного ребенка [1, 2]. Баланс соотношения риск/польза лекарственной терапии не всегда представляется ясным как для матери, так и будущего ребенка, и должен зависеть от обстоятельств и индивидуализироваться для каждой женщины [3]. С целью минимизации эмбриофетального риска необходимо идентифицировать и избегать приема несущественных медикаментов, регулировать дозу, кратность и путь назначения, продолжительность необходимого лечения. В то же время следует отметить, что при разработке новых ЛС для лечения патологических состояний во время беременности ученые сталкивается с проблемами, которые редко возникают в других популяциях. Любые медикаментозные вмеша-

K.A. Lutsevich, O.V. Reshetko, T.S. Lutsevich

Razumovskiy Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Modern Paradigm of the Pregnant-Involving Pharmacological Study: Risk Assessment, Ethical Principles and Regulatory Aspect

This article is dedicated to the issue of studying drug efficacy and safety in pregnant women, i. e. to their participation in clinical studies. The authors emphasize that lack of evidence base on drug use makes physicians helpless against diseases and pathological conditions developing during pregnancy. The authors demonstrate results of the completed clinical studies involving pregnant women. In this article, they analyze possible risks and ethical complications of pregnant women taking part in clinical studies, as well as modern possibilities of medicine and legislative base of a range of countries, which allow minimizing risks of taking part in a study both for mothers and their fetuses. The authors demonstrate that international experience of resolving ethical and legal issues of clinical studies among children may facilitate settlement of many problems of this issue.
Key words: *pregnancy, pharmacological study, ethics, regulatory process.*
(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 22–29)

тельства вызывают у женщин страх развития осложнений во время беременности и родов. Это затрудняет клинические исследования ЛС, когда любое предположение о риске неприемлемо для участия в них беременной женщины. С другой стороны, очевидна необходимость валидации данных безопасности и эффективности ЛС, полученных в клинических исследованиях с участием различных популяций пациентов, применительно к беременным женщинам, в организме которых в ходе гестации происходит ряд функциональных изменений [4]. Чтобы женщины не были отстранены от достижений современной фармакотерапии, требуются дополнительные исследования, направленные на определение факторов, детерминирующих изменения фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) ЛС при беременности. При этом существует этическая дилемма включения этой особо уязвимой категории в рандомизированные контролируемые исследования безопасности и эффективности ЛС [5]. Вместе с тем в основе широкого изучения использования ЛС при беременности может стать формирующаяся в рамках клинической фармакологии новая дисциплина — акушерская и фетальная фармакология (obstetric-fetal pharmacology) [6]. С целью возможности проведения фармакологических исследований с участием беременных женщин предложена модель, позволяющая при определенных обстоятельствах рассматривать в качестве участника исследованияне только мать, но и ее будущего ребенка [7].

НЕОБХОДИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЙ И СОВРЕМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Для рационального подхода к профилактике и лечению патологию женщин и их потомства важно знать и понимать гормональную регуляцию репродуктивной функции, процесс овуляции, раннее течение гестации, внутриутробный рост и развитие будущего ребенка, осложнения беременности, начало преждевременных родов, возникновение и происхождение различного вида злокачественных опухолей репродуктивного тракта. Однако, несмотря на очевидность проблемы, многое остается неизученным, требует объяснения и накопления информации для осознания как этих, так и сходных биологических явлений. В то же время для современной медицины характерна синергия фундаментальных и клинических исследований, объединенных в понятие «трансляционное исследование» (translational research), когда предлагается решение клинических проблем экспериментальным путем (bedside-to-bench) [8]. При этом понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе патофизиологических процессов, неизбежно влечет за собой применение новых методологий и инструментов. Эти инструменты включают генетические, геномные или протеомные маркеры, использование биомаркеров, а также альтернативные дизайны клинических исследований ЛС и методы анализа полученных результатов. Особо подчеркивается, что трансляционные исследования должны включать оценку активности ферментов лекарственного метаболизма с использованием фармакологических зондов. Кроме того, необходимо охарактеризовать функции транспортеров, рецепторов и ионных каналов во время беременности. Это в целях охраны здоровья матери и ребенка диктует необходимость объединения усилий врачей акушеров-гинекологов, педиатров, клинических фармакологов, молекулярных биологов и генетиков для разработки и осуществления интегративной клинической, трансляционной и фундаментальной исследовательской программы [6].

Применение «омикс»-технологий в акушерстве. Благодаря достижениям многомерной биологии (high-dimensional biology) развитие «омикс»-технологий — геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики — позволяет идентифицировать экспрессию генов или другие паттерны, которые могут быть использованы для дальнейшей идентификации популяционного риска нежелательных побочных реакций и/или отсутствия эффективности ЛС. Использование биомаркеров для распознавания болезни, доказательства эффективности и оценки токсичности или в качестве суррогатных клинических точек, не являясь новой концепцией в разработке фармацевтических продуктов, позволяет идентифицировать индивидов, которые с большей вероятностью ответят на медикаментозное вмешательство, что позволит с меньшими затратами сформировать популяцию, участвующую в клинических исследованиях ЛС. Растущее использование в различных областях медицины в исследовательской работе «омикс»-технологий отмечается уже и в акушерстве. Предполагается, что технические и статистические проблемы могут быть преодолены в ближайшем будущем, в связи с чем «омикс»-стратегии позволят перенести результаты экспериментальных работ в клиническую практику [9]. Беременность представляет собой уникальное физиологическое состояние, при котором развитие преэклампсии, задержка внутриутробного развития плода и преждевременные роды являются гетерогенными процессами. Тщательно спланированные эксперименты с использованием стандартных протоколов, сопровождаемые подходящими аналитическими методами и статистическим анализом, способны помочь в решении многих из этих проблем, сгенерировав надежные валидированные метаболомические и протеомические данные с целью ответа на важные биологические вопросы. Идентификация ключевых маркеров дает возможность лучшего понимания течения болезни, позволяя выдвинуть новые гипотезы, что может быть использовано для разработки эффективных терапевтических вмешательств и служить в качестве инструмента в процессе открытия новых лекарственных препаратов. Такие биомаркеры способны к оптимизации фармакотерапии при отсутствии альтернативы, а также когда последствия терапевтических неудач нежелательны. К примеру, тамоксифен демонстрирует эффективность лечения только у пациенток с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы.

Собранная B. Wilffert и соавт. информация свидетельствует о существовании прямой взаимосвязи между фармакогенетикой и индуцированными ЛС врожденными аномалиями. Это показано для метаболизма фолата, а также окислительного стресса вследствие воздействия фенитоина и функционирования транспортеров ЛС в плаценте [10]. Хотя отсутствуют специфические данные в поддержку связанных с фармакогенетикой пороков развития для нестероидных противовоспалительных средств, а также пароксетина и флуоксетина, следует ожидать, что полиморфизмы модифицируют их тератогенные эффекты. Обычно низкое распространение индуцированных ЛС врожденных аномалий затрудняет демонстрацию вклада фармакогенетики, что требует проведения крупномасштабных исследований, предпочтительно типа «случай-контроль».

Клинические исследования с участием беременных женщин. Выполненный V. Dominguez и соавт. систематизированный обзор публикаций клинических исследований, осуществленных за 2000–2009 гг., демонстрирует, что исследования с участием беременных женщин составили менее 2% всех опубликованных за этот период работ (29 378 публикаций). При этом 69% всех оцениваемых

во время родов клинических вмешательств было связано с ЛС [11]. Большинство проведенных исследований было сфокусировано на терапии индукции родов с медикаментозной экспозицией нерожденного ребенка в течение очень короткого периода времени. Мизопростол наиболее часто оценивался в качестве индуктора родовой деятельности или при процедуре аборта, затем окситоцин и мифепристон. Среди других ЛС часто исследовался бупивакаин, используемый для эпидуральной анестезии как один, так и в комбинации с фентанилом с целью обезболивания во время родов. Обнаружено, что только 3% (16) изученных исследований сфокусировано на гипертензивных состояниях во время беременности, затрагивающих около 5–10% всех беременностей и связанных с высоким уровнем материнской и перинатальной смертности. Исследований, оценивающих лечение гестационного диабета, было еще меньше (< 2%), хотя его распространение может варьировать от 2 до 10%. Большинство изученных антибактериальных средств во время беременности составили пенициллины, затем метронидазол и клиндамицин, назначаемые для лечения передаваемых половым путем заболеваний или бактериального вагиноза.

Зачем нужны клинические исследования ЛС? Важно отметить, прежде чем лекарство будет зарегистрировано, должен быть тщательно изучен его фармакокинетический профиль путем определения всасывания, распределения, клиренса и биоэквивалентности. При этом существующая практика изучения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, предназначенных для применения женщинами, в группах мужчин или смешанных популяциях кажется нелогичной, и от нее следует отказаться, так как это может приводить к ошибочным рекомендациям режимов дозирования [12]. Вместе с тем продолжает сохраняться архаичное понятие, что данные, полученные в клинических исследованиях с участием мужчин (first-in-man), могут быть легко обобщены и перенесены на женщин [13]. Предпринятое в 2005 г. исследование применения 300 новых ЛС в период между 1995 и 2000 гг. обнаружило, что даже медикаменты, показавшие существенные различия во всасывании, биотрансформации и экскреции у мужчин и женщин, не имели в инструкции рекомендаций в отношении специфического режима дозирования [14]. Необходимость совместного участия женщин и мужчин в клинических исследованиях ЛС дополнена анализом предоставленных в Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) США данных 26 исследований биоэквивалентности, продемонстрировавших приблизительно в 28% случаев значительные половые различия [15].

Беременность — это динамичное состояние, которое может сравниваться только само с собой. Без участия в исследованиях самих беременных безопасное и эффективное использование ЛС во время этого критического периода жизни женщины вряд ли может стать реальностью. Важной проблемой является отсутствие информации о фетальной безопасности ЛС во время беременности, когда лечащему врачу необходимо принимать решение об альтернативном лечении или модифицировать фармакотерапию беременных пациенток. При этом исследования *ex vivo* с плацентой человека показали несостоятельность такого подхода для ответа на вопросы, касающиеся трансплацентарного переноса ЛС, особенно в первом или втором триместрах гестации [16]. Следовательно, только клинические исследования способны помочь понять характер поведения ЛС во время беременности. Вследствие того, что этические проблемы затрудняют изучение фармакологической безопасности, обращается внимание на немногочисленные клинические исследования, которые на протяжении последних 40 лет проводятся у подвергшихся прекращению беременности женщин и сфокусированы на изучении всасывания и распределения ЛС у абортифицированного плода. При этом только 5 работ (23,8%) было выполнено в 2000-х гг. [17]. Как отмечается, отсутствие разработанных этических правил таких исследований диктует их проведение в основном за пределами Северной Америки. Однако, их целесообразность подтверждается опросами как специалистов (исследователей и лечащих врачей), так и самих женщин [17, 18]. При этом популяция пациенток, перенесших аборт, сама по себе может быть представлена как релевантное фармакологическое сравнение и использована в качестве исследуемой популяции относительно изучения ЛС при беременности без риска каких-либо нежелательных последствий для нерожденного ребенка.

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ РИСКА ВОВЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Изучение субпопуляций пациентов, ранее не участвующих в качестве испытуемых в фармакологическом исследовании, имеет принципиальное значение для практической медицины. Например, в США до утверждения законодательных актов, предназначенных поддержать клинические исследования в педиатрии (Pediatric Research Equity Act 2007 и Best Pharmaceuticals for Children Act 2007), дети, так же, как сегодня беременные женщины, были отнесены к группе со статусом «терапевтических сирот» (therapeutic orphans). После принятия этих законов продемонстрировано, что многие сделанные ранее допущения, касающиеся режима дозирования, безопасности и эффективности ЛС в детской практике, были либо ошибочными, либо только частично правильными. В 2008–2009 гг. это привело к изменениям в 92 случаях маркировки ЛС, используемых у детей. Более того, такие исследования помогают найти оптимальные пути для изучения других уязвимых популяций, в частности беременных женщин. При этом рекомендуется разработать и принять в отношении беременных женщин аналогичного с детьми законодательства, если невозможно иным способом скорректировать их исключение из фармакологических исследований в качестве испытуемых [19].

Особенности оценки риска лекарственной уязвимости беременных женщин. Популяция беременных женщин может быть охарактеризована и оценена относительно их восприимчивости, чувствительности или уязвимости к внешним агентам, например химическим соединениям, фармацевтическим или натуральным продуктам. В этой связи следует отметить, что *восприимчивость* (susceptibility) определяется как качественный параметр, характеризующийся биологическими (внутренними) факторами, которые могут модифицировать эффект специфического воздействия, ведущего к высокому риску для здоровья при данном релевантном уровне воздействия. В свою очередь, термин «*чувствительность*» (sensitivity) используется, чтобы описать способность к повышенному риску вследствие комбинированного эффекта восприимчивости (биологических факторов) и различий в степени и продолжительности воздействия. Наконец, концепция *уязвимости* (vulnerability) объединяет понятия восприимчивости и чувствительности наряду с дополнительными факторами, включающими социальные параметры (например, социально-экономический статус и место проживания), которые могут способствовать увеличению риска для здоровья [20]. При определении и оценке риска с целью

его минимизации у потенциально чувствительных популяций необходимо ясное понимание взаимосвязи уровня лекарственного воздействия и ответа на него. Однако, в настоящее время в отношении беременных женщин отсутствует стратегия, позволяющая адекватно охарактеризовать и оценить их в качестве уязвимой категории по отношению к лекарственному вмешательству, для чего требуются разнообразные методологические подходы. В то же время в качестве примера такой оценки на сегодня может служить педиатрическая популяция. В обзоре R.N. Hines и соавт. представлены параметры, которые были использованы для отнесения детей к уязвимой популяции с детальным обсуждением трех наиболее информативных в отношении квалификации риска критических факторов: фармакодинамики, фармакокинетики и фармакогенетики. Были показаны также и многообещающие возможности биомаркеров чувствительности, инкорпорированные в модели оценки риска. В дополнении к внутренним факторам, считают авторы, должны быть приняты во внимание способ (путь) неблагоприятного воздействия, популяционно-специфические факторы окружающей среды и/или лекарственные вмешательства. Особо обращается внимание на существование так называемых критических окон восприимчивости/чувствительности, определяемых как временные интервалы, когда исследуемая субпопуляция более чувствительна к воздействию ЛС, чем вся популяция в среднем. В общих чертах намечен состоящий из трех этапов процесс оценки вклада ФК в определение периода восприимчивости у педиатрической популяции: формулирование проблемы, анализ данных и квалификация риска. Причем этот процесс может быть расширен за счет изучения наряду с фармакокинетическим профилем ФД и специфических путей (механизмов) действия ЛС, что может помочь в определении таких периодов восприимчивости и в других популяциях [20].

Применительно к популяции беременных данная концепция должна учитывать существование системы «мать–плацента–плод» как отличительного состояния беременности от небеременности, в котором надежность маточно-плацентарного барьера в качестве защиты нерожденного ребенка от токсических веществ не носит абсолютного характера. Любые неблагоприятные последствия, вызванные приемом ЛС в развивающемся организме вплоть до его созревания, относят к онтогенетической токсичности (developmental toxicity), выделяя эмбрио- и фетотоксичность в качестве частного случая тератогенности, выражающейся в возникновении структурных аномалий. Вместе с тем возникшие функциональные нарушения состояния органов и систем под воздействием тератогена на фетальном этапе онтогенеза при отсутствии в них морфологических изменений характеризуются термином «функциональный тератогенез» [21, 22]. На чувствительность к тератогенезу способны оказывать влияние как генотип матери, так и плода, что может приводить к различиям в клеточной чувствительности, трансплацентарном переносе, метаболизме, связывании с белками и распределении ЛС в организме, когда даже при воздействии одинаковых доз в одинаковые периоды беременности возможен диапазон различных исходов. В то же время чувствительность к тератогенным агентам изменяется в зависимости от стадии развития в момент воздействия неблагоприятного фактора с периодом максимальной чувствительности на 15–56-е сут (3–8-ю нед) пренатального развития, во время которого происходит органогенез. Тератогенный терминационный период представляет тот временной предел, до которого в пренатальном онтогенезе тератоген способен вызвать определенную аномалию развития того или иного органа. При этом тератогенные агенты действуют специфическими механизмами на развивающиеся клетки и ткани, приводя к четырем типам нарушения развития (смерть, порок развития, замедление роста и функциональные нарушения). Наиболее известные вещества, влияющие на развитие зародыша (в том числе ЛС), поступают к нему непрямым путем, подвергаясь в организме матери метаболическим изменениям. Вместе с тем все тератогены имеют порог, по достижении которого неблагоприятные реакции не возникают [21, 23].

Медицинские и социальные риски лекарственного воздействия при беременности. Часто информация о ФК и ФД препаратов, используемых во время беременности, очень ограничена или вообще отсутствует. Выраженные физиологические изменения во время беременности, касающиеся циркуляции крови, пищеварения, функции почек, метаболической активности, часто не позволяют при использовании стандартных доз достичь терапевтического уровня воздействия ЛС. Подходящим примером может служить рекомендация об использовании осельтамивира, когда из-за ограниченности данных Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) было рекомендовано при подозрении или подтверждении инфицирования женщин во время беременности штаммом вируса типа A/H1N1 использовать стандартный режим дозирования для взрослых пациентов [24]. Однако, отсутствие в клинической практике эффективности лечения осельтамивиром во время беременности заставило ряд экспертов рекомендовать удвоить дозу препарата у женщин с тяжелым течением гриппа A/H1N1, которым требуется искусственная вентиляция легких. Обоснованность таких рекомендаций объяснялась тем, что осельтамивир и его активный метаболит осельтамивира карбоксилат выводятся из организма через почки, а во время беременности скорость клубочковой фильтрации возрастает, в связи с чем в циркулирующей крови должна наблюдаться пониженная концентрация метаболита. Опубликованные в последнее время две работы по изучению ФК осельтамивира у беременных иллюстрируют общие трудности в проведении таких исследований [25, 26]. Причем интерпретация полученных данных затруднена ограниченностью нашего понимания ФД препарата, связи между концентрацией осельтамивира карбоксилата и клиническим эффектом [24]. Таким образом, как и для большинства присутствующих на фармацевтическом рынке ЛС, применение во время беременности современных антивирусных препаратов не имеет доказательной базы правильного режима дозирования, что может вести к нежелательным последствиям как для матери, так и ее ребенка. Аналогичная картина имеет место также при профилактическом применении у беременных амоксициллина, концентрация которого в крови не может предотвратить инфицирования в случае сибирской язвы, или глибенкламида как противогликемического средства [27, 28]. В основе использования при беременности пероральных сахаропонижающих препаратов глибенкламида и метформина лежат рандомизированные клинические исследования, продемонстрировавшие сходные с инсулином эффекты [29, 30]. В то же время имеющие место во время беременности изменения активности таких ферментов лекарственного метаболизма, как CYP2C9, CYP3A и CYP2C19, модифицируя ФК глибенкламида, возможно, оказывают влияние на оптимальное его дозирование во время беременности. Кроме того, глибенкламид под-

вержен трансплацентарному переходу, и, следовательно, любая оценка альтернативных режимов дозирования, превышающих используемый в настоящее время диапазон (до 10 мг дважды в день), должна быть рассмотрена с позиции фетальной и неонатальной безопасности [28]. Изменение ФК метформина во время беременности также связано с трансформированием почечной фильтрации и активного почечного транспорта [31].

Во время беременности наряду с физиологическими функциями изменяется течение патофизиологических процессов. Так, гипертензия во время беременности может сигнализировать о развитии преэклампсии, выражающейся в повышении артериального давления и развитии протеинурии во второй половине гестации [32]. Клиническое значение различий гипертензивных расстройств является доказательством выбора терапии. При этом типичные антигипертензивные препараты назначаются в случае хронической и гестационной гипертензии, но не в случае преэклампсии и лечения при родах, когда используется магния сульфат. Хотя режим дозирования антигипертензивных препаратов критичен во время беременности, имеется мало исследований, оценивающих их ФК и ФД. Изучение фармакодинамических свойств метопролола показало увеличение в 4 раза эффекта на частоту сердечных сокращений в минуту и в 2 раза на систолическое давление крови во время беременности по сравнению с послеродовым периодом. Сделан вывод, что изменение сердечно-сосудистого ответа на метопролол во время беременности может быть следствием повышенной чувствительности или измененной функции бета-адренергической системы [33]. Далее, исследуя ФК метопролола у женщин во время беременности и после родов, авторы наблюдали существенное увеличение печеночного метаболизма во время гестации, приводящее к увеличению клиренса [34]. Результаты данных исследований иллюстрируют отсутствие фиксированного состояния ФК- и ФД-эффектов во время беременности, которые могут существенно различаться. В поддержку этих наблюдений служит исследование ФК и ФД атенолола во время беременности, демонстрирующее увеличение почечного клиренса препарата, хотя фармакодинамический эффект еще предстоит выяснить [35].

Что касается социальных рисков лекарственного воздействия при беременности, то они тесно связаны с характерологическими особенностями матери. Восприятие соотношения риск/польза рецептурных и безрецептурных ЛС оказывает значительное влияние на решение их использовать, когда баланс может лежать в противоположных направлениях для матери и младенца/будущего ребенка. Причем принимая такие решения, беременные женщины полагаются не только на профессиональные знания своих лечащих врачей, но также на собственный опыт и социокультурное понимание, находясь под влиянием семьи, друзей, культурных и общественных норм [36].

Фармакологическое исследование в перспективе восприятия риска, его объяснения и характера соотношения риск/польза. Для решения проблемы определения соотношения риск/польза при использовании медикаментов во время беременности настоятельно требуются новые подходы, в частности создание эффективной системы надзора за тератогенными эффектами как новых, так и давно присутствующих на фармацевтическом рынке ЛС. Целью такой системы служит получение базовой информации по использованию ЛС во время беременности для понимания связи между их воздействием и исходами [37, 38]. Разработаны два основных подхода для определения тератогенности в постмаркетинговом надзоре. Так, для получения необходимой информации о тератогенности ЛС в клинической практике проводятся эпидемиологические исследования по двум типичным дизайнам: когортные или типа «случай-контроль». Кроме того, появление в последние годы международных информационных служб по тератологии позволяет проводить проспективные обсервационные исследования. С фармаконадзором тесно связано использование регистров беременных, составляемых фармацевтическими производителями или исследовательскими группами. Дизайн таких регистров позволяет исследователям эффективно идентифицировать ЛС с высоким риском тератогенности (или другими видами побочного действия на нерожденного ребенка, например задержкой развития) на ограниченном числе беременных. Также и базы данных, разрабатываемые для административных целей, могут быть использованы для идентификации женщин, принимавших какой-либо препарат во время беременности, и исходов этих беременностей.

С целью адекватной фармакотерапии необходимо избегать как недооценку, так и переоценку риска. Возможная недооценка фетальных рисков лекарственной терапии, особенно в начале гестации, является предметом беспокойства среди клиницистов. Вместе с тем исключительное использование классификации, предложенной FDA США, может приводить к переоценке риска ЛС, а в результате к отмене благоприятной терапии или прекращению желаемой беременности [39]. Разработка и использование программ минимизации риска ЛС представляет непрерывный процесс, заключающий в себе оценку риска, его минимизацию и оценку эффективности для дальнейшего улучшения баланса польза/риск [40]. В идеале, чтобы понять, действительно ли фетальный риск происходит вследствие внутриутробного воздействия конкретного ЛС, необходимо планирование программы предупреждения беременности, что, однако, редко осуществимо. При этом цели любой программы минимизации риска должны быть сформулированы проспективно и четко артикулированы. Примером такой цели должно быть отсутствие лекарственной экспозиции фетуса, т.е. когда беременная женщина не получает ЛС, а женщина репродуктивного возраста не беременеет, принимая ЛС. Информация в маркировке лекарственного продукта может рассматриваться одним из инструментов в минимизации риска его использования, когда модификация маркировки специфических ЛС о предупреждении беременности может быть полезна в контексте общей программы минимизации риска. Исторически ЛС с известным или потенциальным фетальным риском маркируются двумя различными способами (FDA: категории D и X), принимая во внимание болезнь матери, использование ЛС предназначенной популяцией, частоту и тяжесть побочного фетального исхода. Существует три типа ЛС категории X: (1) с известным или (2) подозреваемым тератогенным риском у человека и (3) которые не должны использоваться беременными (например, гормональные контрацептивы). Часто доказательство риска и пользы использования ЛС во время беременности отсутствует, противоречиво или трудно для интерпретации и применения на практике. Это представляет основную проблему в балансировании оптимального управления материнским здоровьем с возможным вредом для будущего ребенка. Другими инструментами минимизации риска лекарственной терапии, когда требуется активное участие как женщин, так и медицинского персонала, служат тестирование беременности и применение контрацептивов. Если в первом случае можно предупредить тератогенные эффекты на будущего ребенка, допуская, что беременные не инициируют фармакотерапию, то во втором — предотвращение нежелательных эффектов

предполагает сознательное использование эффективных методов контрацепции.

ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ И МОРАЛЬНЫЙ ИМПЕРАТИВ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С УЧАСТИЕМ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Как отмечено выше, любое использование ЛС во время беременности несет оценку соотношения риск/польза, что диктует необходимость понимания этических принципов тестирования их эффективности и безопасности. Прогресс в биомедицине тесно связан с возникновением вопросов этики, которые наполнили смыслом такие понятия, как генетика, генетическое тестирование, исследование стволовых клеток, фармакогеномика и персонализированная медицина. При этом базы данных ДНК и хранилище биологических образцов отнесены к биоэтике, причастной наряду с медицинской этикой к клиническому исследованию. Применительно к медицинской практике и проведению исследований этические правила часто ссылаются на медицинскую этику, включая такие понятия, как защита интересов испытуемых, права пациентов, информированное согласие и конфиденциальность информации.

Этика для клинических исследований. Фундаментальные этические принципы и кодексы, установленные с целью защиты прав человека, содержатся в ряде ключевых документов. Начало общественного интереса к защите пациента в исследовании было положено принятием Нюрнбергским трибуналом после завершения процесса, осудившего нацистских врачей в 1947 г., Нюрнбергского кодекса (Nuremberg Code), ставшего прототипом гарантии, что исследование с участием человека должно быть выполнено в этической манере. Следующим этапом стала разработанная Всемирной Медицинской Ассоциацией (BMA) в 1964 г. Хельсинкская декларация (Declaration of Helsinki), полное название которой звучит как «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования». Несмотря на частые ссылки в судебной практике, этот документ на сегодня остается «моральным ориентиром», а не инструментом регулирования. Следует отметить, что ни Хельсинкской декларацией (в редакции 2008 г.), ни Конвенцией о правах человека и биомедицине (Конвенция Овьедо 1997 г.), ни Директивой Европейского Союза 2001/20/EC по клиническим исследованиям не упоминается участие беременных женщин в исследованиях. Только в руководствах по этическим принципам проведения биомедицинских исследований с участием человека, изданных в 2002 г. Советом международных научных медицинских обществ (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS), содержатся рекомендации (Guideline 17), специально адресованные исследованию с участием беременных женщин. При этом Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и FDA США признается необходимость сбора информации о лекарственном воздействии во время беременности и их связи с исходами без упоминания типа дизайна и проведения клинических исследований с участием беременных в рамках этических и регуляторных правил [41, 42]. Вместе с тем продолжение консервативной политики неучастия в клинических исследованиях беременных не может гарантировать безопасное использование ЛС ни для плода, ни для матери. Тем более что новейшими исследованиями продемонстрировано воздействие во время беременности факторов окружающей среды (среди которых и ЛС) на экспрессию генов у потомства, предполагающее эпигенетическое программирование [43]. Следовательно, игнорирование данной проблемы и откладывание ее решения обходится очень дорого для общества.

Этические проблемы в разрешении участия беременных в клиническом исследовании. В отличие от Нюрнбергского кодекса Хельсинкская декларация допустила возможность проведения исследования с участием уязвимых персон, включая детей, которые наряду с беременными женщинами также нуждаются в дополнительной защите, вследствие чего в разные периоды либо полностью исключались из исследования, либо их участие ограничивалось. В то же время Хельсинкская декларация в явной форме запрещает исследования на уязвимых группах, если они могут быть выполнимы на другом, более защищенном контингенте. При этом этические вопросы, связанные с изучением ЛС при беременности, являются аналогичными тем, с которыми сталкиваются исследователи в детской популяции [44, 45]. Полученный в педиатрии опыт может быть использован и в случае беременных, участвующих в фармакологическом исследовании. Тем более что после заявления о неэтичности отсутствия изучения ЛС у детей Американской академией педиатрии (American Academy of Pediatrics) в 1997 г. появляется моральный императив для продвижения терапевтического менеджмента беременных [46]. Причем польза фармакологического исследования должна быть доступна всем сегментам популяции независимо от пола, расы, этничности, возраста и субпопуляции. Однако, вызывает беспокойство отсутствие для проводимых во время беременности исследований соответствующих этических руководств [47]. Если исследования ЛС с использованием плацебо или контролируемые клинические исследования могут быть этически оправданы только для лечения серьезных акушерских осложнений из-за отсутствия в настоящее время адекватной терапии, то фаза I клинических испытаний новых препаратов не должна включать беременных. При этом проблема фетальной терапии более сложна и спорна с неотъемлемым конфликтом интереса, когда мать используется в качестве проводника с целью лечения плода. В опубликованном Национальной комиссией по защите прав субъектов биомедицинских и поведенческих исследований отчете «Этические принципы и руководящие положения по защите прав субъектов исследования» (Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research; США, 1979), ставшем в настоящее время историческим документом и моральной основой для понимания инструкций, затрагивающих участие людей в исследовании в Соединенных Штатах, были суммированы базовые этические принципы согласно природе и дефиниции информированного согласия, проведена оценка критериев соотношения риск/польза и их подходящий выбор в исследовании на человеке. Базовыми этическими принципами для исследования с участием человека признаны, во-первых, уважение личности (защита беременных и их будущих детей посредством информированного согласия и предоставления дополнительных гарантий). Во-вторых, соблюдение фундаментального этического принципа «не навреди» (предварительная оценка рисков ЛС и/или медицинских процедур у беременных и их нерожденных детей). И, наконец, справедливость или объективность — кто должен получить пользу от исследования и нести бремя его неудачи? Существует, по крайней мере, четыре аргумента включения беременных в фармакологическое исследование. Так, во время беременности женщинам часто необхо-

димо эффективное лечение, что затрудняется отсутствием адекватных исследований ФК и ФД специфических препаратов в организме беременной. Следующий аргумент касается проблем, связанных с фетальной безопасностью, когда отсутствие тщательно структурированных исследований безопасности ЛС не позволяет принять решения об их использовании. Наиболее убедительным выглядит третий довод, когда в отсутствии доказанных данных врачи оставляют беременных пациенток часто недолеченными, или сами женщины прекращают прием жизненно важных препаратов. Наконец, еще один аргумент адресован к решению юридических вопросов, когда допуск к исследованию — это не только защита от его рисков, но и существенная часть этических обязательств, регулирующих клиническое исследование [1]. Несомненно, руководства для проведения исследования в период беременности должны включать тщательно отобранные и ответственные критерии для защиты фетального благополучия. При этом как в любом исследовании с участием лиц, чья способность для информированного согласия ограничена или отсутствует, должны быть включены требования повышенной защиты и правильность выбора соотношения риск/польза. Игнорирование ответственности за исследование, вовлекающее беременных женщин, может иметь нежелательные последствия для материнского здоровья и благополучия еще нерожденного или новорожденного ребенка [48–50].

ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ И ИНИЦИАТИВЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ВКЛЮЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

К сожалению, в акушерстве доступная информация о применении ЛС не базируется на глубоком научном доказательстве, вследствие чего каждая пациентка становится объектом эксперимента. Хотя с включением небеременных женщин в исследования и сделан значительный шаг вперед, почти не наблюдается прогресса даже в обсуждении вопроса об участии беременных в клинических испытаниях ЛС. Особо следует отметить, что трагедия с применением талидомида имела место не вследствие участия беременных женщин в клинических испытаниях, а была результатом, по крайней мере, частично неадекватных регуляторных стандартов исследований, предшествующих дистрибьюции и маркетингу ЛС [1, 41, 51]. Так как в результате трансплацентарного перехода ЛС могут оказывать необратимое влияние на развитие будущего ребенка, существующая практика маркировки ЛС при использовании во время беременности затрагивает только вопросы фетальной безопасности, не предоставляя информации относительно их ФК, ФД и эффективности. Отсюда следует, что если применение препарата не изучено в связанных с беременностью условиях, например при преждевременных родах, астме во время беременности, лечение им во время гестации не рассматривается показанием для регуляторных целей и подпадает под критерий «off label» [52]. При этом 2/3 беременных женщин принимают, по крайней мере, один препарат без подтверждения его безопасности [53].

В настоящее время наиболее полно законодательные и регуляторные требования к исследованиям с участием уязвимых популяций разработаны в США, где в 1991 г. для защиты испытуемых был выпущен унифицированный ряд регуляций, обозначенных как Federal Policy for the Protection of Human Subjects, более известных как Common Rule (Общее правило). «Общее правило» делегирует властные полномочия рассматривать и соблюдать защиту человека при проведении всех исследований этическим комитетам (Institutional Review Boards, IRBs). Согласно модифицированному в 2001 г. подразделу B указанного документа (45 CFR46, Subpart B), в проводимом с целью улучшения здоровья беременной исследовании риск для нерожденного ребенка должен быть минимизирован, что не стоит путать с минимальным риском. При этом рассматривать в качестве испытуемого необходимо не только мать, но и ее будущий ребенок [7].

В 1990 г. правительство США учредило при Национальных институтах здоровья (National Institutes of Health, NIH) структуру, занимающуюся исследованиями в области здоровья женщин (Office of Research on Women's Health, ORWH). Значимым фактом стала публикация в 1994 г. руководства о включении женщин и этнических меньшинств в качестве субъектов клинического исследования и создание в структуре FDA отдела, связанного с женским здоровьем (Office of Women's Health, FDA-OWH). Проведенный в конце 1990-х гг. анализ политики NIH и FDA в рамках гендерной справедливости продемонстрировал у первых более высокую активность в проведении медицинских исследований [54]. Это подтверждается и созданием в 2004 г. при Национальном институте детского здоровья и развития человека (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) акушерско-фармакологической сети (Obstetric Pharmacology Research Unit Network, OPRU), преследующей две цели. Во-первых, доказать концепцию, что имеющие во время беременности терапевтическую ценность фармацевтические и биологические продукты могут быть изучены в этической манере. Во-вторых, получить свидетельства изменений в распределении и эффектах ЛС, проводя исследования как во время нормальной, так и осложненной беременности [42]. Кроме того, исследования лекарственного воздействия на беременных женщин должны быть дополнены исследованиями в области фетальной фармакологии, так как у еще нерожденного ребенка степень экспозиции ЛС, принимаемых матерями, остается практически неизвестной. Таким образом, предпринимаемые шаги позволят в ближайшее время качественно проводить регуляторную оценку ЛС, которые используются при беременности, помогая специалистам и пациенткам принимать информированные решения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lyerly A.D., Little M.O., Faden R. The second wave: Toward responsible inclusion of pregnant women in research. *Int J Fem Approaches Bioeth.* 2008; 1 (2): 5–22.
2. Завидова С.С., Тополянская С.В., Намазова-Баранова Л.С. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7(1):6-14.
3. Dunlop A.L., Gardiner P.M., Shellhaas C.S. et al. The clinical content of preconception care: the use of medications and supplements among women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; Supplement to December: S367–372.
4. Koren G. Pharmacokinetics in pregnancy; clinical significance. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2011; 18: e523–527.
5. Parisi M.A., Spong C.Y., Zajicek A., Guttmacher A.E. We don't know what we don't study: the case for research on medication effects in pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011; 157: 247–250.
6. Giacoia G., Mattison D. Obstetric and Fetal Pharmacology. *Glob libr women's med* (ISSN: 1756–2228). 2009.

7. McCullough L. B., Coverdale J. H., Chervenak F. A. A comprehensive ethical framework for responsibly designing and conducting pharmacologic research that involves pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 901–907.
8. Longo L. D., Jaffe R. B. A challenge for the 21st century: whither physician-scientists in obstetrics, gynecology, and the reproductive sciences? *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 489–495.
9. Horgan R. P., Clancy O. H., Myers J. E., Baker P. N. An overview of proteomic and metabolomic technologies and their application to pregnancy research. *BJOG*. 2009; 116: 173–181.
10. Wilffert B., Altena J., Tijink L. et al. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: what is known so far? *Pharmacogenomics*. 2011; 12: 547–558.
11. Dominguez V., Ramos N., Torrents A. et al. Clinical trials during pregnancy: what has been done. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 455–458.
12. Koren G. Is it appropriate to study the pharmacokinetics of drugs aimed at pregnant women in men? *J Obstet Gynaecol Can*. 2010; 32: 629–630.
13. Uhl K., Parekh A., Kweder S. Females in clinical studies: where are we going? *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81: 600–602.
14. Anderson G. D. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Women's Health.* 2005; 14: 19–29.
15. Chen M. L., Lee S. C., Ng M. J. et al. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2000; 68: 510–521.
16. Bourget P., Roulot C., Fernandez H. Models for placental transfer studies of drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 28: 161–180.
17. Gedeon C., Nava-Ocampo A. A., Koren G. Ethical issues in pharmacologic research in women undergoing pregnancy termination: a systemic review and survey of researchers. *Obstet Gynecol Int.* 2012; 2012: 724591.
18. Anderson F., Glasier A., Ross J., Baird D. T. Attitudes of women to fetal tissue research. *J Med Ethics.* 1994; 20: 36–40.
19. Goldkind S. F., Sahin L., Gallauresi B. Enrolling pregnant women in research — lessons from the H1N1 influenza pandemic. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2241–2243.
20. Hines R. N., Sargent D., Autrup H. et al. Approaches for assessing risks to sensitive populations: lessons learned from evaluating risks in the pediatric population. *Toxicol Sci*. 2010; 113: 4–26.
21. Иванова А. А., Михайлов А. В., Колбин А. С. Тератогенные свойства лекарств. История вопроса. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (1): 46–53.
22. Шер С. А. Тератогенное воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (6): 57–60.
23. Jelinek R. The contribution of new findings and ideas to the old principles of teratology. *Reprod Toxicol*. 2005; 20: 295–300.
24. Widmer N., Meylan P., Ivanyuk A. et al. Oseltamivir in seasonal, avian H5N1 and pandemic 2009 A/H1N1 influenza: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49: 741–765.
25. Beigi R. H., Han K., Venkataramanan R. et al. Pharmacokinetics of oseltamivir among pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204 (6 Suppl.): 84–88.
26. Greer L. G., Leff R. D., Rogers V. L. et al. Pharmacokinetics of oseltamivir according to trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204 (6 Suppl.): 89–93.
27. Andrew M. A., Easterling T. R., Carr D. B. et al. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: Modeling and simulations of dosage strategies. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81: 547–556.
28. Hebert M. F., Ma X., Naraharisetti S. B. et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide the pharmacologic basis for better clinical practice? *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85: 607–614.
29. Langer O., Conway D. L., Berkus M. D. et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1134–1138.
30. Rowan J. A., Hague W. M., Gao W. et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2003–2015.
31. Eyal S., Easterling T. R., Carr D. et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38: 833–840.
32. Roberts J. M., Hubel C. A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009; 30 (Suppl.): 32–37.
33. Hogstedt S., Lindberg B., Peng D. R. Pregnancy-induced increase in metoprolol metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 1985; 37: 688–692.
34. Hogstedt S., Rane A. Plasma concentration-effect relationship of metoprolol during and after pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 44: 243–246.
35. Hebert M. F., Carr D. B., Anderson G. D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol during pregnancy and postpartum. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45: 25–33.
36. McDonald K., Amir L. H., Davey M. A. Maternal bodies and medicines: a commentary on risk and decision-making of pregnant and breastfeeding women and health professionals. *BMC Public Health*. 2011; 11 (Suppl. 5): S5.
37. Решетько О. В., Луцевич К. А. Рейтинговые системы фетального риска лекарственных средств и фармакоэпидемиологические исследования репродуктивной безопасности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013; 12 (2): 52–60.
38. Artama M., Gissler M., Malm H., Ritvanen A. Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996–2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011; 20: 729–738.
39. Erdeljic V., FranceticI., Makar-Ausperger K. et al. Clinical pharmacology consultation: a better answer to safety issues of drug therapy during pregnancy? *Eur J ClinPharmacol*. 2010; 66: 1037–1046.
40. Uhl K., Trontell A., Kennedy D. Risk minimization practices for pregnancy prevention: understanding risk, selecting tools. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 337–348.
41. Macklin R. Enrolling pregnant women in biomedical research. *Lancet*. 2010; 375: 631–633.
42. Haas D. M., Gallauresi B., Shields K. et al. Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the Third International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy. *Clin Transl Sci*. 2011; 4: 204–209.
43. Randy L. Jirtle. PhD: epigenetics a window on gene dysregulation, disease. Interview by Bridget M. Kuehn. *JAMA*. 2008; 299: 1249–1250.
44. Chauvenet M., Rimailho A., Hoog-Labouret N. Methodology for the evaluation of drugs in pregnant women. *Therapie*. 2003; 58: 247–258.
45. Anger G. J., Piquette-Miller M. Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83: 184–187.
46. Coverdale J. H., McCullough L. B., Chervenak F. A. The ethics of randomized placebo-controlled trials of antidepressants with pregnant women: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 1361–1368.
47. Baylis F., Kaposy C. Wanted: Inclusive guidelines for research involving pregnant women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010; 32: 473–476.
48. Chambers C. D., Polifka J. E., Friedman J. M. Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83: 181–183.
49. Little M. O., Lyerly A. D., Faden R. R. Pregnant women & medical research: a moral imperative. *Bioethica Forum*. 2009; 2: 60–65.
50. Rodger M. A., Makropoulos D., Walker M. et al. Participation of pregnant women in clinical trials: Will they participate and why? *Am J Perinatol.* 2003; 20: 69–76.
51. Решетько О. В., Луцевич К. А. Клиническая фармакология как методология для улучшения здоровья женщин в XXI в.: путь к персонализированной медицине. *Ремедиум*. 2012; 7: 57–61.
52. Rayburn W., Anderson J., Smith C. V. et al. Uterine and fetal Doppler flow changes from a single dose of long-acting intranasal decongestant. *Obstet Gynecol.* 1990; 76: 180–182.
53. Herring C., McManus A., Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *Int J Pharm Pract*. 2010; 18: 226–229.
54. Baird K. L. The new NIH and FDA medical research policies: targeting gender, promoting justice. *J Health Polit Policy Law*. 1999; 24: 531–565.

Е.А. Потрохова[1], Н.В. Соботюк[1], С.В. Бочанцев[1], С.А. Голочалова[1], Е.Э. Шлыкова[2], Н.Г. Мажукина[2]

[1] Омская государственная медицинская академия Минздрава России
[2] Городская детская клиническая больница № 2 имени В.П. Бисяриной, Омск, Российская Федерация

Недостаточность витамина D

Контактная информация:
Потрохова Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Омской государственной медицинской академии
Адрес: 644007, Омск, ул. Орджоникидзе, д. 58, **тел.:** (3812) 23-01-84, **e-mail:** potrochova@mail.ru
Статья поступила: 23.01.14 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

Распространенность недостаточности витамина D у детей различных возрастов в Российской Федерации не изучена. Многочисленные исследования зарубежных авторов свидетельствуют о высокой значимости этой проблемы во многих регионах мира, не исключая южные территории с высоким уровнем инсоляции. В обзоре обсуждаются вопросы об оптимальном уровне кальцидиола, влиянии недостаточности витамина D на иммунную систему. Авторы поддерживают гипотезу, что дефицит витамина D приводит к нарушению врожденного и адаптивного иммунитета и может рассматриваться как один из этиологических факторов частой респираторной заболеваемости у детей.
Ключевые слова: *витамин D, дефицит витамина D, гипервитаминоз D, дети, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 30–33)

До недавнего времени в отечественной литературе роль витамина D в педиатрической клинике рассматривалась лишь с позиций его влияния на обмен кальция и фосфора в организме ребенка.

Научная дискуссия, возникшая после публикации журналом «Педиатрия» статьи Е.В. Неудахина и В.А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе», была сведена главным образом к различному определению дефиниций, обсуждению разных классификаций рахита, неоднозначных рекомендаций профилактических и лечебных доз витамина D доношенным и недоношенным детям раннего возраста [1].

В 2008 г. проф. С.В. Мальцев подвел итоги этого обсуждения [2]. Автор справедливо обратил внимание читателя на то, что без определения уровня обеспеченности организма ребенка витамином D (речь идет о содержании кальцидиола в крови — *прим. авт.*) нельзя говорить о витамин-D-дефицитном рахите. Вместе с тем он утверждал, что «наиболее часто Р (рахит — *прим. авт.*) детей раннего возраста (младенческий Р) развивается при дефиците Са и фосфатов в пище, связанном с дефектами питания, нарушением всасывания Са и фосфатов в кишечнике, повышенным выведением их с мочой или нарушением утилизации в кости, обусловленным незрелостью транспортных систем в раннем возрасте. Именно дефицит Са и фосфатов является основной причиной младенческого Р. Витамин-D-дефицитный Р также возможен, но значительно реже — это возможно лишь у детей с недостаточной солнечной экспозицией (асоциальные семьи, интернированные дети и др.)» [2].

Такой вывод противоречит современным сведениям об обеспеченности организма человека витамином D в различные возрастные периоды и не согласуется с известными молекулярными механизмами гомеостаза кальция и фосфора у детей и взрослого населения. По мнению автора, «тотальная профилактика и лечение Р (в советское время — *прим авт.*), в том числе и в так называемом начальном периоде, с применением профилактических и лечебных доз, в десятки раз превышающих физиологическую потребность, привели к появлению еще одной нозологической формы —

E.A. Potrokhova[1], N.V. Sobotyuk[1], S.V. Bochantsev[1], S.A. Golochalova[1], E.E. Shlykova[2], N.G. Mazhukina[2]

[1] Omsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia
[2] Bisyarina Municipal Children's Clinical Hospital № 2, Omsk, Russian Federation

Vitamin D deficiency

Spread of vitamin D deficiency in children of various ages has not been studied in the Russian Federation. Numerous studies of foreign authors indicate high importance of this issue in many regions of the world, including southern territories with high level of insolation. The review analyzes issues of optimal calcidol level and vitamin D deficiency effect on the immune system. The authors support the hypothesis that vitamin D deficiency results in derangement of congenital and adaptive immunity and may be considered one of the etiological factors of frequent respiratory morbidity in children.
Key words: *vitamin D, vitamin D deficiency, hypervitaminosis D, children, congenital immunity, adaptive immunity.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 30–33)

гипервитаминозу D, заболеванию более серьезному, чем сам Р». Это ошибочное утверждение, на наш взгляд, лишь способствовало усилению витамин-D-обусловленной фобии среди российских педиатров, тогда как мировая литература широко обсуждала и продолжает обсуждать проблему обеспеченности витамином D, подчеркивая значительное распространение недостаточности и дефицита витамина D не только среди детей раннего возраста, но и в последующие возрастные периоды, в том числе у взрослых [3].

По данным L. A. Basile, ежедневный прием 4000–6400 МЕ матерями, кормящими грудью младенцев, не только не вызывал гипервитаминоз D у матерей, но и способствовал увеличению антирахитического действия их грудного молока [4].

Современные представления о метаболизме витамина D в организме, изучение молекулярных механизмов синтеза и деградации его биологически активных форм способствовали пониманию того, что гипервитаминоз D возможен лишь при нарушении этих механизмов или при поступлении в кровоток сверхвысоких доз витамина D [5].

Установлено, что синтез кальцитриола строго регулируется уровнем в плазме паратиреоидного гормона, а также уровнем сывороточного кальция и фосфора [6].

Избыточное образование кальцитриола индуцирует экспрессию фермента 25-дигидрооксивитамина D-24 гидроксилазы (CYP24), который катаболизирует кальцидиол и кальцитриол в биологически неактивную, водорастворимую, кальцитрионовую кислоту [7].

По данным B. Hollis, D-витаминная интоксикация развивается при уровне кальцидиола [25(OH)-D] в крови > 250 нмоль/л (100 нг/мл) [8]. Вместе с тем имеются наблюдения, что у любителей загорать уровень 25(OH)-D может превышать 250 нмоль/л без признаков интоксикации, не наблюдается клинических симптомов гипервитаминоза D при таком уровне кальцидиола и при приеме препаратов витамина D через рот [9]. В настоящее время имеются документированные доказательства, что у новорожденных, детей грудного возраста и старше применение витамина D в разовой дозе 200 000 МЕ не вызывает D-витаминной интоксикации [5]. По данным M. F. Holick [10], гипервитаминоз D развивается при уровне кальцидиола в крови более 325 нмоль/л (150 нг/мл). Приведенные литературные сведения убеждают, что проблема гипервитаминоза D отечественными специалистами явно преувеличена.

Уникальность витамина D определяется возможностью его синтеза в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей, а также поступления с пищей. Витамин D, образовавшийся в коже под действием ультрафиолетовых лучей или всосавшийся из кишечника, в микросомах печени под влиянием фермента CYP2R1 (витамин-D-25-гидроксилаза) превращается в 25-гидрооксивитамин D (кальцидиол). Далее кальцидиол в почечных канальцах под действием фермента 25-гидроксивитамин D-1α-гидроксилазы (CYP27B1) метаболизируется в активную, с гормоноподобным эффектом форму — 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол) — и обеспечивает всасывание кальция в кишечнике, а также реабсорбцию кальция в канальцах почек [7, 8]. В апикальной части эпителиальных клеток двенадцатиперстной кишки кальцитриол стимулирует трансэпителиальный транспорт ионов кальция через кальциевый канал TRPV5 (ванилоидные рецепторы, подгруппа семейства ионных каналов). В эпителиоците ион кальция связывается с кальцийсвязывающим белком (кальбиндином), синтез которого стимулируется взаимодействием кальцитриола с витамин-D-рецептором (BDP). Далее ионы кальция с кальцийсвязывающим белком диффундируют к базолатеральной мембране клетки и переходят в экстрацеллюлярное пространство с помощью плазмомембранной Ca^{2+}-АТФазы (PMCA1b) [9]. Гомологичный кальциевый канал TRPV6 имеется в почечных канальцах [11].

Установлено, что уровень кальцидиола в крови является надежным индикатором обеспеченности организма витамином [12], тем не менее единого мнения о нормальных значениях уровня кальцидиола в крови нет. Обсуждается адекватный и достаточный уровень витамина D в плазме в пределах 30–80 нмоль/л [13].

В 2011 г. эксперты Института медицины (IOM) Северной Америки после тщательного анализа обзоров литературы пришли к выводу, что уровень сывороточного кальцидиола 16 нг/мл (40 нмоль/л) является достаточным примерно для половины населения, а 20 нг/мл (50 нмоль/л) — для 97,5%. На последний уровень рекомендовано ориентироваться практикующим врачам. Уровень сывороточного кальцидиола ниже 30 нмоль/л увеличивает риск рахита у детей раннего возраста, нарушает всасывание кальция и снижает минерализацию костного скелета у детей и подростков. Эксперты пришли к выводу, что в настоящее время имеется необходимость в многоцентровых рандомизированных исследованиях для оценки оптимального уровня содержания кальцидиола в сыворотке крови, чтобы избежать его недостаточности или избытка [12].

По данным канадских исследователей, у 1/3 населения страны, не получавших дополнительно препараты витамина, в зимнее время (с ноября по март) концентрация 25(OH)D была ниже 50 нмоль/л. Прием препаратов витамина D улучшал витаминный статус населения и нивелировал сезонное снижение уровня кальцидиола в плазме [14]. При этом следует учитывать, что в странах Северной Америки молочные продукты, соки и каши быстрого приготовления обогащаются витамином D.

Английские исследователи придерживаются более консервативной точки зрения при оценке достаточного уровня витамина D и считают пороговым значением содержание кальцидиола в сыворотке на уровне 10 нг/мл (25 нмоль/л) [15].

По мнению большинства экспертов, уровень кальцидиола менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) следует расценивать, как витамин-D-дефицитное состояние [10, 16]. В пользу этого свидетельствует изучение корреляций концентрации сывороточного кальцидиола и паратгормона. Как только содержание кальцидиола в крови достигает 30–40 нг/мл (75–100 нмоль/л), уровень паратгормона возвращается к нормальным показателям [17, 18].

Дефицит витамина D характерен не только для стран, расположенных в северных широтах. По данным австралийских исследователей, недостаточность средней степени тяжести (12,5–25 нмоль/л) и тяжелая (при уровне кальцидиола менее 12,5 нмоль/л) наблюдалась более чем у 70% детей с рахитом и 90% детей с гипокальциемией. Признаки рахита имелись у 86% детей с уровнем кальцидиола < 20 нмоль/л (8 нг/мл), из них у 94% определялась гипокальциемия [19].

У большинства жителей экваториальных зон уровень кальцидиола превышает 30 нг/мл. Тем не менее даже в очень солнечных зонах недостаточность по витамину D (в силу обычаев защищать поверхность тела от солнечной радиации) — нередкое явление. Так, в Саудовской Аравии, Австралии, Индии, Объединенных Арабских Эмиратах и других странах от 30 до 50% детей и взрослых имеют уровень кальцидиола ниже 30 нг/мл [20, 21].

Уровень обеспеченности организма витамином D зависит от географического положения территории проживания, времени года, продолжительности солнечной экспозиции. Проведенные в США исследования показали, что с ноября по март в коже жителей регионов, лежащих выше 35° северной широты, витамин D практически не синтезируется, а в Эдмонтоне (52° северной широты) — с октября по март включительно. Далее к югу (34–18° северной широты) отмечается эффективный фотосинтез превитамина D3 из 7-дигидрохолестерола и в зимний период [22]. Следовательно, вся территория Европы (тем более Российской Федерации) расположена в зоне высокого риска по D-витаминной недостаточности. Немногочисленные исследования отечественных авторов подтверждают этот тезис. По данным И. Н. Захаровой с соавт., в зоне около 55° северной широты (Москва, Нижний Новгород, Казань и ряд других городов России) солнечное излучение способно обеспечить образование адекватного количества витамина D в коже лишь в течение 4 мес в году (с середины апреля до середины августа) [23].

Исследование уровня кальцидиола у 140 здоровых детей и подростков в возрасте 4–18 лет, постоянно проживающих в средней полосе России, в летний период (!) показало, что у 1/3 из них (39%) имелась недостаточность, а у 3% — показатели соответствовали тяжелому дефициту витамина D [24].

По данным А. И. Козлова с соавт., у подростков Пермского края пониженное содержание кальцидиола (менее 50 нмоль/л) определено у 47% обследованных, а в Республике Коми недостаточное содержание витамина D в осенний период выявлено у 86% мальчиков и девочек, и у 98% — ранней весной [25].

Таким образом, оценка уровня обеспеченности детей и подростков витамином D в различных климатогеографических зонах нашей страны свидетельствует о ее различиях и представляется крайне важной. Актуальность таких исследований обусловлена также установленным плейотропным, некальциемическим действием гормоноподобных метаболитов витамина D и витамин-D-рецептора. Оказалось, что экспрессия витамин-D-рецептора, кроме костной ткани, выявляется в эпителиальных клетках кожи, респираторного тракта, кишечника, в паращитовидных железах, иммунокомпетентных клетках, что привело к изучению молекулярных механизмов внепочечного синтеза активного метаболита витамина D и переоценке его биологической роли в организме человека [26].

По оценкам исследователей, BDP регулирует экспрессию более чем 500 из ≈20 488 генов в геноме человека. Такое большое число генов, регулируемых BDP, несомненно, отражает влияние представительства этого рецептора и кальцитриола на многие органы и системы. Это включает молекулярные механизмы участия BDP и кальцитриола во врожденном иммунном ответе, их влияние на функцию Т и В лимфоцитов, определяющих развитие адаптивного иммунитета [27–29].

Доказано, что активация липополисахаридами макрофагальных TLR (toll-like receptor) или их стимуляция интерфероном (IFN) γ ведет к индукции фермента 1,25-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) и синтезу в макрофаге кальцитриола. Взаимодействие макрофагальных TLR с бактериями усиливает экспрессию BDP и 1α-гидроксилазы, и тем самым индуцируется синтез натуральных дефензинов, особенно кателицидина, в результате чего усиливается внутриклеточная микробицидность. Этим объясняется один из эффектов витамина D на врожденный иммунитет. Установлено, что недостаточная обеспеченность организма витамином D коррелирует с частыми инфекционными заболеваниями, в том числе с высоким уровнем респираторных заболеваний. Высказано предположение, что эпидемии гриппа так же могут быть следствием D-витаминной недостаточности [30, 31].

Антимикробные белки (кателицидин и дефензины) не только проявляют микробицидное действие, но и могут выступать как сигнальные молекулы, активирующие иммунную систему. В отдельных исследованиях установлено, что α-дефензины и кателицидин выступают как хемоаттрактанты лейкоцитарных клеток, включая дендритные клетки, Т лимфоциты, моноциты и нейтрофилы. Эти антимикробные белки стимулируют экспрессию множества цитокинов и хемокинов. Последнее объясняет дополнительный механизм влияния витамина D на приобретенный (адаптивный) иммунитет [32]. Гормоноподобный метаболит витамина D (кальцитриол) напрямую модулирует рецепторы Т лимфоцитов. В наивных лимфоцитах низкая экспрессия фосфолипазы Cγ1 (PLC) коррелирует со слабо выраженным ответом Т-клеточного рецептора. Выявлено, что индукция фосфолипазы Cγ1 зависит от витамина D и его рецептора. Наивные Т лимфоциты не экспрессируют BDP, но инициация сигнального пути Т-клеточного рецептора через альтернативный путь, митогенактивированную протеинкиназу p38 ведет к индукции BDP и фосфолипазы Cγ1, которые требуются для последующего успешного запуска классического Т-клеточного сигнала и активации Т лимфоцитов [33].

В целом эффект кальцитриола на иммунную систему включает модулирование Т-клеточного рецептора, уменьшение Th1/Th17 CD4+ Т лимфоцитов, увеличение регуляторных Т лимфоцитов, подавление опосредованного Т лимфоцитами синтеза иммуноглобулина (Ig) G и снижение дифференцировки дендритных клеток. Субпопуляция Т лимфоцитов Th17 обеспечивает антимикробную защиту эпителиальных/слизистых барьеров. Секретируемый Th17 лимфоцитами интерлейкин (IL) 22 стимулирует синтез эпителиальными клетками антимикробных белков. К этому следует добавить, что кальцитриол поддерживает толерантность путем подавления активности адаптивного иммунного ответа, одновременно усиливая врожденный иммунный ответ [34].

Установлено, что стимуляция наивных [CD4(+) CD25(–)] Т лимфоцитов в присутствии кальцитриола ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, включая IFN γ, IL 17 и IL 21, при этом не оказывает заметного влияния на пролиферацию Т лимфоцитов. В отличие от ингибирующего эффекта на провоспалительные цитокины кальцитриол стимулирует экспрессию CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4) и FoxP3 (транскрипционный фактор эссенциальный для образования и нормальной функции Т-регуляторных лимфоцитов, Treg). Последний требует присутствия IL 2. Таким образом, кальцитриол и IL 2 оказывают синергичный эффект на активацию Т лимфоцитов, действуя как потенциальные антивоспалительные молекулы и физиологические стимуляторы адаптивных регуляторных Т лимфоцитов [35, 36].

Проведенный анализ литературы об обеспеченности детей и взрослых витамином D не вызывает сомнений в актуальности этой проблемы для педиатров нашей страны. Представляется крайне важным изучение уровня кальцидиола не только у детей раннего возраста, но и в последующие периоды. Можно предполагать, что рекомендуемая «физиологическая потребность в витамине D 400 МЕ» не обеспечивает истинную потребность не только детей дошкольного и школьного, но и детей ран-

него возраста. Многоцентровые исследования содержания кальцидиола в сыворотке детей, проживающих в различных климатогеографических зонах страны, позволят определить оптимальную физиологическую потребность в витамине D. Это особенно важно с позиции некальциемического действия активных метаболитов витамина D, их влияния на иммунную систему.

Учитывая роль витамина D в регуляции функции врожденного и адаптивного иммунитета, можно предположить снижение частоты респираторной заболеваемости у детей раннего возраста при увеличении его дотации, например путем обогащения молочных продуктов витамином D, как это принято в странах Северной Америки и ряде европейских государств. Целесообразно пересмотреть, в зависимости от региона проживания, рекомендации по назначению профилактических доз витамина D детям различных возрастных групп. Маловероятно, что дети раннего возраста, проживающие в южных районах страны или в регионе Сибири, нуждаются в дотации одной и той же дозы витамина D (400 МЕ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неудахин Е.В., Агейкин В.А. Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе. *Педиатрия*. 2003; 3: 95–98.
2. Мальцев С.В. К дискуссии о рахите. *Педиатрия*. 2008; 87 (2): 120–123.
3. Thomas K.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I., Shaw A.C., Deraska D.J., Kitch B.T., Vamvakas E.C., Dick I.M., Prince R.L., Finkelstein J.S. Hypovitaminosis D in medical in patients. *N Engl J Med.* 1998; 338 (12): 777–83.
4. Basile L.A., Taylor S.N., Wagner C.L., Horst R.L., Hollis B.W. The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med*. 2006; 1 (1): 27–35.
5. Jacobus C.H., Holick M.F., Shao Q., Chen T.C., Holm I.A., Kolodny J.M., Fuleihan G.El-H., Seely E.W. Hypervitaminosis D Associated with Drinking Milk. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1173–1177.
6. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2062–2072.
7. DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1689–1696.
8. Hollis B. Overview of the proceedings from Experimental Biology 2004 symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr.* 2005; 135 (2): 301–303.
9. Zhuang L., Peng J.B., Tou L., Takanaga H., Adam R.M., Hediger M.A., Freeman M.R. Calcium-selective ion channel, CaT1, is apically localized in gastrointestinal tract epithelia and is aberrantly expressed in human malignancies. *Lab Invest.* 2002; 82: 1755–1764.
10. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87 (4): 1080–1086.
11. Hoenderop J.G., Bindels R.J. Epithelial Ca2+ and Mg2+ channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 15–26.
12. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K., Durazo-Arvizu R.A., Gallagher J.C., Gallo R.L., Glenville J., Kovacs C.S., Mayne S.T., Rosen C.J., Shapses S.A. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (1): 53–58.
13. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89–90: 611–614.
14. Whiting S.J., Langlois K.A., Vatanparast H., Greene-Finestone L.S. The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: an examination in children and adults with and without supplement use. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94 (1): 128–135.
15. Cashman K.D., Hill T.R., Cotter A.A., Boreham C.A., Dubitzky W., Murray L., Strain J.J., Flynn A., Robson P.J., Wallace J.M., Kiely M. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87 (4): 1039–44.
16. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C., Dietrich T., Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 18–28.
17. Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I., Shaw A.C., Deraska D.J., Kitch B.T., Vamvakas E.C., Dick I.M., Prince R.L., Finkelstein J.S. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998; 338: 777–783.
18. Chapuy M.C., Preziosi P., Maamer M., Arnaud S., Galan P., Hercberg S., Meunier P.J. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997; 7: 439–443.
19. Robinson P.D., Hogler W., Craig M.E. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 564–568.
20. Marwaha R.K., Tandon N., Reddy D.R., Aggarwal R., Singh R., Sawhney R.C., Saluja B., Ganie M.A., Singh S. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 477–482.
21. McGrath J.J., Kimlin M.G., Saha S., Eyles D.W., Parisi A.V. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Aust.* 2001; 174: 150–151.
22. Webb A.R., Kline L., Holick M.F. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67: 373–37.
23. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А. Современный взгляд на патогенез и профилактику рахита у детей. *Практика педиатра*. 2012; 3: 34–40.
24. Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*. 2010; 2: 4–9.
25. Козлов А.И., Атеева Ю.А., Вершубская Г.Г., Рыжаенков В.Г. Содержание витамина Д у детей школьного возраста Приуралья и Северо-Запада РФ. *Педиатрия*. 2012; 1: 144–148.
26. Bouillon R., Garmyn M., Verstuyf A., Segaert S., Casteels K., Mathieu C. Paracrine role for calcitriol in the immune system and skin creates new therapeutic possibilities for vitamin D analogs. *Eur J Endocrinol*. 1995; 133 (1): 7–16.
27. Bhalla A.K., Amento E.P., Clemens T.L., Holick M.F., Krane S.M. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57 (6): 1308–1310.
28. Carlberg C. Current understanding of the function of the nuclear vitamin D receptor in response to its natural and synthetic ligands. *Recent Results Cancer Res*. 2003; 164: 29–42.
29. Staples J.A., Ponsonby A.L., Lim L.L., McMichael A.J. Ecologic analysis of some immune-related disorders, including type 1 diabetes, in Australia: latitude, regional ultraviolet radiation, and disease prevalence. *Environ Health Perspect*. 2003; 111 (4): 518–23.
30. Laaksi I., Ruohola J.P., Tuohimaa P., Auvinen A., Haataja R., Pihlajamaki H., Ylikomi T. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/l with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86 (3): 714–717.
31. Karatekin G., Kaya A., Salihoglu O., Balci H., Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63 (4): 473–477.
32. Oppenheim J.J., Tewary P., De La Rosa G., Yang D. Alarmins initiate host defense. *Adv Exp Med Biol*. 2007; 601: 185–194.
33. Von Essen M.R., Kongsbak M., Schjerling P., Olgaard K., Odum N., Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol.* 2010; 11: 344–349.
34. Kamen D.L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med.* 2010; 88: 441–450.
35. Kang S.W., Sang H.K., Naeun L., Won-Woo L., Kyung-A.H., Min S.S., Seung-Hyun L., Wan-Uk K., Insoo K. 1,25(OH)2 vitamin D3 promotes FOXP3 expression via binding to vitamin D response elements in its conserved non-coding sequence region. *J Immunol.* 2012; 188 (11): 5276–5282.
36. Jeffery L.E., Burke F., Mura M., Zheng Y., Qureshi O.S., Hewison M., Walker L.S., Lammas D.A., Raza K., Sansom D.M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol.* 2009; 3: 5458–5467.

И.В. Давыдова[1, 2], Л.С. Намазова-Баранова[1, 2, 3], Г.В. Яцык[1], Н.А. Маянский[1, 2], Е.П. Зимина[1], А.С. Островская[1]

[1] Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии

Контактная информация:
Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая Отделом новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** (499) 134-01-67, **e-mail:** davydova@nczd.ru
Статья поступила: 24.01.2014 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

Профилактика формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) и возможность предотвращения тяжелого течения заболевания относятся к приоритетным направлениям неонатальной пульмонологии. Применение современных медицинских технологий позволяет защитить респираторную систему недоношенного ребенка, начиная с антенатального периода развития. Существует возможность предотвращения формирования БЛД при использовании новейших протоколов неонатальной реанимации. Мировой опыт и собственные клинические данные показывают, что сезонная иммунопрофилактика тяжелого течения респираторной синцитиальной вирусной инфекции паливизумабом у детей, сформировавших БЛД, позволяет уменьшить частоту госпитализации, реанимационных мероприятий и летальных исходов. В статье представлены современные профилактические стратегии, применяемые у данной категории больных.
Ключевые слова: *респираторный дистресс синдром, искусственная вентиляция легких, заместительная терапия сурфактантом, бронхолегочная дисплазия, респираторный синцитиальный вирус, паливизумаб.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 34–40)

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) относится к числу мультифакториальных заболеваний, в формировании которых определенную роль играют ятрогенные воздействия. Наряду с такими факторами риска формирования БЛД, как состояние здоровья матери, патология беременности и генетически детерминированные особенности синтеза сурфактанта плода, существенный вклад в патогенез заболевания вносят токсическое действие кислорода, баро- и волюмотравма легких в процессе реанимации, недостаточная энергетическая ценность питания и другие проблемы выхаживания недоношенных детей. Профилактика невынашивания беременности, разработка методик антенатальной защиты плода и совершенствование реанимационных подходов к недоношенному ребенку способны не только уменьшить тяжесть течения заболевания, но и предотвратить фор-

I.V. Davydova[1, 2], L.S. Namazova-Baranova[1, 2, 3], G.V. Yatsyk[1], N.A. Mayanskiy[1, 2], E.P. Zimina[1], A.S. Ostrovskaya[1]

[1] Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation
[3] Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow

Preventive Strategies in the Stages of Formation and Course of Bronchopulmonary Dysplasia

Prevention of formation of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and possibility of preventing severe course of the disease are the first-priority areas of neonatal pulmonology. Use of modern medical technologies allows protecting a premature infant's respiratory system from as early as antenatal period of development. Use of the newest neonatal resuscitation protocols may prevent formation of BPD. International experience and clinical data gathered by the authors demonstrate that seasonal palivizumab immune prevention of severe course of a respiratory syncytial viral infection in children with BPD results in rarer cases of hospitalization, resuscitation measures and fatal outcomes. The article presents modern preventive strategies used in this category of patients.
Key words: *respiratory distress syndrome, artificial pulmonary ventilation, surfactant replacement therapy, bronchopulmonary dysplasia, respiratory syncytial virus, palivizumab.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 34–40)

мирование бронхолегочной дисплазии в неонатальном периоде. На современном этапе в арсенале акушеров, реаниматологов, неонатологов, педиатров и пульмонологов имеется целый ряд методов, созданных на основе высоких медицинских технологий и призванных минимизировать агрессивное воздействие внутриутробных патогенов и реанимационных факторов у детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС), а также способных предотвратить тяжелые обострения заболевания на фоне вирусной инфекции у детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию [1, 2].

Исторически сложившаяся профилактическая направленность отечественной педиатрии как нельзя более ярко проявляется на примере ведения пациентов, находящихся в группе риска по формированию БЛД или сформировавших данное заболевание. Исходы бронхолегочной дисплазии, определяемые к трем годам жизни, во многом зависят от применения новых высокотехнологичных методов при курации пациентов с данным заболеванием, начиная с антенатального периода. Возможность клинического выздоровления в исходе БЛД определяет необходимость использования всех возможных профилактических воздействий для уменьшения степени тяжести заболевания с целью повышения качества жизни ребенка [3, 4].

Профилактика формирования БЛД у глубоконедоношенных детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении на фоне интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или внутриутробной пневмонии должна проводиться с учетом всех патогенетических механизмов повреждения бронхолегочной системы ребенка в перинатальном периоде на фоне незавершенности процессов альвеоло- и ангиогенеза.

Прежде всего, речь идет о стремлении увеличить степень зрелости легочной ткани новорожденных как путем профилактики невынашивания беременности, так и с помощью антенатального применения стероидов с целью предотвращения респираторного дистресс-синдрома у ребенка. Известно, что глюкокортикоиды стимулируют дифференциацию клеток и синтез сурфактанта, увеличивают количество альвеолоцитов II типа с одновременным повышением их функции [5]. В настоящее время в развитых странах глюкокортикоиды антенатально получают 92–97% женщин с угрозой преждевременных родов, при этом частота РДС и неонатальная смертность существенно снижаются, особенно в группе новорожденных со сроком гестации 24–34 нед. Большое проспективное исследование, поведенное в Испании, показало снижение неонатальной заболеваемости и частоты формирования БЛД после законченного курса антенатальной профилактики глюкокортикоидами [6].

Несомненно, определяющим в профилактике формирования БЛД является ранний неонатальный период жизни ребенка с РДС на этапе реанимации и интенсивной терапии. Первым важным шагом при ведении глубоконедоношенных детей, особенно детей с ОНМТ и ЭНМТ, является адекватное оказание первичной и реанимационной помощи в родильном зале. При этом ключевыми моментами являются профилактика гипотермии и построение респираторной терапии в рамках концепции «защиты легких».

Профилактика гипотермии уменьшает риск развития и снижает степень тяжести РДС, а следовательно, предотвращает возможность формирования бронхолегочной дисплазии или тяжелых вариантов ее течения. Алгоритм этой профилактики складывается:

- из обеспечения температурного комфорта при рождении (температура воздуха в родильном зале 26–28°С);
- обеспечения тепловой защиты в первые 30 с жизни (помещение пациента в пластиковый пакет без обсушивания кожи после рождения, тепловая защита поверхности головы, минимальные нарушения целостности пакета при манипуляциях);
- транспортировки новорожденного в отделение реанимации в пакете в условиях транспортного инкубатора с непрерывным мониторингом температуры тела и показателей пульсоксиметрии.

Респираторная терапия в рамках концепции «защиты легких» включает:

- раннее использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ) постоянным положительным давлением (continuous positive airway pressure, CPAP)/положительным давлением в конце выдоха (positive end-expiratory pressure, PEEP). Создание и поддержание непрерывного положительного давления в дыхательных путях является необходимым элементом ранней стабилизации глубоконедоношенного ребенка как при нахождении на спонтанном дыхании, так и на ИВЛ. Постоянное положительное давление способствует созданию и поддержанию функциональной остаточной емкости легких, препятствует ателектазированию, снижает работу дыхания;
- при наличии показаний для проведения ИВЛ целесообразно до начала традиционной вентиляции осуществить маневр «продленного раздувания легких» с помощью ручного или автоматического аппарата ИВЛ с задержкой давления на вдохе для наиболее эффективного расправления альвеол и формирования функциональной остаточной емкости легких;
- раннее (в течение первых 15 мин жизни) профилактическое введение препаратов экзогенного сурфактанта. Согласно методическому письму Минздравсоцразвития России от 21.04.2010 г., «терапия сурфактантом в родильном зале показана с профилактической целью (до реализации клинических признаков РДС) новорожденным, родившимся до 27-й нед гестации, новорожденным 27–29 нед, матери которых не получили курс антенатальной стероидной профилактики РДС, а также с ранней терапевтической целью всем новорожденным менее 32 нед гестации, потребовавшим интубации трахеи в родильном зале в связи с развитием дыхательных нарушений» [7];
- интратрахеальное болюсное введение сурфактанта по методике INSURE (интубация трахеи, введение сурфактанта, экстубация и перевод на CPAP) имеет целью минимизировать возникающие в связи с ИВЛ опасности повреждения легких: сокращает частоту ИВЛ, БЛД и синдрома утечки воздуха;
- спонтанно дышащим очень незрелым детям (22–26 нед) сразу после рождения налаживается CPAP (назофарингеальная трубка, биназальные канюли, назальная маска) и болюсно вводят сурфактант без интубации (surfactant without intubation, SWI) с помощью тонкого эндотрахеального катетера. Проведенные многоцентровые исследования показали, что новый метод введения сурфактанта был предложен с целью уменьшения риска повреждения легких, так как даже кратковремен-

ная ИВЛ при введении сурфактанта методом INSURE может вызвать осложнения. Предложенный метод — это комбинация двух эффективных методов терапии РДС: сурфактант и назальный CPAP. Полученные результаты показали снижение частоты формирования БЛД и смертности, уменьшение частоты использования глюкокортикоидов [8, 9]. Анализ клинических исследований препаратов сурфактанта показал, что эти препараты животного происхождения эффективны для профилактики и лечения РДС. Наличие разницы в клинических исходах при применении тех или иных препаратов сурфактанта не доказано [10].

После стабилизации состояния ребенка с РДС в отделении реанимации и интенсивной терапии применяют комплекс мероприятий, направленный на профилактику формирования бронхолегочной дисплазии. Основными стратегиями на этом этапе являются следующие.

Контроль оксигенации. При проведении ИВЛ следует избегать колебаний уровня сатурации, гипероксических и гипоксических пиков. Целевой уровень сатурации составляет 91–95%. По достижении 36 нед постконцептуального возраста (ПКВ) в случае сформировавшейся БЛД уровень сатурации следует поддерживать на уровне 94–95% (для предупреждения формирования *cor pulmonale* — легочного сердца).

Предотвращение перегрузки жидкостью. Потеря массы тела в первые 5 дней жизни должна составлять 10–15%.

Раннее медикаментозное или хирургическое закрытие гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП). Как известно, частота ОАП составляет 10–20% у детей с ОНМТ и 25–70% у детей с ЭНМТ. Протокол диагностики ОАП включает в себя эхографический скрининг всех пациентов гестационного возраста менее 30 нед в первые 48 ч жизни. По показаниям эхография проводится при появлении систолического шума, наличии смешанного ацидоза и проявлении инфекции. Основными критериями гемодинамической значимости являются:

- диаметр артериального протока > 1,5 мм (при массе тела < 1500 г);
- шунтирование крови слева направо;
- ретроградный кровоток в постдуктальной аорте ⩾ 50% антеградного кровотока.

Гемодинамически значимый ОАП представляет угрозу развития внутрижелудочкового кровоизлияния, усугубляет тяжесть РДС, способствует легочному кровотечению, является риском для развития некротизирующего энтероколита, недостаточности кровообращения, ретинопатии, перивентрикулярной лейкомаляции и БЛД. Внедрение в последние годы консервативной терапии ибупрофеном курсом из трех внутривенных инъекций с интервалом между введениями 24 ч в дозе 10; 5 и 5 мг/кг способствовало значительному сокращению оперативных вмешательств с целью клипирования ОАП, а также повлияло на снижение частоты формирования БЛД или тяжелых вариантов ее течения [11].

Назначение системных кортикостероидов проводится решением консилиума. Показано новорожденным с ОНМТ и ЭНМТ в возрасте более 7 сут жизни, находящимся на ИВЛ более 7 сут (курсовая доза дексаметазона 0,89 мг/кг внутривенно) [12]. В случае обнаружения гемодинамически значимого ОАП в первую очередь проводятся мероприятия по закрытию протока. Противопоказанием к назначению дексаметазона является течение инфекционного процесса. Оценка эффективности терапии проводится на 3-и сут терапии. В случае отсутствия положительной динамики в параметрах ИВЛ терапию дексаметазоном следует прекратить. Возможность повторного курса обсуждается в случае, если у ребенка отмечается рецидив или отсутствие эффекта от первого курса. Не следует назначать стероидную терапию детям, не находящимся на ИВЛ. Возможно назначение ингаляционных стероидов (будесонид) в дозе 0,125–0,5 мг/сут в 2 введения, длительность лечения определяется индивидуально.

Назначение кофеина показано всем детям с ЭНМТ и ОНМТ, находящимся на респираторной терапии с рождения. Кофеина бензоат назначают внутривенно в первые сутки жизни в дозе 20 мг/кг (доза насыщения), через 24 ч — по 5 мг/кг в день (доза поддержки) с коррекцией дозы на фоне тахикардии. Полностью отменяют кофеин при достижении пациентом ПКВ 34 нед и отсутствии апноэ (при полном энтеральном питании кофеин вводится *per os*) [13].

Применение диуретической терапии при формирующейся БЛД (с 3-й нед жизни) определяется решением консилиума. Показаниями к назначению диуретиков являются клинические и/или рентгенологические признаки интерстициального отека легких на фоне респираторной терапии (ИВЛ/CPAP), в том числе возникновение влажных хрипов в легких и нарастание признаков дыхательной недостаточности. При применении диуретиков необходим мониторинг электролитного состава крови. В терапии используют фуросемид внутривенно в дозе 0,5–1 мг/кг 1–2 раза в день (применяется в острую фазу отека легких; длительный курс не рекомендуется [14]); спиронолактон в дозе 1–4 мг/кг в сут внутрь в один-два приема коротким или длительным курсом (до 4 нед), предпочтительно во второй половине дня [15]. Возможно сочетанное применение фуросемида и спиронолактона (в малых дозах).

Применение бронходилататоров для купирования острых эпизодов бронхообструкции. В качестве небулайзерной бронхолитической терапии *по решению консилиума* применяется Беродуал, раствор для ингаляций (β_2-агонист + М-холинолитик) по 1 капле в 1,5–2,0 мл 0,9% NaCl (25 мкг фенотерола гидробромида, 12,5 мкг ипратропия бромида на 1 кг массы тела) каждые 6–8 ч через небулайзер *короткими курсами*.

Нутритивная поддержка. Оптимальная энергетическая ценность питания для профилактики и терапии БЛД должна составлять 130–140 ккал/кг (на 20% выше базового) к концу 2-й нед жизни. В случае вскармливания новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении материнским молоком для обеспечения более высокой калорийности в молоко можно добавлять фортификатор (типа «Фрисо», 12 ккал/1 пакетик на 50 мл молока.)

Применение витамина А. Витамин А (ретинол) — основа для роста и дифференцировки эпителиальных клеток. Считается, что назначение высоких доз ретинола (не менее 1500–2800 МЕ/кг массы тела ребенка в сут) приводит к уменьшению частоты формирования БЛД у детей с респираторным дистресс-синдромом [16]. Ограничением применения является отсутствие парентеральной формы витамина А.

Помимо раннего профилактического введения экзогенного сурфактанта существенная роль в предотвращении формирования БЛД у недоношенных с респираторным дистресс-синдромом отводится **заместительной терапии сурфактантом**, которая может применяться

на разных этапах ведения этих пациентов. Выше уже упоминалось раннее терапевтическое введение препаратов сурфактанта всем новорожденным менее 32 нед гестации, потребовавшим интубации трахеи в родильном зале в связи с развитием дыхательных нарушений [7]. Однако, дефицит эндогенного сурфактанта у глубоконедоношенных детей играет существенную роль в патогенезе респираторных нарушений и на более поздних этапах развития. Так, в зарубежных исследованиях показано, что у большинства недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, находящихся на ИВЛ более 7 сут, отмечаются признаки нарушения функции сурфактанта, обусловленные разрушением и/или недостатком сурфактантассоциированных белков (SP-B и SP-C), что сопровождается дыхательной недостаточностью [17, 18]. Вторичный дефицит сурфактанта играет существенную роль в развитии БЛД за счет ухудшения механики дыхания и усиления влияния баротравмы, токсического действия кислорода и воспалительных изменений, приводящих к нарастанию респираторных нарушений у недоношенных детей с РДС. На основании проведенных нерандомизированных исследований по «позднему» применению препаратов сурфактанта у новорожденных в Российской Федерации был предложен способ профилактики БЛД у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, суть которого состоит в ежедневном введении эмульсии сурфактанта путем подключения небулайзера Aeroneb Pro, начиная с 8-го дня респираторной поддержки, пятикратно [17, 19, 20].

В настоящее время в связи с широким использованием в мировой практике антенатальной профилактики РДС, а также профилактического и терапевтического применения препаратов экзогенного сурфактанта описанная W. H. Northway еще в 1967 г. классическая форма БЛД [19], в основе которой лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением и объемом, приводящее к воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе, стала встречаться значительно реже. Новая форма БЛД, характерная для детей гестационного возраста менее 27–28 нед, может возникнуть, несмотря на терапию сурфактантом и ИВЛ в щадящих режимах, а также без предварительного РДС. При этом, как правило, зависимость от кислорода сохраняется длительно, а бронхообструктивный синдром и легочная гипертензия возникают редко.

В процессе дальнейшего наблюдения за детьми, сформировавшими БЛД, особенно тяжелые варианты ее течения, на первый план выходит профилактика обострений бронхолегочного процесса на фоне интеркуррентных заболеваний. Статистические данные свидетельствуют, что ведущая роль в развитии обострения бронхолегочной дисплазии принадлежит вирусным инфекциям и вирусно-бактериальным ассоциациям [22]. Именно поэтому профилактика обострений БЛД после выписки из неонатологического стационара фактически означает контроль над острыми респираторными инфекциями у детей из групп риска.

В течение двух эпидемических сезонов респираторной заболеваемости (с ноября по март 2011/2012 и 2012/2013 гг.) нами обследовано 80 детей (35 девочек и 45 мальчиков) с бронхолегочной дисплазией в возрасте от 1 мес до 2 лет (средний возраст 11 мес) вне обострения. В данной группе детей ежемесячно проводилось вирусологическое исследование назофарингеальных мазков вне обострения бронхолегочного процесса (всего 242 образца). Наличие в образцах генетического материала респираторного синцитиального, метапневмо-, бока-, адено-, корона-, риновирусов и вируса парагриппа определяли с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени наборами реагентов «Амплисенс ОРВИ-скрин-FL» (ИнтерЛабСервис, Россия) на приборе Bio-Rad CFX96 (США). Положительный результат ПЦР зарегистрирован в 88 (36,4%) образцах. Из них респираторный синцитиальный вирус встречался в 4 (4,5%), метапневмовирус — в 1 (1,1%), вирусы парагриппа — в 5 (5,7%), коронавирусы — в 7 (8,0%), риновирусы — в 41 (46,6%), аденовирусы — в 8 (9,1%), бокавирус — в 22 (25%) образцах [23].

Полученные данные свидетельствуют о том, что латентное носительство вирусов респираторного спектра присутствует более чем у 1/3 детей с бронхолегочной дисплазией вне обострения заболевания. При этом в назофарингеальных мазках, полученных у этих пациентов, преобладают рино- и бокавирусы. Респираторный синтициальный вирус (РСВ) выделен лишь у 5% детей с БЛД вне обострения. В то же время хорошо известно, что именно РСВ-инфекция вызывает наиболее тяжелые обострения бронхолегочного процесса у детей с БЛД, протекая в виде тяжелых бронхиолитов, сопровождающихся дыхательной недостаточностью. Было показано, что РСВ может обусловливать до 70% всех случаев инфекций нижних дыхательных путей у детей раннего возраста [22]. У детей до 1 года РСВ является ведущей причиной госпитализации по поводу острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) во время эпидемического сезона. Статистика Всемирной организации здравоохранения свидетельствует о том, что РСВ-инфекция является причиной не менее 4 млн смертей в год в мире у детей раннего возраста [24]. Особенно тяжело РСВ-обусловленные респираторные заболевания протекают у недоношенных детей, рожденных до 35-й нед гестации, на фоне несовершенного иммунного ответа и морфофункциональной незрелости респираторной системы [25]. Помимо этого, к группе риска тяжелого течения РСВ-инфекции относятся дети с бронхолегочной дисплазией и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС) первых двух лет жизни. Известно, что риск госпитализации по поводу тяжелого течения РСВ-инфекции в первые 6 мес жизни возрастает у недоношенных детей в 2 раза, у детей с ВПС в 3 раза, а у детей с БЛД в 13 раз по сравнению с доношенными детьми, не имеющими хронической кардиореспираторной патологии [26, 27]. Причем контингент детей, сформировавших БЛД, может быть отнесен к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции сразу по нескольким причинам:

- глубокая недоношенность у большинства пациентов;
- незрелость иммунной системы ребенка, недостаточная защита материнскими антителами в связи с преждевременным рождением;
- повреждающее воздействие на незрелую бронхолегочную систему агрессивных факторов реанимации;
- формирование хронического бронхолегочного процесса с поражением дистальных отделов респираторного тракта [28].

Именно у детей с БЛД высокая частота госпитализаций по поводу обострений заболевания, протекающих в виде РСВ-обусловленных бронхиолитов, зачастую сочетается с необходимостью реанимационных мероприятий и нередко приводит к летальным исходам. По данным канадских авторов, наблюдавших 260 больных БЛД, большинство детей (80%) возвращаются

к дополнительной оксигенации на фоне тяжелого течения РСВ-инфекции; 1/3 (33%) — нуждается в реанимационных мероприятиях; 3,5% — умирает [29]. На основании клинико-функционального мониторинга было показано, что наибольшая тяжесть состояния у детей с обострением бронхолегочной дисплазии отмечается в первом полугодии жизни, однако высокая вероятность госпитализации сохраняется до двух лет жизни [30]. По данным ряда зарубежных авторов, практически каждый ребенок до двух лет жизни оказывается инфицированным РСВ [31].

Возможно, незначительная частота латентного носительства РСВ среди детей с бронхолегочной дисплазией является дополнительным фактором, определяющим более тяжелое течение РСВ-бронхиолита у этих пациентов. Часть возбудителей респираторного спектра при длительной бессимптомной колонизации на слизистой оболочке верхних дыхательных путей обеспечивает длительную активную иммунизацию организма ребенка, предотвращая развитие патологического процесса или уменьшая его тяжесть при контакте с данными инфекционными агентами. В случае с РСВ подобной иммунизации, по всей вероятности, не происходит. Более того, даже после перенесенной РСВ-инфекции не происходит формирования стойкого иммунного ответа, что приводит к частому реинфицированию [32]. Известно, что РСВ обладает высокой контагиозностью и нередко оказывается причиной вспышек острых респираторных заболеваний и инфекций нижних дыхательных путей в отделениях реанимации, патологии новорожденных, а также в детских коллективах и домах престарелых. При внутрибольничных вспышках РСВ-инфекции частота летальных исходов у детей достигает 12% [33].

Эпидемическая ситуация, сложившаяся в отношении РСВ, требовала разработки действенных профилактических мер. Созданные ранее вакцины против РСВ-инфекции оказались недостаточно эффективными [34]. Выход был найден в проведении пассивной иммунизации паливизумабом, представляющим принципиально новый класс препаратов — гуманизированные моноклональные антитела иммуноглобулина G, в данном случае специфичные к белку слияния (белок F) РСВ с выраженным нейтрализующим и ингибирующим действием на штаммы РСВ подтипов А и В. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) последовательностей и принадлежит к фармакологическому классу иммуноглобулинов. На сегодняшний день это единственный препарат для специфической иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей.

Мировой опыт применения паливизумаба для профилактики тяжелого течения РСВ-инфекции у детей групп риска насчитывает уже 15 лет. За это время препарат получили около полумиллиона детей в 50 странах мира. Паливизумаб хорошо зарекомендовал себя в качестве эффективного профилактического средства у детей раннего возраста, подверженных тяжелому течению РСВ-обусловленных бронхиолитов. Во многих развитых странах он был включен в Национальные рекомендации по профилактике ОРВИ у детей из групп высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации 16.02.2010 под торговым наименованием «Синагис» и представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения во флаконах по 50 и 100 мг. Регистрационный номер ЛСР-001053/10. Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела ребенка, инъекции проводятся ежемесячно в течение всего эпидемического сезона [35].

Результаты собственных клинико-функциональных данных по текущему (2013/2014) и четырем предшествующим эпидсезонам соответствуют мировому опыту применения паливизумаба и доказывают безопасность и эффективность его использования у детей группы риска тяжелого течения РВС-инфекции [28]. В течение 5 сезонов в Научном центре здоровья детей было иммунизировано и продолжают получать пассивную иммунизацию против РСВ-инфекции 222 ребенка в возрасте от 15 дней до 2 лет жизни, среди которых преобладают дети с бронхолегочной дисплазией (174), большинство из них являются недоношенными детьми, 8 из которых имеют гемодинамически значимый врожденный порок сердца. Случаев РСВ-обусловленных острых респираторных инфекций у детей этой группы не зарегистрировано.

Безопасность применения паливизумаба у детей группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции была подтверждена результатами мультицентровых исследований за рубежом, включавших большое количество пациентов. Среди наших больных также не было отмечено побочных реакций, аллергических симптомов или серьезных нежелательных явлений, связанных с введением препарата.

Анализ мирового опыта применения паливизумаба, результатов мультицентровых исследований, проведенных в Российской Федерации в 2008–2010 гг., и собственные клинические данные позволяют прийти к заключению о необходимости применения препарата в группах высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Пациенты с бронхолегочной дисплазией, с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, а также недоношенные дети, рожденные до 35-й нед гестации включительно, должны быть защищены от данной инфекции в возрастных периодах, наиболее опасных в плане возникновения тяжелых заболеваний нижних дыхательных путей, развития серьезных осложнений и риска летального исхода. Для недоношенных детей таким периодом является первое полугодие жизни, для детей с БЛД и ВПС — первые 2 года жизни. Особенно актуальна иммунопрофилактика РСВ-инфекции у детей с БЛД, поскольку заболевание имеет регрессивное течение, и при отсутствии обострений бронхолегочного процесса повышается вероятность исхода в клиническое выздоровление. Таким образом, применение паливизумаба может быть рекомендовано для всех детей группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции, в том числе детей с БЛД, во всех регионах Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почти полвека отделяют нас от времени введения в педиатрическую практику термина «бронхолегочная дисплазия» и первого описания заболевания в 1967 г. Многолетние клинические наблюдения и научные исследования во всем мире привели к большим достижениям в изучении особенностей формирования и течения данного заболевания. Совершенствование неонатальной реанимации и методов выхаживания детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении обусловило появление новой формы БЛД, характеризующейся более легким течением. Профилактические стратегии, подкрепленные современными медицинскими технологиями, обеспечили возможность предотвращения формирования БЛД или тяжелых

СИНАГИС®
ПАЛИВИЗУМАБ

Позвольте ребенку расти здоровым, чтобы осуществить мечты

Синагис® – защита от РСВ инфекции детей из групп высокого риска

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Синагис®

Синагис® (паливизумаб). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. В 1 флаконе содержится паливизумаб (активное вещество) 50 мг или 100 мг. Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела $IgG_{1к}$, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторного синцитиального вируса (РСВ). **Показания к применению.** Профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцитиальным вирусом, у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2-х лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2-х лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к паливизумабу, или к одному из вспомогательных веществ, или к другим человеческим моноклональным антителам. **Способ применения и дозы.** Препарат Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцитиальным вирусом. Для разведения использовать только стерильную воду для инъекций. Раствор паливизумаба не содержит консервантов, поэтому он должен быть введен не позднее 3 ч после приготовления. Оставшийся во флаконе раствор уничтожается. **Побочное действие.** При проведении исследований по применению препарата в профилактических целях побочные реакции у детей в контрольной группе и в группе детей, получавших препарат, были сходными. Побочные реакции были преходящими, степень их тяжести варьировала от легкой до умеренной. Недоношенные дети и дети с бронхолегочной дисплазией. Часто (≥1/100, но <1/10) отмечались: нервозность, диарея, повышение температуры тела, реакции в месте введения. Нечасто (≥1/1000, но <1/100) отмечались: вирусные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей, лейкопения, сыпь, ринит, кашель, свистящее дыхание, рвота, боль, повышение активности сывороточной аспартатаминотрансферазы и сывороточной аланинаминотрансферазы, отклонение от норм результатов функциональных тестов печени. Дети с врожденными заболеваниями сердца. Часто (≥1/100, но <1/10) отмечались: повышение температуры тела, реакции в месте введения. Нечасто (≥1/1000, но <1/100) отмечались: гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, сонливость, гиперкинезия, нервозность, сыпь, экзема, кровотечение, ринит, рвота, диарея, запор, астения. Постмаркетинговые наблюдения: апноэ, тромбоцитопения, анафилаксия, крапивница. **Особые указания.** Введение препарата Синагис® может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, в связи с этим пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин. Как и в случае любой внутримышечной инъекции, препарат Синагис® следует назначать с осторожностью пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови. **Условия транспортирования и хранения.** При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛСР-001053/10. **Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Эбботт Лэбораториз Лимитед, Великобритания.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация только для медицинских и фармацевтических работников.

RUSYN140005

abbvie

За дополнительной информацией Вы можете обращаться в
ООО «Эббви», 141400, Московская обл., г. Химки,
ул. Ленинградская, влад. 39, стр. 5, «Химки Бизнес-Парк»
Тел.: +7 495 258 42 77, факс: +7 495 258 42 87

вариантов ее течения, предупреждения обострений заболевания, клинического выздоровления отдельных пациентов к 3 годам жизни, уменьшение случаев хронизации бронхолегочного процесса в исходе БЛД и инвалидизации детей. Основным итогом стало улучшение качества жизни пациентов с бронхолегочной дисплазией.

Проведение пассивной иммунизации с целью предотвращения обострений бронхолегочной дисплазии на фоне тяжелого течения РСВ-инфекции, а также вакцинация против возбудителей респираторного спектра (пневмококк, гемофильная палочка) способствуют благоприятному течению заболевания, что, в свою очередь, приводит к формированию благоприятных вариантов исхода БЛД и ускорению темпов психомоторного развития ребенка [1, 36].

Таким образом, реализация современных профилактических стратегий, направленных на предотвращение формирования бронхолегочной дисплазии или тяжелых вариантов ее течения, может обеспечить стабилизацию состояния недоношенного ребенка, восстановление функциональных возможностей, улучшение качества его жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Давыдова И. В. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. *Москва: ПедиатрЪ*. 2013. С. 8–9.
2. Намазова-Баранова Л. С., Давыдова И. В., Турти Т. В. Принципы пассивной иммунизации паливизумабом детей из группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции. *Фарматека*. 2013; 1: 51–55.
3. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю. Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения). *Москва: Союз педиатров России*. 2009. С. 342–347.
4. Давыдова И. В., Мигали А. В., Акоев Ю. С. и др. Возможность благоприятного исхода бронхолегочной дисплазии у ребенка с тяжелым течением заболевания. *Справочник педиатра.* 2011; 4: 33–39.
5. Liggins G. C., Howie R. N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972; 50: 515–525.
6. Figueras-Aloy J., Serrano M. M., Rodriguez J. P. et al. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23-to 28-week gestational age preterm infants. *Am J Perinatol.* 2005; 22 (8): 441–448.
7. Антонов А. Г., Борисевич О. А., Буркова А. С., Ионов О. В., Крючко Д. С., Лёнюшкина А. А., Рындин А. Ю., Филиппов О. С., Чумакова О. В., Терехова Ю. Е. Методическое письмо «Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении». Под ред. д.м.н., профессора Байбариной Е. Н., д.м.н., профессора Дегтярёва Д. Н. *Москва*. 2011. 72 с.
8. Kribs A. et al. Surfactant without Intubation in Preterm Infants with Respiratory Distress: First Multi-center Data. *Clin Paediatr*. 2010; 222: 13–17.
9. Singh N., Hawley K. L., Viswanathan K. Efficacy of Pocine Versus Bovine Surfactant for Preterm Newborns With Respiratory Distress Syndrome: Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2001; 128: 1588–1595.
10. Engle W. A. Committee on Fetus and Newborn: Surfactant Replaycement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. *Pediatrics*. 2008; 121: 419–432.
11. Володин Н. Н., Байбарина Е. Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. *Москва*. 2010. 34 с.
12. Halliday H. L., Ehrenkranz R. A., Doyle L. W. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009. CD001145.
13. Henderson-Smart D. J., Steer P. A. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. CD000273.
14. Stewart A., Brion L. P. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. CD001453.
15. Stewart A., Brion L. P., Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011. CD001817.
16. Tyson J. E., Wright L. L., Oh W. et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1962–1968.
17. Merrill J. D., Ballard R. A., Cnaan A. et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res*. 2004; 56: 1–9.
18. Thomas W., Speer C. O. Bronchopulmonale Dysplasie Fruehgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie. *Monatsschrift Kinderheilkd.* 2005; 153: 211–219.
19. Laughon M., Bose C., Moya F., Aschner J. et al. A Pilot Randomized, Controlled Trial of Later Treatment With a Peptide-Containing, Synthetic Surfactant for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*. 2009; 123 (1): 89–96.
20. Рындин А. Ю., Антонов А. Г. Патент RU 2416388 C1 «Способ профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении». *Бюлл. № 11.* Дата публикации: 20.04.2011.
21. Northway W. H. Jr., Rosan R. C., Porter D. Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967; 276: 357–368.
22. Simoes E. A. F. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999; 354 (9181): 847–852.
23. Островская А. С., Давыдова И. В., Лазарева А. В., Маянский Н. А. Оценка вирусно-микробного пейзажа носоглотки у детей с бронхолегочной дисплазией вне обострения заболевания. Материалы XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». *Москва*. 2014. С. 247.
24. Garenne M., Ronsmans C., Campbell H. The magnitude of mortality from acute respiratory infections in children under 5 years in developing countries. *World Health Stat Q.* 1992; 45 (2–3): 180–191.
25. Colin A. M., McEnvoy C., Castile R. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants 32–36 weeks gestational age. *Pediatrics*. 2010. DOI: 10.1542/peds.2009. P. 1381.
26. Boyce T. G., Mellen B. G., Mitchel E. F. et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus among children in Medicaid. *J Pediatr.* 2000; 137: 865–870.
27. Horn S. D., Smout R. J. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr.* 2003; 143: 133–141.
28. Баранов А. А., Давыдова И. В., Намазова-Баранова Л. С. и др. Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-синтициальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты четырех эпидемических сезонов. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (6): 48–53.
29. Navas G. et al. Improved outcome of RSV infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr.* 1992; 121: 348–354.
30. Давыдова И. В., Яцык Г. В., Тресорукова О. В. и др. Клинико-функциональные особенности течения бронхолегочной дисплазии в первом полугодии жизни. *Российский педиатрический журнал*. 2008; 6: 10–13.
31. Glezen W. P., Taber L. H., Frank A. L. et al. Rick of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986; 140 (6): 543–546.
32. Everard M. Diagnosis, admission, discharge. *Paediatr Respir Rev.* 2009; 10 (Suppl. 1): 18–20.
33. Wellier R. C., Chechia P. A., Bauman J. H. et al. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Cu Med Res Opin.* 2010; 29 (9): 2175–2181.
34. Prince G. A., Jenson A. B., Hemming V. G. et al. Enhancement of respiratory syncytial virus pulmonary pathology in cotton rats by intramuscular inoculation of formalin-inactivated virus. *Journal of Virology*. 1986; 57: 721–728.
35. Синагис (инструкция по применению). Эбботт Лэбораториз С. А.
36. Таточенко В. К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (4): 30–37.

И.А. Беляева, Т.В. Турти, М.Д. Митиш, Е.П. Зимина, М.С. Ртищева, Э.О. Тарзян

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Профилактические аспекты вскармливания недоношенных детей грудным молоком

Контактная информация:
Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением для недоношенных детей ФГБУ «Научный центр здоровья детей»
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, **тел.:** (499) 134-15-19, **e-mail:** irinaneo@mail.ru
Статья поступила: 22.01.2014 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

Статья посвящена проблеме вскармливания у детей. Общепризнано, что грудное молоко — лучший продукт для кормления новорожденных и детей грудного возраста. На основании данных мировой литературы авторы подробно демонстрируют преимущества грудного молока с различных позиций — биологических, клинических, психологических. Убедительно показано, что знание профилактических и лечебных аспектов пользы грудного вскармливания позволяет проводить эффективные образовательные программы среди медицинских работников, матерей и их семей по мотивации, борьбе за его начало и длительное сохранение. Особенно важно обеспечить грудное вскармливание недоношенным, больным детям, нередко родившимся неспособными к полноценному сосанию. Приведены результаты исследования на базе НЦЗД, которые демонстрируют что постепенный переход от зондового кормления к грудному вскармливанию легче осуществить при помощи специальных медицинских изделий (соски, бутылочки), разработанных на основе изучения физиологии сосания материнской груди.
Ключевые слова: *грудное вскармливание, грудное молоко, новорожденный, недоношенный ребенок, младенец, бутылочки, соски.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 41–46)

Преимущества грудного вскармливания широко известны. В последние десятилетия женское молоко расценивается как незаменимый продукт, или «золотой стандарт» для вскармливания младенцев. Исключительно грудное вскармливание здоровых детей рекомендуется до 4–6-месячного возраста; после введения прикорма частичное грудное вскармливание может сохраняться, в том числе за пределами первого года жизни [1, 2]. Все больше фактов свидетельствует о пользе грудного молока для вскармливания больных и недоношенных детей как в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), так и при дальнейшем выхаживании [3–5].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Оптимальным продуктом для энтерального питания детей, родившихся преждевременно, является грудное молоко. Женское молоко можно рассматривать как биологическую «динамичную» систему, специфичную для вида *homo sapiens*. Грудное молоко, содержащее большой комплекс защитных факторов, гормоны, ферменты, цитокины, факторы роста, антиоксидантный комплекс и ценные пищевые вещества, является не только питательным субстратом, но и обладает лечебными и профилактическими свойствами.

Особое внимание уделяется конкретным биологическим активным и иммуномодулирующим факторам

I.A. Belyaeva, T.V. Turti, M.D. Mitish, E.P. Zimina, M.S. Rtishcheva, E.O. Tarzyan

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

Preventive Aspects of Breast Milk Feeding in Premature Infants

This article is dedicated to the issue of infant feeding. It is universally recognized that the best product for neonatal and infant feeding is breast milk. On the basis of the worldwide literature data, the authors give a detailed account of breast milk advantages from various (biological, clinical and psychological) perspectives. They convincingly demonstrate that knowledge of preventive and medical aspects of breast feeding benefits allows conducting effective educational programs regarding motivation, struggle for breast feeding and long-term maintenance among medical personnel, mothers and their families. It is especially important to provide premature infants and sick children, who are often born unable to suck adequately, with breast feeding. The authors provide results of a study conducted at the SCCH demonstrating that special medical devices (pacifiers, feeding bottles) developed on the basis of studies of maternal breast sucking physiology facilitate a gradual transition from tube feeding to breast feeding.
Key words: *breast feeding, breast milk, neonate, premature infant, infant, feeding bottles, pacifiers.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 41–46)

грудного молока, которые могут не только обеспечить адекватную защиту ребенка от инфекции, но и активно модулировать иммунный ответ и модифицировать интестинальную микробиоту [6, 7]. Среди этих факторов важная роль принадлежит олигосахаридам. Первоначально они описывались как пребиотический «бифидус фактор», который служит в качестве метаболического субстрата для индигенных бактерий и формирует состав кишечной микробиоты; в настоящее время известно, что олигосахариды — это больше, чем просто «пища для микроорганизмов». Исследования последнего времени показали, что олигосахариды способны непосредственно предотвращать адгезию патогенов к слизистой оболочке кишечника, они снижают риск развития инфекции и модулируют эпителиальный и иммунный ответ клеток [8]. В недавнем исследовании сообщено о более высокой концентрации олигосахаридов в грудном молоке после преждевременных родов по сравнению с молоком женщин, родивших в срок. Это подчеркивает важную роль грудного вскармливания для недоношенных детей, которые в силу незрелости их иммунной системы имеют более высокий риск инфекционных болезней.

Женское молоко после преждевременных родов имеет особый состав, который в наибольшей степени удовлетворяет повышенные потребности недоношенных детей в пищевых веществах и в то же время соответствует их физиологической зрелости. Молоко женщин, родивших недоношенных детей, характеризуется высокой энергетической ценностью. Концентрация белка и жира в нем выше, особенно в молозиве и переходном молоке, а содержание лактозы снижено при одинаковом с молоком женщин, родивших в срок, количестве общих углеводов. Низкие концентрации лактозы в молоке женщин после преждевременных родов могут иметь положительный эффект при вскармливании недоношенных детей, способствуя снижению осмоляльности грудного молока, а также в связи с дефицитом лактазы, который широко распространен среди незрелых новорожденных [9].

Не менее важная роль в иммунологической защите принадлежит секреторному иммуноглобулину (Ig) A. Концентрации IgA в женском молоке как после своевременных, так и после преждевременных родов имеют свой максимум в начале лактации и начинают быстро уменьшаться в течение первой недели. Эта изменчивость отражает важную функцию грудного молока в дотации иммунологических факторов, позволяющих предупреждать проникновение высокомолекулярных белков через желудочно-кишечный тракт в первые дни жизни [10].

В последние годы активно изучаются гликозаминогликаны (лактоферрин) грудного молока. Установлено, что эти компоненты могут выступать в качестве антиоксидантов и противовоспалительных агентов, как растворимые рецепторы, способные взаимодействовать с патогенами и конкурировать за их адгезию к стенке кишечника. Высокая концентрация гликозаминогликанов, наблюдаемая в молоке после преждевременных родов, может быть полезна наряду с олигосахаридами для недоношенных новорожденных в обеспечении защитных процессов против ряда возбудителей, а также свободных радикалов [11, 12].

НУТРИТИВНЫЕ АСПЕКТЫ

Грудное молоко общепризнано в качестве оптимального выбора питания для любого ребенка [1]. Тем не менее в целях удовлетворения особых потребностей при назначении питания недоношенным детям и сохранения всех уникальных свойств грудного вскармливания женское молоко следует фортифицировать для обеспечения адекватного роста и профилактики остеопении у преждевременно рожденных детей [13]. C. A. Kuschel и F. M. McCormick в двух обзорах Cochrane подтверждают, что обогащение грудного молока более чем одним питательным компонентом связано с краткосрочным эффектом в увеличении веса, линейного роста и окружности головы. Дальнейшие исследования должны включать сравнительную оценку ближайших и отдаленных эффектов использования различных фортификаторов с целью коррекции их состава. Это позволит добиться адекватного физического развития, особенно у недоношенных детей, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [14, 15].

В отделениях для новорожденных в настоящее время используют разнообразные протоколы вскармливания недоношенных детей грудным молоком. Было отмечено, что при стандартной (по этикетке) фортификации сцеженного грудного молока потребление белка не отвечает рекомендациям по их дотации недоношенным пациентам, прежде всего детям с ОНМТ и ЭНМТ. Исследования показывают, что фактическое потребление белка существенно ниже предполагаемого на фоне фортификации [16].

Установлено, что основным фактором ограничения роста у глубоконедоношенных детей является низкое потребление белка. В последнее время положительные результаты были получены при индивидуализированной фортификации сцеженного материнского молока, что позволяет компенсировать высокую изменчивость его состава.

Предложены две модели индивидуальной фортификации грудного молока:

- регулируемая, основанная на метаболической реакции младенцев;
- целевая, осуществляемая на основе анализа состава грудного молока и внесении количества фортификатора, необходимого для достижения рекомендуемого в соответствии с массой тела при рождении потребления белка [17].

Регулируемая фортификация имеет преимущество, а именно защиту от чрезмерного потребления белка [17].

В настоящее время получены данные, подтверждающие положительное воздействие вскармливания грудным молоком на пластические процессы у недоношенных детей [18]. Доказано, что недоношенные дети, получавшие грудное молоко, имели более оптимальный состав тела (меньше % жира в тканях) по сравнению с детьми, вскармливаемыми специализированной молочной смесью, что подтверждает гипотезу о профилактическом эффекте грудного вскармливания в предотвращении поздних метаболических нарушений (гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета 2-го типа).

Представленные данные свидетельствуют, что грудное вскармливание у недоношенных детей, особенно родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, является наиболее актуальной проблемой здравоохранения [18].

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВСКАРМЛИВАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ГРУДНЫМ МОЛОКОМ

Некротизирующий энтероколит

Некротизирующий энтероколит (НЭК) остается одним из наиболее значимых заболеваний недоношенных, летальность при котором составляет от 15 до 30% даже в развитых странах [19]. Хотя отдельных рандомизированных контролируемых исследований связи характера

вскармливания с заболеваемостью НЭК не проводилось, два метаанализа подтвердили снижение частоты НЭК у недоношенных пациентов, получавших грудное молоко [20, 21]. В других двух метаанализах [22, 23] сравнивались молочная смесь для недоношенных и донорское грудное молоко: поскольку женское молоко содержит больше иммунопротективных факторов, оно обеспечивает лучший защитный эффект. Недоношенные пациенты, получавшие донорское грудное молоко в качестве первого энтерального субстрата, в 4 раза реже имели некротизирующий энтероколит по сравнению с детьми, вскармливаемыми специализированной молочной смесью для недоношенных.

Психомоторное развитие

У недоношенных детей, вскармливаемых грудным молоком, отмечаются лучшие показатели психомоторного развития.

Исследования у детей, родившихся преждевременно, в катамнезе в возрасте 8 лет и до достижения подросткового возраста показали, что результаты выполнения психометрических тестов, а также результаты оценки общего объема мозга и объема его белого вещества выше в группе детей, которые получали в ОРИТН грудное молоко. Недоношенные дети с ЭНМТ при рождении, в рационе которых в ОРИТН преобладало грудное молоко, в возрасте 18 и 30 мес имели лучшие баллы при проведении тестирования когнитивного, моторного и поведенческого развития [24]. Следует отметить исследования D. L. O'Connor: им выявлено наиболее оптимальное нервно-психическое и моторное развитие у детей с ОНМТ в скорректированном возрасте 1 года при вскармливании их в течение этого времени фортифицированным грудным молоком, хотя показатели физического развития детей были снижены [25]. Автор рассматривает качественные характеристики роста, ранее исследованные A. Lucas [26]: не было выявлено различий в нервно-психическом развитии у детей, получавших фортифицированное грудное молоко, по сравнению с группой детей, вскармливаемых специализированной смесью, несмотря на более высокие темпы роста у детей, получавших смесь.

Таким образом, исследования показали, что грудное молоко может оказывать независимое благоприятное влияние на развитие нервной системы у недоношенных детей.

Инфекционные заболевания

Систематический обзор A. de Silva посвящен трем рандомизированным исследованиям и шести наблюдениям взаимосвязи между характером вскармливания, в т. ч. ролью грудного молока и развитием инфекций у недоношенных детей. Даже с учетом методологических погрешностей исследований авторы делают вывод о протективной роли грудного молока в отношении инфекционной заболеваемости по сравнению с молочной смесью [27]. Крупное проспективное исследование с участием недоношенных детей с ЭНМТ показало, что риск позднего неонатального сепсиса существенно уменьшается при раннем энтеральном вскармливании с использованием грудного молока [28].

Пищевая толерантность

Выполнены отдельные экспериментальные исследования пищевой толерантности, прежде всего в отношении молока собственной матери. По результатам метаанализа рандомизированных контролируемых исследований C. A. Boyd указывает, что вскармливание молочными смесями, по сравнению с донорским грудным молоком, способствует повышению частоты пищевой непереносимости и НЭК у недоношенных детей [20]. С другой стороны, метаанализ G. Henderson не выявил убедительных свидетельств о преимуществах того или иного вида вскармливания среди недоношенных детей в отношении их роста, развития и других клинических параметров [29]. Представлены несколько неэкспериментальных исследований, подтверждающих лучшую переносимость питания и более быстрый переход к полному энтеральному питанию при вскармливании недоношенных детей грудным молоком. В недавно опубликованном исследовании [30] изучалась практика назначения энтерального питания недоношенным детям в четырех различных регионах мира. Выявлены различные подходы к назначению грудного молока в ОРИТН, что, по мнению авторов, объясняется разной доступностью донорского молока. Большинство центров, имевших возможность использовать донорское молоко для энтерального питания с первого дня жизни, быстрее достигали полного энтерального вскармливания.

Профилактика кардиоваскулярных заболеваний

Результаты лонгитудинального исследования развития детей, родившихся преждевременно, показывают, что вскармливание грудным молоком уменьшает риск формирования резистентности к инсулину и развития метаболических заболеваний в дальнейшем. В подростковом возрасте у этих детей выявлены более низкие показатели артериального давления и концентрации липопротеинов низкой плотности [24].

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Рождение недоношенного ребенка может быть отнесено к жизненной ситуации, оказывающей негативное влияние на психологическое состояние всех членов семьи и всю систему их социальных отношений. Наибольшую эмоциональную нагрузку, как правило, испытывают матери. Они переживают острый стресс, находятся в состоянии шока от случившегося, испытывают чувство вины по отношению к своему ребенку [31]. Ситуация усугубляется тем, что у матери создается впечатление, будто она не в состоянии оказать помощь крайне незрелому ребенку. Чаще всего у матерей недоношенных новорожденных состояние эмоционального напряжения сохраняется достаточно долго, может длиться несколько недель, а иногда и месяцев, в зависимости от их личностных особенностей. Искажается процесс формирования материнской привязанности. Именно поэтому возможность контакта «кожа к коже» матери и ребенка по методу «кенгуру», предоставление недоношенному ребенку сцеженного материнского молока имеет важный психологический аспект: усиливается привязанность матери к ребенку, формируется их тесная взаимосвязь и убеждение матери в том, что она вовлечена в заботу о ребенке.

Одним из важных условий продолжительного грудного вскармливания является совместное пребывание матери с недоношенным ребенком в стационаре.

Необходимо помнить, что просвещение родителей в вопросах питания и лечения больного ребенка, воспитания и развития психических возможностей следует проводить с первых дней их совместного пребывания в палате стационара.

ДОНОРСКОЕ ГРУДНОЕ МОЛОКО

Американская академия педиатрии в своем заявлении о политике по грудному вскармливанию рекомендует пастеризованное донорское молоко, соответствующим

образом усиленное, для вскармливания недоношенных детей, если собственное материнское молоко отсутствует или его использование по определенным причинам противопоказано [24].

В странах Европы, США и Канаде еще в 80–90-е гг. были созданы многочисленные банки грудного молока при родовспомогательных учреждениях и детских госпиталях: большинство из них финансируется государством и для пользователей является бесплатным. Широко известен опыт работы банков грудного молока в Италии, где создана ассоциация, возглавившая 23 банка и обобщающая результаты научных исследований в этой области. Инициатива Всемирной организации здравоохранения нашла свое воплощение в создании Европейской и Североамериканской ассоциации банков грудного молока, объединивших работу более 180 банков Европы и 23 банков Северной и Южной Америки.

К 2011 г. на территории Европы функционировало 165 активных банков грудного молока в 25 странах, при этом только в Италии их было создано 26 — больше, чем в других европейских странах.

В настоящее время накоплен значительный объем научно-исследовательских и прикладных медицинских данных, позволивших всесторонне обосновать алгоритм функционирования банков грудного молока (правил допуска женщин-доноров к участию в сборе грудного молока, сбора и сортировки грудного молока, бактериологического тестирования и контроля качества донорского грудного молока); разработаны протоколы пастеризации, замораживания и размораживания грудного молока [32].

Пастеризация донорского грудного молока необходима для инактивации большинства вирусных и бактериальных патогенов, однако, она частично влияет на питательные и иммунологические свойства грудного молока, при этом известно, что некоторые благоприятные, в том числе защитные, эффекты молока сохраняются [32].

Донорские банки молока предназначены не только для сбора, обработки и хранения грудного молока. Они также представляют собой инструмент для продвижения грудного вскармливания и его поддержки.

В Италии выполнено исследование, которое показало, что исключительно грудное вскармливание при выписке из ОРИТН достигается почти у 30% новорожденных, если грудное молоко из банка доступно во время госпитализации, и только у 16% новорожденных в случае, когда донорское молоко отсутствует [33].

M. A. Quigley [21] сообщает, что необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые испытания для сравнения результатов вскармливания недоношенных детей специализированными смесями и обогащенным донорским грудным молоком. Необходимы также исследования различных культурных, религиозных и социальных аспектов создания банков донорского грудного молока [34].

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ПОДДЕРЖКИ И СОХРАНЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Большую проблему представляет сохранение продолжительного грудного вскармливания доношенным и недоношенным детям, родившимся с отклонениями в состоянии здоровья вследствие перенесенной хронической (внутриутробной) и/или острой (интранатальной) гипоксии. Эти дети больше всего нуждаются в материнском грудном молоке, но нередко не могут получить его по ряду причин, связанных с тяжелым состоянием после рождения.

По данным, полученным в отделении для недоношенных детей Научного центра здоровья детей, работающем по принципу «Мать и дитя» (совместное круглосуточное пребывание матери и ребенка), доля исключительно грудного вскармливания среди новорожденных детей (n = 198) составила 32,3%, смешанного — 56,6%, искусственного — 11,1%.

Основными причинами временного отлучения от груди служили:

- тяжесть состояния ребенка, неготовность к самостоятельному сосанию (зондовое кормление);
- докорм смесью при недостаточной лактации у матерей;
- лактостаз, патология сосков.

Недостаточная информированность родителей пациентов (матерей и отцов) о необходимости и возможности сохранения грудного вскармливания детям, родившимся с перинатальной патологией, в том числе недоношенными, приводит к необоснованному переводу на искусственное вскармливание и отказу от непосредственного эмоционального и тактильного контакта с младенцем в первые месяцы его жизни.

Сотрудники отделения специальной психологии и коррекционного обучения изучили отношение матерей недоношенных детей к процессу грудного вскармливания для того, чтобы создать у них необходимые условия по формированию доминанты лактации (n = 85).

Полученные в отделении для недоношенных детей данные свидетельствовали, что основной причиной отлучения от груди являлись тяжелое состояние с вынужденным вскармливанием через назогастральный зонд — со стороны ребенка, невозможность обеспечить достаточный объем кормления (гипогалактия) с вынужденным докормом искусственной смесью — со стороны матери. Отдельной причиной временного отлучения от груди было вскармливание пастеризованным грудным молоком. Потребность в пастеризации сцеженного грудного молока матери возникала в случае резус- или АВО-конфликта между матерью и ребенком, а также при вынужденном хранении предварительно сцеженного молока матери в условиях холодильной камеры более одних суток. В этом случае для обеспечения кормления приходится использовать бутылочки с сосками, что нередко ведет к дальнейшему отказу ребенка от груди.

Современные технологические возможности, тщательное изучение механизмов лактации и сосания позволили разработать и создать специальную соску Pigeon Peristaltic PLUS™ (Pigeon Corporation, Япония), моделирующую форму соска молочной железы, с текстурой поверхности, облегчающей захват и воспроизводящую перистальтический компонент естественного сосания из груди. Использование для кормления бутылочки с соской производства японской корпорации предполагает возможность начала или возвращения к грудному вскармливанию детей, вынужденно отлученных от груди, и тем самым способствует продолжительному естественному вскармливанию.

На базе отделений для недоношенных детей, восстановительного лечения для детей раннего возраста с перинатальной патологией было проведено наблюдательное несравнительное проспективное исследование эффективности бутылочки с соской для начала, возврата к грудному вскармливанию новорожденных, в том числе недоношенных детей, а также детей первых месяцев жизни, временно отлученных от груди.

В исследование были включены новорожденные и грудные дети в возрасте 1–10 нед после рождения (n = 33), не имеющие противопоказаний для включения

в исследование, родители которых дали письменное согласие на участие. Включались дети с перинатальным поражением центральной нервной системы легкой и средней степени тяжести, а также дети с недостаточным весом при рождении и/или недоношенные, способные самостоятельно сосать.

Из недоношенных детей массу тела при рождении < 1500 г имел 1 ребенок, от 1501 до 2000 г — 4, от 2001 до 2500 г — 7; один недоношенный ребенок (35–36 нед гестации) имел массу тела при рождении 2880 г.

Детей с перинатальным поражением центральной нервной системы легкой и средней степени тяжести было 9 (27,3%), пролонгированная конъюгационная желтуха отмечалась у 6 (18,1%), внутриутробную пневмонию перенесли 5 (15,1%). Синдром дыхательных расстройств выявлен у 5 детей (15,1%), бронхолегочная дисплазия — у 1 (3%), лактазная недостаточность — у 6 (18,1%).

Причинами временного отлучения от груди являлись следующие:

1) докорм сцеженным материнским молоком при достаточной лактации у женщины в связи с трудностями прикладывания к груди (плоские, тугие соски, трещины соска) — у 5 (15,2%);
2) докорм смесью (до 30% общего объема питания) при недостаточной лактации — у 7 (21,2%);
3) затяжное течение конъюгационной желтухи и кормление сцеженным пастеризованным материнским молоком — у 4 (12,1%);
4) докорм сцеженным материнским молоком в случае необходимости коррекции тяжелого течения лактазной недостаточности препаратами лактазы (фермент вносится в предварительно сцеженное грудное молоко) — у 4 (12,1%).

В исследование были включены 13 (39,4%) детей после улучшения состояния здоровья и появления готовности к самостоятельному сосанию (при переходе от зондового кормления на кормление из бутылочки) сначала сцеженного материнского молока с последующим прикладыванием к груди.

Длительность применения бутылочки с соской Pigeon Peristaltic PLUS™ у детей составляла в среднем от 10 до 14 дней. Были оценены отдельные показатели, характеризующие качество физиологии сосания (наличие аэрофагии, колик), готовность сосать грудь. Оценка производилась в начале, середине и в конце исследования.

Продемонстрированы следующие результаты: на старте исследования аэрофагия полностью отсутствовала у 2 детей (6,06%), возникала крайне редко (2–3 раза в день) у 14 (42,42%), редко — у 11 (33,33%), часто (1 раз в час) — у 6 (18,18%), очень часто — у 0 (0,00%).

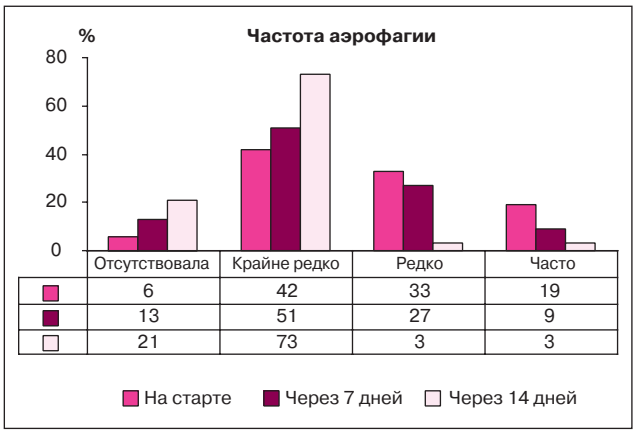
Через 14 дней у 7 (21,21%) детей полностью отсутствовала аэрофагия, возникала крайне редко (2–3 раза в день) у 24 (72,73%), редко — у 1 (3,03%), часто (1 раз в час) — у 1 (3,03%).

Следовательно, аэрофагия отмечалась у 31 ребенка до начала исследования, в конце исследования сохранялась у 26. Однако, у 24 детей (72,7%) аэрофагия возникала крайне редко (рис. 1).

Была изучена возможность возвращения полноценного грудного вскармливания следующим пациентам:

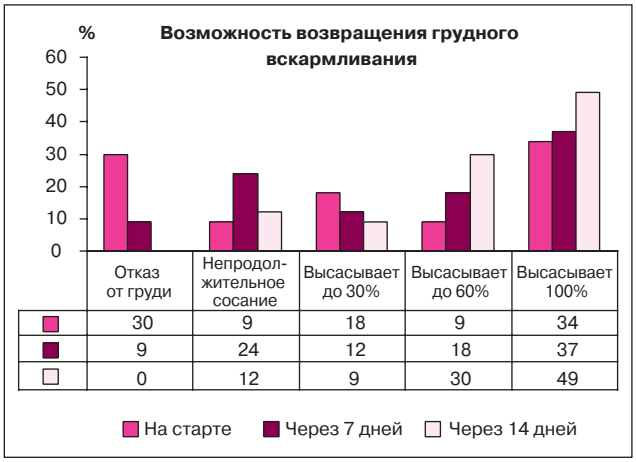
- с отказом от груди на старте исследования — 10 (30,30%);
- непродолжительным сосанием и беспокойством — 3 (9,09%);
- высасывающим около 20–30% положенного объема, а затем отказывающимся от кормления — 6 (18,8%);

Рис. 1. Частота аэрофагии на старте, через 7, 14 дней исследования



Примечание. В журнале «Педиатрическая фармакология» 2014, том 11, № 1 в статье «Современные возможности сохранения грудного вскармливания у детей с кишечными коликами» на стр. 57 в рис. 1 допущена неточность. Приносим свои извинения. Просим правильным считать настоящий рис. 1 [35]

Рис. 2. Способность детей к грудному вскармливанию на старте, через 7, 14 дней исследования



- высасывающим около 50–60% положенного объема, а затем отказывающимся от кормления — 3 (9,09%);
- легко высасывающим положенный объем грудного молока из груди — 11 (33,33%).

Через 14 дней исследования детей, отказывающихся от груди, не было; непродолжительное сосание и беспокойство отмечалось у 4 (12,12%); пациентов, которые высасывали около 20–30 и 50–60% положенного объема, затем отказывались от кормления, было 3 (9,09%) и 10 (30,30%), соответственно; а тех, кто легко высасывал положенный объем грудного молока из груди — 16 (48,48%; рис. 2).

Следовательно, на старте исследования детей, отказывающихся от груди, было 10 (30,30%), к 14-му дню таких детей не было (0%); тех, кто высасывал до 60% положенного объема и легко высасывал весь положенный объем молока из груди, на старте исследования было 14 (42,42%), а к концу исследования 26 (78,78%), то есть доля детей, получающих преимущественно грудное вскармливание, увеличилась почти в 2 раза.

При вынужденном отлучении от груди по медицинским показаниям со стороны матери или ребенка можно рекомендовать для кормления детей специальные

медицинские изделия (бутылочки, соски), разработанные на основе изучения физиологии сосания младенцев с воспроизведением перистальтического компонента естественного сосания из груди. Исследования показали, что использование таких изделий значительно уменьшает аэрофагию и предоставляет реальную возможность недоношенным детям (после кормления через зонд) перейти к полноценному грудному вскармливанию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены доказательства, что использование бутылочек, сосок Pigeon Peristaltic PLUS™ позволяет сохранить грудное молоко в рационе недоношенных детей и обеспечить успешный переход к кормлению из груди. Адекватное вскармливание недоношенных детей создает предпосылки для их успешного выхаживания и предупреждения отдаленных метаболических нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agostoni C., Braegger Ch., Decsi T., Kolacek S., Koletzko B., Michaelsen K.F., Mihatsch W., Moreno L., Puntis J., Shamir R., Szajewska H., Turck D., van Goudoever J. ESPGHAN Committee on Nutrition: Breast-feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2009; 49 (1): 112–125. Doi: 10.1097/MPG.0b013e31819f1e05.
2. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. *М.: Союз педиатров России, Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов*. 2010. С. 34–38.
3. Groh-Wargo S., Sapsford A. Enteral nutrition support of the preterm infant in the neonatal intensive care unit. *Nutrition in Clinical Practice*. 2009; 24 (3): 363–376.
4. Morales Y., Schanler R.J. Human milk and clinical outcomes in VLBW infants: how compelling is the evidence of benefit? *Seminars in Perinatology*. 2007; 31 (2): 83–88.
5. Schanler R.J. Outcomes of human milk-fed premature infants. *Seminars in Perinatology*. 2011; 35 (1): 29–33.
6. Hanson L.A., Korotkova M., Telemo E. Breast-feeding, infant formulas, and immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (Suppl. 3): 59–63.
7. Lidestri M., Agosti M., Marini A., Bohem G. Olygosaccharides might stimulate calcium adsorption in formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr.* 2003; 91: 91–92.
8. Bode L. Human Milk Olygosaccharides: Every Baby needs a Sugar Mama. *Glycobiology*. 2012; 22 (9): 1147–62.
9. Gabrielli O., Zampini L., Galeazzi T., Padella L., Santoro L., Peila C., Giuliani F., Bertino E., Fabris C., Coppa G.V. Preterm milk olygosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics*. 2011; 128 (6): e1520–31.
10. Ballabio C., Bertino E., Coscia A., Fabris C., Fuggetta D., Molfino S., Testa T., Sgarrella M.C., Sabatino G., Restani P. Immunoglobulin — A profile in breast milk from mothers delivering full term and preterm infants. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007; 20 (1): 119–28.
11. Coppa G.V., Gabrielli O., Buzzega D., Zampini L., Galeazzi T., Maccari F., Bertino E., Volpi N. Composition and structur elucidation of human milk glycosaminoglycans. *Glycobiology*. 2011; 21 (3): 295–303.
12. Coppa G.V., Gabrielli O., Zampini L., Galeazzi T., Maccari F., Buzzega D., Galeotti F., Bertino E., Volpi N. Glycosaminoglycan content in term and preterm milk during the first month of lactation. *Neonatology*. 2012; 101 (1): 74–6.
13. De Curtis M., Rigo J. The nutrition of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012; 88 (Suppl. 1): s5–7.
14. Kuschel C.A., Harding J.E. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. *Oxford: Update Software*. 2004; Issue 1.
15. McCormick F.M., Henderson G., Fahey T., McGuire W. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 7 (7).
16. Arslanoglu S., Moro G.E., Ziegler E.E. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *J Perinatol.* 2009; 29: 489–92.
17. Arslanoglu S., Moro G.E., Ziegler E.E. The WAPM Working Group on Nutrition. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med*. 2010; 38 (3): 233–8.
18. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Скворцова В.А., Турти Т.В., Тарзян Э.О. Оценка нутритивного статуса недоношенных детей методом воздушной плетизмографии: первое российское проспективное наблюдение. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; 4: 10–16.
19. Lin P.W., Stoll B.J. Necrotising enterocolitis. *Lancet*. 2006; 368: 1271–83.
20. Boyd C.A., Quigley M.A., Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92 (3): F169–75.
21. Quigley M.A., Henderson G., Anthony M.Y., McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 17 (4).
22. Chauhan M., Henderson G., McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93 (2): F162–6.
23. Meinzen-Derr J., Poindexter B., Wrage L., Morrow A.L., Stoll B., Donovan E.F. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009; 29 (1): 57–62.
24. American Academy of Paediatrics: Breastfeeding and use of human milk. *Pediatrics*. 2012; 129: e827–e841.
25. O'Connor D.L., Jacobs J., Hall R. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *JPGN*. 2003; 37 (4): 437–46.
26. Lucas A., Morley R., Cole T.J. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ*. 1998; 317: 1481–87.
27. De Silva A., Jones P.W., Spencer S.A. Does human milk reduce infection rates in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89: F509–13.
28. Ronnestad A., Abrahamsen T.G., Medbo S., Reigstad H., Lossius K., Kaaresen P.I., Egeland T., Engelund I.E., Polit C., Irgens L.M., Markestad T. Late-onset septicemia in a Norvegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics*. 2005; 115: 269–76.
29. Henderson G., Anthony M.Y., McGuire W. Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 17 (4).
30. Klingenberg C., Embleton N.D., Jacobs S.E., O'Connell L.A., Kuschel C.A. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97 (1): F56–61.
31. Лазуренко С.Б., Половинкина О.Б. Педагогическое сопровождение семьи ребенка младенческого и раннего возраста с ограниченными возможностями здоровья. Материалы Всемирного конгресса «Внутриутробный ребенок и общество. Роль перинатальной психологии в акушерстве, неонатологии, психотерапии, психологии и социологии». *М.: Академия*. 2007. С. 105–106.
32. Italian Association of Human Milk Banks-Associazione Italiana Banche del Latte Umano Donato. Arslanoglu S., Bertino E., Tonetto P., De Nisi G., Ambruzzi A.M., Biasini A., Profeti C., Spreghini M.R., Moro G.E. Guidelines for the establishment and operation of a donor human milk bank. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23 (Suppl. 2): 1–20.
33. Bertino E., Giuliani F., Di Nicola P., Vassia C., Arslanoglu S. Donor human milk in preterm infant feeding. *The J Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2012; 25 (2): 3.
34. Modi N. Donor Human Milk for Preterm Infants. *Pediatrics*. 2012; 130: e 462.
35. Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Зимина Е.П., Митиш М.Д., Бакович Е.А., Савватеева Н.Ю. Современные возможности сохранения грудного вскармливания у детей с кишечными коликами. *Педиатрическая фармакология.* 2014; 11 (1): 55–59.

pigeon

Аксессуары для детей из Японии

ИНИЦИАТИВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
Сохраним ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ —
Сохраним ЗДОРОВЬЕ МАЛЫША

Мы поддерживаем грудное вскармливание вашего ребенка с помощью передовых японских технологий. Мы сделаем все, чтобы вы всегда могли дарить своему малышу молоко, наполненное любовью и всеми питательными веществами.

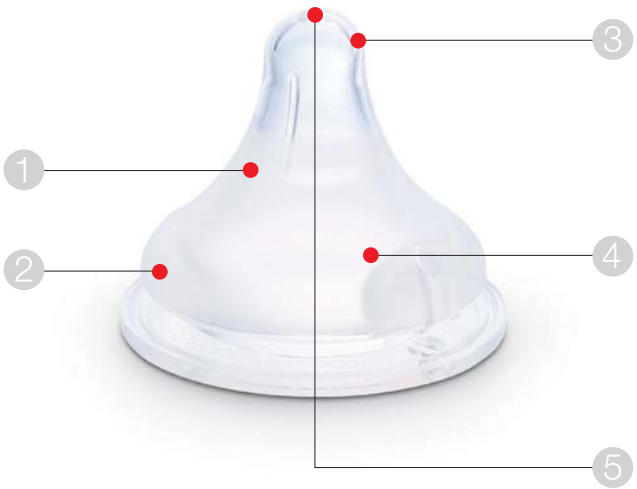
Прогресс в исследовании сосания

За 50 лет «Pigeon» добился огромного прогресса в исследовании трех ключевых этапов процесса сосания: Захвата, Перистальтических движений и Глотания.

Эти 3 механизма взаимосвязаны и служат для того, чтобы малыш без труда получал грудное молоко. Только появившись на свет, младенец уже умеет сосать грудь.

Продукция «Peristaltic PLUS™» разработана с учетом трех ключевых этапов сосания груди младенцами: Захвата, Перистальтических движений и Глотания, и является результатом новейших исследований и более глубокого понимания этого процесса.

С грудным молоком Ваш малыш получает все необходимое. Естественное вскармливание и материнское молоко – идеальное питание и самое ценное для Вашего малыша!



Но когда существует острая необходимость покормить малыша сцеженным молоком из бутылочки или когда естественное вскармливание невозможно, необходимо особо тщательно подойти к выбору соски, чтобы позже можно было без труда вернуться к кормлению грудью. Выбирайте лучшее для своего ребенка!

Продукция не содержит Бисфенол-А

1 Поверхность с текстурой для более удобного захвата

Силиконовая поверхность соски имеет точечную текстуру для того, чтобы малышу было проще присосаться к ней и выпустить ее изо рта.

2 Более широкое основание соски для улучшения сосания

Основание соски расширено, чтобы ваш малыш не захватывал вместе с соской часть бутылочки. Губы младенца гораздо плотнее присасываются к силикону, а это помогает более эффективному сосанию.

3 Радиус соски, соответствующий размеру сосательной ямки

Радиус соски **«Peristaltic PLUS™ »** - 12 мм для размера SS, 13 мм для размеров S, M, L, специально сделан, чтобы соответствовать полости в верхней части рта, известной как сосательная ямка.

4 Плотный, но очень мягкий силикон

Созданный по уникальной технологии силикон для «Peristaltic PLUS™ » не мешает перистальтическим движениям языка во время сосания.

Мы выпускаем соски трех степеней жесткости, и вы можете подобрать ту, что будет идеально соответствовать возрасту малыша и благоприятно влиять на перистальтические движения.

5 Размеры сосок, подходящие разным этапам развития малыша

Для предотвращения заглатывания новорожденным слишком большого количества молока, мы разработали соски размером SS с минимальным отверстием.

Соски размером M и L имеют крестообразные прорези вместо круглого отверстия, что делает их более прочными и способными пропускать больше жидкости.

Силиконовая поверхность соски имеет точечную текстуру для того, чтобы ребенку было проще захватить и выпустить соску.

Товар сертифицирован. Официальный дистрибутор в России ООО «НТС «Градиент»

PIGEON
PIGEON CORPORATION Tokio Japan
Официальный дистрибутор
в России ООО «НТС «Градиент»
тел. +7 (495) 933-60-00
www.gradient.ru

Т.В. Слепцова[1], Е.И. Алексеева[1, 2], Т.М. Бзарова[1], С.И. Валиева[1], Р.В. Денисова[1], К.Б. Исаева[1], Е.В. Митенко[1], Е.Г. Чистякова[1, 2], А.М. Чомахидзе[1], А.Н. Фетисова[1], О.Л. Ломакина[1], Н.И. Тайбулатов[1]

[1] Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Опыт применения метотрексата для подкожного введения у пациентки с ранним полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:
Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 134-14-94
Статья поступила: 22.02.2014 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

В статье представлен случай тяжелого течения полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита. На момент инициации терапии у ребенка отмечались активный суставной синдром, высокие лабораторные показатели активности заболевания, тяжелая функциональная недостаточность. Описано успешное применение метотрексата для подкожного введения в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед. Уже через 1 мес лечения у ребенка уменьшились экссудативные изменения в суставах, артралгии, длительность утренней скованности. Через 6 мес купировались островоспалительные изменения в суставах, полностью восстановился объем движений в 4 из 6 пораженных суставов, снизились и нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ), зарегистрирована фаза неактивной болезни. Нежелательных явлений на фоне терапии метотрексатом не отмечалось.
Ключевые слова: *дети, полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, подкожное введение.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 48–54)

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одна из наиболее частых инвалидизирующих ревматических болезней у детей. Основным ее клиническим проявлением служит артрит. Патологические изменения в суставе характеризуются болью, припухлостью, деформациями. У детей наиболее часто поражаются крупные и средние суставы, в частности коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные, реже — мелкие суставы кистей и стоп. Пролиферативно-экссудативные изменения в суставах быстро приводят к развитию стойких деформаций и контрактур, амиотрофии, гипотрофии. Юношеский артрит, как правило, имеет прогрессирующее течение и приводит к ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов [1, 2].

Метотрексат (МТ) — важнейший препарат для лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), и, согласно современным протоколам, признан «золотым стандартом» терапии суставных вариантов ЮИА [1–5]. При своевременном назначении метотрексата — еще до возникновения деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациента — появляется возможность изменить прогноз заболевания, предотвратить прогрес-

T.V. Sleptsova[1], E.I. Alexeeva[1, 2], T.M. Bzarova[1], S.I. Valieva[1], R.V. Denisova[1], K.B. Isaeva[1], E.V. Mitenko[1], E.G. Chistyakova[1, 2], A.M. Chomakhidze[1], A.N. Fetisova[1], O.L. Lomakina[1], N.I. Taybulatov[1]

[1] Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Experience of Intramuscular Methotrexate Use in a Patient with Early Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

This article presents a case of severe course of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Active articular syndrome, high laboratory parameters of disease activity, severe incompetence were observed in a child by the therapy initiation. Successful use of intramuscular methotrexate in the dose of 15 mg/m^2 of body surface per week is described. Exudative articular alterations, arthralgiae, morning stiffness duration reduced as early as one month after the therapy initiation in a child. Acute inflammatory articular alterations cut off, range of motions recovered completely in 4 out of the 6 affected joints, laboratory parameters of disease activity reduced and normalized (ESR and CRP), inactive disease stage was registered after 6 months of treatment. We did not observe any undesirable phenomena in the setting of methotrexate therapy.
Key words: *children, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, intramuscular administration.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 48–54)

сирование инвалидизации и вернуть ребенка к полноценной жизни [6–8].

В то же время отклонение от протоколов лечения, поздняя диагностика и неадекватная терапия быстро приводят к развитию стойких деформаций и контрактур в суставах, амиотрофии, гипотрофии, прогрессированию костно-хрящевой деструкции, тяжелой инвалидизации, а также к социальной, психологической, профессиональной дезадаптации детей [2, 9–11]. Артрит становится бременем не только для пациента, но и для семьи, для общества [12]. Кроме того, сообщается, что ЮИА уменьшает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет, хотя при контролируемом многолетнем лечении она может быть сопоставима с популяционными значениями [13].

Представляем историю болезни девочки с полиартикулярным ЮИА и хотим продемонстрировать высокую эффективность раннего назначения метотрексата для парентерального введения.

Больная П., возраст 15 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей в течение 6 мес. Девочка родилась от 1-й беременности, протекавшей физиологически, от срочных родов. Масса ребенка при рождении составила 2950 г, длина тела 49 см. В раннем периоде физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по Национальному календарю. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Девочка заболела в возрасте 15 лет, когда без видимых провоцирующих причин появилась припухлость правого лучезапястного сустава. По поводу артрита был назначен нестероидный противовоспалительный препарат (Диклофенак натрия). Положительной динамики в состоянии ребенка достигнуто не было, сохранялась припухлость сустава. Девочка была госпитализирована по месту жительства с диагнозом «Остеомиелит», проведена остеоперфорация правой лучевой кости, пункция лучезапястного сустава. На фоне лечения эффект был кратковременным, через 2 нед состояние ребенка значительно ухудшилось: появилась припухлость коленных, голеностопных, обоих лучезапястных суставов, беспокоили выраженные боли в суставах, девочка с трудом вставала на ноги.

Учитывая недостаточный эффект от проводимого лечения, ребенок был направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей.

Через 6 нед от начала заболевания пациентка впервые поступила в ревматологическое отделение НЦЗД для обследования и коррекции терапии.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как тяжелое, обусловленное болью и ограничением движений в обоих коленных, голеностопных и лучезапястных суставах, утренней скованностью длительностью до 3 ч. При осмотре выявлены экссудативно-пролиферативные изменения в обоих лучезапястных, коленных, голеностопных суставах, болевые сгибательные контрактуры в коленных суставах, боль и экссудативные изменения в суставах предплюсны с обеих сторон, ограничение движений во всех пораженных суставах (рис. 1–4). При обследовании в клиническом анализе крови отмечались гипохромная анемия: гемоглобин 86 г/л, лейкоцитоз $12{,}5\times10^9$/л, тромбоцитоз 631×10^9/л, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 89 мм/ч; в иммунологическом анализе: повышение сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) до 74 мг/л (норма до 5; табл).

Рис. 1. Общий вид пациентки до терапии метотрексатом

Ребенку были проведены компьютерная томография органов грудной полости, пораженных суставов; определение антител к артритогенным инфекциям в сыворотке крови. Данных за онкогематологический, инфекционный, в том числе специфический, процесс получено не было, деструктивные изменения в костях не выявлены. По данным компьютерной томографии определялись синовит коленных и лучезапястных суставов, кистовидный остеопороз суставных поверхностей, сужение суставных щелей. При проведении ультразвукового исследования коленных суставов визуализировались свободная жидкость в верхних заворотах обоих коленных суставов, неровность кортикального слоя костей, образующих сустав, в структуре хрящевой ткани — гиперэхогенные разрастания.

Девочка осмотрена офтальмологом, увеит исключен.

На основании данных анамнеза, клинической картины, а также результатов проведенных лабораторного и инструментального обследований ребенку был подтвержден диагноз раннего (длительностью 6 нед) ювенильного идиопатического артрита: полиартикулярный вариант, серонегативный, с высокой степенью активности, выраженной функциональной недостаточностью.

Учитывая достоверный диагноз полиартикулярного ЮИА, было принято решение о назначении иммуносу-

Рис. 2 А–В. Экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и голеностопных суставах до терапии метотрексатом

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни на фоне терапии метотрексатом у больной П.

Показатели	До начала терапии метотрексатом	Через 1 мес терапии метотрексатом по 15 мг/м^2 в нед подкожно	Через 3 мес терапии метотрексатом по 15 мг/м^2 в нед подкожно	Через 6 мес терапии метотрексатом по 15 мг/м^2 в нед подкожно
Длительность утренней скованности, мин	180	30	нет	нет
Число суставов с активным артритом	10	6	4	0
Число суставов с ограничением функции	10	6	4	2
Субъективная оценка активности болезни врачом по ВАШ, баллы	75	40	22	0
Субъективная оценка боли пациентом по ВАШ, баллы	90	45	25	0
СОЭ, мм/ч	89	32	14	8
Нв, г/л	86	102	110	118
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	2,9	3,2	3,5	3,7
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	631	575	557	442
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	12,5	10,2	8,7	7,8
СРБ, мг/л (N до 5)	74	24	5	3
Фаза неактивной болезни	-	-	-	+
% улучшения по критериям АКР$_{педи}$	-	-	50%	90%

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (min — 0, max — 100), СРБ — С-реактивный белок, АКР$_{педи}$ — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

Рис. 3 А–В. Функциональная возможность в коленных суставах до терапии метотрексатом

Рис. 4 А, Б. Функциональная возможность в лучезапястных суставах до терапии метотрексатом

прессивной терапии. Препаратом нашего выбора стал метотрексат, который был назначен в шприцах для подкожного введения в дозе 15 мг/м^2 в нед.

Через 1 мес от начала терапии метотрексатом у ребенка уменьшились длительность и выраженность утренней скованности, экссудативные изменения в коленных суставах. Через 3 мес уменьшились экссудативные изменения в голеностопных и лучезапястных суставах, купировались артралгии, снизились лабораторные показатели активности заболевания (СОЭ, сывороточный уровень СРБ; см. табл). По педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов (АКР$_{педи}$) зафиксировано 50% улучшение. В соответствии с АКР$_{педи}$, 30, 50 и 70%-й ответ определяется при улучшении на 30, 50 или 70%, соответственно, по сравнению с исходным значением не менее чем 3-х из 6 показателей, при этом допустимо ухудшение не более чем на 30% и более 1 показателя.

Критерии АКР$_{педи}$ включают следующие показатели:

- оценка пациентом (родителями) общего состояния здоровья;
- оценка врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ);
- функциональная способность по опроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire; при выраженных функциональных нарушениях индекс CHAQ > 1,5, при минимальных и умеренных нарушениях индекс CHAQ < 1,5);
- число суставов с активным артритом;
- число суставов с нарушением функции (ограничением движений);
- СОЭ.

В течение 6 мес ребенок постоянно получал метотрексат в шприцах для подкожного введения в дозе 15 мг/м^2 в нед. Побочных эффектов терапии не отмечено. Через 6 мес лечения купировались островоспалительные изменения в суставах, восстановился объем движений

в коленных и значительно увеличился — в лучезапястных суставах. У девочки зафиксировано 90% улучшение по критериям АКР$_{педи}$, фаза неактивной болезни по C. Wallace (рис. 5–8). Отмечена положительная динамика по данным инструментальных методов обследования. При проведении ультразвукового исследования коленных суставов свободной жидкости в верхнем завороте не выявлено; менее выражены неровность кортикального слоя костей, образующих сустав, а также гиперэхогенные разрастания в структуре хрящевой ткани.

Анализ представленного клинического случая демонстрирует успешное применение метотрексата для парентерального введения в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед для лечения полиартикулярного варианта ЮИА, а также высокую безопасность препарата. Терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 в нед для подкожного введения позволила не только купировать воспалительные изменения в суставах, восстановить функциональную активность пациента, но и предотвратить прогрессирование костно-хрящевой деструкции, развитие тяжелой инвалидизации.

Метотрексат относится к группе антиметаболитов. По структуре он близок к фолиевой (птероилглютаминовой) кислоте, от которой отличается заменой аминогруппы на карбоксильную в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метиловой группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты [14].

В низких и средних дозах, используемых в ревматологической практике, МТ оказывает в основном противовоспалительный эффект за счет избыточного накопления аденозина — пуринового нуклеозида, который благодаря взаимодействию со специфическими аденозиновыми рецепторами А2 на поверхности активированных нейтрофилов способен оказывать существенное противовоспалительное действие [15]. Некоторые фармакологические эффекты метотрексата могут быть связаны с влиянием на синтез полиаминов, необходимых для пролиферации клеток и синтеза белка, которые также принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях [9, 16].

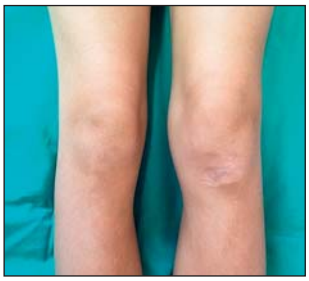
Данные о влияния препарата на синтез цитокинов позволяют предположить, что на фоне терапии низкими дозами МТ происходит переключение синтеза цитокинов с Th_1 (IL 2, γ-интерферон) на Th_2-тип (IL 10) [9].

Это предположение позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата, особенно очевидные при так называемых Th_1-зависимых заболеваниях человека, таких как ревматоидный артрит. Другой точкой приложения эффектов метотрексата является ингибирование продукции протеолитических ферментов (коллагеназы и стромелизина), играющих важную роль в деструкции суставов при ревматоидном артрите. Наконец, недавно получены данные о том, что *in vitro* метотрексат стимулирует дифференцировку моноцитов и экспрессию Fas-антигена, что ассоциируется с усилением высвобождения противовоспалительных цитокинов (растворимого антагониста IL 1 и рецептора фактора некроза опухолей TNF-75p) и ингибирование синтеза IL 1b. При этом усиление дифференцировки моноцитов ассоциируется с увеличением чувствительности этих клеток к TNF-индуцированному апоптозу. В целом эти данные позволяют предположить, что один из вероятных механизмов противовоспалительного действия метотрексата связан с подавлением рекрутирования незрелых и «воспалительных» моноцитов из костного мозга в зону воспаления и снижением продолжительности жизни этих клеток в воспаленных тканях [7–9, 16–18].

Клинические исследования МТ у детей с ЮИА начали проводиться в 1980-х, в первую очередь в западных странах [7, 8, 17–22]. Клинические исследования эффективности метотрексата при юношеском артрите свидетельствовали о появлении эффекта препарата через несколько недель приема и хорошей переносимости у пациентов, которые раньше отвечали только на терапию глюкокортикоидами [6–8, 15, 18–20]. Рандомизированные сравнительные исследования показали, что метотрексат в дозе 10–15 мг/м^2 эффективнее, чем плацебо и другие базисные противовоспалительные препараты [20–22]. Широкий диапазон эффективных для детей доз препарата зависит от многих факторов, в первую очередь от быстрого клиренса МТ у детей, который более высок у детей раннего возраста [23].

Рис. 5. Общий вид пациентки на фоне парентерального приема метотрексата в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед

Рис. 6. Отсутствие припухлости в коленных суставах на фоне парентерального приема метотрексата в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед

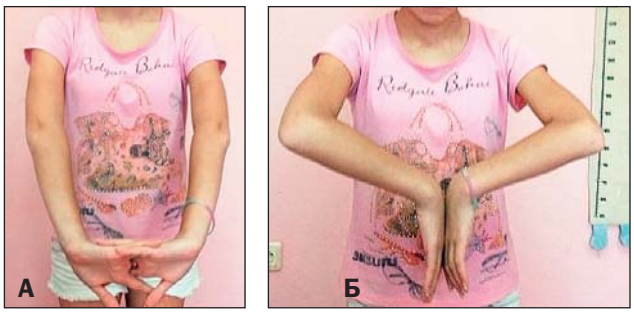


Наиболее масштабным за последнее десятилетие явилось завершенное в 2004 г. мультицентровое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности терапии МТ в средних (15–20 мг/м^2 в нед, максимально 20 мг/нед) и высоких (30 мг/м^2 в нед, максимально 40 мг/нед) дозах у пациентов с полиартикулярным характером суставного синдрома при ЮИА [24]. У 80 из 595 пациентов, лечившихся метотрексатом в дозе 8–12,5 мг/м^2 поверхности тела в нед, не было зарегистрировано даже 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР$_{педи}$. Эту группу разделили на две подгруппы: детям из первой подгруппы (n = 40) дозу метотрексата повысили до 15 мг/м^2 поверхности тела в нед, пациентам второй подгруппы (n = 40) — до 30 мг/м^2. Препарат вводили подкожно. Через 6 мес лечения у 55–62% пациентов было зарегистрировано 30% улучшение по критериям АКР$_{педи}$, однако не было выявлено статистически значимых различий между подгруппами по эффективности и безопасности метотрексата. Таким образом, результаты исследования показали, что оптимальной в терапии детей с юношеским артритом является доза метотрексата 15 мг/м^2 поверхности тела в нед с подкожным способом введения. По мнению авторов, эффективность терапии МТ в средних и высоких дозах одинакова, и повышение дозы более 20 мг/м^2 в нед не увеличивает эффективность терапии.

Можно предположить, что простая эскалация дозы выше определенного предела не достигает желаемого эффекта, а изменение способа введения, вероятно, может явиться фактором преодоления рефрактерности.

Рис. 7 А–Г. Функциональная возможность в коленных суставах на фоне парентерального приема метотрексата в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед

Рис. 8 А, Б. Функциональная возможность в лучезапястных суставах на фоне парентерального приема метотрексата в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед



В исследовании биодоступности метотрексата чешскими учеными доказано, что у детей существует достоверное различие биодоступности МТ при пероральном приеме и подкожном введении, причем ощутимые различия в абсорбции МТ между его таблетированным и парентеральным введением начинают проявляться с дозы более 10 мг/м^2 [23]. По этим причинам парентеральное (подкожное, внутримышечное) введение является более эффективным.

Интерес представляют сравнительные исследования эффективности метотрексата в зависимости от способа введения.

В Канаде проводилась оценка эффективности подкожного введения метотрексата у детей с недостаточным ответом на пероральный прием. В исследование был включен 61 ребенок с юношеским артритом. Метотрексат для подкожного введения был назначен 31 ребенку в связи с отсутствием эффекта от перорального приема у 13, недостаточной эффективностью у 7 и развитием тошноты у 11 больных [25]. Через 3 мес лечения у 77% детей было зарегистрировано улучшение, при этом гепатотоксичность метотрексата была меньше в группе детей, получавших препарат парентерально (подкожно), чем перорально.

Многолетнее применение метотрексата в ревматологической практике позволило хорошо изучить спектр его побочных эффектов [26–29].

В настоящее время установлено, что соотношение эффективность/токсичность метотрексата существенно выше, чем других базисных противоревматических препаратов.

Таким образом, на сегодняшний день метотрексат признан «золотым стандартом» лечения юношеского артрита; в результате многочисленных исследований показано, что применение метотрексата в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед позволяет значительно снизить воспалительную активность ревматоидного процесса. Для достижения максимального эффекта целесообразно парентеральное введение препарата.

В настоящее время для лечения суставных вариантов ЮИА успешно применяются генно-инженерные биологические препараты: ингибиторы TNF α, антитела к IL 6, блокаторы ко-стимуляции Т лимфоцитов и др. [30–33]. Новые данные показали, что их комбинированное применение с метотрексатом повышает эффективность генно-инженерных биологических препаратов, в частности их влияние на деструкцию суставов [34, 35].

Однако, основным препятствием для назначения этих препаратов является их высокая стоимость. Эта проблема также была отмечена в западных странах, где использование биологических препаратов ограничивается случаями, при которых достижение ремиссии болезни маловероятно при назначении метотрексата. Вместе с тем слишком частое назначение генно-инженерных биологических агентов как препаратов первой линии при суставных вариантах ЮИА может привести к росту общих затрат на здравоохранение.

Анализ анамнеза болезни ребенка (возраст больной, тяжелое агрессивное течение артрита, быстрое развитие инвалидизации), а также мировой опыт применения метотрексата с учетом различий в абсорбции между его таблетированной и парентеральной формами, дозозависимого эффекта дали основание назначить ребенку препарат в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед для парентерального введения (Методжект, MEDAC, Германия; для подкожного введения в дозе 20 мг/нед). Аллергической реакции на введение метотрексата у девочки не было, введение препарата ребенок переносил хорошо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай тяжелого течения ювенильного идиопатического артрита демонстрирует высокую эффективность терапии метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед для купирования островоспалительных изменений в суставах у пациентки с полиартикулярным ЮИА.

Выбор тактики лечения был оправдан. Анализ терапевтической эффективности показал, что у девочки с длительностью болезни 6 нед назначение метотрексата позволило уже через 1 мес значительно снизить активность суставного синдрома, а через полгода — купировать островоспалительные изменения в суставах, уменьшить инвалидизацию и повысить качество жизни. Использование метотрексата обеспечило восстанов-

МЕТО ДЖЕКТ®

метотрексат в предварительно заполненных шприцах

Незаменим как вода

- **Метотрексат — препарат первого выбора для лечения детей с тяжелым ювенильным идиопатическим артритом с умеренной и высокой активностью заболевания[1].**
- **Предпочтительный способ введения — парентеральный[1].**
- **Терапия метотрексатом достоверно улучшает качество жизни у детей с ювенильным идиопатическим артритом[2].**

Улучшая золотой стандарт

TIRUPHARM

medac autoimmune

Эксклюзивный представитель medac GmbH (Германия) в России

121087, г. Москва, ул. Барклая, д. 6, стр. 5, офис 417
Тел./факс: +7 (495) 258-68-94
info@tirupharm.ru www.tirupharm.ru

Подробная информация о препарате Методжект размещена на сайтах www.metoject.ru, www.методжект.рф

1. Timothy Beukelman et al.,Arthritis Care & Research, Vol. 63, No. 4, pp 465–482 © 2011, American College of Rheumatology
2. Ce'spedes-Cruz A, et al. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 67(3):309-14.

МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

ление функций в большинстве пораженных суставов, нормализацию лабораторных показателей активности, возвращение ребенка к полноценной жизни. Результаты лечения больной П. позволяют сделать вывод, что назначение метотрексата в адекватной дозе, а также правильный выбор формы введения помогают достичь ремиссии заболевания и предотвратить инвалидизацию у больных с тяжелым полиартикулярным ЮИА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy R. Petty (eds.). Texbook of paediatric rheumatology. 6th Ed. *J. Philadelphia: Saunders Elsevier.* 2011.
2. Атлас редких болезней. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. *М.: ПедиатрЪ,* 2013. 304 с.
3. Ringold S., Weiss F.P., Beukelman T., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J., Nigrovic P.A., Robinson A.B., Vehe R.K. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013; 65 (10): 2499–2512.
4. Beukelman T., Nivedita M. Patkar, Kenneth G. Saag, Tolleson-Rinehart S., Randy Q. Cron, Esi M. Dewitt, Norman T. Ilowite, Kimura Y., Ronald M. Laxer, Daniel J. Lovell, Martini A., Rabinovich C.E., Ruperto N. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63 (4): 465–482.
5. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Морев С.Ю. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 37–56.
6. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Фетисова А.Н., Тайбулатов Н.И. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности метотрексата для подкожного введения у больных ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (4): 38–46.
7. Klein A., Kaul I., Foeldvari I., Ganser G., Urban A., Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep; 64 (9): 1349–56.
8. Ramanan A.V., Whitworth P., Baildam E.M. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 197–200.
9. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. *М.: Веди*. 2007. 359 с.
10. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (5): 13–18.
11. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., Валиева С.И. Качество жизни больных ювенильным артритом в условиях лечения химерными моноклональными антителами к ФНО α. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (3): 18–26.
12. Баранов А.А., Насонов Е.Л., Алексеева Е.И., Эрдес Ш.Ф., Ильин А.Г. Состояние специализированной ревматологической помощи детям и взрослым в Российской Федерации. Проект Федеральной целевой программы «Ревматические болезни 2008–2012 гг.» По материалам доклада на заседании Президиума РАМН, 17 янв. 2007 г. *Вопросы современной педиатрии*. 2007; 6 (1): 6–8.
13. Kroot E.J.A., van Leeuwen M.A., van Rijswijk M.H. et al. No increased mortality in patient with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow–up from disease onset. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59: 954–958.
14. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. *М.: М-Сити*. 1996. 345 с.
15. Alarcon G.S. Methotrexate: its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In Arthritis and Allied Conditions. A Text book of rheumatology, 13th Edition; ed. W.J. Koopman. *Baltimore, Philadelphia, London: Williams & Wilkins*. 1997; 1: 679–98.
16. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Amer*. 1997; 23: 739–755.
17. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis. *Rheumatism*. 2002; 49 (1): 20–24.
18. Cassidy J.T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis. *J Pediatr*. 1998; 133: 179–180.
19. Yokota S. Classification and treatment strategy for juvenile idiopathic arthritis. *Therapy*. 1999; 81: 766–772.
20. Giannini E.H., Brewer E.J., Kuzmina N. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1043–1049.
21. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthr Rheum.* 2000; 43 (8): 1849–1857.
22. Silverman E., Mouy R., Spiegel L. et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1655–1666.
23. Tukova J., Chladek J., Nemcova D. et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous dministration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27 (6): 1047–1053.
24. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 2191–2201.
25. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D.A. et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol.* 2004; 31 (1): 179–182.
26. Kugathasan S., Newman A.J., Dahms B.B. et al. Liver biopsy findings liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving long-term, weekly methotrexate therapy. *J Pediatr.* 1996; 128 (1): 149–151.
27. Cron R.Q., Sherry D.D., Wallace C.A. Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1998; 132 (5): 901–902.
28. Masaaki Mori, Takuya Naruto, Tomoyuki Imagawa, Takuji Murata, Syuji Takei, Minako Tomiita, Yasuhiko Itoh, Satoshi Fujikawa, Shumpei Yokota. Methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: process to approval for JIA indication in Japan. *Mod Rheumatol*. 2009 Feb; 19 (1): 1–11.
29. Beukelman T., Haynes K., Curtis J.R., Xie F., Chen L., Bemrich-Stolz C.J., Delzell E., Saag K.G., Solomon D.H., Lewis J.D. On behalf of the Safety Assessment of Biological thERapeutics (SABER) Collaboration. Rates of Malignancy Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis and Its Treatment. *Arthritis Rheum*. 2012 April; 64 (4): 1263–1271.
30. Tynjala P., Vahasalo P., Tarkiainen M., Kroger L., Aalto K., Malin M., Putto-Laurila A., Honkanen V., Lahdenne P. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep; 70: 1605–1612.
31. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Mar; 13 (3): 361–76.
32. Otten M.H., Anink J., Spronk S., van Suijlekom-Smit L.W. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov 1; 72 (11): 1806–12.
33. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Лисицын А.О., Гудкова Е.Ю., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Григорьева А.А., Ломакина О.Л. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (4): 42–50.
34. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S. Reiff A., Jung L Jarosova K. et al. Adalimumab with or without Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008; 359: 810–820.
35. Frampton J.E. Tocilizumab: a review of its use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2013 Dec; 15 (6): 515–31.

Д.Ю. Овсянников[1, 2], М.А. Беляшова[1], А.А. Крушельницкий[1], А.А. Авакян[2], Н.О. Зайцева[2], Е.А. Дегтярёва[1, 2]

[1] Российский университет дружбы народов, Москва
[2] Детская инфекционная клиническая больница № 6 Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

Синдром Вильсона–Микити — редкое интерстициальное заболевание легких у новорожденных

Контактная информация:
Овсянников Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, **тел.:** (499) 154-03-33, **e-mail:** mdovsyannikov@yahoo.com
Статья поступила: 20.10.2013 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

Синдром Вильсона–Микити — интерстициальное заболевание легких неизвестной этиологии, возникающее в неонатальном периоде и характеризующееся поздним развитием кислородозависимости. В статье приведены сведения о возможных этиологических факторах, патогенезе, патоморфологии, клинической, рентгенологической и КТ-картине данного редкого заболевания. На основании анализа наблюдений пациентов с данным синдромом (n = 61), представленных в литературе с 1960 по 2008 г., установлена зависимость манифестации синдрома от возраста и степени недоношенности, исходы болезни. Представлены результаты собственных наблюдений 6 пациентов с синдромом Вильсона–Микити, в том числе данные высокоразрешающей компьютерной томографии.
Ключевые слова: *синдром Вильсона–Микити, интерстициальные заболевания легких у новорожденных, диагностика, клинические наблюдения, высокоразрешающая компьютерная томография.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 55–60)

Синдром Вильсона–Микити (СВМ; P27.0 по МКБ-10) — интерстициальное заболевание легких у новорожденных неизвестной этиологии, возникающее в неонатальном периоде и характеризующееся поздним развитием кислородозависимости. Эпонимное название заболевания происходит от фамилий американских врачей — педиатра M.G. Wilson и рентгенолога V.G. Mikity, которые в 1960 г. наблюдали у 5 недоношенных детей, родившихся с массой менее 1800 г, «новую форму дыхательного заболевания». В своей статье авторы сообщили, что заболевание протекало бессимптомно в течение нескольких дней или даже недель после рождения, а затем манифестировало в виде выраженной одышки и цианоза. Затем у больных, как правило, появлялись признаки легочного сердца. Отмечалась нормальная температура тела, отсутствовали воспалительные изменения в общем анализе крови. Исчерпывающие лабораторные тесты не смогли выявить каких-либо инфекционных агентов или системных заболеваний, связанных с имеющейся легочной патологией. Кроме того, у всех пациентов на рентгенограммах органов грудной клетки выявляли специфические рентгенологические изменения [1].

С момента публикации первого описания СВМ единичные случаи заболевания были зарегистрированы в США: Денвере [2], Балтиморе, Бостоне [3], Нью-Йорке [4], а также в Швейцарии [5], Канаде [6], Австралии [7], Италии [8], Нигерии [9], Англии [10] и других горо-

D.Y. Ovsyannikov[1, 2], M.A. Belyashova[1], A.A. Krushelnitskiy[1], A.A. Avakyan[2], N.O. Zaytseva[2], E.A. Degtyaryova[1, 2]

[1] Peoples' Friendship University of Russia, Moscow
[2] Children's Infectious Diseases Clinical Hospital № 6 of the Department of Healthcare of Moscow, Russian Federation

Wilson–Mikity Syndrome — a Rare Interstitial Pulmonary Disease in Neonates

Wilson–Mikity syndrome is an interstitial pulmonary disease of unknown etiology developing in neonatal period and characterized by late oxygen dependence development. The article cites data the possible etiological factors, pathogenesis, pathomorphology, clinical, X-ray and CT presentation of this rare disease. Having analyzed observations of patients with this syndrome (n = 61) found in literature from 1960 to 2008, we identified relation of the syndrome's manifestation to age and degree of prematurity and disease outcomes. We present results of our observations of 6 patients with Wilson–Mikity syndrome, including data of high resolution computed tomography.
Key words: *Wilson–Mikity syndrome, interstitial pulmonary diseases in neonates, diagnostics, clinical observations, high resolution computed tomography.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 55–60)

дах и странах. Очевидно, что данное заболевание имеет широкое географическое распространение. В России максимальное число наблюдений (12) принадлежит В.Ф. Баклановой и М.И. Владыкиной [11]. По причинам, пока еще не ясным, частота СВМ за последние годы резко уменьшилась, его типичная форма становится редкостью. По данным A. Hoepker и соавт., частота СВМ составляет менее чем 1 на 10 000 новорожденных [12].

Этиология СВМ остается неясной. Результаты лабораторных исследований в подавляющем большинстве наблюдений были отрицательными. Исследования включали в себя посевы на бактерии и грибы, серологические тесты на сифилис и респираторные вирусы, тест Сэбина–Фельдмана на токсоплазмоз. Кроме того, проводились исследования желудочных смывов на наличие кислотоустойчивых бактерий, кожные пробы на туберкулез, кокцидиомикоз и гистоплазмоз, также оказавшиеся отрицательными. В анализах кала отмечались нормальные показатели трипсина и химотрипсина. При бронхоскопии и бронхографии, выполненных пациентам с СВМ, выявлялось нормальное строение бронхиального дерева. Анализ культуры ткани, полученной при биопсии, в большинстве случаев был отрицательным на наличие вирусов [1–10]. Однако, J. Butterfield и соавт. в одном случае выделили эховирус (ECHO) тип 19 [2], а в наблюдении C.H. Sinnette и соавт. из носоглотки одного ребенка с СВМ был выделен вирус ECHO тип 7 [9]. P. Reittner и соавт. представили наблюдение ребенка с СВМ, у которого при гистологическом исследовании ткани легкого в эндотелиальных клетках венул и капилляров, в пневмоцитах II типа и альвеолярных макрофагах были обнаружены частицы цитомегаловируса [13].

E.D. Burnard и соавт. предположили, что единственным этиологическим фактором данного синдрома является малый (менее 32 нед) гестационный возраст (ГВ) [7]. Немного позднее J.E. Hodgman и соавт. доложили о серии наблюдений за 29 пациентами с СВМ (наибольшее число наблюдений в мире), 5 из которых родились с ГВ 33–36 нед [14].

Другие авторы предполагали, что СВМ является следствием анатомического и функционального недоразвития дыхательных путей или повторных аспираций [15]. O.M. Bahdassarian и соавт. для характеристики изменений легких у детей с СВМ предложили термин «легочная незрелость», хотя в их наблюдении отсутствовали количественные исследования альвеолярной пролиферации у пациентов [3].

M. Fujimura и соавт. обнаружили у детей с СВМ высокий уровень общего иммуноглобулина М в сыворотке крови в первый день после рождения. Эта же группа авторов описала высокую частоту сочетания хориоамнионита у матерей и СВМ у их детей, подобно тому, как это имеет место у новорожденных с бронхолегочной дисплазией (БЛД) [16, 17]. Уровень эластазо-протеиназного ингибирующего комплекса полиморфноядерных лейкоцитов был значительно повышен в аспиратах из трахеи у детей с СВМ. Считается, что это увеличение вызвано внутриутробной инфекцией и является причиной повреждения легких и развития эмфиземы легких, характерной для СВМ [18]. Кроме того, у матерей детей, развивших СВМ, наблюдалась высокая частота влагалищных кровотечений во время беременности. Беременность и роды часто осложнялись преждевременным разрывом плодных оболочек, ранней отслойкой нормально расположенной плаценты, предлежанием плаценты [14].

Синдром Вильсона–Микити развивается преимущественно у детей с очень низкой массой тела при рождении и ГВ менее 32 нед, его частота среди хронических заболеваний легких новорожденных составляет, по нашим данным, 4,3% [19]. Наиболее тяжело заболевание протекает у наименее зрелых младенцев. Заболевание чаще всего манифестирует на 5–35-й день жизни; в литературе также сообщается о возникновении СВМ у детей в возрасте от 1 дня до 15 нед жизни [1, 3, 9, 12, 14, 15, 20–25]. В нескольких наблюдениях у детей с СВМ в первые дни жизни возникал респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных, потребовавший проведения кислородотерапии и купировавшийся на 3–4-е сут жизни [12, 14].

Согласно классическому описанию M.G. Wilson и V.G. Mikity, подтвержденному и в других наблюдениях, первыми клиническими признаками заболевания являются тахипноэ, цианоз, одышка с втяжением уступчивых мест в области грудины и межреберных промежутков (ретракции), повторные приступы апноэ, в том числе сопровождающиеся брадикардией [1]. Апноэ считаются «визитной карточкой» болезни. По мере прогрессирования заболевания появляются кашель; цианоз, усиливающийся при нагрузке, который становится диффузным; эмфизематозное вздутие грудной клетки. Частота дыхательных движений зачастую достигает 100 в мин. Тяжесть дыхательной недостаточности достигает степени кислородозависимости у всех пациентов, что также служит маркером данного синдрома. Хрипы в легких не выслушиваются до момента появления сердечной недостаточности. Лихорадка возникает лишь в случаях развития острой респираторной инфекции, которая часто является причиной регоспитализации. Рост и развитие незначительно отклоняются от нормы за исключением случаев присоединения инфекции или развития осложнений — легочной гипертензии и легочного сердца. При благоприятном течении заболевания симптомы дыхательной недостаточности медленно угасают в течение нескольких недель или месяцев.

Легочная гипертензия (ЛГ) и легочное сердце рассматривались в качестве одних из ведущих причин летального исхода у детей с СВМ. По данным H. Grossman с соавт., из 5 детей с СВМ, осложненным легочной гипертензией, при катетеризации правых отделов сердца у двоих были верифицированы супрасистемные уровни давления в легочной артерии. При проведении ангиографии у всех пациентов наблюдалось сужение периферических отделов легочных артерий, обусловленное смещением сосудов перерастянутыми участками легких [26]. В современных условиях частота ЛГ при СВМ уменьшилась. Так, по данным A. Hoepker и соавт., из 8 детей, включенных в обзор, лишь у 1 ребенка была зарегистрирована ЛГ [12].

При СВМ наблюдаются особые рентгенографические изменения. Следует отметить, что у отдельных пациентов на рентгенограммах органов грудной клетки отмечаются характерные, а иногда разительные изменения, в то время как клинические симптомы отсутствуют или являются умеренными. Так, уже в первой серии наблюдений у одного ребенка изменения на рентгенограмме были обнаружены за 10 дней до появления первых респираторных симптомов [1]. В других случаях во время манифестации какие-либо патологические изменения на рентгеновских снимках не отмечаются [14].

Согласно H. Grossman и соавт., выделяют 3 рентгенографические стадии СВМ: острую, промежуточную, разрешение. В острую стадию на рентгенограммах органов грудной клетки, выполненных в момент возникновения клинической симптоматики, визуализировался двусторонний ретикулонодулярный или ретикулярный паттерн с маленькими круглыми прозрачными фокусами, прида-

ющими легким «пузырчатый» вид. Также общим признаком была генерализованная гипервоздушность. Через несколько недель или даже месяцев рентгенологическая картина изменяется. В промежуточную стадию появляются грубые полосовидные уплотнения, исходящие из корней легких, наиболее часто локализующиеся в верхних долях. В это время кистозные образования в основаниях легких увеличиваются и сливаются. Нижние доли становятся перерастянутыми, с повышенной прозрачностью, наблюдается уплощение диафрагмы. Полное разрешение и исчезновение рентгенологических изменений происходит в возрасте 3–24 мес. Клиническое выздоровление обычно наступает раньше, чем разрешение радиологических изменений, которые в некоторых случаях сохранялись в течение многих месяцев [4]. В серии наблюдений J. E. Hodgman и соавт. у одного пациента в отсутствии клинической симптоматики отмечалась устойчивая гипервоздушность некоторой части легких в возрасте 6 лет, а у остальных выживших младенцев наблюдалось полное разрешение рентгенологической картины [14]. Другие исследователи выделяют две рентгенологические стадии СВМ, причем у 50% пациентов в первую стадию не регистрируются какие-либо патологические изменения. Во вторую стадию обнаруживаются диффузные кистозные образования и гиперинфляция [12].

P. Reittner и соавт. принадлежит первое в мире наблюдение, демонстрирующее возможности высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) при СВМ. Данный метод исследования позволил установить вовлечение в патологический процесс малых дыхательных путей, о чем свидетельствовала лобарная гиперинфляция, уплотнение перибронховаскулярного и междолевого интерстиция с возникновением обширных паренхиматозных полос, расположенных на периферии легких [13]. Также при проведении ВРКТ могут определяться ателектазы, воздушные ловушки и кистозные образования [12]. P. Reittner и соавт. высказали предположение о возможной сопутствующей вирусной инфекции. Гистологически уплотнение интерстиция было связано с клеточным воспалением и гиперплазией гладкомышечных волокон, по их мнению, патогномоничными для СВМ. Участки дольковой гиперинфляции лучше отображались на экспираторных снимках. Применение ВРКТ при СВМ позволило выявить, что полное разрешение наступает не раньше, чем ребенок достигнет 7-месячного возраста. По мнению авторов, ВРКТ играет двойственную роль при ведении пациентов с СВМ. Во-первых, ВРКТ позволяет уточнить характерные особенности заболевания на ранних стадиях, когда данные рентгенограмм являются неспецифичными: соответственно, может быть начато раннее лечение, и сужается спектр заболеваний при дифференциальной диагностике. Во-вторых, ВРКТ очень полезно при определении локализации, степени и тяжести заболевания и установлении эффективности лечения [13]. Таким образом, СВМ относится к интерстициальным заболеваниям легких у детей, что совпадает с мнением A. Hoepker и соавт. [12]. Также данный синдром может быть отнесен к болезням мелких дыхательных путей.

В табл. 1 обобщены данные о 61 наблюдении СВМ, представленные в доступной литературе в период с 1960 по 2008 г.

Патоморфологические изменения СВМ такие же яркие, как рентгенологические, и тесно коррелируют с их появлением. При макроскопическом исследовании легкое в разрезе имеет характерный вид: цирротичная поверхность, выраженные междолевые фиброзные перегородки и значительно расширенные дольки. При микроскопии отмечается утолщение межальвеолярных перегородок и кистозные эмфизематозные изменения. В альвеолярном пространстве часто встречаются гистиоциты и мононуклеары [6, 10, 15]. По данным электронной микроскопии, капиллярная сеть легких развита не полностью [27]. Эти данные поддерживают мнение авторов, считающих, что поражение легких является, прежде все-

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов и исходы СВМ [1, 3, 9, 12, 14, 15, 20–25]

Характеристика		Частота, абс. (%) *n* = 61
Масса тела при рождении (г)	500–999	14 (23)
	1000–1499	33 (54)
	1500–2499	13 (21)
	2500–4000	1 (2)
Пол	Мальчики	37 (61)
	Девочки	24 (39)
Гестационный возраст (нед)	24–28	26 (43)
	29–33	21 (34)
	34–37	6 (10)
	38–42	1 (2)
	Нет данных	7 (11)
Возраст клинической манифестации (дней жизни)	1–10	23 (38)
	11–20	15 (25)
	21–30	19 (31)
	> 30	4 (6)
Исходы	Летальный	19 (31)
	Выздоровление	35 (58)
	Нет данных	7 (11)

го, показателем нарушения созревания, а не эмфиземы. В отличие от БЛД при СВМ отсутствуют признаки мета- или дисплазии эпителия [15, 18]. Еще в 1973 г. V. G. Mikity, анализируя изменения в легких у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) под положительным давлением, пришел к выводу, что описанный им в 1960 г. совместно с M. G. Wilson синдром ничего общего не имеет с БЛД [28]. Таким образом, представленные сведения позволяют не согласиться с мнением J. E. Hodgman, считавшей, что «новая» БЛД и СВМ — это одно и то же заболевание [29].

Исследование респираторной функции у пациентов с СВМ показало повышенное содержание в легких CO_2, внутрилегочное шунтирование справа налево при развитии легочной гипертензии, уменьшение растяжимости легких вследствие повышенного сопротивления воздухоносных путей, уменьшение функциональной остаточной емкости, задержку воздуха в легких и повышенные энергетические затраты на дыхание [6, 10, 15]. Развитие легочного сердца сопровождается увеличением сопротивления легочных сосудов [25, 26].

T. Takami и соавт. оценивали изменение уровней сиалированного углеводного антигена KL-6 (Krebs von den Lungen-6), сурфактантного протеина D (SP-D) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у младенца с СВМ. В данном случае уровень сывороточного KL-6 коррелировал с клинической симптоматикой больше, чем уровень сывороточного SP-D и ЛДГ [30]. Биомаркер KL-6 — это высокомолекулярный гликопротеин, входящий в состав муцина, выделяемого альвеолярными клетками II типа. Уровень KL-6 повышен у младенцев с заболеваниями, связанными с врожденным дефицитом белков сурфактанта [31], и взрослых пациентов с различными типами интерстициальной пневмонии, при саркоидозе, туберкулезе и т. д., в то время как его уровень не повышается при неинтерстициальных заболеваниях легких (бактериальные пневмонии) и нейроэндокринной гиперплазии младенцев [32]. Полагают, что этот сывороточный маркер отражает альвеолярное повреждение при интерстициальной пневмонии и легочном фиброзе. Для взрослых верхний порог нормы сывороточных маркеров KL-6 составляет 500 ЕД/мл. T. Ogihara и соавт. показали, что KL-6 является хорошим индикатором БЛД у новорожденных. В их исследовании сывороточный KL-6 был выше у детей с БЛД, чем у детей без таковой в возрасте от 0 до 1, 10 и 30 дней после рождения, и средний уровень заметно возрос более чем до 300 ЕД/мл на 10-й день [33].

Круг заболеваний, которые необходимо исключить при дифференциальной диагностике СВМ, весьма широк. M. G. Wilson и V. G. Mikity в своем первом описании заболевания сообщали, что их случаи напоминали так называемую плазмоцитарную интерстициальную (пневмоцистную, по современным представлениям) пневмонию, но гистологическое исследование легких позволило исключить это заболевание. Гистологические изменения легких двух младенцев, однако, напоминали синдром Хаммана–Рича [1]: в наблюдениях был очевидным регресс клинических и рентгенологических симптомов при СВМ в отличие от синдрома Хаммана–Рича. По данным рентгенологических методов исследования, в первую очередь необходимо дифференцировать СВМ с БЛД. Несмотря на схожесть рентгенологической картины и незрелость пораженных детей, СВМ и БЛД имеют абсолютно разную клиническую картину. Сроки манифестации, течение заболевания и отсутствие механической вентиляции позволяют исключить БЛД. Другие заболевания, с которыми можно проводить дифференциальный диагноз СВМ, включают в себя аспирационную, листериозную пневмонию, гистиоцитоз X, легочное кровотечение [1, 4].

Лечение СВМ симптоматическое. Проводится кислородотерапия для уменьшения степени гипоксии. Дигитализация показана в случаях застойной сердечной недостаточности. Антибиотики не влияют на течение заболевания, и их использование оправдано только при наличии сопутствующей инфекции. Глюкокортикостероиды также не показаны при данном заболевании: считается, что их эффект в предотвращении последующего фиброза весьма сомнителен [34].

Прогноз при данном заболевании зависит от множества факторов. Симптомы могут существовать в течение многих месяцев. Исследования функции легких выявляют повреждения малых дыхательных путей, которые могут обнаруживаться до 8–10-летнего возраста. На первом году жизни повышен риск развития респираторных инфекций [34]. Сообщается о сопутствующей неврологической патологии у детей с СВМ (спастическая квадриплегия, нистагм, гидроцефалия) [3, 14]. Кроме того, более половины пациентов с СВМ в современных условиях нуждается в проведении домашней оксигенотерапии [12]. Хотя заболевание легких обычно разрешается, смерть может наступить от сердечной или дыхательной недостаточности, инфекции [34]. По данным A. Hoepker и соавт., показатель смертности при СВМ составляет 11,1% [12]. Таким образом, СВМ — по-прежнему заболевание с серьезным прогнозом, но летальность существенно уменьшилась в сравнении с обзорами P. R. Swyer и J. E. Hodgman, в которых смертность составляла, соответственно, 54,5 и 35,3% [6, 14].

Под нашим наблюдением находилось 6 детей с СВМ: 3 мальчика и 3 девочки с ГВ 27–32 нед (средний ГВ 29,5 ± 2,5 нед) и массой тела при рождении 950–1510 г (1222,5 ± 275,4 г). В неонатальном периоде у 3 детей был диагностирован РДС новорожденных, у одного ребенка — пневмония; у 2 пациентов респираторных симптомов до манифестации СВМ не было. В первые 3 нед дети были независимы от кислорода, не находились на ИВЛ, постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (NCPAP) получали 3 ребенка. В возрасте 24–35 (29 ± 3) сут отмечено ухудшение состояния в виде нарастания симптомов дыхательной недостаточности, появления одышки с втяжением уступчивых мест грудной клетки, цианоза, влажных мелкопузырчатых хрипов в легких, свистящих хрипов. У всех детей регистрировались апноэ (табл. 2). На рентгенограммах органов грудной клетки отмечались умеренная гиперинфляция, интерстициальные изменения в верхних отделах легочных полей в виде тяжей, чередующихся с участками вздутия легочной ткани. Воспалительной инфильтрации на рентгенограммах, островоспалительных изменений в клиническом и биохимическом анализах крови не отмечалось. В связи с развитием дыхательной недостаточности дети начинали требовать проведения кислородотерапии с помощью кислородной маски (2 детей), кислородной палатки (3 детей), ИВЛ (1 ребенок). Разрешение кислородозависимости у детей с СВМ отмечено к возрасту 45–54 (48 ± 7) сут. После выписки со II этапа выхаживания одна девочка была госпитализирована повторно в связи с эпизодом апноэ, потребовав ИВЛ в течение 17 сут. При наблюдении в катамнезе до двухлетнего возраста респираторных проблем у остальных 5 детей с СВМ более не отмечалось, рентгенограммы органов грудной клетки нормализовались. Одному из наблюдавшихся пациентов с СВМ была выполнена ВРКТ легких.

Таблица 2. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с СВМ (собственные данные)

Наблюдение	Вес при рождении	Пол	ГВ (нед)	Инициальная респираторная поддержка		Возраст манифестации (дни)
				ИВЛ	NCPAP	
1	1030	Ж	28	-	+	33
2	1500	М	30	-	-	24
3	1430	Ж	32	-	+	35
4	950	Ж	27	-	+	24
5	1000	М	27	-	-	31
6	1510	М	31	-	-	32

Примечание. ГВ — гестационный возраст, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, NCPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры.

ПРЕДСТАВЛЯЕМ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик К., поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии ДИКБ № 6 ДЗ г. Москвы 7.05.2013 в возрасте 9 сут с направляющим диагнозом «Внутриутробный конъюнктивит, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (синдром угнетения), недоношенность (ГВ 30 нед), задержка внутриутробного развития плода, конъюгационная желтуха, анемия, неокончательный тест на ВИЧ». Из анамнеза известно, что ребенок от женщины 31 года с отягощенным инфекционным (ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, сифилис с 2000 г., хронический генитальный кандидоз), соматическим (курение, наркомания) и акушерско-гинекологическим (хронический сальпингоофорит) анамнезом. Данная 9-я беременность (3–5-е беременности закончились медицинскими абортами, 8-я — неразвивающаяся) протекала в I триместре с токсикозом, хламидиозом (получала лечение); во II триместре — обострение генитального кандидоза, острая респираторная вирусная инфекция; в III триместре — анемия, острый ларингит. Роды 5-е, преждевременные, на 30–31-й нед гестации, оперативные (неполное предлежание плаценты), дородовое излитие околоплодных вод. Безводный промежуток 26 ч. Околоплодные воды светлые. Масса тела ребенка при рождении 1500 г. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Состояние при рождении расценено как тяжелое, обусловленное РДС новорожденных, патологической неврологической симптоматикой. РДС купировался к 3-м сут жизни. В это же время появились конъюнктивит, конъюгационная желтуха.

При поступлении клинических признаков дыхательной недостаточности и симптомов поражения нижних дыхательных путей не отмечалось. Кислородотерапия не требовалась. При аускультации легких отмечалось ослабленное дыхание с обеих сторон. Во время лечения в стационаре у ребенка отмечалась отрицательная динамика, ухудшение состояния с развитием кислородозависимости в возрасте 25 дней, сатурация O_2 без дополнительного кислорода — 86–88%. Проводилась оксигенация через кислородную палатку. Наблюдалась одышка смешанного характера с втяжениями уступчивых мест грудной клетки (межреберные промежутки) в нижних отделах, усиливающаяся при нагрузке, тахипноэ с частотой дыхания до 60 в мин, цианоз, вздутие грудной клетки, кратковременные периоды апноэ, тенденция к брадикардии. При аускультации легких определялось ослабленное дыхание, хрипы не выслушивались. При этом отсутствовали клинические симптомы инфекционного процесса, воспалительные изменения со стороны крови.

При рентгенографии органов грудной клетки, выполненной в возрасте 25 дней, обнаружены неравномерное снижение прозрачности легочной ткани, обогащение и крупнопетлистая деформация сосудистого рисунка; определялась двусторонняя, диффузная полосовидная инфильтрация легочной ткани, исходящая из корней и располагающаяся преимущественно в верхних долях, а также гипераэрация нижних долей (рис. 1). В динамике, по данным рентгенологических исследований, наблюдалось нарастание интерстициальных изменений. При проведении ВРКТ органов грудной клетки в возрасте 7 нед жизни в связи с сохранением симптомов поражения нижних дыхательных путей, дыхательной недостаточности и кислородозависимости визуализировались изменения, поразительно сходные с описанными P. Reittner и соавт. [13]: выраженная деформация сосудистого рисунка, грубые уплотнения перибронховаскулярного и междолевого интерстиция, множественные дольковые тракционные вздутия, грубые фиброзные спайки; трахея без особенностей, бронхи 1–3-го порядка проходимы, не деформированы (рис. 2). Таким образом, были исключены пороки развития легких и бронхов, а также пневмония. В клиническом и биохимическом анализах крови — без отклонений от нормы. Серологические исследования на ВИЧ, микоплазмоз, хламидиоз, герпетическую и цитомегаловирусную инфекции — отрицательные.

В динамике состояние ребенка улучшилось, уменьшилась дыхательная недостаточность, ликвидировались апноэ и тенденции к брадикардии. Был выписан домой в возрасте 2 мес; при наблюдении в катамнезе отмечена выраженная положительная динамика (сатурация O_2 — 98%).

В приведенном наблюдении у недоношенного ребенка с отягощенным перинатальным анамнезом,

Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки (описание в тексте)

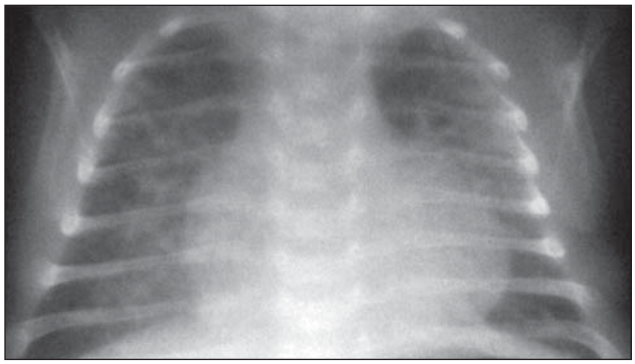


Рис. 2. Компьютерная томограмма грудной клетки (описание в тексте)

разрешившимся РДС новорожденных, манифестацией дыхательной недостаточности, поражением нижних дыхательных путей с развитием кислородозависимости в возрасте 25 сут жизни с последующим ее разрешением результаты рентгенологических исследований позволили подтвердить диагноз СВМ. В ходе проведенного комплексного обследования были исключены пневмония, пороки развития трахеобронхиального дерева и легких, перинатальные инфекции. Сроки начала кислородозависимости и отсутствие ИВЛ позволили также исключить БЛД. Своеобразием данного наблюдения является развитие СВМ у недоношенного ребенка с РДС новорожденных в анамнезе, когда одна причина дыхательной недостаточности (РДС новорожденных) сменилась альтернативной причиной (СВМ). Недоношенность, РДС новорожденных и кислородозависимость в неонатальном периоде не противоречат диагнозу СВМ.

Таким образом, СВМ представляет собой редкое интерстициальное заболевание легких у новорожденных детей, требующее дифференциальной диагностики с БЛД, пневмонией и рядом других заболеваний. В современных условиях, как показывают наши наблюдения, течение СВМ более благоприятное.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wilson M.G., Mikity V.G. A New Form of Respiratory Disease in Premature Infants. *Am J Dis Child*. 1960; 99: 489–499.
2. Butterfield J., Moscovici C., Berry C., Kempe C.H. Cystic emphysema in premature infants. *New Eng J Med*. 1963; 268: 18–21.
3. Baghdassarian O.M., Avery M.E., Neuhauser E.B.D. A form of pulmonary insufficiency in premature infants. *Amer J Roentgen.* 1963; 89: 1020–1031.
4. Grossman H., Berdon W.E., Mizrahi A., Baker D.H. Neonatal focal hyperaeration of the lungs (Wilson-Mikity syndrome). *Radiology*. 1965; 85: 409–417.
5. Kaufmann H.J. A new form of fibrosis of the lung in premature babies. *Fortschr Rogentenstr*. 1962; 97: 434–440.
6. Swyer P.R., Delivoria-Papadopoulos M., Levinson H. et al. The pulmonary syndrome of Wilson and Mikity. *Pediatrics*. 1965; 36: 374–381.
7. Burnard E.D., Grattan-Smith P., Picton-Warlow C.G., Grauaug A. Pulmonary insufficiency in prematurity. *Aust Paediat J.* 1965; 1: 12–36.
8. Bucci G., Iannaccone G., Scalamandre A. et al. Observations on the Wilson-Mikity syndrome. *Ann Paediat*. 1966; 206: 135–149.
9. Sinnette C.H., Bradley-Moore A.M., Cockshott W.P., Edington G.M. Wilson-Mikity respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child*. 1967; 42: 85–90.
10. Aherne W.A., Cross K.W., Hey E.N., Lewis S.R. Lung function and pathology in a premature infant with chronic pulmonary insufficiency (Wilson-Mikity syndrome). *Pediatrics*. 1967; 40: 962–974.
11. Бакланова В.Ф., Владыкина М.И. Руководство по рентгенодиагностике болезней органов дыхания у детей. *Л.: Медицина*. 1978. С. 147–150.
12. Hoepker A., Seear M., Petrocheilou A. et al. Wilson–Mikity Syndrome: Updated Diagnostic Criteria Based on Nine Cases and a Review of the Literature. *Pediatric Pulmonology*. 2008; 43: 1004–1012.
13. Reittner P., Fotter R., Tillich M. et al. High-resolution CT findings in Wilson-Mikity syndrome: a case report. *Pediat Radiol.* 1998; 28: 691–3.
14. Hodgman J.E., Mikity V.G., Tatter D., Cleland R.S. Chronic respiratory distress in the premature infant. Wilson-Mikity syndrome. *Pediatrics*. 1969; 44 (2): 179–195.
15. Saunders R.A., Milner A.D., Hopkin I.E. Longitudinal studies of infants with the Wilson-Mikity syndrome. *Biol Neonate*. 1978; 33 (1–2): 90–99.
16. Fujimura M., Takeuchi T., Ando M. et al. Elevated immunoglobulin M levels in low birth-weight neonates with chronic respiratory insufficiency. *Early Hum Dev*. 1983; 9 (1): 27–32.
17. Jobe A.H., Kallapur S.G., Kramer B.W. Perinatal events and their influence on lung development and function. Experimental Chronic Chorioamnionitis. In: Bancalari E., Polin R.A., eds. *Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies*. WB Saunders Co Pub. 2008. С. 75–76.
18. Fujimura M., Kitajima H., Nakayama M. Increased leukocyte elastase of the tracheal aspirate at birth and neonatal pulmonary emphysema. *Pediatrics*. 1993; 92 (4): 564–9.
19. Овсянников Д.Ю. Хронические заболевания легких у новорожденных: подходы к определению, критерии диагностики и вопросы современной классификации. *Вопросы практической педиатрии.* 2008; 3 (5): 97–102.
20. Ibrahim J.M., Russell A. Late Prolonged Respiratory Distress Syndrome. *Proc R Soc Med*. 1966; 59 (6): 487–9.
21. Keidel W.N., Feingold L.M. Wilson-Mikity syndrome in a full-term male twin. *Pediatrics*. 1971; 47 (4): 779–81.
22. Lehman D.H. The Wilson-Mikity Syndrome — Case Report and Review of Literature. *Calif Med*. 1969; 111 (4): 298–304.
23. Cooperman E.M. Wilson-Mikity syndrome (pulmonary dysmaturity syndrome). *Can Med Assoc J*. 1969; 100 (19): 909–912.
24. Сотникова К.А., Панов Н.А. Пневмонии и пневмопатии новорожденных детей. *Москва: Медицина*. 1975. С. 74–79.
25. Krauss A.N., Levin A.R., Grossman H., Auld P.A. Physiologic studies on infants with Wilson-Mikity syndrome. Ventilation-perfusion abnormalities and cardiac catheterization angiography. *J Pediatr*. 1970; 77 (1): 27–36.
26. Grossman H., Levin A.R., Winchester P.H., Auld P.A. Pulmonary hypertension in the Wilson-Mikity syndrome. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1972; 114 (2): 293–299.
27. Братанов Б.Р. Клиническая педиатрия. Том 1. *София: Медицина и физкультура*. 1987. 69 с.
28. Mikity V.G., Taber P. Bronchopulmonary dysplasia oxygen toxicity and the Wilson-Mikity syndrom. *Pediatr Clin N Am*. 1973; 2: 419–31.
29. Hodgman J.E. Relationship between Wilson-Mikity syndrome and the new bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2003; 112: 1414–5.
30. Takami T., Kumada A., Takei Y. et al. A case of Wilson-Mikity syndrome with high serum KL-6 levels. *J Perinatol*. 2003; 23 (1): 56–8.
31. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А. и др. Врожденный дефицит сурфактанта: генетика, патология, диагностика, терапия. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2013; 5 (1): 12–20.
32. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Зайцева Н.О. и др. Редкое интерстициальное заболевание легких — нейроэндокринная гиперплазия младенцев. *Педиатрия*. 2013; 3: 32–37.
33. Ogihara T., Hirano K., Morinobu T. et al. Plasma KL-6 predicts the development and outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2006; 60 (5): 613–8.
34. Sosenko I.R.S., Bancalari E., Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia. In: Greenough A., Milner A.D., eds. Neonatal Respiratory Disorders. 2th ed. *London: Hodder Arnold*. 2003. С. 415–22.

А.Д. Ветрова[1, 2]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
[2] Центральная детская клиническая больница ФМБА России, Москва

Острый тонзиллит у детей: точка зрения педиатра

Контактная информация:
Ветрова Анна Дмитриевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-педиатр ФГБУЗ «ЦДКБ» ФМБА России
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, **тел.:** (916) 543-18-31, **e-mail:** a.d.vetrova@gmail.com
Статья поступила: 11.12.2013 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

Статья посвящена одной из наиболее распространенных патологий у детей — острому тонзиллиту, с которым в повседневной работе сталкиваются не только оториноларингологи, но и педиатры. Обсуждаются морфологические и этиологические причины возникновения заболевания у детей разных возрастных групп. Выявлено, что основной жалобой у детей является боль в горле. Представлены современные подходы к диагностике и лечению острого тонзиллита, вызванного как β-гемолитическим стрептококком группы А, так и различными вирусами. В статье рассматривается возможность использования местной терапии для лечения воспалительного заболевания ротоглотки наряду с системным антибактериальным препаратом и в качестве монотерапии острой боли в горле. Обосновывается целесообразность применения у детей пастилок для рассасывания с антисептическим и обезболивающим эффектом. Отмечаются эффективность, безопасность и фармакоэкономическое преимущество использования местного антисептического, противовирусного и противогрибкового препарата, имеющие существенное значение при выборе антисептика, учитывая его безрецептурную форму отпуска.
Ключевые слова: *острый тонзиллит, дети, лечение, местная терапия, цетилпиридиния хлорид.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 61–64)

В Российской Федерации наступление холодного времени года традиционно характеризуется всплеском частоты инфекций верхних дыхательных путей, которые являются серьезной проблемой для здравоохранения в связи с их широкой распространенностью (особенно среди детского населения) и наносимым экономическим ущербом как отдельным лицам, так и обществу в целом. Несмотря на то, что большинство этих болезней имеет легкое течение, они ухудшают самочувствие детей, препятствуют их повседневной активности [1].

В развитии воспалительных болезней ротоглотки не вызывает сомнений ведущая роль лимфоидной фарингеальной ткани, входящей в состав единой иммунной системы организма и являющейся ее форпостом [2, 3]. Основным рабочим звеном в лимфоэпителиальном глоточном кольце Вальдейера–Пирогова являются небные миндалины. Располагаясь на месте перекреста дыхательного и пищеварительного тракта, небные миндалины непосредственно соприкасаются с различными поступающими в организм антигенами, а анатомическая особенность (извилистый характер крипт) обеспечивает длительный контакт экзогенного раздражителя с клетками органа, необходимый для выработки специфических и неспецифических биологически активных веществ и клеточных элементов (лизоцима, интерферона, интерлейкинов, иммуноглобу-

A.D. Vetrova[1, 2]

[1] Pirogov Russian National Medical Research University of the Ministry of Health of Russia, Moscow
[2] Central Children's Teaching Hospital of the Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

Acute Tonsillitis in Children: a Pediatrician's Perspective

This article is dedicated to one of the most widespread pathologies in children — acute tonsillitis, which is a daily routine for both otolaryngologists and pediatricians. The authors analyzeetiology and morphology of acute tonsillitis in children of various age groups. They revealed thatthe main complaint of pediatric patients is a sore throat. The authors present modern approaches to diagnostics and treatment of acute tonsillitis induced both by Group A β-hemolytic streptococcus and various viruses. In this article, they consider the possibility of using local treatment to treat inflammatory oropharyngeal diseases in combination with systemic antibacterial drugs and as monotherapy of acute throat pain. The authors substantiate use of throat lozenges with antiseptic and analgesic effects. They noteeffectiveness, safety and pharmacoeconomic advantages of alocal antiseptic, anti-viral and anti-fungal drug. These aspects are of utmost importance to the choice of an antiseptic given that it is a non-prescription drug.
Key words: *acute tonsillitis, children, therapy, local treatment, cetylpyridinium chloride.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 61–64)

линов A, M, G, лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов), которые секретируются в просвет глотки, а также разносятся гематогенно и лимфогенно по всему организму [4, 5]. Сниженная способность верхних дыхательных путей противостоять постоянным атакам как патогенных, так и условно-патогенных микроорганизмов приводит к частым эпизодам острых воспалительных заболеваний, с которыми в своей повседневной работе сталкиваются не только оториноларингологи, но и педиатры.

Острый тонзиллит — распространенное инфекционно-воспалительное заболевание верхних дыхательных путей у детей — характеризуется воспалением одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца (чаще небных миндалин). Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, Американская ассоциация отоларингологии широко использует термин «тонзиллофарингит», предполагая поражение основных стенок ротоглотки и не выделяя отдельно фарингит. В России, как и в Европе, при острой инфекции лимфоидной ткани чаще используют термин «острый тонзиллит» [6].

Острые тонзиллиты развиваются в основном у детей старше 1–1,5 лет, что обусловлено формированием лимфоидной ткани глоточного кольца к этому возрасту. В первые 3–4 года жизни примерно в 95% случаев встречаются тонзиллиты вирусной и вирусно-бактериальной этиологии (аденовирусы, энтеровирусы Коксаки и др.). Начиная с 4-летнего возраста в возникновении острого тонзиллита приобретает существенное значение β-гемолитический стрептококк группа А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА), который становится ведущей причиной острых тонзиллитов и тонзиллофарингитов вплоть до 18 лет (табл. 1) [7–9].

В настоящее время накоплен серьезный исследовательский материал о рецепторной функции миндалин и их нервно-рефлекторных связях с внутренними органами. Слизистая оболочка глотки, особенно ее задней и боковых стенок, обладает богатой чувствительной иннервацией. В связи с этим патологические процессы, происходящие в ротоглотке, сопровождаются довольно мучительными для больного ребенка симптомами — болью, ощущениями сухости, инородного тела, дискомфортом, першением.

Боль в горле, пожалуй, — наиболее частый симптом, который беспокоит больных. Такая жалоба характерна, в основном, для детей старше 4 лет, поскольку ребенок более младшего возраста не может четко дифференцировать локализацию боли или оценить свои ощущения как болевые. В целом болевой симптом тяжело переносят дети любого возраста: в ряде случаев ребенок боится глотать слюну, у него возникают трудности с приемом пищи и жидкости, ухудшается сон, настроение и самочувствие. Это неизбежно ведет к замедлению репаративных процессов и снижению темпов выздоровления. Именно поэтому лечение острого воспаления ротоглотки и поиск оптимальных средств купирования болевого синдрома у детей являются актуальными [10].

По данным различных авторов, именно симптом боли в горле является наиболее частой причиной применения антибактериальных препаратов, хотя, в соответствии с российскими и международными рекомендациями, показанием для антибактериальной терапии при остром тонзиллите является доказанная стрептококковая этиология болезни [11]. Антибактериальная терапия при остром тонзиллите направлена не только на ликвидацию клинических проявлений болезни, но и на эрадикацию БГСА из ротоглотки, что предотвращает распространение возбудителя и предупреждает развитие осложнений. Для лечения стрептококкового тонзиллита и тонзиллофарингита используют пенициллины, цефалоспорины, макролиды и линкозамиды. По данным отечественных и зарубежных исследований, *S. pyogenes* отличается высокой чувствительностью к пенициллинам и цефалоспоринам [12]. Однако, β-лактамы остаются единственным классом антибиотиков, к которым у БГСА не развилась устойчивость.

Своевременная и точная диагностика стрептококкового тонзиллита и последующее адекватное антибактериальное лечение способствуют предотвращению острой ревматической лихорадки и гнойных осложнений [13, 14]. Получить однозначный ответ относительно этиологии тонзиллита и тонзиллофарингита возможно только при помощи экспресс-теста или культурального исследования мазка из ротоглотки больного ребенка. В настоящее время такой подход признан «золотым стандартом» обследования каждого пациента с жалобами на боль в горле. Если же данных за стрептококковую этиологию воспалительного процесса нет, то при неосложненном течении болезни системная антибактериальная терапия, как правило, не показана. В таких случаях, а также при комплексном лечении наряду с антибактериальными препаратами больным детям чаще всего назначают местное симптоматическое лечение [10, 15].

На российском рынке, насыщенном широко рекламируемыми средствами, выбор оптимального препарата далеко не всегда является легким. В современном арсенале симптоматических средств существуют различные препараты местного применения в виде спрея, таблеток и пастилок для рассасывания, растворов для полоскания, имеющие в своем составе один или несколько антисептиков (хлоргексидин, гексетидин, бензидамин, амбазон, тимол и его производные, спирты, препараты йода и др.),

Таблица 1. Этиология острых тонзиллитов у детей разных возрастных групп (А.С. Дарманян, 2010)

Этиология	Возраст, лет			
	0–3, *n* = 78	4–11, *n* = 84	> 12, *n* = 18	Всего, *n* = 180
Бактериальные инфекции, %	9	26	48	21
Вирусные инфекции, %	56	49	26	50
Инфекционный мононуклеоз, %	35	25	26	29

эфирные масла, анестетики (лидокаин, тетракаин, ментол), антибиотики (фрамицетин) или сульфаниламиды, дезодорирующие средства. Они также могут содержать лизаты бактерий, природные антисептики (экстракты растений, продукты пчеловодства), синтезированные факторы неспецифической защиты слизистых оболочек, обладающие противовирусным действием (лизоцим, интерферон), витамины (аскорбиновая кислота). Для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся болью в горле, в педиатрической практике необходимо учитывать особенности их действия на детский организм и выбирать наиболее эффективные и безопасные.

Главными требованиями к наносимым на слизистую оболочку препаратам являются:

- широкий спектр антимикробного действия, включающий противовирусную и противогрибковую активность (желательно);
- отсутствие токсического эффекта и низкая скорость абсорбции со слизистых оболочек;
- низкая аллергенность;
- отсутствие раздражающего действия на слизистую оболочку;
- хорошие органолептические качества;
- удобство использования.

Назначение ряда лекарств ограничивает их высокая аллергенность и раздражающее действие: например, препараты с производными йода, прополисом, сульфаниламидами. Следует помнить, что препараты, содержащие растительные антисептики и эфирные масла, противопоказаны детям с атопией [16–18].

Указанными выше положительными свойствами обладают пастилки для рассасывания Септолете Нео (KRKA, Словения). Препарат, успешно применяемый в 27 странах мира, в том числе более 8 лет на территории Российской Федерации, содержит в своем составе антисептическое средство цетилпиридиния хлорид, которое обладает противомикробным, противогрибковым и вирулицидным действием (табл. 2). Препарат выпускается в виде пастилок со вкусом лимона, яблока, черешни, что очень важно, т. к. дети зачастую отказываются принимать «невкусные» лекарства. Пастилки облегчают умеренную боль при глотании и субъективные ощущения дискомфорта, например першение [19].

Цетилпиридиния хлорид — антисептик из группы четвертичных аммониевых соединений — работает как катионный детергент: ионы аммония проникают через поверхность бактериальной клетки, связываются с микробной цитоплазматической мембраной. Цитоплазматическая мембрана становится проницаемой для низкомолекулярных компонентов, в частности ионов калия. В связи с этим компоненты четвертичного аммония проникают в бактериальную клетку, вызывая окончательное разрушение ее функций, что приводит к гибели клетки.

Высокая поверхностная активность цетилпиридиния хлорида позволяет антисептику быстро проникать в борозды, лакуны небных миндалин, что является важным фактором для профилактики вторичных инфекций.

В настоящее время при боли в горле у детей наиболее правильно использовать препараты в виде таблеток или пастилок для рассасывания: в отличие от других форм

Таблица 2. Средства местной терапии острого тонзиллита, наиболее часто используемые в педиатрической практике на территории Российской Федерации

Название	Состав	Фармакологическое действие	Спектр действия			
			Противомикробное		Противовирусное	Противогрибковое
			Гр+	Гр-		
Септолете Нео (с 4 лет)	Цетилпиридиния хлорид — 1,2 мг	Антисептический препарат с противомикробным, противогрибковым и вирулицидным действием для местного применения	+	+	+	+
Фарингосепт (с 3 лет)	Амбазона моногидрат — 10 мг	Антисептическое средство для местного применения	+	+	-	-
Стрепсилс (С плюс — с 12 лет, С и витамин С — с 5 лет)	Дихлорбензиловый спирт — 1,2 мг Амилметакрезол — 600 мкг	Антисептический препарат для местного применения	+	+	-	+
Граммидин Нео (с 4 лет)	Грамицидина С дигидрохлорид — 3 мг оксибупрокаина гидрохлорид — 2 мг цетилпиридиния хлорид моногидрат — 10 мг	Антибактериальный, антисептический препарат с анестезирующим действием	+	+	+	+
Фалиминт (с 6 лет)	Ацетиламинонитро-пропоксибензол — 25 мг	Препарат со слабым местноанестезирующим и анальгезирующим действием для местного применения	-	-	-	-

выпуска такой способ поступления лекарственного препарата позволяет действующему веществу эффективно воздействовать на всю поверхность слизистой оболочки ротоглотки, включая даже труднодоступные участки. Применение местных препаратов в виде растворов для полоскания может вызывать сложности у детей, т. к. требуется умение задерживать дыхание и не проглатывать препарат во время полоскания горла. Пастилки рассчитаны на рассасывание, что значительно уменьшает вероятность системного действия препарата. Доказано, что длительное рассасывание пастилки приводит к активному слюноотделению и, как следствие, более длительному воздействию активных компонентов на слизистые оболочки, что благоприятно сказывается на эффективности действия препарата. При этом риск развития побочных эффектов или передозировки минимален [2].

Среди препаратов для местного лечения умеренной боли в горле при остром тонзиллите, реализуемых через аптечные организации, присутствуют лекарственные средства различных ценовых категорий, что зачастую имеет существенное значение при выборе антисептика, учитывая его безрецептурную форму отпуска. Результаты исследований фармацевтического рынка позволяют отнести Септолете Нео к группе препаратов со средней и умеренно высокой ценой [20]. Поскольку безопасность, терапевтическая эффективность и экономическая выгода доказаны и весьма значимы для родителей маленьких пациентов, педиатру следует помнить о возрастных ограничениях, противопоказаниях и не допускать самолечения, а также бесконтрольного приема препаратов пациентами.

Пастилки с хлоридом цетилпиридиния применяются у детей с 4-летнего возраста: их следует медленно рассасывать до полного растворения — по 1 пастилке каждые 6 ч. Детям в возрасте старше 10 лет рекомендуется принимать до 6 пастилок в сутки; детям в возрасте от 12 лет — по 1 пастилке каждые 2–3 ч, но не более 8 пастилок в сутки. Также не следует принимать пастилки непосредственно перед приемом пищи и вместе с молоком.

Учитывая высокую чувствительность детей к боли, крайне необходимо провести тщательное обследование ребенка для установления правильного диагноза и подбора средств лечения. В связи с этим назначение детям с острым тонзиллитом антисептического средства с высоким профилем безопасности, содержащего цетилпиридиния хлорид, представляется оптимальным подходом и может быть рекомендовано как в составе комплексного лечения совместно с системным антибактериальным препаратом, так в качестве местной терапии умеренной боли в горле. Выраженное противомикробное, противогрибковое и вирулицидное действие удачно сочетается с умеренно обезболивающим эффектом, приятными вкусовыми качествами и простотой в применении, что позволяет использовать препарат как одно из средств лечения острого тонзиллита у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А. А., Горелов А. В. и др. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. *М.*, 2004. 68 с.
2. Овчинников А. Ю. Современные представления об этиопатогенезе и адекватном лечении воспалительных заболеваний ротоглотки. *Российская оториноларингология*. 2011; 5 (54): 194–198.
3. Быкова В. П. Миндалины лимфаденоидного глоточного кольца в системе мукозального иммунитета верхних дыхательных путей. Тез. Всероссийской конференции с международным участием «Проблема реабилитации в оториноларингологии» и семинара «Актуальные вопросы фониатрии». *Самара*. 2003. С. 344–345.
4. Волков К. С., Нисевич Л. Л., Намазова-Баранова Л. С., Филянская Е. Г., Алексеева А. А., Баранник В. А. Кашель у детей: особенности диагностики и подходы к терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 112–116.
5. Ikinciogullari A., Dogu F. Is immune system influenced by adenotonsillectomy in children? *Int J pediatr Otorhinolaryngol.* 2002; 66 (3): 251–257.
6. Канкасова М. Н., Мохова О. Г., Поздеева О. С. Современные взгляды на проблему острых тонзиллитов у детей. *Практическая медицина.* 2009; 7 (39): 55–62.
7. Таточенко В. К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. Изд. доп. *М.: Педиатръ*. 2012. 480 с.
8. Ebell M. H., Smith M. A., Barry H. C., Ives H. C., Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA*. 2000; 284: 2912–8.
9. Boccazzi A., Garotta M., Pontari S., Agostoni C. V. Streptococcal tonsillopharyngitis: clinical vs. microbiological diagnosis. *Infez Med.* 2011; 19 (2): 100–5.
10. Харина Д. В., Мачарадзе Д. Ш. Острый тонзиллофарингит. Рациональный выбор фармакотерапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (5): 49–53.
11. McIsaac W., Kellner J., Aufricht P. et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*. 2004; 291 (13): 1587–1595.
12. Спичак Т. В. Диагностика и лечение тонзиллита у детей с позиции доказательной медицины. *Вопросы современной педиатрии.* 2010; 9 (2): 130–135.
13. Куличенко Т. В., Патрушева Ю. С., Редина А. А., Лазарева М. А. Современная диагностика и лечение острого стрептококкового фарингита и тонзиллита у детей и взрослых. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (3): 38–43.
14. Gieseker K. et al. Evaluating the American Academy Pediatrics diagnostic standart for Streptococcus pyogenes pharyngitis: Backupculture versus repeat rapid antigen testing. *Pediatrics*. 2003; 111: 666–670.
15. Полунин М. М., Титарова Л. С., Полунина Т. В. Стрептококковый тонзиллит у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (3): 19–21.
16. Полунина Т. А., Вишнева Е. А. Фарингиты у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (5): 106–108.
17. Chiappini E., Principi N., Mansi N., Serra A., De Masi S. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther.* 2012; 34 (6): 1442–1458.
18. Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., Esposito S. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (1): 1–28.
19. Септолете Нео. Инструкция по применению.
20. Ячникова М. А. Современные подходы к организации фармацевтического консультирования клиента аптек, приобретающего антисептики для лечения боли в горле. *Омский научный вестник*. 2012; 2 (114): 89–91.

- *Тройной эффект: противовирусный, противомикробный, противогрибковый*
- *При фарингите, ларингите, начальной стадии ангины*
- *Приятный вкус пастилок: черешня, яблоко, лимон*
- *Разрешен с 4-х лет*

Септолете® Нео

Тройной эффект при боли в горле!

www.septolete.ru

KRKA

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

Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж. Тел.: (495) 981 1095. Факс: (495) 981 1091. E-mail: info@krka.ru www.krka.ru

Т.А. Скворцова, Г.В. Волынец, Е.Л. Семикина

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Персонализированный подход к лечению хронического гепатита С у детей

Контактная информация:
Скворцова Тамара Андреевна, аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** (499) 134-06-97, **e-mail:** skvortcova.tamara@yandex.ru
Статья поступила: 22.12.2013 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

В настоящее время у детей предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию не установлены, что обусловливает необходимость их выявления с последующей разработкой индивидуализированных схем лечения с максимально возможным эффектом. ***Цель исследования:*** *на основании выявления предикторов вирусологического ответа и ретроспективной оценки эффективности проводимой интерферонотерапии сформировать персонализированные схемы лечения хронического гепатита С у детей.* ***Участники исследования:*** *98 детей в возрасте от 3 до 18 лет (средний возраст 10,0 ± 0,8 лет), страдающих хроническим гепатитом С: из них 65 имели генотип HCV 1 (66,0%), 33 — генотип HCV 2–3 (34,0%). Всем детям до начала курса интерферонотерапии и в динамике (через 4; 12; 24 и 48 нед от начала лечения) оценивались антропометрические параметры ребенка (вес, рост), определялся уровень вирусной нагрузки в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), генотипирование HCV (до начала терапии), проведен анализ показателей иммунофенотипа лимфоцитов.* ***Результаты.*** *Проведенный анализ результатов показал, что эффективность терапии рекомбинантным IFNα-2a повышается при включении в схему лечения рекомбинантного IL 2 (Ронколейкин), процент достижения ПВР и СВО возрастает в 2 раза ($p < 0,05$). Использование пегилированного IFNα-2b в комбинации с рибавирином в сравнении с лечением рекомбинантным INFα-2a и рекомбинантным IL 2 не показал достоверных различий. Проведение интерферонотерапии у детей, достигших веса 30 кг и роста 134 см, без отставания в физическом развитии более эффективно, чем у детей более раннего возраста (меньшего веса и роста) на момент начала интерферонотерапии ($p < 0,001$); таким образом, антропометрические показатели пациентов на момент начала лечения могут служить предикторами получения ПВР независимо от генотипа HCV. При уровне лимфоцитов ⩾ 2500/мкл частота достижения первичной вирусологической ремиссии 85,0% случаев, при уровне лимфоцитов ⩽ 2000/мкл — 5,0% случаев ($p = 0,000$). Показатели абсолютного количества лимфоцитов в диапазоне от 2000 до 2500 являются показанием для повторного исследования через 12 нед от начала терапии: увеличение их количества в сравнении с исходными показателями на 10,0% и более являются положительным прогностическим предиктором СВО.* ***Выводы.*** *При принятии решения о сроках начала интерферонотерапии и выборе схемы лечения хронического вирусного гепатита С у детей необходимо учитывать параметрические данные и возраст ребенка на момент начала терапии. Предикторами положительного вирусологического ответа на лечение являются показатели абсолютного числа лимфоцитов крови, масса тела и рост ребенка на момент начала лечения.*
Ключевые слова: *хронический вирусный гепатит С у детей, заболеваемость детского населения, интерферонотерапия, противовирусная терапия, предикторы положительного вирусологического ответа, первичная вирусологическая ремиссия, стойкий вирусологический ответ.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 66–71)

T.A. Skvortsova, G.V. Volynets, E.L. Semikina

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

Personalized Approach to Treating Chronic Hepatitis C in Children

Predictors of positive virological response to interferon therapy in children have not been established, which is why it is necessary to identify them and subsequently develop individualized treatment regimens yielding the best possible results. ***Objective:*** *form personalized chronic hepatitis C treatment regimens in children on the basis of identification of virological response predictors and retrospective evaluation of the conducted interferon therapy efficiency.* ***Study participants:*** *98 children of 3–18 years of age (mean age — 10.0 ± 0.8 years) with chronic hepatitis C: 65 of them had HCV 1 genotype (66.0%), 33 — HCV 2–3 genotype (34.0%). We measured anthropometric parameters (weight, height), determined viral load level in blood serum (polymerase chain reaction (PCR)), performed HCV genotyping (before the therapy) and analyzed lymphocytic immunophenotype parameters of all children before the interferon therapy course and over time (4, 12, 24 and 48 weeks after the therapy initiation).* ***Results:*** *Analysis of the obtained results demonstrated that the recombinant IFNα-2a therapy efficiency improves if recombinant IL 2 (roncoleukin) is added to the treatment regimen: double increase in the rate of achievement of the primary virologicalremission (PVR) and sustained virological response (SVR) ($p < 0.05$). Use of a pegylated IFNα-2b in combination with ribavirin did not yield any significant difference in comparison with treatment with recombinant IFNα-2a and recombinant IL 2. Interferon therapy is more effective in children of at least 30 kg of body weight and 134 cm of height without physical developmental delay than in younger children (of smaller weight and height) at the moment of interferon therapy initiation ($p < 0.001$). Thus, anthropometric parameters of patients may serve as PVR predictors regardless of the HCV genotype at the treatment initiation. If lymphocytes ⩾ 2,500/mcl, the PVR achievement rate is 85.0%; if lymphocytes ⩽ 2,000/mcl — 5.0% ($p = 0.000$). If the total amount of lymphocytes is 2,000–2,500, the examination should be repeated 12 weeks after the therapy initiation: increase in the number of lymphocytes in comparison with the initial values by 10.0% or more is positive prognostic SVR predictor.* ***Conclusions:*** *It is necessary to take into consideration parametric data and the child's age at the moment of therapy initiation in order to schedule the launch of interferon therapy and choose a therapy regimen for chronic viral hepatitis C in children. Total amount of blood lymphocytes, child's body weight and height at the moment of treatment initiation are predictors of positive virological response to treatment.*
Key words: *chronic viral hepatitis C in children, child morbidity, interferon therapy, antiviral therapy, positive virological response predictors, primary virological remission, sustained virological response.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 66–71)

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность интерферонотерапии хронического гепатита С (Hepatitis C Virus, HCV) у детей составляет от 0,0 до 90,0% в зависимости от применяемых схем лечения и генотипа HCV [1–14]. У взрослых предиктором хорошего исхода интерферонотерапии является быстрый вирусологический ответ, когда стойкая вирусологическая ремиссия (СВО) достигается в 89% случаев, и ранний вирусологический ответ, когда СВО достигается в 70% случаев [15]. У детей в настоящее время предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию (которые необходимы при принятии решения о необходимости и сроках проведения интерферонотерапии с целью прогноза ее эффективности) не установлены, что обусловливает потребность их выявления с последующей разработкой индивидуализированных схем лечения с максимально возможным эффектом.

Цель исследования: на основании выявления предикторов вирусологического ответа и ретроспективной оценки эффективности проводимой интерферонотерапии сформировать персонализированные схемы лечения хронического гепатита С у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

В гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой Научного центра здоровья детей» при сплошном исследовании получали лечение 98 детей в возрасте от 3 до 18 лет (средний возраст 10,0 ± 0,8 лет), страдающих хроническим гепатитом С: из них 65 имели генотип HCV 1 (66,0%), 33 — генотип HCV 2–3 (34,0%).

Всем детям до начала курса интерферонотерапии и в динамике (через 4; 12; 24 и 48 нед от начала лечения) проводились следующие исследования:

- оценивались антропометрические параметры ребенка (вес, рост);
- определялся уровень вирусной нагрузки в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и генотипирование HCV (до начала терапии).

Исследование проводилось в научной лаборатории вирусной безопасности трансфузий крови и ее компонентов ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ (руководитель — канд. мед. наук Т. А. Гаранжа).

Проведен анализ показателей иммунофенотипа лимфоцитов (исследование проводилось в централизованной клинико-диагностической лаборатории Научного центра здоровья детей, руководитель — докт. мед. наук Е. Л. Семикина).

Дети, получавшие интерферонотерапию, были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу вошли 47 детей (средний возраст 10,9 ± 0,5 лет), которые получали лечение рекомбинантным интерфероном альфа-2а (IFNα-2a): подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в нед. В группе 35 (75,0%) детей имели генотип HCV 1 и 12 (25,0%) генотип HCV 2–3.

Вторая группа состояла из 31 ребенка (средний возраст 10,9 ± 0,7 лет), которые получали лечение рекомбинантным IFNα-2a подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в нед и рекомбинантным интерлейкином 2 (IL 2) в дозе 0,2 мг/кг (но не более 1 мг) 2 раза в нед. Из них 20 детей (65,0%) имели генотип HCV 1 и 11 (35,0%) генотип HCV 2–3.

В 3-ю группу вошли 20 детей (средний возраст 9,31 ± 0,9 лет), которые получали лечение пегилированным интерфероном альфа-2b (IFNα-2b) в дозе 60 мг/кг в нед в комбинации с рибавирином, суточная доза которого составила 15 мг/кг в сут. В группе 10 детей имели генотип HCV 1 (50,0%) и 10 (50,0%) генотип HCV 2 и 3.

Продолжительность терапии для детей с 1-м генотипом HCV составила 48 нед, с генотипом 2 и 3 — 24 нед.

Для оценки эффективности противовирусной терапии поводился мониторинг вирусологического ответа в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) [16]: определение количественного уровня экспрессии генов (RNA) HCV в сыворотке крови методом ПЦР до начала лечения, через 4; 12; 24; 48 и 72 нед (при генотипе 1 HCV) от начала терапии.

- Быстрый вирусологический ответ (БВО) регистрировался, если RNA HCV не определялась (⩽ 50 МЕ/мл) через 4 нед лечения.
- Ранний вирусологический ответ (РВО) верифицировался, если RNA HCV не определялась через 12 нед терапии, но была положительной на 4-й нед лечения.
- Замедленный вирусологический ответ (ЗВО) расценивался, если RNA HCV не определялась через 24 нед лечения и была положительной на 12-й нед лечения, но ее уровень снижался более чем на 2 log 10 МЕ/мл.
- Частичный вирусологический ответ (ЧВО) верифицировался при снижении уровня RNA HCV более чем на 2 log 10 МЕ/мл от исходного уровня на 12-й нед, но RNA HCV определялась вплоть до 24-й нед терапии.
- Первичная вирусологическая ремиссия (ПВР) считалась достигнутой, если на момент окончания терапии RNA HCV в сыворотке крови не определялась.
- Стойкий вирусологический ответ считался достигнутым, если RNA HCV в сыворотке крови не определялась спустя 6 мес после окончания терапии.
- Вирусологическое обострение (ВО) регистрировалось, если в сыворотке крови появлялась RNA HCV в любое время в процессе лечения.
- Рецидив заболевания верифицировался при появлении RNA HCV в сыворотке крови после окончания терапии.

При выявлении предикторов ответа на лечение, «ответившими» на лечение считались дети, у которых была получена ПВР, «не ответившими» — дети, не достигшие ПВР на фоне проводимой интерферонотерапии.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических методов при помощи пакета прикладных программ Statistica 6. Анализ полученных данных включал следующий расчет: при анализе количественных исследований — средней арифметической вариационного ряда (M) и ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Статистически достоверными считались различия в сравниваемых группах при $p < 0,05$. При анализе качественных исследований достоверность различий в частоте встречаемости того или иного признака в сравниваемых группах оценивали по критерию согласия хи-квадрат (χ^2). По таблицам χ^2 при учете одной степени свободы определяли достоверность различий и достоверность наблюдаемой ассоциации. Статистически достоверными считались различия в сравниваемых группах при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ эффективности интерферонотерапии в группе 1 показал следующее: быстрый вирусологический ответ определялся в 2 случаях из 47 (4,3%), оба пациента имели генотип 2а HCV (2 случая из 12;

16,7%). Ранний вирусологический ответ определялся в 1 случае из 47 (2,1%) у пациента с генотипом 1 HCV (1 случай из 35; 2,9%). Замедленный вирусологический ответ регистрировался в 12 случаях из 47 (25,5%), из них 7 пациентов с генотипом 1 HCV (20,0%) и 5 — с генотипом 2 и 3 HCV (41,7%). Частичный вирусологический ответ был получен в 12 случаях из 47 (25,5%), из них 11 пациентов с генотипом 1 HCV (31,4%) и 1 — с генотипом 3a HCV (8,3%). Первичная вирусологическая ремиссия регистрировалась в 13 случаях из 47 (27,7%): при генотипе 1 HCV — в 8 (22,9%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 5 (41,7%). Стойкий вирусологический ответ определялся в 11 случаях из 47 (23,4%): при генотипе 1 HCV — в 6 из 35 (17,1%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 5 из 12 (41,7%). Вирусологическое обострение зарегистрировано в 5 случаях из 47 (10,6%), все дети имели генотип HCV 2 и 3 (41,7%). Рецидив заболевания определялся в 2 случаях из 47 (4,3%) у детей с генотипом 1 HCV (5,7%).

Во 2-й группе детей быстрый вирусологический ответ определялся в 9 случаях из 31 (29,0%): при генотипе 1 HCV — в 5 из 20 (25,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 4 из 11 (36,4%). Ранний вирусологический ответ регистрировался в 7 случаях из 31 (22,6%): при генотипе 1 HCV — в 1 (5,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 6 (54,5%). Замедленный вирусологический ответ определялся в 1 случае из 31 (3,2%) у пациента с генотипом 1 HCV. Частичный вирусологический ответ был зарегистрирован в 3 случаях из 31 (9,7%) у пациентов с генотипом 1 HCV. Первичная вирусологическая ремиссия определялась в 17 случаях из 31 (54,8%): при генотипе 1 HCV — в 7 (35,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 10 (90,9%). Стойкий вирусологический ответ регистрировался в 15 случаях из 31 (48,4%): при генотипе 1 HCV — в 5 (25,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 10 из 11 (90,9%). Вирусологическое обострение определялось в 2 случаях из 31 (6,5%) у пациентов с генотипом 1 HCV. Рецидив заболевания регистрировался в 2 случаях из 31 (6,5%): 1 — при генотипе 1 HCV и 1 — при генотипе 3 HCV.

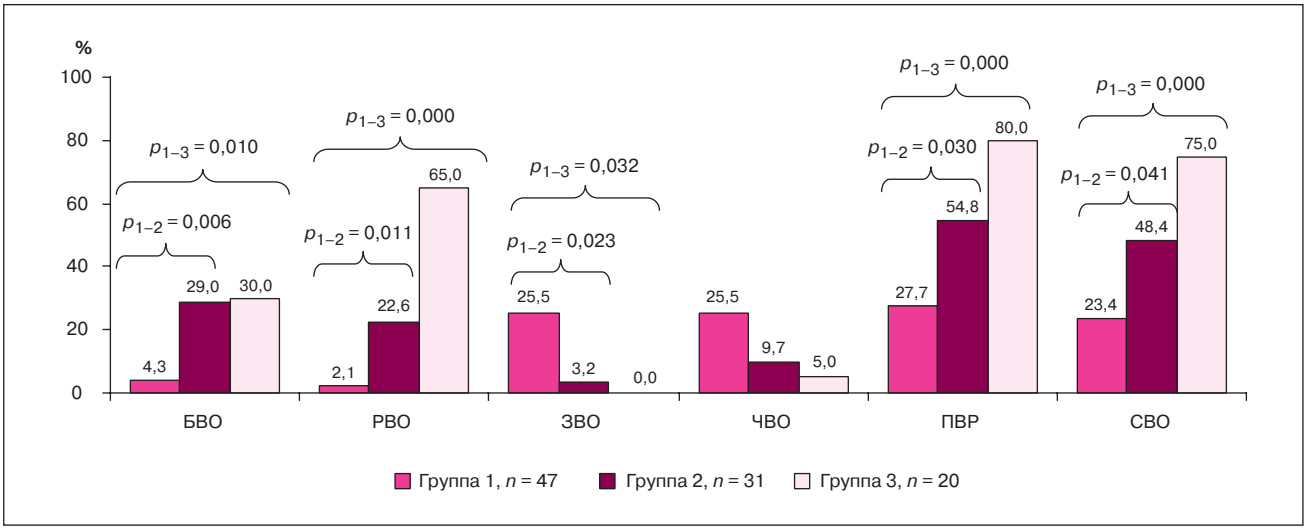
В группе 3 достижение быстрого вирусологического ответа определялось в 6 случаях из 20 (30,0%): при генотипе 1 HCV — в 2 из 10 (20,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 4 из 10 (40,0%). Ранний вирусологический ответ регистрировался в 13 случаях из 20 (65,0%): при генотипе 1 HCV — в 7 (70,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 6 (60,0%). Замедленного вирусологического ответа ни у кого из детей зарегистрировано не было. Частичный вирусологический ответ был зарегистрирован в 1 случае из 20 (5,0%) у пациента с генотипом 1 HCV (10,0%). Первичная вирусологическая ремиссия определялась в 16 случаях из 20 (80,0%): при генотипе 1 HCV — в 6 (60,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 10 (100%). Стойкий вирусологический ответ определялся в 16 случаях из 20 (75,0%): при генотипе 1 HCV — в 7 (70,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 9 (90,0%). Двое детей (10,0%) не ответили на терапию, оба ребенка имели 1-й генотип HCV (20,0%). Вирусологическое обострение было зарегистрировано у 2 детей (10,0%), оба ребенка также имели 1-й генотип HCV (20,0%). Рецидив заболевания зарегистрирован у 1 ребенка (5,0%) с генотипом 2 HCV (10,0%). Сравнительный анализ ответа на интерферонотерапию представлен на рис. 1.

Из представленных данных следует, что эффективность терапии рекомбинантным IFNα-2a повышается при включении в схему лечения рекомбинантного IL 2 (Ронколейкин), процент достижения ПВР и СВО возрастает в 2 раза ($p < 0,05$). Использование пегилированного IFNα-2b в комбинации с рибавирином в сравнении с лечением рекомбинантным INFα-2a и рекомбинантным IL 2 не показал достоверных различий.

При сравнении эффективности терапии рекомбинантным IFNα-2a и комбинации пегилированного IFNα-2b и рибавирина частота достижения СВО и ПВР при использовании последней схемы терапии была значительно выше ($p < 0,001$).

Сравнение полученных результатов с данными систематизированного обзора проведенных в мире исследований по эффективности интерферонотерапии HCV у детей показывает, что частота получения СВО при использовании монотерапии IFNα-2a сравнима с мировыми данными эффективности лечения IFNα, а частота получения СВО при использовании рекомбинантного IFNα-2a и рекомбинантного IL 2 не уступает эффективности лечения

Рис. 1. Эффективность интерферонотерапии хронического вирусного гепатита С у детей по данным вирусологического мониторинга при использовании различных схем лечения



Примечание. * — p_{1-2} при сравнении группы 1 и 2; p_{1-3} при сравнении группы 1 и 3. Здесь и на рис. 2, 3: БВО — быстрый вирусологический ответ, РВО — ранний вирусологический ответ, ЗВО — замедленный вирусологический ответ, ЧВО — частичный вирусологический ответ, ПВР — первичная вирусологическая ремиссия, СВО — стойкая вирусологическая ремиссия.

пегилированным IFNα-2b, но несколько меньше, чем при использовании комбинации пегилированного IFNα-2b и рибавирина (p = 0,111).

Учитывая, что СВО у детей, как и у взрослых, зависит от генотипа HCV [15], был проведен анализ эффективности лечения детей, инфицированных различными генотипами HCV (рис. 2 и 3).

Из представленных данных следует, что СВО при генотипе 1 HCV при использовании монотерапии рекомбинантным IFNα-2a был получен в 17,1% случаев, при включении в схему рекомбинантного интерлейкина-2 частота СВО повысилась до 25,0%, наиболее высокий процент достижения СВО (70,0%) был получен в группе детей, получавших терапию пегилированным IFNα-2b и рибавирином.

При генотипе 2 и 3 HCV в группе детей, получавших лечение рекомбинантным IFNα-2a, СВО достигнут в 41,7% случаев, при использовании рекомбинантного IFNα-2a и рекомбинантного IL 2 частота СВО возросла в 2 раза и составила 90,9%. Дети, получавшие лечение пегилированным IFNα-2b и рибавирином, имели также высокий процент достижения СВО (90,0%).

Сопоставление антропометрических данных детей с результатами вирусологического мониторинга ответа на лечение показало, что имеется прямая зависимость между эффективностью лечения и массой тела и ростом ребенка на момент начала интерферонотерапии (рис. 4 и 5).

Из представленных данных следует, что у детей, получавших лечение рекомбинантным IFNα-2a и рекомбинантным IL 2, при росте 125,3 ± 7,3 см и весе 25,9 ± 4,3 кг достоверно реже достигалась ПВР по сравнению с детьми, имеющими рост 149,1 ± 4,1 см и вес 42,6 ± 4,3 кг (p < 0,05).

У детей, получавших лечение пегилированным IFNα-2b в комбинации с рибавирином, имеющих рост 113,2 ± 6,8 см и вес 19,4 ± 2,0 кг, достоверно реже достигнута ПВР по сравнению с детьми, имеющими рост 142,2 ± 8,4 см и вес 38,1 ± 5,3 кг (p < 0,05).

При лечении рекомбинантным IFNα-2a достоверных различий зависимости вирусологического ответа от роста (p = 0,228) и веса (p = 0,185) не получено.

Таким образом, при лечении как рекомбинантным IFNα-2a и рекомбинантным IL 2, так и пегилированным IFNα-2b в комбинации с рибавирином ПВР получена значительно чаще у детей с массой 33,0–47,0 кг и ростом 134,0–153,0 см на момент начала терапии. При этом у 32 из 56 детей (63%) обеих групп, достигших ПВР, массу тела ⩾ 30 кг и рост ⩾ 134 см имели 26 (81,3%) пациентов, а из 24 детей, не достигших ПВР, массу тела ⩾ 30 кг и рост ⩾ 134 см не имел ни один ребенок, хотя

Рис. 2. Эффективность интерферонотерапии хронического вирусного гепатита С у детей по данным вирусологического мониторинга при использовании различных схем лечения у пациентов с генотипом 1 HCV

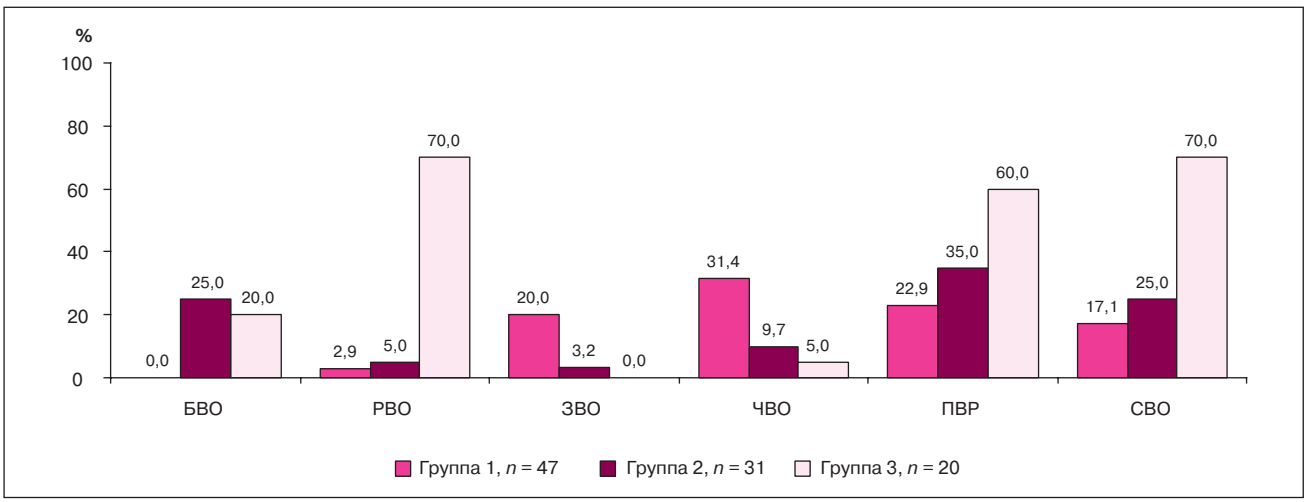


Рис. 3. Эффективность интерферонотерапии хронического вирусного гепатита С у детей по данным вирусологического мониторинга при использовании различных схем лечения у пациентов с генотипом 2 и 3 HCV

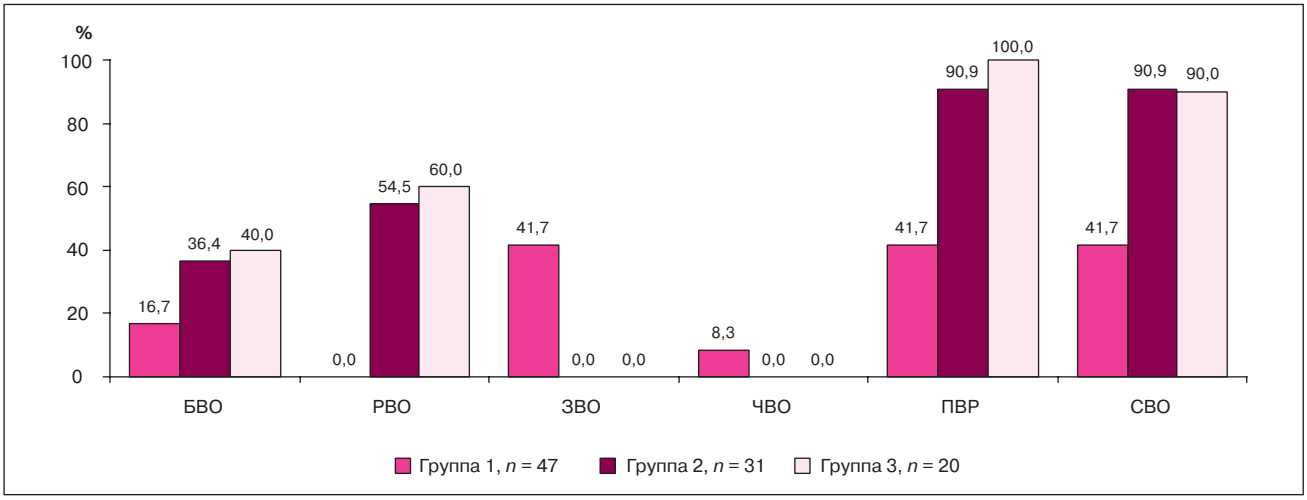


Рис. 4. Вирусологический ответ в зависимости от массы тела ребенка на момент начала терапии

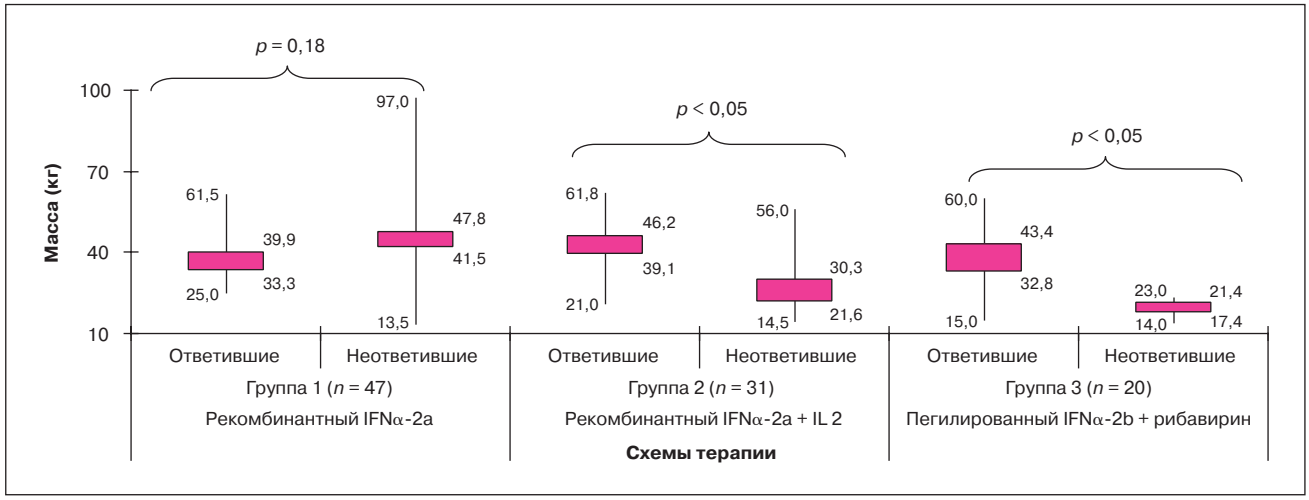


Рис. 5. Вирусологический ответ в зависимости от роста ребенка на момент начала терапии

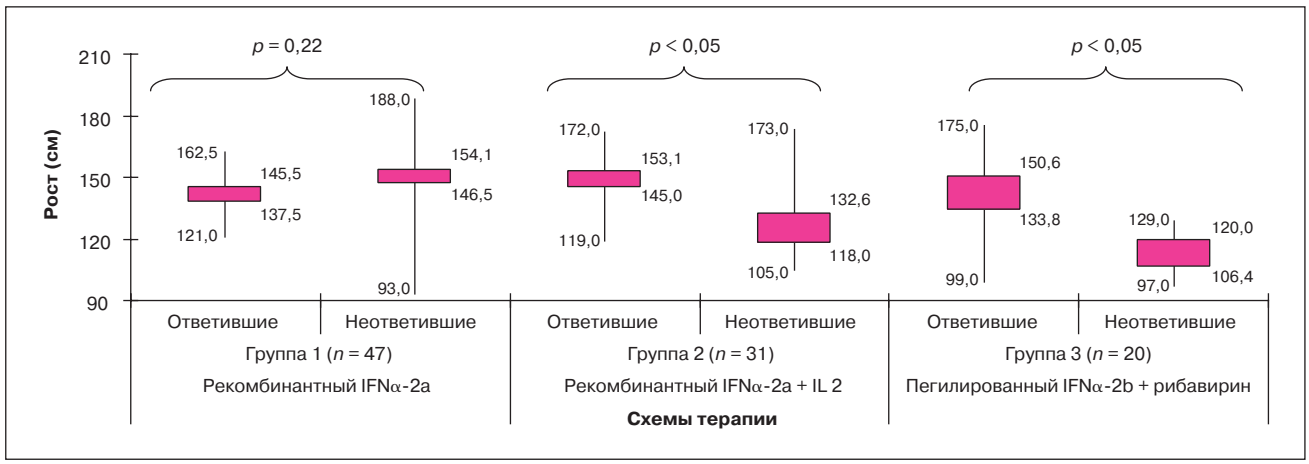


Рис. 6. Абсолютное число лимфоцитов на момент начала лечения и в динамике на фоне терапии рекомбинантным интерфероном IFNα-2a

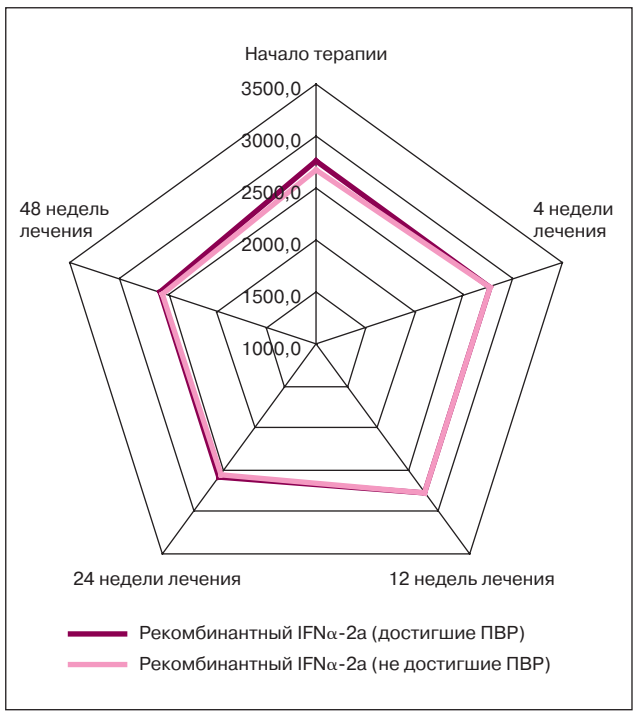
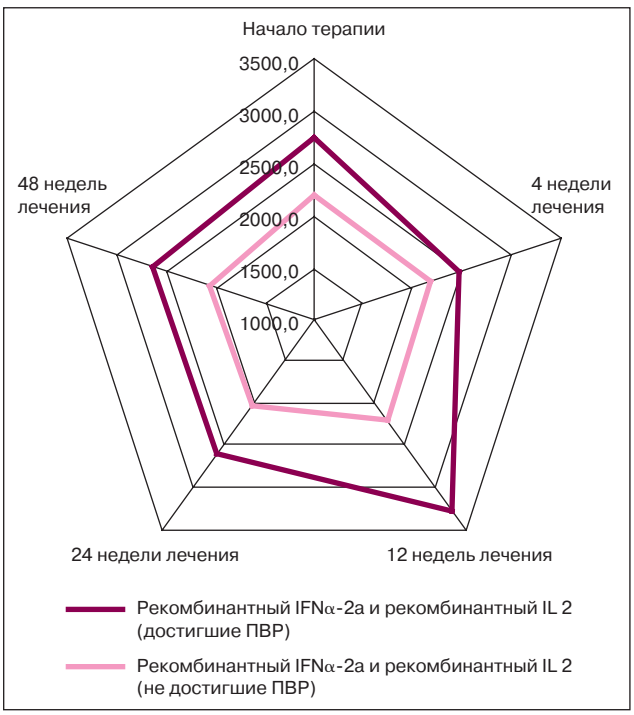


Рис. 7. Абсолютное число лимфоцитов на момент начала лечения и в динамике на фоне терапии рекомбинантным IFNα-2a и рекомбинантным IL 2

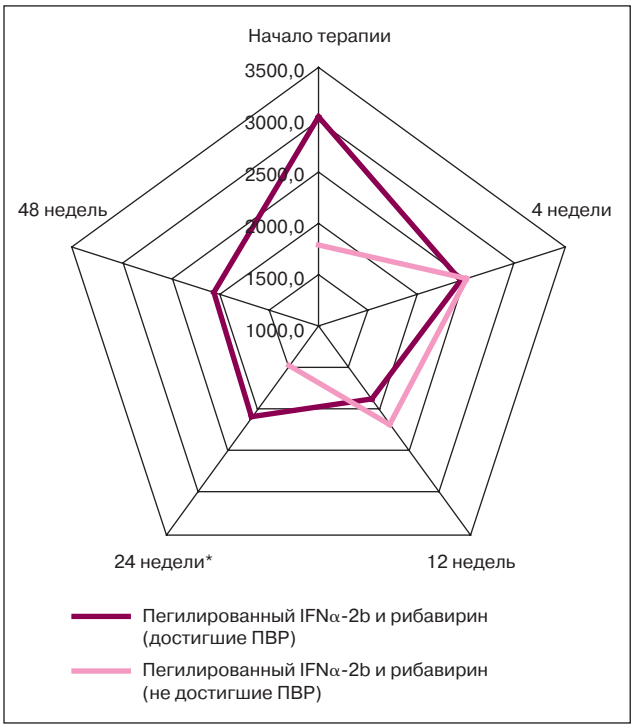


у них не было отклонений антропометрических показателей от возрастных норм более чем на 1 перцентиль. Это свидетельствует о том, что интерферонотерапия у детей, достигших веса 30 кг и роста 134 см, без отставания в физическом развитии была более эффективной, чем у детей более раннего возраста (меньшего веса и роста) на момент начала интерферонотерапии ($p < 0{,}001$), а антропометрические показатели пациентов на момент начала лечения могут служить предикторами получения ПВР при принятии решения о проведении интерферонотерапии HCV не зависимо от генотипа HCV.

Анализ зависимости эффективности интерферонотерапии от абсолютного количества лимфоцитов крови показал, что при уровне лимфоцитов ⩾ 2500/мкл первичная вирусологическая ремиссия получена в 85,0% случаев, при уровне лимфоцитов ⩽ 2000/мкл — в 5,0% ($p = 0{,}000$). Показатели абсолютного количества лимфоцитов в диапазоне от 2000 до 2500 являются показанием для повторного исследования через 12 нед от начала терапии: увеличение их количества в сравнении с исходными показателями на 10% и более являются положительным прогностическим предиктором СВО. Динамика изменения абсолютного числа лимфоцитов представлена на рис. 6–8.

Таким образом, показатель абсолютного числа лимфоцитов на момент начала терапии может быть предиктором положительного ответа на интерферонотерапию, а также может использоваться при принятии решения о целесообразности продолжения терапии через 12 нед лечения.

Рис. 8. Абсолютное число лимфоцитов на момент начала лечения и в динамике на фоне терапии пегилированным IFNα-2b и рибавирином



Примечание. * — лечение детей, не достигших ПВР, прекращено в 24 нед.

ВЫВОДЫ

При принятии решения о сроках начала интерферонотерапии и выборе схемы лечения хронического вирусного гепатита С у детей необходимо учитывать параметрические данные и возраст ребенка на момент начала терапии.

Предикторами положительного вирусологического ответа на лечение являются показатели абсолютного числа лимфоцитов крови, масса тела и рост ребенка на момент начала лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bortolotti F. Chronic hepatitis C in children: natural history and prognosis. *Recenti Prog Med*. 2009 Feb; 100 (2): 97–102.
2. Mohan N., Gonzalez-Peralta R. P., Fujisawa T., Chang M. H., Heller S., Jara P., Kelly D., Mieli-Vergani G., Shah U., Murray K. F. Chronic hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 123–131.
3. Ghany M. G., Strader D. B., Thomas D. L., Seeff L. B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009; 49: 1335–1374.
4. Bortolotti F., Iorio R., Resti M., Camma C., Marcellini M., Giacchino R., Marazzi M. G., Verucchi G., Zancan L., Barbera C., Maggiore G., Vajro P., Giannattasio A., Bartolacci S. Italian Observatory for HCV Infection and Hepatitis C in Children. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *J Hepatol.* 2007 Aug; 47 (2): 311.
5. Bortolotti F., Resti M., Marcellini M., Giacchino R., Verucchi G., Nebbia G., Zancan L., Marazzi M. G., Barbera C., Maccabruni A., Zuin G., Maggiore G., Balli F., Vajro P., Lepore L., Molesini M., Guido M., Bartolacci S., Noventa F. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in 373 Italian children with HCV infection: changing distribution and correlation with clinical features and outcome. *Gut*. 2005 Jun; 54 (6): 852–7.
6. Bortolotti F., Iorio R., Nebbia G., Marcellini M., Giacchino R., Zancan L., Gussetti N., Barbera C., Maccabruni A., Verucchi G., Balli F., Vegnente A., Guido M., Bartolacci S. Interferon treatment in children with chronic hepatitis C: long-lasting remission in responders, and risk for disease progression in non-responders. *Dig Liver Dis.* 2005 May; 37 (5): 336–41.
7. Guido M., Bortolotti F. Viral hepatitis: Treating hepatitis C in children: an open horizon. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 May; 8 (5): 247–8.
8. Волынец Г. В., Потапов А. С., Пахомовская Н. Л. Повышение эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей с помощью рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин). *Российский педиатрический журнал*. 2011; 6: 9–13.
9. Потапов А. С., Пахомовская Н. Л., Волынец Г. В., Четкина Т. С. Интерферонотерапия хронического вирусного гепатита С у детей. *Фарматека*. 2009; 13: 67–71.
10. Волынец Г. В., Потапов А. С., Пахомовская Н. Л., Цимбалова Е. Г., Сурков А. Н., Полякова С. И., Четкина Т. С. Способ повышения эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей. Патент на изобретение RUS 2468815 08.08.2011.
11. Потапов А. С., Пахомовская Н. Л., Волынец Г. В. Эффективность противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (6): 101–105.
12. Wirth S., Ribes-Koninckx C., Calzado M. A., Bortolotti F., Zancan L., Jara P., Shelton M., Kerkar N., Galoppo M., Pedreira A., Rodriguez-Baez N., Ciocca M., Lachaux A., Lacaille F., Lang T., Kullmer U., Huber W. D., Gonzalez T., Pollack H., Alonso E., Broue P., Ramakrishna J., Neigut D., Valle-Segarra A. D., Hunter B., Goodman Z., Xu C. R., Zheng H., Noviello S., Sniukiene V., Brass C., Albrecht J. K. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol.* 2010 Apr; 52 (4): 501–7.
13. Bortolotti F., Indolfi G., Zancan L., Giacchino R., Verucchi G., Camma C., Barbera C., Resti M., Marazzi M. G., Guido M. Management of chronic hepatitis C in childhood: the impact of therapy in the clinical practice during the first 2 decades. *Dig Liver Dis*. 2011 Apr; 43 (4): 325–9.
14. Волынец Г. В., Потапов А. С., Пахомовская Н. Л., Цимбалова Е. Г., Скворцова Т. А., Семикина Е. Л. Способ прогнозирования эффективности интерферонотерапии хронических гепатитов С у детей. Патент на изобретение RUS 2486526 15.05.2012.
15. Лопаткина Т. Н. Индивидуализированная противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С сегодня. *Гепатологический форум. Приложение к журналу «Клиническая фармакология и терапия»*. 2011; 4: 15–20.
16. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology. 2011. Европейская ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL).

О.И. Фомина[1, 2], Т.А. Кузнецова[1], А.В. Шульга[1, 2]

[1] Орловский государственный университет, Медицинский институт, Российская Федерация
[2] Детская областная клиническая больница, Орел, Российская Федерация

Уровни кальций-креатининового и фосфат-креатининового коэффициента мочи у новорожденных детей различного гестационного возраста

Контактная информация:
Фомина Ольга Игоревна, заведующая отделением патологии недоношенных детей БУЗ Орловской области «Детская областная клиническая больница», аспирант ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет»
Адрес: 302028, Орел, ул. Октябрьская, д. 4, **тел.:** (486) 276-13-71, **e-mail:** fomin.max1979@mail.ru
Статья поступила: 24.11.2013 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

Цель исследования. *Установить особенности экскреции кальция и фосфатов у новорожденных детей различного гестационного возраста в неонатальном периоде при различных видах вскармливания.* ***Пациенты и методы исследования.*** *Определялись уровни кальций-креатининового (Ca/Cr) и фосфат-креатининового (P/Cr) коэффициентов у 96 здоровых новорожденных 38–40 недель, находящихся на естественном вскармливании, и 146 недоношенных новорожденных 28–37 недель, находящихся на различных видах вскармливания.* ***Результаты.*** *У здоровых доношенных детей в раннем неонатальном периоде уровень Ca/Cr коэффициента составил 0,9–2,2 (медиана -1,8) и уровень P/Cr коэффициента — 0,8–2,1 (медиана -1,6). У недоношенных детей (28–37 нед) уровень Ca/Cr коэффициента составил 0,9–2,4 (медиана -1,9), что сопоставимо с уровнем аналогичного показателя у доношенных новорожденных. Уровень P/Cr коэффициента у недоношенных детей составил 0,7–3,1 (медиана -2,4), что превышает аналогичный показатель у доношенных детей. Уровни Ca/Cr и P/Cr коэффициентов тем выше, чем меньше срок гестации и масса при рождении. У недоношенных детей с очень низкой массой тела при вскармливании специализированными смесями выявлены гиперкальциурия и гиперфосфатурия.* ***Выводы.*** *Использование специализированных смесей у глубоконедоношенных детей (СГ < 33 нед) с ОНМТ приводит к повышенной экскреции кальция и фосфатов, уровень которых целесообразно мониторировать с помощью неинвазивного и информативного метода определения Ca/Cr и P/Cr коэффициентов. Вскармливание недоношенных детей с МПР > 1500 г только грудным молоком (при адекватной лактации у матери) позволяет избежать гиперкальций- и гиперфосфатурию и предотвратить риск развития почечной патологии.*
Ключевые слова: *новорожденные, недоношенные дети, экскреция кальция, экскреция фосфора, кальций-креатининовый (Ca/Cr) коэффициент, фосфат-креатининовый (P/Cr) коэффициент.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 72–77)

O.I. Fomina[1, 2], T.A. Kuznetsova[1], A.V. Shulga[1, 2]

[1] Orel State University, Medical School, Russian Federation
[2] Regional Children's Clinicalhospital, Orel, Russian Federation

Calcium, Creatinine and Urinary Phosphate/Creatinine Ratio Concentrations in Neonates of Various Gestational Ages

Objective: *specify peculiarities of calcium and phosphates excretion inneonates of various gestational ages and types of feeding in neonatal period.* ***Patients and methods.*** *Calcium-creatinine (Ca/Cr) and phosphate-creatinine (P/Cr) ratio concentrations were determined in 96 healthy neonates of 38–40 weeks of gestational age and 146 premature infants of 28–37 weeks of gestational age of various types of feeding.* ***Results.*** *The Ca/Cr ratio concentration in healthy term infants in the early neonatal period amounted to 0.9–2.2 (median -1.8), the P/Cr ratio concentration — 0.8–2.1 (median -1.6).The Ca/Cr ratio concentration in premature infants (28–37 weeks of gestational age) amounted to 0.9–2.4 (median -1.9), which is comparable to this parameter's value in term infants. The P/Cr ratio concentration amounted to 0.7–3.1 (median -2.4), which exceeds this parameter's value in term infants. The lesser the gestational age and birth weight, the higher the Ca/Cr and P/Cr ratio concentrations. The authors revealed hypercalciuria and hyperphosphaturia in premature infants with a very low body weight fed with specialized formulas.* ***Conclusions.*** *Use of specialized formulas in small premature infants (gestational age < 33 weeks) with VLBW results in excessive calcium and phosphates excretion. It is reasonable to monitor their concentrations using a non-invasive and informative method of determining Ca/Cr and P/Cr ratios. Feeding of premature infants with birth weight > 1,500 g with breast milk only (in case of the mother's adequate lactation) allows avoiding hypercalciuria and hyperphosphaturia and preventing risk of a nephritic pathology.*
Key words: *neonates, premature infants, calcium excretion, phosphorus excretion, calcium-creatinine (Ca/Cr) ratio, phosphate-creatinine (P/Cr) ratio.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 72–77)

ВВЕДЕНИЕ

Рациональное вскармливание новорожденного ребенка в неонатальном периоде — залог его адекватного роста и развития не только в раннем, но и зрелом возрасте. Перевод на искусственное вскармливание является для ребенка «метаболическим стрессом», так как ни одна даже самая современная искусственная смесь не может быть полноценной заменой материнскому молоку [1].

Особое значение грудное вскармливание приобретает у недоношенных детей в связи с морфофункциональной незрелостью органов и систем, что приводит к метаболическим нарушениям, в частности дисбалансу кальция и фосфора.

Относительно высокая потребность недоношенных детей в пищевых веществах находится в противоречии с ограниченными возможностями к их усвоению: избыточная дотация белка, минеральных солей, жидкостей может привести к функциональным нарушениям со стороны почек [2].

Женское молоко после преждевременных родов имеет особый состав, в частности в отношении содержания белка (1,86 ± 0,19 г/100 мл), фосфора (15 мг/100 мл), кальция (30 мг/100 мл), в большей степени соответствующий потребностям недоношенных детей и их способности к перевариванию, усвоению и обеспечению гомеостаза [3]. Согласно современным рекомендациям по вскармливанию недоношенных детей, для обеспечения темпов прибавки массы тела, близких к внутриутробным, предлагается использовать специализированные смеси с повышенным содержанием белка (от 2,03 до 2,5 г/100 мл), кальция (от 87 до 120 мг/100 мл), фосфора (от 47 до 73 мг/100 мл) [1]. Однако, увеличение нагрузки на функционально незрелые почки может привести к нарушению обмена веществ, в частности фосфорно-кальциевого баланса. В неонатальном периоде эти нарушения могут не иметь выраженных клинических проявлений, что требует поиска информативных и нетравматичных для новорожденных методов диагностики дисбаланса данных электролитов. Этим условиям отвечает определение кальций-креатининового (Ca/Cr) и фосфат-креатининового (P/Cr) коэффициентов в разовой порции мочи.

По данным зарубежных исследователей, Ca/Cr для детей от 0 до 6 мес составил 0,1–2,6; P/Cr — 1,4–20,0 [4]. По данным Г.П. Грушецкой (2003 г.), уровень Ca/Cr коэффициента у доношенных детей составил 0,64–0,68, P/Cr коэффициента — 0,28–0,3 [5].

Цель исследования: установить особенности экскреции кальция и фосфатов при различных видах вскармливания у недоношенных детей в неонатальном периоде с учетом региональных особенностей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

У 242 детей различного гестационного возраста в неонатальном периоде определяли уровни кальций-креатининового и фосфат-креатининового коэффициентов.

Критерии включения в I группу:

96 доношенных новорожденных со сроком гестации 38–40 нед, оценкой по шкале APGAR 7–9 баллов, находящихся на естественном вскармливании (ЕВ). С учетом транзиторных состояний новорожденных, в частности мочевой системы, для определения Ca/Cr и P/Cr коэффициентов проводился сбор утренней порции мочи на 4–7-е сут после рождения.

Критерии включения во II группу:

146 недоношенных новорожденных, средний гестационный возраст которых составил 33,3 ± 2,4 (диапазон 28–37) нед, масса тела при рождении (МПР) — более 1000 г. Распределение детей по видам вскармливания было случайным, из них на ЕВ находились 29 (19,8%), на искусственном вскармливании (ИВ) — 55 (37,7%), на смешанном (СВ) — 52 (35,6%), получали грудное молоко с обогатителем (ОМ) — 10 (6,8%). У детей данной группы в возрасте 2–3 нед проводился сбор утренней порции мочи для определения Ca/Cr и P/Cr коэффициентов. Срок сбора мочи обусловлен тем, что наиболее активное созревание канальцев отмечается на 32–36-й нед гестации и, следовательно, позволяет сравнивать уровни этих коэффициентов с аналогичными показателями у доношенных детей [6].

Критерии исключения: гемодинамически значимые фетальные коммуникации по данным клинических и инструментальных методов обследования, пороки развития органов и систем, генетическая и эндокринная патология, органическое поражение ЦНС, наличие признаков TORCH-синдрома, внутрижелудочковое кровоизлияние II–III степени, окклюзионная гидроцефалия, тяжелые инфекционные болезни (сепсис, некротизирующий энтероколит), гемолитическая болезнь новорожденных.

В табл. 1 приводится клиническая характеристика обследованных недоношенных детей: рожденные с очень низкой массой тела (ОНМТ) — 36 (24,6%), с низкой массой тела (НМТ) — 95 (65,1%), с массой 2500 г и более — 15 (10,3%).

Ведущей патологией, обусловливающей тяжесть состояния, была церебральная ишемия, при этом III степень выявлена у детей с ОНМТ; II степень — у детей с НМТ. Синдром дыхательных расстройств, бронхолегочная дисплазия, внутриутробная инфекция в качестве основной патологии чаще определялись у детей с ОНМТ.

Среди сопутствующей нозологии определялись малая аномалия развития сердца (МАРС), гемодинамически незначимая функционирующая фетальная коммуникация (открытое овальное окно, открытый артериальный проток), конъюгационная желтуха (от 73 до 100% случаев), ранняя анемия недоношенных, ретинопатия.

Согласно стандартам выхаживания недоношенных детей всем пациентам проводилось комплексное лечение в соответствии с тяжестью и характером патологического процесса, включающее антибактериальную, этиопатогенетическую, симптоматическую, метаболическую терапию и реабилитационные мероприятия. Все недоношенные дети получали витамин D в профилактической дозе (1000 МЕ) с 3–4-й нед жизни в зависимости от срока гестации при рождении (после сбора мочи для определения Ca/Cr и P/Cr коэффициентов).

Таким образом, анализ клинико-анамнестических данных и особенностей течения неонатального периода показал, что в группе обследованных недоношен-

Таблица 1. Соматический и неврологический статус недоношенных детей (*n* = 146)

Заболевания	Масса при рождении					
	1000–1500 г (*n* = 36)		1501–2500 г (*n* = 95)		> 2501 г (*n* = 15)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Церебральная ишемия:						
I степени	-	-	28	29,5	3	20
II степени	14	38,9	58	61,1	12	80
III степени	22	61,1	9	9,5	-	-
Синдром дыхательных расстройств	17	47,2	9	9,5	2	13,3
Бронхолегочная дисплазия, пневмония, обструктивный синдром	5	13,9	8	8,4	-	-
Внутриутробные инфекции неуточненного генеза	5	13,9	5	5,3	-	-
МАРС, функционирующая фетальная коммуникация	36	100	88	92,6	14	86,7
Конъюгационная желтуха	29	80,6	86	90,5	11	73,3
Ретинопатия недоношенных	19	52,8	7	7,4	-	-
Ранняя анемия недоношенных II–III степени	26	72,2	14	14,7	-	-
Врожденный дакриоцистит, конъюнктивит	1	2,8	6	6,3	4	26,6
Пупочная, паховая грыжи	9	25,0	7	7,4	-	-
Водянка оболочек яичек	4	11,1	4	4,2	-	-

Примечание. МАРС — малые аномалии развития сердца.

ных детей отсутствовала патология, значимо влияющая на кальций-фосфорный обмен.

Методы. Для оценки уровней экскреции кальция и фосфатов определяли Ca/Cr и P/Cr коэффициенты.

Для оценки преимущества грудного молока перед специализированной смесью проводилось определение уровней кальций- и фосфатурии у детей различного гестационного возраста в зависимости от видов вскармливания (с учетом повышенного содержания в смесях кальция и фосфора по сравнению с грудным молоком).

Следует отметить, что нормальное (гауссовское) распределение при анализе Ca/Cr и P/Cr коэффициентов получено не было, в связи с чем были исключены случаи (выбросы), не входившие в репрезентативную выборку. Число случаев с определением Ca/Cr в группе недоношенных детей составило 142, P/Cr — 138.

При оценке гиперкальциурии в зависимости от МПР и срока гестации за условную норму принимался 75% перцентиль уровня кальциурии у недоношенных детей на естественном вскармливании, который составил 2,5.

При оценке гиперфосфатурии в зависимости от МПР и срока гестации за условную норму принимался 75% перцентиль уровня фосфатурии у недоношенного ребенка на естественном вскармливании, который составил 2,1.

Уровни природных метаболитов в моче определяли следующим образом: кальция — арсеназным методом (реактив арсеназа III); фосфатов — набором с реактивом молибдата аммония; креатинина — реакцией Яффе с пикриновой кислотой на аппарате Sapphire-400 (Tokyo Boeti Ltd, Япония). Вычисление кальций-креатининового и фосфат-креатининового коэффициентов проводилось путем деления значения Ca и P (ммоль/л) на значение Cr (ммоль/л).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета программ Statistica 6.0. Оценка достоверности различий в изучаемых группах пациентов проводилась на основании параметрического критерия Стьюдента, достоверность различий распределения показателей между группами (*p*) определялась по критерию χ^2. Для определения 25–75% процентилей Ca/Cr и P/Cr строились гистограммы, которые считались репрезентативными, если в одной ячейке было представлено не менее 5 случаев. Для устранения случайных ошибок в исходных данных проводилось локальное сглаживание гистограммы по 7 точкам с равномерным распределением ячеек по методу наименьших квадратов полиномом 3-й степени. Далее по «сглаженным» данным вычислялась кумулятивная кривая, по которой и находились 25–75% процентили Ca/Cr и P/Cr. Для оценки корреляции Ca/Cr и P/Cr с гестационным возрастом, МПР, содержанием кальция и фосфора в грудном молоке и специализированных искусственных смесях проводился линейный корреляционный анализ по Пирсону с вычислением соответствующего коэффициента (*r*). Для общей выборки ($n = 242$) при $p < 0,05$ значимым являлся $r > 0,13$. Для группы недоношенных ($n = 146$) при $p < 0,05$ значимым являлся $r > 0,17$ [7]. Статистически значимыми считали различия между показателями при уровне вероятности $p < 0,05$.

Таблица 2. Уровни Ca/Cr и P/Cr коэффициентов в группе доношенных детей (n = 96)

Показатели	Ca/Cr	P/Cr
Средние значения (медиана)	1,8	1,6
Интерквартильный размах	0,9–2,2	0,8–2,1

Таблица 3. Уровни Ca/Cr и P/Cr коэффициентов в группе недоношенных детей

Показатели	Ca/Cr (n = 142)	P/Cr (n = 138)
Средние значения (медиана)	1,9	2,4
Интерквартильный размах	0,9–2,4	0,7–3,1

Следует отметить, что нормальное (гауссовское) распределение при анализе Ca/Cr и P/Cr коэффициентов получено не было, в связи с чем были исключены случаи (выбросы), не входившие в репрезентативную выборку. Число случаев с определением Ca/Cr в группе недоношенных детей составило 142, P/Cr — 138.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 представлены данные средних значений (медианы) и интерквартильного размаха (ИКР) между 25–75% перцентилями Ca/Cr и P/Cr коэффициентов в группе доношенных детей со сроком гестации 38–40 нед, находящихся на естественном вскармливании.

Уровни Ca/Cr и P/Cr оказались близки, то есть экскреция кальция и фосфора у здоровых доношенных детей практически одинаковы. Полученные показатели оказались сопоставимы с данными зарубежной литературы для детей от 0 до 6 мес и отличаются от показателей Г. П. Грушецкой, что по нашему мнению, связано с региональными особенностями — Орловская область является эндемичной по мочекаменной болезни в связи повышенным уровнем железа и жесткостью воды [8].

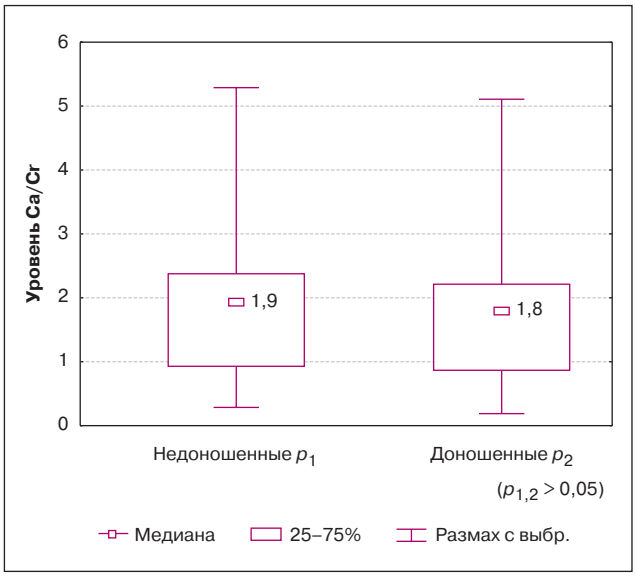
В табл. 3 представлены данные средних значений (медианы) и ИКР между 25–75% перцентилями Ca/Cr и P/Cr коэффициентов в группе недоношенных детей. Полученные уровни Ca/Cr и P/Cr коэффициентов ближе к уровням этих коэффициентов в группе доношенных детей (рис. 1, 2).

В отношении уровней Ca/Cr коэффициентов в группе доношенных и недоношенных детей значимых различий не выявлено (см. рис. 1). При сравнении уровней P/Cr коэффициентов в группе недоношенных детей выявлен более высокий уровень фосфатурии (см. рис. 2).

Уровни кальциурии, как средние значения, так и ИКР между 25–75% перцентилями, оказались практически одинаковы при различных видах вскармливания ($p_{1, 2, 3} > 0,05$; рис. 3). Уровни P/Cr коэффициента, как средние значения, так и ИКР между 25–75% перцентилями, оказались выше при использовании специализированных смесей по сравнению с естественным вскармливанием ($p_{1, 2} = 0,008$, $p_{1, 3} = 0,02$, $p_{2, 3} = 0,03$; рис. 4).

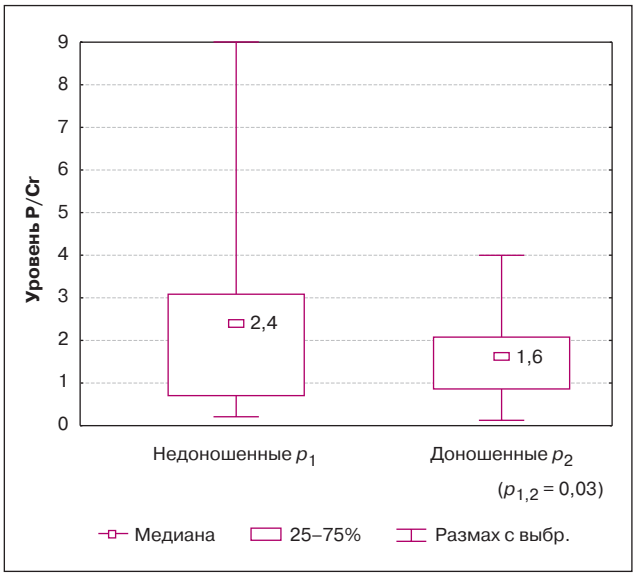
Корреляционный анализ выявил следующие статистически значимые связи показателей Ca/Cr и P/Cr коэффициентов в зависимости от срока гестации, МПР,

Рис. 1. Сравнительный анализ уровней Ca/Cr коэффициентов у доношенных и недоношенных детей*



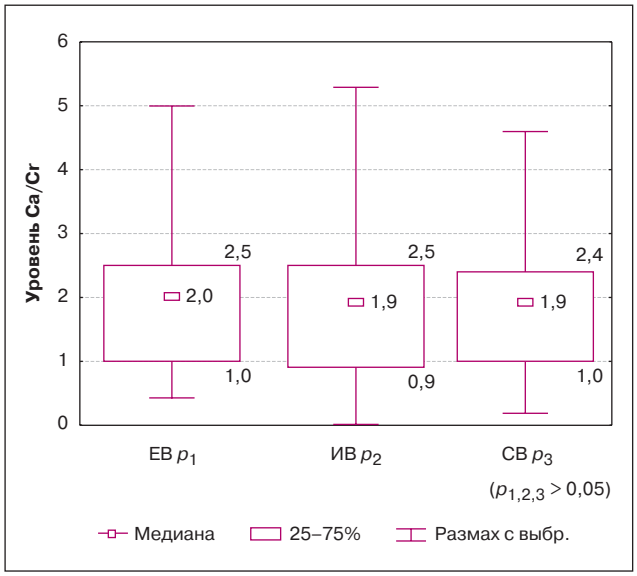
Примечание. * — число выбросов по Ca/Cr среди недоношенных равно 4.

Рис. 2. Сравнительный анализ уровня P/Cr коэффициента у доношенных и недоношенных детей*



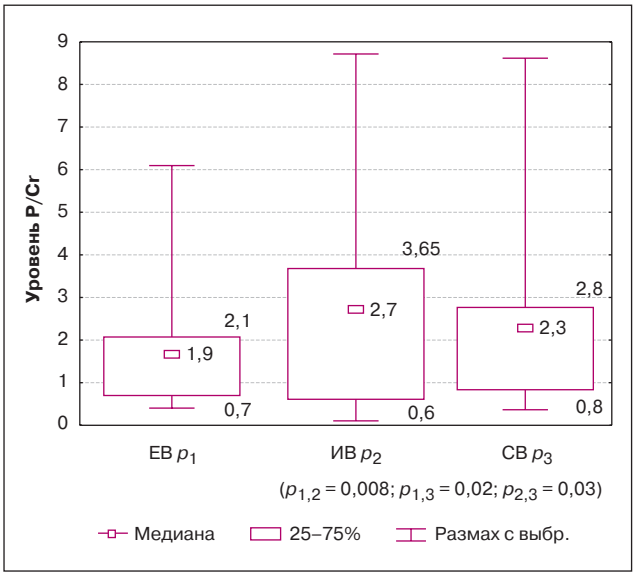
Примечание. * — число выбросов по P/Cr среди недоношенных равно 8.

Рис. 3. Сравнительный анализ уровня Ca/Cr коэффициента у недоношенных детей в зависимости от вида вскармливания*



Примечание. * — число выбросов по Ca/Cr при естественном вскармливании (ЕВ) — 0; при искусственном вскармливании (ИВ) — 1; при смешанном вскармливании (СВ) — 1.

Рис. 4. Сравнительный анализ уровней P/Cr коэффициентов у недоношенных детей в зависимости от вида вскармливания*



Примечание. * — число выбросов по P/Cr при естественном вскармливании (ЕВ) — 1; при искусственном вскармливании (ИВ) — 5; при смешанном вскармливании (СВ) — 1.

содержания кальция и фосфора в грудном молоке и специализированной смеси для недоношенных детей:

1) отрицательную связь показателей Ca/Cr и P/Cr коэффициентов со сроком гестации (соответственно, r = -0,20; p = 0,002 и r = -0,20; p = 0,002); МПР (r = -0,14; p = 0,03 и r = -0,24; p = 0,0002): то есть чем срок гестации и МПР были меньше, тем чаще отмечалось повышенное выведение кальция и фосфатов;
2) положительную связь между содержанием кальция/фосфора в специализированной смеси и *сроком гестации и P/Cr при их совместной корреляции* (r = 0,18; p < 0,05): то есть у недоношенных детей, получавших специализированную смесь с повышенным относительно грудного молока содержанием кальция и фосфора, отмечались высокие уровни фосфатурии.

Достоверной разницы в частоте гиперкальциурии в зависимости от МПР не получено, однако отмечена тенденция к ее снижению у детей с МПР > 1500 г, особенно находящихся на искусственном вскармливании (табл. 4).

Таблица 4. Частота гиперкальциурии в зависимости от массы при рождении и вида вскармливания

Вид вскармливания	Масса при рождении					
	1000–1500 г (n = 24)		1501–2500 г (n = 98)		> 2500 г (n = 14)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Естественное, n = 29 (p_1)	-/2*	-	6/19	31,6	2/8	25,0
Искусственное, n = 54 (p_2)	9/17	53,0	6/36	16,7	-/2	-
Смешанное, n = 52 (p_3)	1/5	20,0	11/43	25,6	1/4	25,0

Примечание. * — число случаев гиперкальциурии/количество детей с определенным видом вскармливания и МПР; $p_{1,2,3} > 0,05$.

Таблица 5. Частота гиперкальциурии в зависимости от срока гестации и вида вскармливания

Вид вскармливания	Срок гестации					
	28–32 мес (n = 44)		33–34 мес (n = 37)		> 35 мес (n = 55)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Естественное, n = 29 (p_1)	1/8*	**12,5**	3/5	60,0	4/16	25,0
Искусственное, n = 54 (p_2)	11/21	**52,4** $p_{1,2} = 0,03$	4/15	26,7	-/19	-
Смешанное, n = 52 (p_3)	4/15	26,7	4/17	23,5	5/20	25,0

Примечание. * — число случаев гиперкальциурии/количество детей с определенным видом вскармливания и сроком гестации; $p_{1,2,3} > 0,05$. Здесь и в табл. 6, 7: пояснения к значениям, выделенным полужирным шрифтом, даны в тексте.

Таблица 6. Частота гиперфосфатурии в зависимости от массы при рождении и вида вскармливания

Вид вскармливания	Масса при рождении					
	1000–1500 г (n = 24)		1501–2500 г (n = 98)		> 2500 г (n = 14)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Естественное, n = 28 (p_1)	1/2*	50,0	2/19	**10,5**	1/8	12,5
Искусственное, n = 50 (p_2)	10/17	58,8	12/36	**33,3** $p_{1,2}$ = 0,008	-/2	-
Смешанное, n = 51 (p_3)	2/5	40,0	16/43	**37,2** $p_{1,3}$ = 0,007	2/4	50,0

Примечание. * — число случаев гиперфосфатурии/количество детей с определенным видом вскармливания и МПР.

Таблица 7. Частота гиперфосфатурии в зависимости от срока гестации и вида вскармливания

Вид вскармливания	Срок гестации					
	28–32 мес (n = 44)		33–34 мес (n = 37)		> 35мес (n = 55)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Естественное, n = 28 (p_1)	1/8*	**12,5**	1/5	20,0	2/16	**12,5**
Искусственное, n = 50 (p_2)	14/21	**66,7** $p_{1,2}$ = 0,003	4/15	26,7	4/19	**26,7** $p_{1,2}$ = 0,04
Смешанное, n = 51 (p_3)	9/15	**60,0** $p_{1,3}$ = 0,005	5/17	29,4	6/20	**30,0** $p_{1,3}$ = 0,03

Примечание. * — число случаев гиперфосфатурии/количество детей с определенным видом вскармливания и сроком гестации.

Частота гиперкальциурии в группе глубоконедоношенных детей достоверно выше при ИВ по сравнению с ЕВ (табл. 5).

У детей > 1500 г, находящихся на ЕВ, частота гиперфосфатурии оказалась ниже, чем в группе детей на ИВ ($p_{1,2}$ = 0,008) и СВ ($p_{1,3}$ = 0,007). Достоверно судить о частоте гиперфосфатурии в группе детей с ОНМТ, находящихся на ЕВ, невозможно из-за малой выборки (n = 2; табл. 6).

При анализе частоты гиперфосфатурии в зависимости от гестационного возраста выявлено следующее: у глубоконедоношенных детей частота гиперфосфатурии достоверно реже встречается при ЕВ, чем при ИВ и СВ, причем тенденция к снижению частоты гиперфосфатурии по мере увеличения гестационного возраста отмечается среди недоношенных детей, получающих специализированные смеси (табл. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование специализированных смесей у глубоконедоношенных детей (срок гестации < 33 нед) с ОНМТ приводит к повышенной экскреции кальция и фосфатов, уровень которых целесообразно мониторировать с помощью неинвазивного и информативного метода определения Ca/Cr и P/Cr коэффициентов. Доказанная возможность вскармливания недоношенных детей с МПР > 1500 г только грудным молоком (при адекватной лактации у матери) позволяет избежать гиперкальций- и гиперфосфатурию и предотвратить риск развития почечной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рациональное вскармливание недоношенных детей: методические указания. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Российская акад. мед. наук, Науч. центр здоровья детей, ФГУ НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Министерства здравоохранения России, Союз педиатров России. 2-е изд., доп. и перераб. *М.: Союз педиатров России.* 2010. 72 с.
2. Фурцев В.И., Прахин Е.И., Грицан А.И. Изменение политики педиатрической службы здравоохранения в отношении практики грудного вскармливания. *Педиатрия*. 2002; 1: 69–71.
3. Педиатрия по Нельсону. *М.: Рид Элсивер, МИА*. 2009; 2: 69–96.
4. Handbook/ESPN. 2008; 130: 43–60.
5. Грушецкая Г.П. Особенности экскреции кальция и фосфора у новорожденных детей. Автореф. дис. … канд. мед. наук 14.00.09. *М.*, 2003. 24 с.
6. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология: руководство. Спб.: Питер, 2002. 448 с.
7. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул: учебное пособие для вузов. 2-е издание, перераб. и доп. *М.: Высшая школа*. 1988. С. 239.
8. Ларина Т.А., Кузнецова Т.А., Цыгин А.Н. Идиопатическая гиперкальциурия в структуре причин мочекаменной болезни (МКБ) у детей Орловской области. *Российский педиатрический журнал*. 2007; 3: 46–48.

Л.С. Намазова-Баранова[1, 2, 3], В.И. Барский[1], В.Е. Синицын[4], Е.Н. Басаргина[1], А.Н. Гетман[1], А.Б. Сугак[1], И.В. Сильнова[1], Е.Н. Архипова[1], А.К. Геворкян[1]

[1] Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва
[4] Лечебно-реабилитационный центр Росздрава, Москва, Российская Федерация

Магнитно-резонансная томография в диагностике фиброзных и рубцовых изменений в сердце у детей

Контактная информация:
Барский Владимир Ильич, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики Консультативно-диагностического центра НЦЗД
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** (499) 134-08-01
Статья поступила: 22.01.2014 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

В статье на основе клинических презентаций обсуждаются возможности магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием для выявления фиброзных изменений различной степени выраженности. Наличие гиперинтенсивного сигнала при использовании программ отсроченного контрастирования миокарда свидетельствует об изменениях его структуры. Локализация, выраженность и размер гиперинтенсивного сигнала помогают правильно поставить диагноз и прогнозировать развитие осложнений.
Ключевые слова: *магнитно-резонансная томография сердца, отсроченное контрастирование, ишемия миокарда, фиброз миокарда, рубцовые изменения миокарда, дети.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 78–80)

ВВЕДЕНИЕ

Постишемические изменения миокарда в детском возрасте встречаются редко. Вместе с тем приводящие к ишемии миокарда аномалии строения коронарного русла, миокардиты и кардиомиопатии могут приводить к фиброзной перестройке миокарда и в конечном итоге к его рубцовым изменениям. Фиброзные и рубцовые изменения могут обусловливать, в свою очередь, нарушения нормальной электропроводимости и ритма сердца, ремоделирование миокарда и развитие осложнений [1].

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца — важный метод оценки структурных изменений органа. Метод МРТ позволяет диагностировать и оценивать распространенность патологического процесса при таких заболеваниях, как ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, миокардиты, болезни накопления и др. [2].

Основной методикой оценки структурных изменений миокарда является так называемое отсроченное контрастирование, принцип которой заключается в том, что контрастный препарат на основе солей гадолиния по-разному накапливается и вымывается из интерстициального пространства нормального и структурно измененного миокарда. При этом неизмененный — «нормальный» — миокард через 7–20 мин после введения контрастного препарата выглядит черным, а структурно измененный — светлым [3].

L.S. Namazova-Baranova[1, 2, 3], V.I. Barskiy[1], V.E. Sinitsyn[4], E.N. Basargina[1], A.N. Getman[1], A.B. Sugak[1], I.V. Silnova[1], E.N. Arkhipova[1], A.K. Gevorkyan[1]

[1] Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation
[3] Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow
[4] Treatment and Rehabilitation Center of the Federal Service on Surveillance in Healthcare, Moscow, Russian Federation

Magnetic Resonance Imaging in Diagnosing Fibrotic and Cicatricial Heart Alterations in Children

The article provides an analysis of capabilities of magnetic resonance imaging with delayed contrast enhancement in diagnosing fibrotic alterations of varying severity. A hyperintense signal in the setting of myocardial delayed contrast enhancement programs indicates alterations of myocardial structure. Localization, severity and hyperintense signal size facilitate correct diagnosis and prognosis of complications development.
Key words: *cardiac magnetic resonance imaging, delayed contrast enhancement, myocardial ischemia, myocardial fibrosis, cicatricial myocardial alterations, children.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 78–80)

При небольшой степени ишемии прежде всего страдают эндокардиальные слои. При увеличении ишемии в патологический процесс вовлекается вся стенка сердечной мышцы, что приводит к трансмуральному инфаркту. По этой причине постишемические изменения на МРТ выглядят как участки гиперинтенсивности, распространяющиеся от эндокардиальных к эпикардиальным слоям и соответствующие бассейну какой-либо коронарной артерии [2].

При миокардитах в патологический процесс в первую очередь вовлекаются центральные отделы, в результате чего при МРТ обнаруживается гиперинтенсивный сигнал в толще миокарда, соответствующий воспалительным или фиброзным изменениям [2]. Таким образом, ишемические изменения распространяются от эндокарда, в то время как повреждение срединных слоев и эпикарда свидетельствует в пользу неишемической этиологии [4, 5].

Цель данной статьи — представление клинических случаев, демонстрирующих возможности МРТ с отсроченным контрастированием в диагностике структурных изменений миокарда у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В статье представлены три истории болезни пациентов, находившихся на лечении в отделении кардиологии НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей», из них два ребенка перенесли миокардиты различной степени тяжести, один пациент — операцию по поводу аномального отхождения левой главной коронарной артерии от легочного ствола.

При обследовании всем детям было проведено ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) и МРТ сердца с отсроченным контрастированием. МРТ выполнена на аппарате с напряженностью поля 1,5Т. Использовались следующие режимы: кино-режим в 2-, 4-камерных проекциях и в проекциях по коротким осям (FIESTA 2-ch, 4-ch и short axis, соответственно; TR = 4,0, TE = 1,7, толщина среза 8 мм). При введении контрастного препарата выполнялась программа для оценки перфузии (TR = 8,8, TE = 2,4, толщина среза 10 мм) и через 10–15 мин отсроченного контрастирования по трем осям (2D MDE 2-ch, 4-ch и short axis; TR = 5,8, TE = 1,7, толщина среза 8 мм). Время инверсии (TI) подбиралось индивидуально с помощью программы 2D MDE TEST (TR = 5,8, TE = 1,7, толщина среза 8 мм). Использовался контрастный препарат в дозировке 0,2–0,4 ммоль/кг массы тела.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент 1

Девочка, 6 лет. С первого месяца жизни у ребенка отмечались одышка, снижение аппетита, низкая прибавка массы тела, отставание в физическом развитии. В возрасте 3 мес появились отеки, акроцианоз. По результатам обследования был установлен диагноз: «Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола». В возрасте 6 мес проведена хирургическая коррекция порока сосудов: реимплантация левой коронарной артерии в восходящую аорту с пластикой ствола легочной артерии ксеноперикардиальной заплатой. В послеоперационном периоде достигнута стабилизация состояния, активных жалоб нет.

При обследовании в возрасте 6 лет при ЭхоКГ выявлены небольшая дилатация полости левого желудочка, снижение фракции выброса по Симпсону до 42%. Ударный объем не снижен. Отмечены аневризмоподобное выпячивание межжелудочковой перегородки (МЖП), повышение эхогенности папиллярных мышц и недостаточность митрального клапана 1-й степени. На основании данных ЭхоКГ были заподозрены фиброзные изменения сосочковых мышц и МЖП, в связи с чем выполнена МРТ сердца.

По данным МРТ определяется истончение передней стенки верхушечного сегмента. При проведении отсроченного контрастирования визуализируется гиперинтенсивный сигнал от вышеописанной области и задней сосочковой мышцы, что соответствует рубцовым изменениям (рис. 1).

Пациент 2

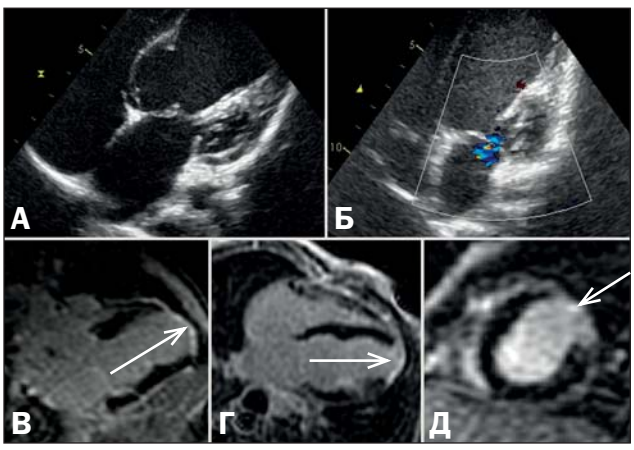
Девочка, 16 лет. С 11 лет после перенесенного эмоционального стресса появились жалобы на быструю утомляемость, слабость. С 14 лет возникает одышка при физической нагрузке, сопровождающаяся цианозом носогубного треугольника. В стационаре по месту жительства диагностирован спорадический вариант гипертрофической кардиомиопатии, осложненной аритмогенным синдромом. Было назначено медикаментозное симптоматическое лечение. После выписки девочку продолжали беспокоить боли в сердце колющего характера при физической нагрузке, утомляемость.

В возрасте 16 лет обследована в НЦЗД. При поступлении состояние расценивалось как тяжелое за счет выраженной сердечной недостаточности. По результатам суточного (холтеровского) мониторирования ЭКГ определяются множественные экстрасистолы, эпизоды би- и тригемении. По данным ЭхоКГ: фракция выброса по Симпсону 33%, диастолическая функция левого желудочка нарушена, стенки его неравномерно утолщены, эхогенность миокарда повышена.

При проведении МРТ с отсроченным контрастированием определяются множественные участки с гиперинтенсивным сигналом, диффузно расположенные в толще миокарда всех камер сердца (рис. 2). Данные изменения более всего соответствуют выраженным фиброзным изменениям после перенесенного ранее миокардита.

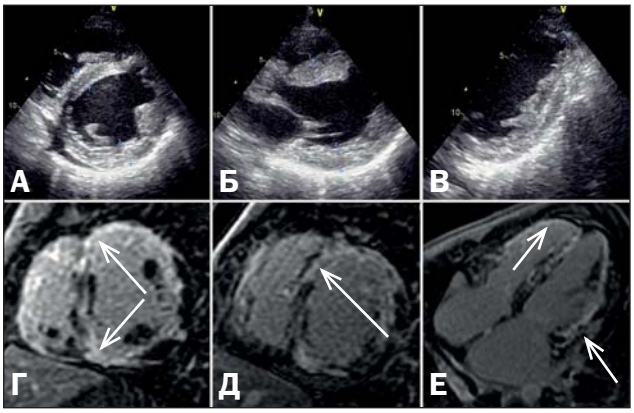
Учитывая тяжесть состояния и выраженность структурных изменений миокарда, ребенок был поставлен в очередь на трансплантацию сердца. Не дожив до трансплантации, через 3 мес девочка умерла от внезапного нарушения ритма.

Рис. 1. ЭхоКГ и МРТ сердца с отсроченным контрастированием (пациент 1): 1А — ЭхоКГ, апикальная четырехкамерная позиция; 1Б — ЭхоКГ, апикальная четырехкамерная позиция; 1В — МРТ 2D MDE 4-ch; 1Г — МРТ 2D MDE 4-ch; 1Д — МРТ 2D MDE short axis



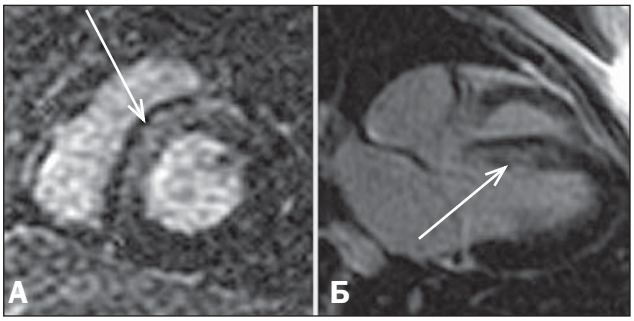
Примечание. Зона рубцовых изменений в области верхушки левого желудочка показана стрелками.

Рис. 2. ЭхоКГ и МРТ сердца с отсроченным контрастированием (пациент 2): 2А — ЭхоКГ, парастернальная позиция, короткая ось на уровне папиллярных мышц; 2Б — ЭхоКГ, парастернальная позиция, длинная ось левого желудочка; 2В — ЭхоКГ, модифицированная апикальная двухкамерная позиция; 2Г — МРТ 2D MDE short axis; 2Д — МРТ 2D MDE short axis 4-ch; 2Е — МРТ 2D MDE 4-ch



Примечание. Множественные диффузные участки фиброза в миокарде обоих желудочков указаны стрелками.

Рис. 3. МРТ сердца с отсроченным контрастированием (пациент 3): 3А — МРТ 2D MDE short axis; 3Б — МРТ 2D MDE 4-ch



Примечание. Зоны фиброза в миокарде межжелудочковой перегородки показаны стрелками.

Пациент 3

Девочка, 9 лет. Начало болезни — два года назад с фебрильной лихорадки, сопровождавшейся опоясывающими болями в животе. При ухудшении состояния была госпитализирована в стационар, где выявлено повышение уровня изофермента креатинфосфокиназы (КФК-МВ) в 4 раза, повышение уровня тропонина в сыворотке, ЭКГ-признаки интрамурального переднеперегородочного инфаркта миокарда. По данным ЭхоКГ отмечалось снижение фракции выброса до 46% и гипокинез задней стенки левого желудочка с переходом на верхушку и перегородочные зоны. Установлен диагноз: «Острый коронарный синдром. Миокардит. Коронарит. НК 2А степени»; назначено антибактериальное, противовирусное и симптоматическое лечение, на фоне которого состояние ребенка улучшилось, температура нормализовалась, исчезли боли в области сердца. Выписана из стационара с улучшением состояния при положительной динамике данных лабораторно-инструментальных исследований.

При проведении ЭхоКГ в возрасте 9 лет отмечена умеренная гипертрофия стенок левого желудочка. При проведении МРТ с отсроченным контрастированием выявляется гиперинтенсивный сигнал от средних слоев миокарда перегородки в базальных и средних отделах, что свидетельствует о фиброзных изменениях сердечной мышцы в исходе перенесенного миокардита (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ сердца — безопасный метод лучевой диагностики, позволяющий оценивать структуру миокарда и определять распространенность фиброзных и рубцовых изменений сердечной мышцы. Визуализация участков нарушения структуры миокарда способствует выявлению причины нарушения ритма сердца и обнаружению участков для абляции и других вмешательств [1]. Согласно данным исследований, степень фиброза, выявляемого при МРТ, коррелирует с выраженностью клинических симптомов, прогнозом и частотой осложнений у пациентов со структурными изменениями миокарда [5–8].

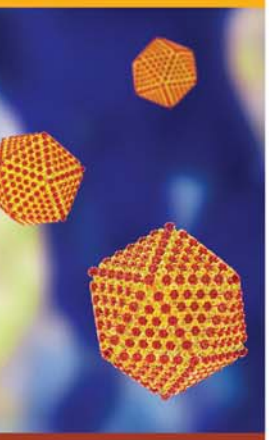
Необходимо отметить, что МРТ сердца не используется в диагностике острых ишемических нарушений. Кроме того, изменения, обнаруженные при помощи МРТ, не являются специфичными и обычно лишь свидетельствуют о нарушении нормальной структуры миокарда. Вместе с тем локализация, размеры и форма гиперинтенсивного сигнала при отсроченном контрастировании позволяют предположить причину возникновения изменений у пациента с известной клинической картиной болезни [2, 8]. Дифференцирование ишемической и неишемической природы структурных нарушений является значимым для выбора тактики лечения и реабилитации на любом этапе ведения пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Desjardins B., Crawford T., Good E., Oral H., Chugh A., Pelosi F., Morady F., Bogun F. Infarct architecture and characteristics on delayed enhanced magnetic resonance imaging and electroanatomic mapping in patients with post-infarction ventricular arrhythmia. Author manuscript; available in PMC 2010 May 1. *Heart Rhythm.* 2009 May; 6 (5): 644–651.
2. Nathan M., Ying L.C., Pierre C., David B., Joao L. Assessment of myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance. Author manuscript; available in PMC 2012 February 22. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb. 22; 57 (8): 891–903.
3. Florian A., Jurcut R., Ginghina C., Bogaert J. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Ischemic Heart Disease: A Clinical Review. *J Med Life*. 2011 Nov. 14; 4 (4): 330–345. Published online 2011 Nov. 24.
4. Edelman R., Hesselink J., Zlatkin M. Clinical magnetic resonance imaging. 3rd Ed. *Philadelphia, Pa: WB Saunders Co*. 2004.
5. Parsai C., O'Hanlon R., Prasad S.K., Mohiaddin R.H. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012; 14 (1): 54. Published online 2012 Aug. 2.
6. Adabag A.S., Maron B.J., Appelbaum E. et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1369–1374.
7. O'Hanlon R., Grasso A., Roughton M., Moon J.C., Clark S., Wage R., Webb J., Kulkarni M., Dawson D., Sulaibeekh L., Chandrasekaran B., Bucciarelli-Ducci C., Pasquale F., Cowie M.R., McKenna W.J., Sheppard M.N., Elliott P.M., Pennell D.J., Prasad S.K. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep. 7; 56 (11): 867–74.
8. Bruder O., Wagner A., Jensen C.J., Schneider S., Ong P., Kispert E.M., Nassenstein K., Schlosser T., Sabin G.V., Sechtem U., Mahrholdt H. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep. 7; 56 (11): 875–87.

NOVARTIS
VACCINES

Лучше лечения может быть только профилактика[1]



ЭНЦЕПУР® ДЕТСКИЙ

Вакцина против клещевого энцефалита культуральная инактивированная очищенная жидкая с адъювантом

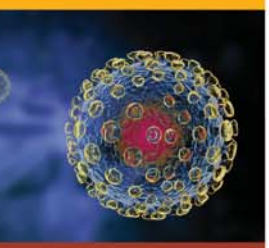
Активная профилактика **клещевого энцефалита** у детей в возрасте от 1 года до 11 лет включительно.[2]

ЭНЦЕПУР ВЗРОСЛЫЙ

Вакцина против **клещевого энцефалита** инактивированная очищенная с адъювантом
Активная профилактика клещевого энцефалита у взрослых и подростков с 12-летнего возраста.[3]

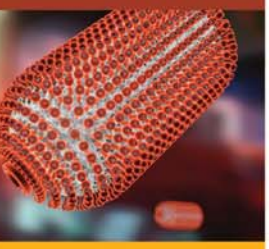
МЕНЮГЕЙТ

Вакцина менингококковая группы С олигосахаридная конъюгированная
Профилактика **менингококковой инфекции группы С**, вызванной Neisseria Meningitides у детей с 2-х месячного возраста, подростков и взрослых.[4]



АГРИППАЛ S1

Вакцина гриппозная трехвалентная субъединичная очищенная инактивированная
Профилактика **гриппа** с 6-месячного возраста.[5]



РАБИПУР®

Вакцина антирабическая культуральная очищенная инактивированная
Активная пред- и постэкспозиционная иммунизация против **бешенства**.[6]

231465/ENC/MEN/AGR/RAB/A4/04.14/7000

ООО «Новартис Фарма»
125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3
тел.: + 7 (495) 967-1270, факс: + 7 (495) 967-1268
www.novartis.ru

1. http://www.novartisvaccines.com/about-vaccines/our_mission.shtml
2. Энцепур® детский – инструкция П N015312/01-081010
3. Энцепур взрослый – инструкция П N013657/01-181213
4. Менюгейт – инструкция ЛСР-009102/10-310311
5. Агриппал S1 – инструкция П N012054/01-230307
6. Рабипур® – инструкция П N010268-070710

А.В. Пашков[1], Е.Е. Савельева[2], Т.А. Полунина[1], И.В. Наумова[3], А.С. Самкова[3]

[1] Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация
[3] Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, Москва

Объективные методы диагностики нарушения слуха у детей первых лет жизни

Контактная информация:
Савельева Елена Евгеньевна, доцент кафедры оториноларингологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО «БГМУ», старший научный сотрудник Уфимского филиала ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России
Адрес: 450005, Уфа, ул. Достоевского, д. 132, **тел.:** (347) 251-03-39, **e-mail:** surdolog@yandex.ru
Статья поступила: 15.11.2013 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

Цель исследования *— сравнительный анализ объективных методов исследования слуховой функции у детей и выявление факторов, влияющих на результаты исследования.* ***Пациенты и методы.*** *Проведено исследование слуха у 473 детей в возрасте от 3 мес до 5 лет, страдающих сенсоневральной тугоухостью и глухотой. Группу сравнения составили 30 детей с нормальным слухом. Наряду со стандартным клиническим осмотром ЛОР-органов всем детям были проведены тимпанометрия и рефлексометрия, исследование задержанной вызванной отоакустической эмиссии и отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения, регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов и слуховых потенциалов на постоянно модулированный тон (ASSR). Детям в возрасте до 2–3 лет проводилась также поведенческая аудиометрия, а старше этого возраста — игровая аудиометрия.* ***Результаты.*** *У большинства детей (77%), страдающих сенсоневральной тугоухостью и глухотой, в анамнезе выявляются различные факторы риска снижения слуха. Наиболее чувствительным (Se = 100%) и специфичным (Sp = 98,3%) методом диагностики уровня слуха у детей является регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов ствола мозга.* ***Выводы.*** *Результаты определения порогов слуха наиболее достоверны при сочетании классических психоакустических методов исследования слуховой функции с современным электрофизиологическим, а также с верификацией степени тугоухости с помощью сурдопедагогических тестов.*
Ключевые слова: *исследование слуха, сенсоневральная тугоухость, глухота, дети.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 82–85)

Первые годы жизни ребенка являются важными для развития речи, познавательных навыков и развития интеллекта. Нарушение слуха ребенка приводит к нарушению его речевого развития. При задержке в формировании речи вторично происходит задержка в развитии интеллекта [1]. В то же время, по данным литературы, у 82% детей нарушения слуха возникают на 1–2-м году жизни, то есть в доречевой период или в период становления речи [1]. Своевременный и правильный диагноз позволяет как можно раньше начать реабилитацию слуха и интеграцию ребенка в речевую среду. Внедрение в практику современной диагностической аппаратуры, развитие и усовершенствование новейших технологий электроакустической коррек-

A.V. Pashkov[1], E.E. Savelyeva[2], T.A. Polunina[1], I.V. Naumova[3], A.S. Samkova[3]

[1] Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation
[3] Clinical Otolaryngology Research Center of the Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

Objective Hearing Disorder Diagnostic Methods in Younger Children

Objective: *comparative analysis of objective hearing function examination methods in children and identification of the factors affecting examination results.* ***Patients and methods.*** *We studied hearing in 473 children of 3 months — 5 years of age with sensorineural hearing loss and surdity. The control group was comprised of 30 children with normal hearing. Along with the standard clinical examination of ENT-organs, we performed tympanometry and reflexometry, examination of delayed evoked otoacoustic emission and reflection-source frequency otoacoustic emission, registered short-latency auditory evoked responses and auditory steady state responses (ASSR) in all children. We also conducted behavioral audiometry in children of 2–3 years of age and play audiometry in older children.* ***Results.*** *Various hearing loss risk factors are revealed in anamneses of most children (77%) with sensorineural hearing loss and surdity. The most sensitive (Se = 100%) and specific (Sp = 98.3%) method of diagnosing hearing level in children is registration of short-latency brainstem auditory evoked responses.* ***Conclusions.*** *The most reliable results of hearing limits identification are obtained when classic psychoacoustic hearing function examination methods are combined with modern electrophysiological examination method and verification of hearing loss degree using surdopedagogic tests.*
Key words: *hearing examination, sensorineural hearing loss, surdity, children.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 82–85)

ции слуха и кохлеарной имплантации открывают новые возможности в диагностике и лечении заболеваний органа слуха.

Несмотря на достижения современной оториноларингологии и сурдологии, возникает много сложных задач при диагностике слуха у маленьких детей. В возрасте до 3 лет возникают трудности в диагностике уровня слуха, выборе параметров электроакустической коррекции слуха, а при решении вопроса о необходимости кохлеарной имплантации у маленьких детей в возрасте до 2–3 лет достаточно трудно объективно оценить точные пороги слуха.

Особенности исследования слуха у детей до 2 лет обусловлены невозможностью проведения аудиометрии, для которой необходим определенный уровень развития ребенка и его сотрудничество в исследовании. У детей до 3–4 лет жизни широко применяются методики объективной аудиометрии, которые также не требуют сотрудничества исследуемого [2]. У большинства детей старше 3–4 лет возможно проведение игровой аудиометрии. Кроме того, существуют методики игровой аудиометрии, которые позволяют быстро и достоверно исследовать слух у интеллектуально сохранных детей начиная с 2-летнего возраста, например «Тест пилота» (речевая аудиометрия в игровой форме) [3]. Если же при использовании этого метода выявляется проблема со слухом, то необходимо использовать объективные методы. Кроме того, Л.В. Нейман обращает внимание еще и на то, что у детей с нарушением слуха отсутствуют навыки прислушивания к звуку, и в связи с этим они реагируют лишь на стимулы, интенсивность которых значительно превышает пороговую, что приводит к гипердиагностике степени нарушения слуха [4, 5]. Считается, что наиболее надежными методами исследования слуха у детей служат объективные методики [2].

Д.И. Тарасов и Г.Д. Тарасова все причины и факторы, вызывающие патологию слуха или способствующие ее развитию, делят на три группы [6]. Первая группа включает причины и факторы наследственного генеза. Они приводят к изменениям в структурах слухового аппарата и развитию наследственной тугоухости, доля которой составляет 30–50% врожденной тугоухости и глухоты [6]. Вторую группу составляют факторы эндогенного или экзогенного воздействия на орган слуха плода при отсутствии наследственно отягощенного фона. Они приводят к врожденной тугоухости [6]. Мутации в гене *GJB2*, кодирующем белок коннексин 26 (Cx26), признаны главной причиной врожденной и доречевой несиндромной тугоухости [7]. В третью группу входят факторы, действующие на орган слуха здорового от рождения ребенка в один из критических периодов его развития. Эти факторы приводят к приобретенной тугоухости. Слуховой аппарат ребенка особенно чувствителен к действию патогенных факторов с 4-й нед беременности и до 4–5 лет жизни [6]. Факторы риска создают благоприятный фон для развития тугоухости. При их выявлении новорожденный ребенок должен быть отнесен к группе риска, и ему необходимо провести аудиологическое обследование в наиболее ранние сроки — до 3 мес жизни [6]. В число таких факторов входят инфекционные заболевания матери во время беременности, внутриутробная гипоксия плода, родовая травма и асфиксия в родах, гипербилирубинемия более 200 мкмоль/л, приводящая к билирубиновой энцефалопатии, масса новорожденного менее 1500 г, низкий балл по шкале APGAR и др. Кроме того, многие авторы указывают недоношенность как фактор риска тугоухости и глухоты [6, 8]. Так, Д.И. Тарасова с соавт. описывают, что сенсоневральная тугоухость у недоношенных детей выявляется чаще (у 15%), чем у доношенных (у 0,5%) [6]. Вышеуказанные факторы риска способствуют росту числа детей с сенсоневральной тугоухостью и глухотой, а также с сочетанной патологией, что требует комплексного подхода и ранних реабилитационных мероприятий.

Таким образом, диагностика слуха у детей — одна из наиболее сложных и актуальных задач современной сурдологии.

При определении порогов слышимости у детей широко применяются субъективные (исследование с применением звукореактотеста, игровая аудиометрия, аудиометрия с визуальным подкреплением, ориентировочная поведенческая аудиометрия), а также объективные методы [тимпанометрия для оценки состояния среднего уха, акустическая рефлексометрия, регистрация различных классов отоакустической эмиссии (ОАЭ), регистрация коротколатентных слуховых вызванных (КСВП) и стационарных потенциалов (ASSR)] [9]. Коротколатентные слуховые вызванные потенциалы (акустические стволовые) отражают состояние слуховых стволовых ядер разного уровня и состояние слухового нерва [10].

Цель исследования: сравнительный анализ объективных методов исследования слуховой функции у детей и выявление факторов, влияющих на результаты исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование слуха у 473 детей в возрасте от 3 мес до 5 лет, страдающих сенсоневральной тугоухостью и глухотой. Группу сравнения составили 30 детей с нормальным слухом. Исследование проводилось в 2008–2011 гг. Наряду со стандартным клиническим осмотром ЛОР-органов всем детям были проведены тимпанометрия и рефлексометрия, исследование задержанной вызванной ОАЭ и отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения, регистрация КСВП и ASSR. Кроме того, детям в возрасте до 2–3 лет проводилась поведенческая аудиометрия, а старше 2–3 лет — игровая аудиометрия. Все дети проконсультированы сурдопедагогом, неврологом, психологом. Всем детям проведена электроакустическая коррекция слуха, а при ее неэффективности — кохлеарная имплантация.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В анамнезе детей с сенсоневральной тугоухостью или глухотой наиболее часто встречались следующие факторы риска: срок гестации менее 37 нед (17,3%); масса при рождении менее 1500 г (3,4%); родовая травма или асфиксия в родах (7,8%); гипербилирубинемия более 200 мкмоль/л в периоде новорожденности (2,1%); применение ототоксических препаратов ранее (5,5%); болезни матери в первой половине беременности, которые могли привести к снижению слуха, например краснуха, скарлатина, корь, герпес (7,4%); острый менингит (2,5%) детей; черепно-мозговая травма (0,6%); отягощенная наследственность в виде глухоты или тугоухости у родителей (12,3%). Важно отметить, что только у 23% детей группы исследования отсутствовали факторы риска снижения слуха, у 46% детей выявлялся только один фактор риска, 25% детей имели 2–3 фактора риска, а 5% детей — более 3 факторов риска.

Проанализированы преимущества и недостатки различных объективных методов исследования органа слуха.

1. Регистрация задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и ОАЭ на частоте продукта искажения (DP-грамма) применяются в качестве скринингового метода. Оба метода являются объективными, легко выполнимы, занимают не более 10–15 мин.

В группе сравнения (нормально слышащие дети, 60 ушей) в 56 случаях регистрировалась задержанная вызванная отоакустическая эмиссия. В 4 случаях мы наблюдали ложноположительные результаты. Это были не прошедшие младенческий скрининг дети при отсутствии нарушения слуха. В 3 случаях ЗВОАЭ не была зарегистрирована из-за дисфункции слуховой трубы, а в 1 — из-за нестандартного строения наружного слухового прохода.

Таким образом, относительным недостатком методов регистрации различных классов слуховых вызванных потенциалов является их зависимость от состояния наружного и среднего уха, в связи с чем они требуют предварительной очистки слухового прохода от серы и эпидермиса; методы также малоинформативны при наличии патологии среднего уха (острый средний и экссудативный отит).

В группе детей с сенсоневральной тугоухостью и глухотой (946 ушей) в 941 случае задержанная вызванная отоакустическая эмиссия не регистрировалась. В 6 случаях ЗВОАЭ была зарегистрирована, несмотря на нарушение слуха, по поведенческим порогам, данным игровой аудиометрии и результатам тестирования ребенка сурдопедагогом. В дальнейшем у 3 из этих детей (у 2 — бинауурально и у 1 — моноауурально) после регистрации КСВП и проведения ASSR-теста была диагностирована ретрокохлеарная патология; у 2 — слуховая (аудиторная) нейропатия, у 1 — центральное нарушение слуха в результате органического поражения головного мозга, энцефалопатии и множественных кист височных долей мозга.

При проведении регистрации ОАЭ на частоте продукта искажения (DP-грамма) в группе сравнения в 57 случаях ЗВОАЭ регистрировалась. В 3 случаях мы наблюдали ложноположительные (ошибочно выявленные) результаты. В группе детей с сенсоневральной тугоухостью ЗВОАЭ не регистрировалась в 942 случаях, зарегистрирована в 4. Методы регистрации ОАЭ отражают состояние волосковых клеток органа Корти, однако, они не выявляют ретрокохлеарную патологию. При проведении аудиологического скрининга слуха, основанного только на регистрации различных классов ОАЭ, возможно получение ошибочных результатов у детей с ретрокохлеарной (центральной) патологией слухового анализатора.

В нашем исследовании чувствительность (Se) метода регистрации ЗВОАЭ составила 99,5%, а специфичность (Sp) — 93,3%. Чувствительность и специфичность метода регистрации ОАЭ на частоте продукта искажения (DP-грамма) составили 99,6 и 95,0%, соответственно.

2. Тимпанометрия используется с целью исключения патологии среднего уха. Метод не дает представления об уровне слуха ребенка, однако позволяет исключить латентно протекающий средний отит (например, экссудативный средний отит).

3. Акустическая рефлексометрия позволяет косвенно судить о порогах слуха ребенка, так как при наличии тугоухости пороги рефлекса увеличиваются с последующим исчезновением (при тугоухости III–VI степени и глухоте).

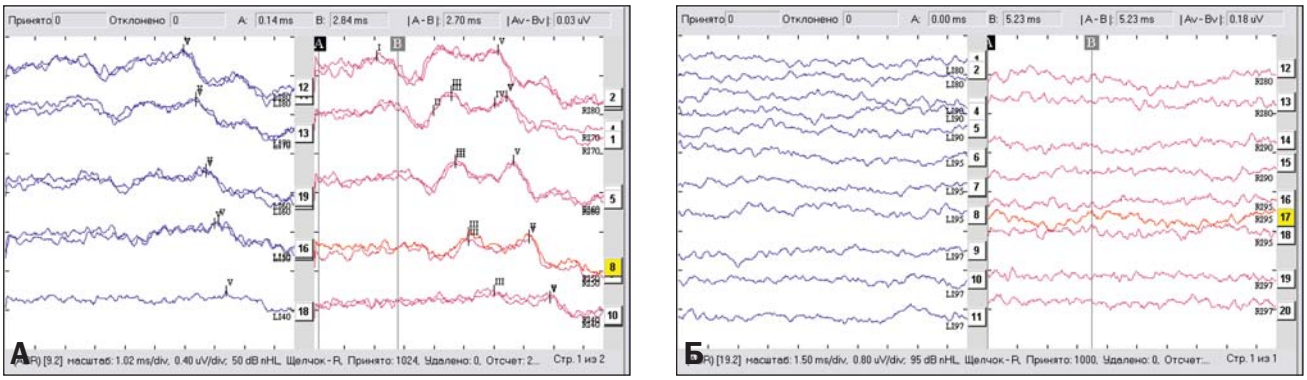
4. Регистрация КСВП ствола мозга. Этот метод используется как для углубленного аудиологического обследования, так и в качестве скрининга (если применяется один уровень стимуляции — 40 дБ нормальных порогов слышимости). Регистрация КСВП отражает активность всего слухового проводящего пути и в меньшей степени зависит от состояния звукопроводящей системы.

При исследовании слуха с использованием методики регистрации КСВП в группе сравнения в 59 случаях из 60 подтверждена нормальная функция органа слуха с регистрацией всех компонентов КСВП у детей старше 2 лет и хорошо визуализируемым V-пиком КСВП у детей до 2 лет жизни. Только в одном случае мы получили ложноположительный результат (отсутствие регистрации V-пика при наличии нормального слуха). Это было связано с особенностью строения наружного уха ребенка (узкий наружный слуховой проход с достаточно большим углом между хрящевой и костной частью, что привело к «перегибу» звуковода при предъявлении тестирующего сигнала).

В группе детей с нарушениями слуха при использовании методики КСВП количество положительных результатов (выявленной тугоухости при имеющейся патологии слуха) составило 946 случаев (100%). Ложноотрицательных результатов (ошибочно не выявленных при наличии снижения слуха) определено не было.

Таким образом, метод регистрации КСВП является высокочувствительным (Se = 100%) и специфичным (Sp = 98,3%), косвенно позволяет судить о порогах слуха в диапазоне 2–4 кГц (рис. 1). Недостатками метода являются его длительность и необходимость неподвижности

Рис. 1. Коротколатентные слуховые вызванные потенциалы здорового ребенка 8 мес (А) и ребенка 9 мес, страдающего сенсоневральной глухотой (Б)



ребенка, что зачастую достигается медикаментозной седацией.

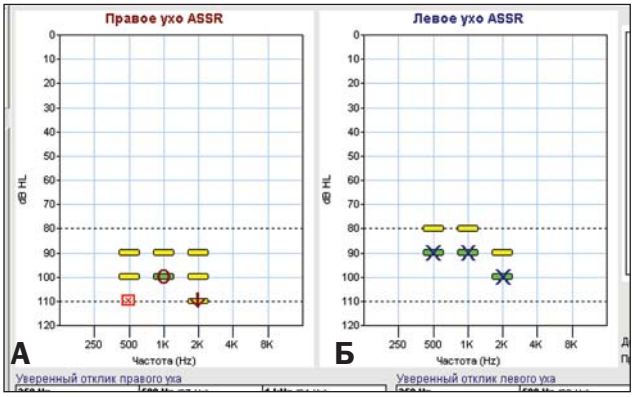
5. Стационарные слуховые потенциалы на модулированные тоны (Auditory Steady-State Response, ASSR). Методика позволяет получать частотно-специфичную информацию, необходимую для слухопротезирования ребенка, то есть позволяет строить «объективную аудиограмму» (рис. 2).

При исследовании ASSR-теста в группе сравнения в 58 случаях из 60 подтверждалась нормальная функция органа слуха. В 2 случаях мы получили ложноположительный результат (изменение ASSR-теста при наличии нормального слуха). В группе детей с нарушениями слуха при применении методики ASSR число положительных результатов, т.е. соответствие выявленных порогов слуха данным поведенческой и игровой аудиометрии, составило 941 из 946. Ложноотрицательных результатов (несоответствие выявленных порогов слуха уровню слуха по данным игровой, поведенческой аудиометрии) было 5. Специфичность и чувствительность ASSR-теста составили 96,7 и 99,5%, соответственно. Колебания порогов слышимости мы наблюдали у 12,3% детей, что требует сравнения наших данных с результатами других методов. Важным преимуществом методики является возможность предъявления максимальных интенсивностей стимулов и оценки порогов слуха до 120 дБ.

Проведенное исследование, а также наблюдение за группой детей первых лет жизни позволило нам выявить факторы, которые могут привести к недостоверным результатам оценки слуха ребенка:

1) беспокойное поведение ребенка;
2) недооценка состояния среднего уха (средний отит);
3) обтурация наружного слухового прохода серой или эпидермисом;
4) наличие аппаратных, физических артефактов, внешних помех и электрических наводок;
5) неправильный выбор параметров стимуляции;
6) отсутствие перепроверки полученных порогов с помощью повторения используемого уровня стимуляции и достаточного количества накоплений;

Рис. 2. Стационарные потенциалы (ASSR) ребенка 6 мес, страдающего сенсоневральной тугоухостью IVстепени: зеленым цветом отмечен порог детекции ответа



Примечание. А — правое ухо: полученный порог ASSR на частоте 1000 Гц — 100 дБ; Б — левое ухо: порог ASSR на частоте 500 Гц — 90 дБ, 1000 Гц — 90 дБ, 2000 Гц — 100 дБ.

7) отсутствие сравнения полученных порогов слышимости с данными психоакустических методов исследования слуха (игровая, поведенческая аудиометрия).

Наиболее достоверные результаты определения порогов слуха наблюдались при сочетании классических психоакустических методов исследования слуховой функции с современным электрофизиологическим, а также с верификацией степени тугоухости с помощью сурдопедагогических тестов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства детей (77%), страдающих сенсоневральной тугоухостью и глухотой, в анамнезе выявляются различные факторы риска снижения слуха. Наиболее чувствительным (Se = 100%) и специфичным (Sp = 98,3%) методом диагностики уровня слуха у детей является регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов ствола мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богомильский М.Р., Сапожников Я.М., Рахманова И.В., Полунин М.М. Методика обследования детей раннего возраста с сочетанной патологией носоглотки и среднего уха. *М.: Медицинская технология*. 2010. 28 с.
2. Дайхес Н.А., Пашков А.В., Яблонский С.В. Методы исследования слуха. *М.*, 2009. 119 с.
3. Торопчина Л.В. Аудиологическое оборудование фирмы MAICO для детей дошкольного возраста: (Тест пилота). *Справочник педиатра*. 2005; 5: 27–29.
4. Алиева З.С. Формирование механизмов слухового восприятия у детей раннего возраста в норме и при нарушении слуха. Альманах института коррекционной педагогики РАО. *Научно-методический журнал* (электронное издание). 2000; 2.
5. Полунина Т.А. Диссертация на соискание степени к.м.н. на тему «Диагностика, лечение и реабилитация тугоухости у детей с детским церебральным параличом», Москва. 2007. 114 с.
6. Тарасов Д.И., Тарасова Г.Д. Наследственная и врожденная тугоухость. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1998; 2: 21–24.
7. Маркова Т.Г., Поляков А.В., Кунельская Н.Л. Клиника нарушений слуха, обусловленных изменениями в гене коннексина 26. *Вестник оториноларингологии.* 2008; 2: 4–9.
8. Таварткиладзе Г.А., Шматко Н.Д., Загорянская М.Е., Миронова Э.В., Пелымская Т.В., Румянцева М.Г. Младенческий, ранний, дошкольный и школьный возраст. Методическое пособие. *Москва*. 2002.
9. Альтман Я.А., Таварткиладзе Г.А. Руководство по аудиологии. *М.: ДМК Пресс*. 2003. 360 с.
10. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. *Иваново: ПрессСто*. 2011. 532 с.

М.З. Каркашадзе, Г.В. Кузнецова, М.М. Панова, Ю.И. Шмелёва

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

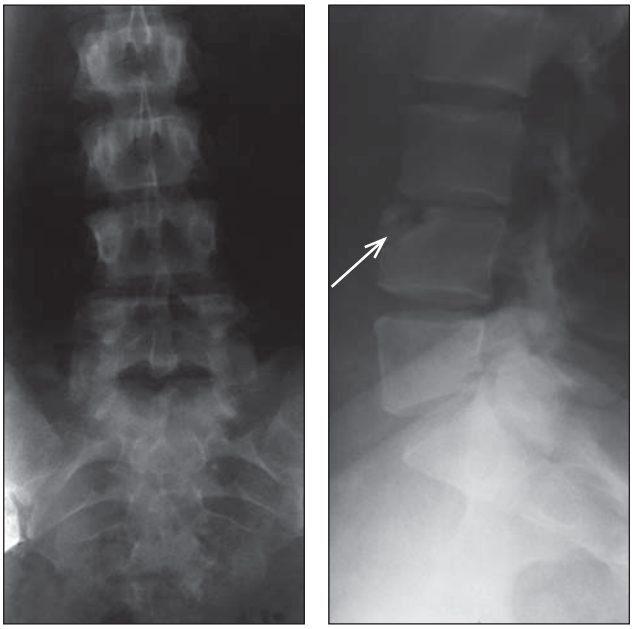
Limbus vertebra — отделение сегмента от апофиза тела позвонка

Контактная информация:
Каркашадзе Магда Зурабовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением МРТ НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 134-10-65
Статья поступила: 15.11.2013 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

Авторы представляют редкий случай аномалии позвоночника в результате дефекта замыкательной пластинки тела позвонка — Limbus vertebra (смещенный позвонковый апофиз). Диагноз установлен у подростка с жалобами на боли в поясничной области в результате проведенного дифференциального диагноза с переломом и воспалительными заболеваниями костной системы с вовлечением позвоночника. Окончательно идентифицировать данную патологию позволила магнитно-резонансная томография.
Ключевые слова: *Limbus vertebra, позвоночник, рентгенография, магнитно-резонансная томография.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 86–87)

Рис. 1. Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника: прямая и боковая проекции (стрелкой указан скошенный передний верхний угол тела L4 позвонка со смещенным костным фрагментом)



ПРЕДЛАГАЕМ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Н., 16 лет, обратился на прием к ортопеду с жалобами на боль в спине. Травму в анамнезе отрицает, однако считает, что боли в пояснице появились после того, как в летнем лагере пришлось нести тяжелый рюкзак на большое расстояние.

Для выявления причины болевого синдрома пациент был направлен на рентгенографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) поясничного отдела позвоночника (рис. 1).

На рентгенограмме в боковой проекции визуализируется скошенный передний верхний угол тела L4 позвонка со смещенным костным фрагментом треугольной формы. Край фрагмента примерно соответствует размеру дефекта близлежащего позвонка.

МРТ поясничного отдела позвоночника была проведена на МР-томографе Signa HDx 1,5T с применением импульсных последовательностей T1-, T2- и STIR (Short TI Inversion Recovery, инверсия–восстановление) в трех проекциях: сагиттальной, коронарной и аксиальной (рис. 2).

На T1-ВИ (рис. 2А) визуализируется дефект переднего верхнего угла тела позвонка L4 и мелкий апофизарный

M.Z. Karkashadze, G.V. Kuznetsova, M.M. Panova, Y.I. Shmelyova

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

Limbus Vertebra — Vertebral Body Apophysis Fragment Ablation

The authors present a rare case of vertebral anomaly resulting from a defect in the endplate of the vertebral body — Limbus vertebra (slipped vertebral apophysis). The diagnosis is established in an adolescent with complaints of lumbal pains with a fracture and inflammatory diseases of the skeletal system, involving the spinal column, on the basis of a differential diagnosis. Magnetic resonance imaging served for ultimate identification of this pathology.
Key words: *Limbus vertebra, spinal column, radiography, magnetic resonance imaging.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 86–87)

Рис. 2. Магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника

Примечание. А — Sag T1-ВИ, дефект переднего верхнего угла тела позвонка L4 и мелкий апофизарный фрагмент спереди от дефекта, Б — Sag T2-ВИ, гипоинтенсивный сигнал от пульпозного ядра межпозвонкового диска L3–L4, проникающий под краевой дефект апофиза тела L4 позвонка, В — Sag в импульсной последовательности инверсия–восстановление (STIR).

фрагмент спереди от дефекта; субхондральные дегенеративные изменения L4 позвонка.

На Т2-ВИ (рис. 2Б) виден гипоинтенсивный сигнал от пульпозного ядра межпозвонкового диска L3-L4, проникающий под краевой дефект апофиза тела L4 позвонка.

ДИАГНОЗ И ОБСУЖДЕНИЕ

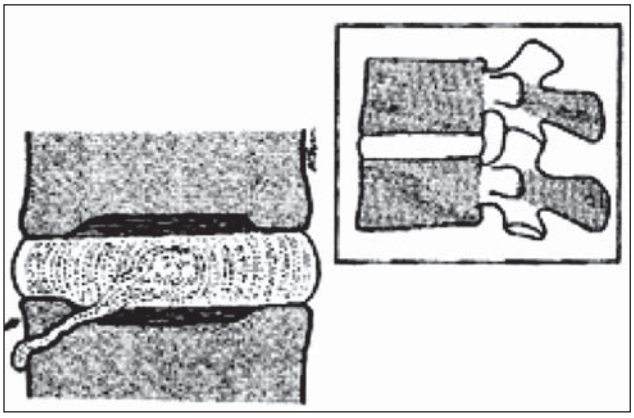
Таким образом, жалобы пациента и характерная МР-картина в виде костного фрагмента у передневерхнего края тела позвонка, пролабирование диска между фрагментом и телом позвонка и отсутствие признаков отека костного мозга позволили установить диагноз *Limbus vertebra* (смещенный позвонковый апофиз).

Limbus vertebra — дефект замыкательной пластинки тела позвонка — впервые был описан в 1927 г. Х.Г. Шморлем. Данная аномалия чаще затрагивает поясничную область, но может встречаться и в шейном отделе позвоночника.

Limbus vertebra возникает в результате проникновения пульпозного ядра межпозвонкового диска в поврежденную замыкательную пластинку и приводит к отделению треугольного костного фрагмента от края апофиза (рис. 3). Дефект в основном проявляется в переднем верхнем крае тела позвонка, но может быть выявлен и в нижнем углу и в заднем крае.

Интерес представленного наблюдения состоит в том, что, как правило, клинически *Limbus vertebra* никак не проявляется, однако иногда у пациентов возникает боль. Болевой синдром и обнаруженный при исследованиях костный фрагмент приводят к необходимости проведения дифференциальной диагностики с переломом. Хочется подчеркнуть, что отсутствие на МР-изображениях аномального сигнала от костного мозга, а именно повышение интенсивности сигнала в STIR и его снижение в Т1-ВИ, исключают возможность острого перелома.

Рис. 3. Схема формирования *Limbus vertebra*



При отсутствии клинической симптоматики *Limbus vertebra* не требует лечения, и прогноз благоприятный.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Dae-yong Kim et al. Anterior cervical disc herniation presenting as instability and minimal dysphagia: a case report. *Korean J Spain.* 2010; 7 (4): 272–275.
2. Jeffrey S. Ross et al. Diagnostic Imaging: Spine. 1 ed. *Amirsys.* 2004; 1: 1–82.
3. Forbes K. et al. Self-Assessment Colour Review of Neuroimaging. *Manson Publishing.* 2010.

Р.В. Денисова[1], Е.И. Алексеева[1, 2], Т.В. Слепцова[1], С.И. Валиева[1], Т.М. Бзарова[1], К.Б. Исаева[1], Е.В. Митенко[1], Е.Г. Чистякова[1, 2], А.М. Чомахидзе[1], Н.И. Тайбулатов[1], А.Н. Фетисова[1], О.Л. Ломакина[1]

[1] Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Клинический случай применения канакинумаба у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом, резистентным к иммунодепрессантам и генно-инженерным биологическим препаратам

Контактная информация:
Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 134-14-94
Статья поступила: 04.02.2014 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

В статье приведен случай успешного применения препарата моноклональных антител к интерлейкину 1 (канакинумаб) при тяжелом системном варианте ювенильного идиопатического артрита, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами и генно-инженерными биологическими препаратами с другим механизмом действия. Лечение канакинумабом в короткие сроки обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, повышение качества жизни, развитие стадии неактивной болезни, позволило снизить дозу преднизолона на 90% и воздержаться от внутривенного и внутрисуставного введения глюкокортикоидов.
Ключевые слова: *системный ювенильный идиопатический артрит, канакинумаб, дети.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 88–94)

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, в основе развития которого лежит активация и клеточного, и гуморального звена иммунитета. Иммунное воспаление приводит к развитию хронического синовита и экстраартикулярных проявлений, результатом которых нередко становится полиорганная недостаточность, деструкция хрящевой и костной ткани суставов. Подобные изменения являются причиной инвалидизации, а в некоторых случаях — смерти пациентов [1].

Контроль над течением ЮИА достигается только применением патогенетической терапии и под-

R.V. Denisova[1], E.I. Alexeeva[1, 2], T.V. Sleptsova[1], S.I. Valieva[1], T.M. Bzarova[1], K.B. Isaeva[1], E.V. Mitenko[1], E.G. Chistyakova[1, 2], A.M. Chomakhidze[1], N.I. Taybulatov[1], A.N. Fetisova[1], O.L. Lomakina[1]

[1] Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Clinical Case: Use of Canakinumab in a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Resistant to Immunosuppressants and Genetically Engineered Biopharmaceuticals

The article presents a case of successful use of an interleukin-1 monoclonal antibody drug (canakinumab) for severe systemic juvenile idiopathic arthritis refractory to treatment with classic immunosuppressants and genetically engineered biopharmaceuticals with a different mode of action. Canakinumab treatment shortly provided reduction in clinical and laboratory parameters of the disease activity, life quality improvement, development of an inactive disease stage and allowed reducing the prednisolone dose by 90% and avoiding intravenous and intraarticular administration of glucocorticoids.
Key words: *systemic juvenile idiopathic arthritis, canakinumab, children.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 88–94)

разумевает подавление активности воспалительного синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования деструктивных изменений в суставах, контроль системных проявлений болезни, а также купирование боли и уменьшение психологических ограничений, связанных с заболеванием. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни [2–4].

В этой связи внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения тяжелого системного варианта ювенильного артрита — одна из важных проблем современной ревматологии. Таким препаратом является канакинумаб — полностью человеческие моноклональные антитела, блокирующие интерлейкин (IL) 1β, играющего ведущую роль в развитии экстраартикулярных симптомов болезни [5, 6].

Эффективность канакинумаба демонстрирует представленное клиническое наблюдение.

Мальчик заболел в возрасте 5 лет в декабре 2010 г. В дебюте отмечались фебрильная лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, лимфаденопатия, гепатомегалия, боль и ограничение движений в коленных и голеностопных суставах, высокие лабораторные показатели активности (скорость оседания эритроцитов, СОЭ, 42 мм/ч; С-реактивный белок, СРБ, +++++). В стационаре по месту жительства после исключения инфекционных заболеваний, новообразований, гемобластозов был установлен диагноз юношеского артрита с системным началом. Мальчику был назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг в сут (17,5 мг), метотрексат в дозе 15 мг/м^2 в нед внутримышечно (10 мг/нед), диклофенак по 50 мг/сут; проводился курс терапии иммуноглобулином человеческим нормальным. На фоне проводимого лечения купировались лихорадка, сыпь, воспалительные изменения в суставах, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Ребенок был выписан из стационара с рекомендациями продолжить терапию по месту жительства и постепенно снижать дозу преднизолона. В мае 2011 г, когда доза преднизолона была снижена до 2,5 таблеток (12,5 мг), развилось обострение болезни: вновь появились фебрильная лихорадка, обильная сыпь на теле, утренняя скованность до 2 ч, воспалительные изменения в коленных, голеностопных и проксимальных межфаланговых суставах 2-го и 3-го пальцев обеих кистей, боль и ограничение движений в них. Ребенок был вновь госпитализирован в стационар по месту жительства, где при обследовании выявлены высокие лабораторные показатели активности болезни (СОЭ 55 мм/ч, СРБ +++++). В связи с обострением болезни было принято решение о проведении пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м^2 в нед внутривенно (35 мг/нед). В отделении было проведено 4 введения метотрексата без положительного эффекта. В связи с отсутствием положительной динамики на фоне терапии мальчик был переведен в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (НЦЗД) в июле 2011 г.

Ребенок поступил в отделение в возрасте 5,5 лет через полгода от начала болезни. При поступлении в отделение состояние ребенка расценено как тяжелое. Отмечались ежедневные неоднократные подъемы температуры до фебрильных цифр, пятнисто-папулезная сыпь на теле и конечностях. Суставной синдром прогрессировал, отмечались воспалительные изменения в коленных, голеностопных суставах, проксимальных межфаланговых суставах 2–4-го пальцев обеих кистей. Движения в суставах были ограничены и болезненны. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью более 2 ч. При осмотре обращали на себя внимание бледность кожных покровов, «тени» под глазами. При обследовании в клиническом анализе крови отмечались лейкоцитоз до 22×10^9/л, тромбоцитоз до 700×10^9/л, значительное ускорение СОЭ до 40 мм/ч, гипохромная анемия (уровень гемоглобина снижен до 77 г/л). В иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ более чем в 14 раз (75 мг/л). Ребенку были исключены периодические синдромы, гемабластозы и неопластические процессы. Учитывая клиническую картину болезни, результаты проведенных исследований, диагноз ювенильного идиопатического артрита с системным началом (согласно МКБ-10, М08.2) не вызывал сомнений.

Учитывая признаки агрессивного течения заболевания (лихорадка, сыпь, высокая иммунологическая активность), по всем мировым протоколам были показания к повышению дозы глюкокортикоидов для перорального приема до 1–2 мг/кг в сут. Но учитывая возраст ребенка, высокий риск развития у мальчика низкорослости и других тяжелых осложнений от приема глюкокортикоидов (остеопороз, ожирение, задержка полового развития, психоз, гормонозависимость и гормонорезистентность) [7], было принято решение отказаться от повышения дозы преднизолона и начать терапию генно-инженерным биологическим препаратом рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL 6 — тоцилизумабом, согласно протоколу лечения сЮИА [8].

Пациенту препарат вводился внутривенно в дозе 12 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед. Анализ темпов развития терапевтического эффекта тоцилизумаба показал, что уже после первого введения препарата купировалась фебрильная лихорадка, снизились лабораторные показатели активности болезни, интенсивность боли, мальчик стал более активным, но сохранялись пятнисто-папулезная сыпь, субфебрилитет и воспалительные изменения в суставах.

Через 4 дня после первой инфузии тоцилизумаба у мальчика появились признаки кишечной инфекции (тошнота, рвота, диарея), нарос лейкоцитоз. В связи с этим была начата антибактериальная терапия амикацином. На следующий день у пациента рецидивировала лихорадка, при обследовании выявлено снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов в 2 раза, СОЭ — в 5 раз, повышение ферритина более 2000 нг/мл, трансаминаз — до 3 норм. На основании клинико-лабораторных данных диагностирован синдром активации макрофа-

гов, и по жизненным показаниям начата пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 12 мг/кг на введение, продолжена антибактериальная терапия с положительным эффектом. На фоне проводимого лечения купировались лихорадка, признаки инфекционного заболевания, нормализовались лабораторные показатели: концентрация трансаминаз и ферритина.

Мальчику была продолжена терапия тоцилизумабом в дозе 12 мг/кг на введение каждые 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 в нед внутримышечно, что позволило достичь стадии неактивной болезни и начать снижение дозы преднизолона.

В январе 2012 г, когда доза преднизолона была снижена до 7,5 мг/сут, у мальчика вновь рецидивировали системные проявления болезни, такие как фебрильная лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия и воспалительные изменения в суставах. Ребенок вновь госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД.

При поступлении в отделение состояние было расценено как тяжелое. Отмечались ежедневная фебрильная лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь на теле и конечностях, прогрессирование суставного синдрома с поражением коленных, голеностопных, тазобедренных, лучезапястных суставов, проксимальных межфаланговых суставов всех пальцев обеих кистей. При этом в клиническом анализе крови число лейкоцитов и тромбоцитов, а также СОЭ соответствовали возрастной норме, а в иммунологическом анализе крови отсутствовало повышение концентрации СРБ. Учитывая развитие резистентности к терапии тоцилизумабом, выраженную гормонозависимость, высокий риск тяжелых осложнений от глюкокортикоидной терапии при повышении дозы преднизолона, было принято решение о назначении пациенту препарата ритуксимаб.

Ритуксимаб представляет собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к рецепторам CD20 на поверхности В лимфоцитов. В нашем отделении мы применяем ритуксимаб у пациентов с тяжелым сЮИА с 2006 г. [9]. Ритуксимаб данному пациенту назначили в дозе 375 мг/м^2 поверхности тела на 1 введение в нед в течение 4 последовательных недель. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом НЦЗД. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. До начала терапии ритуксимабом состояние мальчика ухудшилось: отмечались фебрильная лихорадка до 4 эпизодов в сут, длительная (в течение 4–5 ч) утренняя скованность, слабость, выраженные боли в суставах, ребенок самостоятельно не мог встать с постели. Сохранялся генерализованный суставной синдром, сгибательные контрактуры в коленных и локтевых суставах, выраженное ограничение подвижности во всех группах суставов. Зарегистрированы высокие лабораторные показатели активности болезни. Перед каждым введением ритуксимаба проводилась инфузия метилпреднизолона в дозе 100 мг. Побочных реакций на введение препарата не было.

Однако эффект от терапии был кратковременным, состояние пациента постепенно ухудшалось, вновь рецидивировала фебрильная лихорадка, сохранялись гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, нарастали слабость, артралгии, утренняя скованность, активность суставного синдрома. Ввиду тяжелого состояния и нарастающей инвалидизации была повышена доза метотрексата до 25 мг/м^2 в нед и инициирована терапия циклоспорином в дозе 4 мг/кг в сут; учитывая высокий риск развития синдрома активации макрофагов, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг в сут в течение 3 дней.

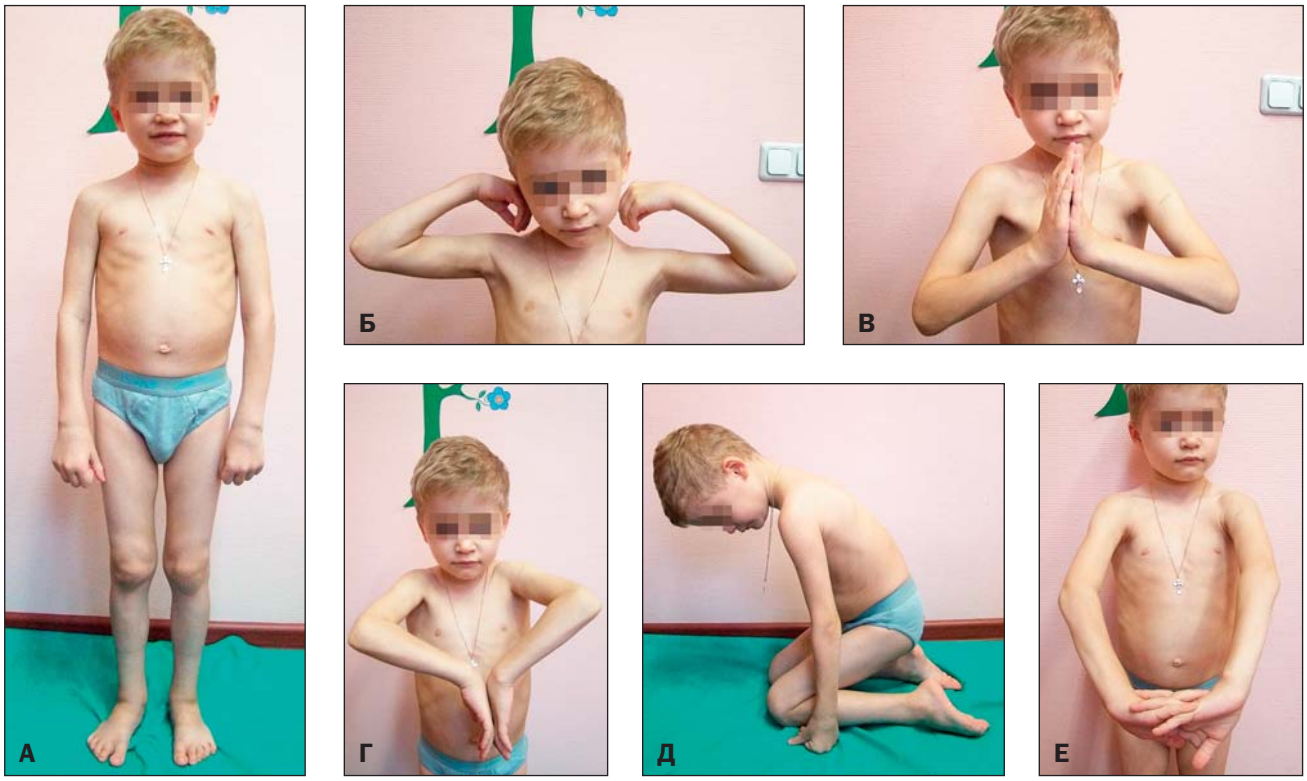
На фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии уменьшились частота подъемов температуры (1–2 раз в сут), интенсивность болевого синдрома, воспалительные изменения в коленных и голеностопных суставах.

Однако, при повторном поступлении в ревматологическое отделение в июне 2012 г. у мальчика сохранялась активность заболевания: персистировали фебрильная лихорадка, слабость, артралгии, выраженное ограничение функции и скованность в суставах. При лабораторном обследовании выявлен лейкоцитоз до 30×10^9/л, тромбоцитоз до 800×10^9/л, гипохромная анемия, повышение сывороточной концентрации СРБ в 30 раз, снижение концентрации иммуноглобулина G, повышение сывороточной концентрации креатинина и мочевины до 2 норм. Несмотря на высокую активность болезни, мы вновь решили воздержаться от назначения глюкокортикоидов, учитывая вышеперечисленные серьезные нежелательные эффекты их терапии. В связи с активностью воспалительного процесса был проведен второй курс терапии ритуксимабом. Развитие гипогаммаглобулинемии послужило причиной проведения заместительной терапии иммуноглобулином человеческим нормальным, а развитие нефротоксичности — причиной для отмены циклоспорина.

Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что через 4 нед после второго курса в состоянии ребенка отмечена положительная динамика: число подъемов температуры тела уменьшилось до 1 раза в сут, сократилось время утренней скованности, уменьшилась интенсивность артралгий, уменьшились экссудативные изменения в суставах, наросла общая активность пациента. Однако в течение последующих 4 мес состояние ребенка не улучшалось: персистировала фебрильная лихорадка, воспалительные изменения в суставах, сохранялись высокие лабораторные показатели активности болезни.

При поступлении в ревматологическое отделение в октябре 2012 г. состояние ребенка было расценено как тяжелое за счет фебрильной лихорадки, хронической интоксикации и генерализованного суставного синдрома; при физикальном обследовании отмечены сыпь, выраженная мышечная и общая гипотрофия, экссудативные изменения в коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей; резкое ограничение и болезненность движений во всех суставах, включая тазобедренные (сгибание, разведение 70°, ротация), челюстно-височные и шейный отдел позвоночника; веретенообразная деформация пальцев рук; отечность в области лодыжек, ахилловых сухожилий. Наблюдались

Рис. 1. Внешний вид больного до назначения канакинумаба (А); функциональная способность локтевых (Б, Е), лучезапястных (В, Г, Е), коленных (Д) суставов, мелких суставов кистей (Е) до назначения канакикумаба



ограничение функциональной активности, сгибательные контрактуры в коленных, локтевых суставах; до ушей, плеч и лопаток ребенок не доставал, не ходил, не садился на корточки, кулаки не собирал, самостоятельно себя не обслуживал (рис. 1 А–Е) В клиническом анализе крови выявлялись гипохромная анемия (Hb 76 г/л), лейкоцитоз (32×10^9/л), тромбоцитоз (770×10^9/л), повышение СОЭ до 65 мм/ч. В иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ до 178 мг/л (N до 5).

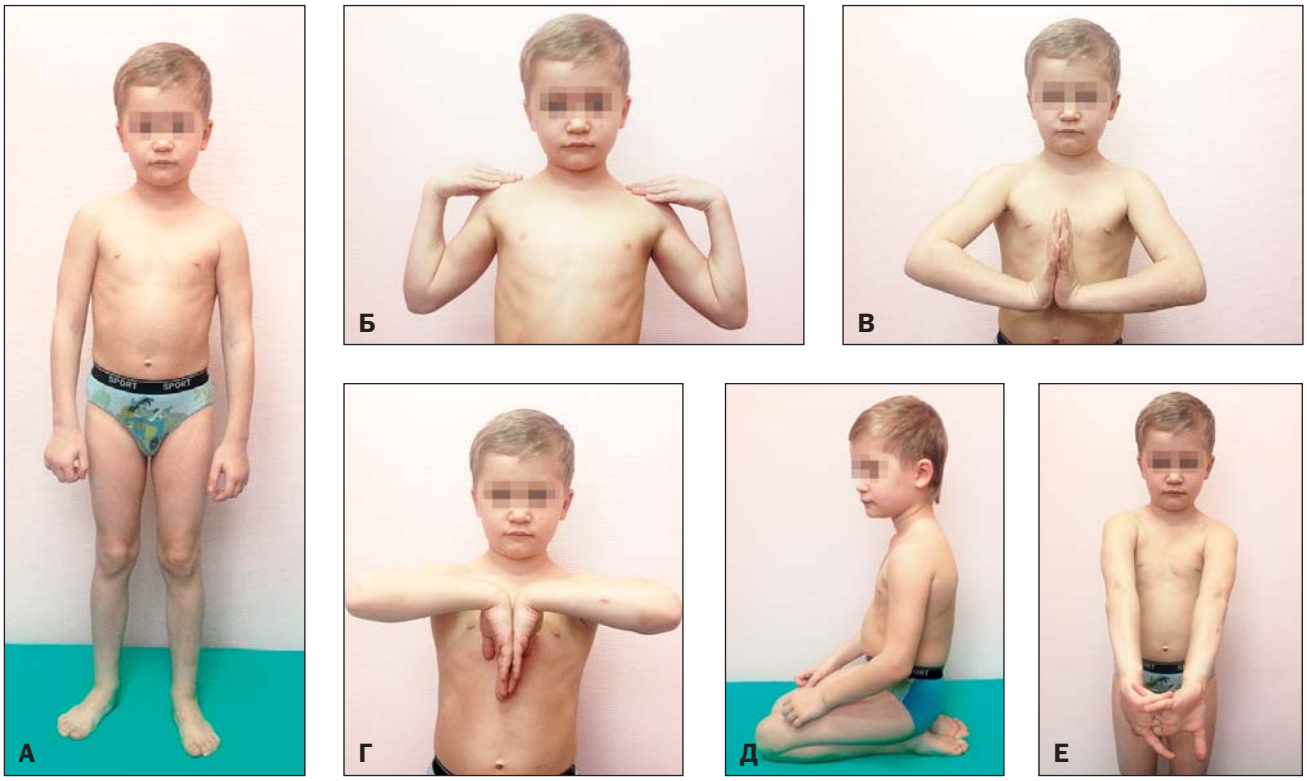
С учетом раннего начала заболевания, признаков агрессивного течения сЮИА (внесуставные проявления, генерализованный суставной синдром, высокая иммунологическая активность, гормонозависимость, неэффективность проводимой ранее глюкокортикоидной, иммунодепрессивной и биологической терапии) у ребенка имелись показания для повышения дозы преднизолона или проведения терапии генно-инженерным биологическим препаратом иного механизма действия. В этот период в Российской Федерации был зарегистрирован препарат канакинумаб (ингибитор IL 1) для лечения аутовоспалительных заболеваний.

В последнее время было доказано, что ведущую роль в патогенезе сЮИА играют 2 цитокина — IL 6 и IL 1. Доказана эффективность и безопасность анти-IL1-терапии в лечении сЮИА [10–15]. В 2013 г. в Российской Федерации с возраста 2 лет по показаниям сЮИА зарегистрирован препарат канакинумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее IL 1β. Основанием для регистрации препарата послужили международные мультицентровые двойные слепые плацебоконтролируемые исследования [15].

В первом исследовании проводилась оценка эффективности однократной инъекции препарата по сравнению с плацебо. В исследование были включены 84 пациента с активным течением сЮИА (лихорадкой, артритом, повышением СРБ) в возрасте от 2 до 19 лет. Средняя продолжительность болезни составила около 2 лет; 58% пациентов ранее лечились биологическими агентами, 37% — анакинрой, 65% детей продолжали получать метотрексат в качестве сопутствующей терапии, 72% — глюкокортикоиды в дозе не более 1 г/кг в сут. В группу пациентов, лечившихся канакинумабом, были включены 43 ребенка, в группу плацебо — 41. Через 15 дней после первой инъекции препарата/плацебо отсутствие лихорадки и 30% улучшение по критериям Американского колледжа ревматологов (АКР) было зарегистрировано у 84% пациентов, лечившихся канакинумабом, и лишь у 10% из группы плацебо; отсутствие лихорадки и 90% улучшение по критериям АКР — у 42 и 0%, стадия неактивной болезни — у 33 и 0% пациентов, соответственно ($p < 0{,}001$). Через 29 дней сохранялась такая же разница между группами. Пациенты, участвовавшие в данном исследовании, были включены во второе исследование эффективности и безопасности канакинумаба.

Исследование, включающее 177 детей с активным сЮИА, по дизайну было разделено на 2 части. Первая представляла собой открытое проспективное исследование со снижением дозы глюкокортикоидов. Все 128 пациентов лечились канакинумабом в течение

Рис. 2. Внешний вид больного через полтора года терапии канакинумабом (А); функциональная способность локтевых (Б, Е), лучезапястных (В, Г, Е), коленных (Д) суставов, мелких суставов кистей (Е) через полтора года терапии канакинумабом



12–32 нед. При отсутствии лихорадки и 50% и более улучшении по критериям АКР разрешалось снижать дозу глюкокортикоидов. У 57 (45%) пациентов удалось снизить среднюю дозу преднизолона с 0,34 до 0,05 мг/кг в сут, а 42 (33%) больным полностью отменить глюкокортикоиды.

Вторая часть исследования по дизайну была двойной слепой плацебоконтролируемой с отменой терапии и регистрацией длительности периода между последней инъекцией препарата/плацебо и обострением. Всем пациентам, у которых регистрировалось обострение болезни, возобновлялась терапия канакинумабом. В группе пациентов, лечившихся плацебо, частота обострений была достоверно выше (p = 0,003) по сравнению с группой, лечившихся канакинумабом.

Профиль безопасности канакинумба был сопоставим с плацебо. В первом исследовании было зарегистрировано по 2 случая серьезных нежелательных явлений, по 1 случаю синдрома активации макрофагов и по 1 случаю и инфекций в обеих группах. Во втором исследовании с отменой терапии число нежелательных явлений в группе, лечившихся канакинумабом, составило 2,34, в группе плацебо — 2,54 на 100 пациенто-дней.

Таким образом, результаты исследований канакинумаба продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата у детей с сЮИА, что позволило инициировать лечение канакинумабом нашему пациенту в ревматологическом отделении НЦЗД. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом НЦЗД. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата.

Препарат вводился внутривенно подкожно в дозе 4 мг/кг массы тела 1 раз в 4 нед.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта канакинумаба показал, что уже на следующий день после первого введения купировались лихорадка, сыпь (рис. 2 А–Е), мальчик стал более активным, удалось отменить нестероидные противовоспалительные препараты; через 4 нед нормализовались лабораторные показатели активности болезни (табл.); к 8-й нед наблюдения полностью купировались воспалительные изменения в суставах, восстановился объем движений в них. К третьему введению препарата, через 12 нед терапии, у пациента был зарегистрирован статус неактивной болезни.

На фоне терапии канакинумабом в течение 1,5 лет у пациента сохраняется ремиссия болезни, удалось снизить дозу преднизолона до 2,5 мг/сут. На протяжении всего периода наблюдения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, не увеличилась частота острых респираторных инфекций.

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое быстропрогрессирующее течение системного варианта ювенильного артрита, характеризующегося фебрильной лихорадкой, сыпью, артритом, высокими лабораторными показателями активности, развитием вторичной резистентности к тоцилизумабу, недостаточной эффективностью ритуксимаба. Назначение человеческих моноклональных антител к IL 1 обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, развитие стадии неактивной болезни, позволило снизить дозу глюкокортикоидов.

ИЛАРИС®

Ингибитор интерлейкина 1-β (канакинумаб 150 mg)

Быстрая и продолжительная ремиссия симптомов у пациентов с CAPS после первого введения*[1,2]*

CAPS – КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ[3]

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

*CAPS – Cryopirin-Associated Periodic Syndrome
+FCAS – Familial Cold Autoinflammatory Syndrome
++MWS – Muckle-Wells-Syndrome
** NOMID/CINCA – Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease/ Chronic Infantile Neurological, Cutaneous and Articular Syndrome

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

Краткое описание ИЛАРИС® Лекарственная форма Иларис® (канакинумаб), лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг. Показания: Острый подагрический артрит: • Лечение частых острых приступов подагрического артрита и предупреждение развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов и/или колхицина и при невозможности проведения терапии повторными курсами глюкокортикостероидов. Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) у взрослых и детей в возрасте ≥2 лет и старше, включая: • Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)/ Семейная холодовая крапивница (FCU). •Синдром Макл-Уэльса (MWS). • Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/ Хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA). Активная фаза системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) у детей в возрасте ≥2 лет и старше. Способ применения и дозы •Для пациентов с CAPS (взрослых и детей): 150 мг для пациентов ≥ 4 лет с массой тела более 40 кг; 2 мг/кг для пациентов ≥ 4 лет с массой тела от 15 кг до 40 кг; 4мг/кг для пациентов с массой тела ≥7,5 кг. Если у пациентов при стартовой дозе 150 мг или 2 мг/кг сыпь и симптомы генерализованного воспаления не разрешаются в течение семи дней после начала лечения, возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг или 2 мг/кг, Если удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после повышения дозы, возможно проведение третьей инъекции препарата Иларис® в дозе 300 мг 1 инъекция с интервалом 8 недель (при массе тела > 40 кг) или 4 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг), Если у пациентов при стартовой дозе 4 мг/кг удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 4 мг/кг.•Препарат вводят каждые 8 недель в виде однократной подкожной инъекции. • сЮИА: рекомендованная доза у пациентов с массой тела ≥7,5 кг составляет 4 мг/кг (с увеличением до 300 мг) каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. • Подагрический артрит (только взрослые): Рекомендуемая доза препарата Иларис® у пациентов с подагрическим артритом составляет 150 мг однократной подкожной инъекцией во время приступа. Для достижения максимального эффекта Иларис® следует вводить как можно раньше после начала приступа подагрического артрита. У пациентов, у которых после первого введения препарата эффекта не возникло, повторную инъекцию препарата Иларис® проводить не следует. У пациентов, у которых возник эффект и которым требуется повторная инъекция, следующую инъекцию препарата Иларис® можно проводить не ранее чем через 12 недель после первой. Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения подагрического артрита и применения биологических препаратов. Противопоказания: Повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата в анамнезе. Острые инфекционные заболевания. Беременность и период грудного вскармливания. Дети младше 4 лет и массой тела менее 15 кг (безопасность и эффективность для указанной категории пациентов изучены не достаточно). Предупреждения / меры предосторожности: • Инфекции. С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми инфекциями, хроническими инфекциями, рецидивирующими инфекциями в анамнезе или состояниями, предрасполагающими к развитию инфекций. Лечение подагрического артрита не следует проводить при наличии у пациента инфекции в активной фазе. Лечение препаратом Иларис® пациентов с CAPS не следует начинать и продолжать при обнаружении у больных активных инфекций, требующей медицинского вмешательства. Препарат не рекомендуется назначать одновременно с ингибиторами ФНО поскольку их использование на фоне применения препарата Иларис® повышает риск развития тяжелых инфекций. • Туберкулез: может увеличивать риск реактивации или оппортунистических инфекций; до, во время и после лечения за пациентами следует наблюдать на предмет активной или скрытой туберкулезной инфекции. Ввиду того, что туберкулиновая проба может давать ложноположительные результаты, у пациентов, у которых на фоне лечения получен положительный результат туберкулиновой пробы, следует рассмотреть возможность использования альтернативного метода выявления туберкулезной инфекции. При выявлении туберкулезной инфекции лечение препаратом Иларис® не следует начинать или продолжать • Злокачественные новообразования: Риск возникновения злокачественных новообразований на фоне применения анти-интерлейкина (ИЛ)-1 неизвестен. • Аллергические реакции: как и другие белки, применяемые в форме инъекций, канакинумаб может вызывать реакции гиперчувствительности; об анафилактоидных или анафилактических реакциях не сообщалось. • Вакцинации: не следует применять одновременно с живыми вакцинами. • Нейтропения: у пациентов с нейтропенией лечение канакинумабом начинать не следует. Перед применением следует определить число нейтрофилов. • Синдром активации макрофагов у пациентов с сЮИА. Синдром активации макрофагов - известное жизнеугрожающее состояние, которое может развиваться у пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности у пациентов с сЮИА и требует интенсивной терапии. Врачам следует внимательно относиться к симптомам инфекции или ухудшению течения сЮИА, известными, как пусковой механизм для синдрома активации макрофагов, По данным клинических исследований препарат Иларис®, по всей вероятности, не увеличивает риск развития синдрома активации макрофагов у пациентов с сЮИА. Взаимодействия: Препараты, метаболизирующиеся с помощью изоферментов системы цитохрома Р450 и имеющие узкий терапевтический индекс: при назначении препарата Иларис® пациентам, принимающим такие препараты, их дозу следует при необходимости корректировать (в зависимости от их клинического эффекта и концентрации действующего вещества в плазме крови). Побочные реакции: • Потенциально серьезные: инфекции (например, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, грипп, пневмония, паниникулит, вирусная инфекция), лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, головокружение (неясной этиологии). • Другие: реакции гиперчувствительности легкой и умеренной степени тяжести, назофарингит, синусит, ринит, тонзиллит, фарингит, инфекция мочевых путей, гастроэнтерит, боль в верхней части живота, реакция в месте введения, астения, боль в спине, нарушение биохимических показателей функции печени, повышенный уровень билирубина, дислипидемия, повышение уровня мочевой кислоты в крови, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Форма выпуска: Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг во флакон бесцветного стекла вместимостью 6 мл, укупоренный резиновой пробкой, обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку. Условие отпуска: по рецепту. Примечание для врача Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению Новартис Фарма АГ, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария. Регистрационное удостоверение: ЛП-001414 от 11.01.2012 г.

232127/ILA/A4/04.14/7000

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

ООО «Новартис Фарма». 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корпус 3
тел.:+ 7 (495) 967 1270, факс: + 7 (495) 967 1268
www.novartis.ru

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности системного ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии канакинумабом у больного, возраст 8 лет

Показатели	Длительность терапии канакинумабом					
	Фон	1 день	4 нед	8 нед	12 нед	1,5 лет
Температура тела, °С	38,8	36,6	36,6	36,6	36,7	36,8
Сыпь	+	нет	нет	нет	нет	нет
Длительность утренней скованности, мин	240	нет	нет	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом	31	17	9	0	0	0
Индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ, баллы	2,5	-	1,25	0,5	0	0
СОЭ, мм/ч	65	35	8	4	2	2
Гемоглобин, г/л	76	84	104	118	124	128
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,7	3,8	4,02	5,2	5,1	4,9
Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	770	580	390	330	280	310
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	28,4	18,5	11,4	9,7	8,8	5,7
СРБ, мг/л (норма до 5)	178	85	4,5	< 1,0	< 1,0	< 1,0
Процент улучшения по критериям $АКР_{педи}$	-	-	70%	90% Неактивная болезнь	100% Неактивная болезнь	100% Ремиссия болезни
Доза преднизолона, мг/кг в сут	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,09

Необходимо отметить отсутствие серьезных нежелательных явлений на введение канакинумаба. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выбор препарата был правильным, и еще раз подтверждают высокую эффективность канакинумаба для лечения системного варианта ювенильного идиопатического артрита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Texbook of paediatric rheumatology. 6th Ed. J. Cassidy, R. Petty. *Philadelphia: Saunders Elsevier*. 2011.
2. Singh-Grewal D., Schneider R., Bayer N., Feldman B.M. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1595–1601.
3. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M., Mazzotti J., Cimaz R., Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol.* 2000; 27: 491–496.
4. Намазова-Баранова Л.С. Научные исследования и инфраструктура платформы «Педиатрия». *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (4): 15–24.
5. Pascual V., Allantaz F., Arce E., Punaro M., Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005; 201: 1479–86.
6. Атлас редких болезней. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. *М.: ПедиатрЪ*. 2013. 304 с.
7. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5 (5): 13–18.
8. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Морев С.Ю. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 37–56.
9. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Семикина Е.Л., Акулова С.С. Опыт применения ритуксимаба у больной системным ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (6): 96–100.
10. Gattorno M., Pelagatti M.A., Meini A., Obici L., Barcellona R., Federici S. et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1516–20.
11. Gattorno M., Piccini A., Lasiglie D., Tassi S., Brisca G., Carta S. et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1505–15.
12. Quartier P., Allantaz F., Cimaz R., Pillet P., Messiaen C., Bardin C. et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 747–54.
13. Nigrovic P.A., Mannion M., Prince F.H., Zeft A., Rabinovich C.E., van Rossum M.A. et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 545–55.
14. Nicolino R., Pierre Q., Nico W. et al. A Phase II, Multicenter, Open-Label Study Evaluating Dosing and Preliminary Safety and Efficacy of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis With Active Systemic Features. *Arthritis & Rheumatism*. 2012; 64 (2): 557–567.
15. Nicolino R., Hermine I., Brunner et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2396–406.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «НовартисФарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «НовартисФарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «НовартисФарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции

Ребенок 1,5 лет с тяжелым дерматитом

Рис. 1–3. Периорифициальный и акродерматит у ребенка в возрасте 1,5 лет

На приеме у педиатра мальчик в возрасте 1,5 лет с тяжелым поражением кожи в виде эрозивных мокнущих очагов на лице вокруг рта, на шее, кистях и стопах, а также в паху и промежности (рис. 1–3). При осмотре визуализируются ярко-красные папулы и бляшки, самостоятельно вскрывшиеся пузыри с признаками вторичного инфицирования кожи в области высыпаний. Ребенок болен с 9 мес, когда впервые появились и стали быстро прогрессировать кожные высыпания указанной локализации. Кроме того, эпизодически возникает водянистая диарея, мальабсорбция. В лечении постоянно используются топические глюкокортикостероиды, антигистаминные средства без эффекта. Неоднократно проводилось лечение флуконазолом без эффекта. Относительное улучшение наступает на фоне антибактериальных мазей. Иммунодефицитное состояние исключено при предыдущих обращениях к врачам.

Вероятный диагноз?

1. Атопический дерматит.
2. Биотинидазная недостаточность.
3. Буллезный эпидермолиз.
4. Энтеропатический акродерматит.
5. Кандидоз.

Правильный ответ: 4. Энтеропатический акродерматит.

Атопический дерматит обычно манифестирует на первом году жизни и проявляется рецидивирующими высыпаниями на коже в виде папул, микровезикул с выраженной экссудацией и мокнутием. Высыпания в раннем возрасте обычно локализуются на лице, шее, разгибательных поверхностях конечностей. При выраженном зуде кожи и присоединении вторичной инфекции могут появляться серозно-кровянисто-гнойные корочки. В представленном случае локализация высыпаний несколько отличается, однако, не противоречит полностью таковой при атопическом дерматите. Вместе с тем у нашего пациента отмечена абсолютная неэффективность лечения топическими глюкокортикостероидами и антигистаминными средствами. Не имела эффекта и коррекция диеты.

Дефицит биотинидазы является аутосомно-рецессивным метаболическим расстройством, при котором биотин не может быть выделен из белков в процессе пищеварения или при метаболизме белков в клетке, что приводит к дефициту биотина в организме. Биотин, который иногда называют витамином B7, участвует в метаболизме жиров, углеводов и белков. Его дефицит может привести к психическим расстройствам, мышечной гипотонии, атаксии, потере слуха. Первые симптомы биотинидазной недостаточности ассоциируются обычно с тяжелым поражением кожи (в том числе с периорифициальной локализацией сыпи), изменением структуры волос, облысением и появляются через 3–5 нед после рождения при отсутствии дотации биотина. Спустя еще 1–2 нед обнаруживаются неврологические симптомы. Из интестинальных проявлений дефицита характерны тошнота, рвота, анорексия. Дебют болезни у нашего пациента состоялся значительно позже — в возрасте 9 мес, неврологических расстройств не отмечалось.

Буллезный эпидермолиз (врожденная буллезная пузырчатка) проявляется образованием пузырей с серозным или геморрагическим содержимым при малейшем механическом воздействии на эпидермис. Это происходит при нарушении функции гемидесмосом — белковых структур, связывающих эпителиальные клетки с лежащей под ними базальной мембраной. Заболевание может иметь аутоиммунный характер. Локализация эпидермолиза при этом может быть любой, обычно цвет кожи не изменяется.

Тяжелое течение кандидоза кожи и слизистых оболочек обычно возникает у иммунокомпрометированных пациентов. Локализация кожного поражения в паху и промежности характерна, но этой инфекции не свойственен акродерматит. Кроме того, в анамнезе у нашего пациента повторные курсы противогрибкового лечения, которые не принесли никакого эффекта.

Энтеропатический акродерматит (синдром Данбольта–Клосса) — аутосомно-рецессивное заболевание, развивается вследствие врожденного нарушения метаболизма цинка. Чаще встречается приобретенный (спорадический) дефицит цинка, он проявляется той же клинической картиной. Симптомы недостаточности цинка вследствие генетического дефекта обычно возникают в младенчестве, часто совпадают с прекращением грудного вскармливания и переводом ребенка на питание на основе белка коровьего молока; проявляются периорифициальным дерматитом и дерматитом конечностей (акродерматитом), диареей, нарушениями поведения, неврологической симптоматикой. У более старших детей чаще встречаются дисфагия, анорексия, алопеция, дистрофия ногтевых пластин и рецидивирующие инфекции. Приобретенный дефицит цинка возникает при недостаточном поступлении его с пищей, нарушении всасывания (болезнь Крона с поражением тонкой кишки, наложение обходного анастомоза на тонкую кишку для лечения ожирения), при алкоголизме, потере цинка с мочой (нефротический синдром), гипоальбуминемии, лечении пеницилламином, а также при усиленном катаболизме (обширные травмы, ожоги), длительном парентеральном питании. Если лечение начато своевременно, то симптомы обратимы, и осложнений не возникает.

Рис. 4–7. Регресс проявлений акродерматита у ребенка через 3 нед лечения препаратом цинка, визуализируется гемангиома на правом бедре, которая не была заметна на фоне тяжелых проявлений акродерматита ранее

Типичными морфологическими элементами являются сначала розовые, затем ярко-красные, сухие, шелушащиеся пятна и бляшки, которые покрываются везикулами, пузырями, пустулами, корками. Очаги поражения имеют четкие границы. На кончиках пальцев характерны трещины, паронихии. Очаги могут иметь кольцевидные очертания, естественные отверстия тела и ногти окаймлены

венчиком из чешуек. Характерно вторичное инфицирование. Сыпь прежде всего появляется на лице (особенно вокруг рта — периорифициальный дерматит), затем на волосистой части головы, наружных половых органах, в перианальной области, межъягодичной складке и, наконец, на кистях, стопах, кончиках пальцев (акродерматит), в подколенной и локтевой ямке, может распространиться на все туловище.

Диагноз подтверждается клинической картиной и исследованием содержания цинка в сыворотке крови, можно обнаружить также снижение уровня цинка в моче; нередко заболевание сопровождается анемией.

При энтеропатическом акродерматите нарушено всасывание цинка в кишечнике. Цинк — важный микроэлемент для жизни. Он является неотъемлемой частью многочисленных ферментов и факторов транскрипции, а также важным внутриклеточным посредником. Цинк стабилизирует клеточные мембраны путем снижения свободных радикалов и предотвращает перекисное окисление липидов. Он необходим для нормального функционирования иммунной системы, заживления ран. Предполагается, что в основе болезни лежит нарушение адсорбции цинка на микроворсинках каемчатого эпителия. Состояние больных значительно улучшается при повышенном поступлении цинка с пищей. Механизм повреждения кожи и других органов окончательно не прояснен.

В лечении основную роль играет возмещение дефицита цинка, доза которого должна превышать суточную потребность в 2–3 раза. Нормальное содержание цинка в организме восстанавливается через несколько суток или недель от начала лечения.

У нашего пациента выявлен низкий уровень цинка. По жизненным показаниям ребенку был назначен препарат цинка (Цинктерал) в дозе 2 мг/кг элементарного цинка в сут. На фоне лечения состояние ребенка быстро улучшилось (рис. 4–7), отмечено заживление очагов акродерматита.

Т. В. Куличенко, Ю. С. Лашкова, А. Р. Бабаян, Л. К. Асламазян, М. В. Волкова, М. А. Лазарева
Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология. Атлас-справочник. Перевод с англ. Мак-Гроу-Хилл. *М.: Практика.* 1999. 1088 с.
2. URL: http://www.emedicine.medscape.com/article/912075-overview

Информация для педиатров

Консультативно-диагностический центр (КДЦ) для детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН оказывает полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг для жителей Москвы, Московской области, России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Обследование и лечение детей и подростков в КДЦ осуществляют врачи 28 специальностей (аллергологи-иммунологи, дерматологи, неонатологи, гастроэнтерологи, кардиологи, ревматологи, нефрологи, урологи, гинекологи, психоневрологи, ЛОР-врачи, хирурги, стоматологи и др.).

В КДЦ проводится широкий спектр функциональных методов обследования у детей с рождения до 18 лет. Отделение инструментальных и лабораторных методов исследований располагает новейшей аппаратурой для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ), денситометрии, ультразвуковых исследований всех видов, электроэнцефалографии (в том числе с длительным видеонаблюдением), суточного мониторинга артериального давления, определения функции внешнего дыхания и др.

На базе Консультативно-диагностического центра успешно функционирует отделение стационарозамещающих технологий, в составе которого открыт Центр семейной вакцинопрофилактики. Отделение стационарозамещающих технологий семейной реабилитации — уникальное многопрофильное отделение дневного пребывания пациентов. Именно здесь дети с различными социально-значимыми болезнями могут получить высококвалифицированную консультативную и лечебную помощь и в сжатые сроки пройти полное общеклиническое и специализированное обследование, не разлучаясь с родителями и не нарушая повседневного графика своей жизни. А родителям детей без выраженных отклонений в состоянии здоровья, особенно младшего возраста, помогут правильно подобрать питание, составить индивидуальные программы наблюдения специалистов, проведения вакцинаций, психологического тренинга. Индивидуально подобранная терапия, возможность регулярного наблюдения специалистами отделения, образовательные программы для родителей, — все это является залогом успешного лечения детей и подростков, обеспечения им и их семьям высокого качества жизни.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2,
тел: регистратура — (499) 967-14-20, 134-03-64, 798-26-51,
кабинет МРТ — (499) 134-10-65, ОСЗТ — (499) 134-03-92,
Центр вакцинопрофилактики — (499) 134-20-92
Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru.

И.М. Спивак, Е.Г. Бирюкова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Повышение коммуникативной компетентности старших медицинских сестер как основа формирования здоровьесберегающей среды в педиатрическом стационаре

Контактная информация:
Спивак Игорь Маратович, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник лаборатории специальной психологии и коррекционного обучения ФГБУ «Научный центр здоровья детей»
Адрес: 119991, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** (499) 340-01-04
Статья поступила: 12.02.2014 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

В статье раскрывается обусловленность психологического и соматического благополучия больного ребенка качеством социального окружения в стационаре. Отмечается ведущая роль личности медицинской сестры в формировании благоприятного для психологического состояния ребенка климата отделения. Приводятся данные исследования о факторах стресса, снижающих качество трудовой деятельности среднего медицинского персонала. Описываются психологические аспекты обучения старших медицинских сестер навыкам профессионального общения для формирования здоровьесберегающей среды в педиатрическом стационаре. Оценивается результативность повышения коммуникативной компетентности старших медицинских сестер.
Ключевые слова: *здоровье ребенка, здоровьесберегающая среда, коммуникативные навыки, факторы стресса, обучение медицинского персонала.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 98–101)

Психологическое состояние ребенка в период его пребывания в клинике зависит от ряда факторов. С одной стороны, сам факт поступления в стационар вызывает у него эмоциональное напряжение, связанное со сменой предметного и социального окружения, привычного образа жизни. С другой стороны, на его психологическое состояние влияют возраст, индивидуальные особенности восприятия и эмоционального реагирования в стрессовых ситуациях (боль, ограничение подвижности, страхи, неопределенность ближайшего будущего, тяжесть заболевания, вид терапии и т.д.), социальное окружение в стационаре.

Качество социальной среды лечебного учреждения как фактор влияния на психологическое состояние ребенка изучается сегодня в медицинской и психологической науке недостаточно [1, 2].

I.M. Spivak, E.G. Biryukova

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

Communicative Competence Improvement of Senior Nurses As the Basis of Health Promoting Environment Formation at a Pediatric Inpatient Hospital

This article is dedicated to dependence of psychological and somatic well-being of sick children on the quality of social environment at an inpatient hospital. The authors emphasize the crucial role of the nurse's personality in the formation of a favorable unit environment regarding the child's psychological condition. They cite data of a study of risk factors reducing quality of labor activity of the nursing staff. The authors describe psychological aspects of teaching professional communication skills to senior nurses in order to form health promoting environment at a pediatric inpatient hospital. They evaluate efficiency of communicative competence improvement of senior nurses.
Key words: *children's health, health promoting environment, communicative skills, stress factors, medical personnel training.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 98–101)

Традиционными субъектами лечебного процесса являются врач, медицинская сестра и пациент. При этом произвольно влиять на формирование комфортной социальной среды в отделении могут специалисты медицинского профиля. Поскольку средний медицинский персонал, организуя и осуществляя сестринский уход, активно взаимодействует с пациентом, особую роль в этом процессе приобретает именно личность медицинской сестры.

Направленность личности специалиста, который оказывает медицинскую помощь, формируется в процессе воспитания на основе принципов деонтологии, сформулированных еще в древности [3]. Гуманистическая направленность личности медицинской сестры до сегодняшнего дня остается главным критерием профессионального отбора медицинского персонала, особенно при работе в детском лечебном учреждении. В то же время при переходе медицины на биопсихосоциальную модель здоровья, учитывающей взаимосвязь психологического состояния пациента, его физического здоровья и социального окружения, специалистам медицинского профиля требуются дополнительные профессиональные навыки, которые обеспечивали бы надлежащее качество социального взаимодействия медицинского персонала и пациента [4–9].

Как отметил академик А. А. Баранов в интервью И. Краснопольской, медицинская сестра «должна найти подход к каждому ребенку и его родителям», она «должна быть профессионалом высокого класса» [10]. Таким образом, предметом научного интереса становятся профессионально важные качества медицинской сестры.

Цель исследования: изучение факторов, влияющих на качество профессиональной деятельности среднего медицинского персонала в процессе социального взаимодействия с больным ребенком и его семьей.

Группу участников исследования составили 45 старших медицинских сестер — сотрудниц ФГБУ «Научный центр здоровья детей».

Исследование проводили в 3 этапа:

- на 1-м этапе выявляли факторы, влияющие на качество социальной среды педиатрического стационара;
- на 2-м этапе с учетом выявленных факторов была разработана программа, и проведено обучение старших медицинских сестер навыкам профессиональной коммуникации;
- на 3-м этапе исследования оценивали результативность повышения коммуникативной компетентности старших медицинских сестер.

В исследовании использовали методы анкетирования; контент-анализа, формирующего эксперимент; шкалирования.

На 1-м этапе исследования проводилось анонимное анкетирование старших медицинских сестер, при этом были использованы специально разработанные нами анкеты, включавшие 6 (3 открытых и 3 закрытых) вопросов.

Часть вопросов была направлена на выявление специфики межличностных отношений. Так, например, на вопрос: «Какие взаимоотношения в профессиональной сфере представляют для Вас наибольшую трудность?» респондентам предлагалось выбрать один или несколько вариантов ответов.

Другие пункты анкеты были связаны с выявлением факторов стресса на работе. В частности, вопрос: «Какие ситуации в профессиональной сфере у Вас вызывают эмоциональное напряжение/стресс?» предполагал ответ в свободной форме. Ответы, полученные от респондентов в свободной форме, обрабатывались в дальнейшем с использованием метода контент-анализа.

Результаты первого этапа исследования и их обсуждение

Изучение специфики межличностных отношений среднего медицинского персонала в ходе выполнения своей профессиональной деятельности показало, что все медицинские сестры испытывают трудности в сфере профессиональной коммуникации. В 56% случаев трудности общения лежат в плоскости взаимоотношений с семьей больного ребенка; в 44% — связаны с межличностными отношениями внутри самого коллектива. Случаев конфликтных отношений с ребенком респондентами отмечено не было.

Изучение ситуаций, возникающих в трудовой сфере и влияющих на психологическое состояние сестринского персонала, показало, что все медсестры испытывают эмоциональное напряжение, обусловленное различными факторами.

Контент-анализ ответов респондентов позволил распределить указанные ими факторы стресса по трем выделенным нами кластерам дефицитарных потребностей:

1) дефицит психических и физических ресурсов;
2) дефицит коммуникативных умений;
3) дефицит рабочего времени.

К 1-му кластеру относились такие ответы респондентов, как «Устаю от ежедневных проблем», «Не высыпаюсь», «Нет сил».

Второй кластер составили ответы: «Трудно общаться с грубыми родителями», «Не могу убедить пациента», «Не хочу конфликтных ситуаций» и др.

В 3-й кластер вошли следующие ответы: «На мне много обязанностей», «Не успеваю делать свою работу», «Не хватает времени на контакты с сотрудниками» и т. п.

В соответствие с кластерами потребностей полученные результаты распределились следующим образом. У 67% медсестер эмоциональное напряжение связано с дефицитом психических и физических ресурсов. В 50% случаев состояние стресса сопряжено с имеющимися у сотрудниц проблемами в сфере профессиональной коммуникации (дефицит коммуникативных умений). Дефицитом рабочего времени объясняют свое нестабильное эмоциональное состояние 28% медицинских сестер. В 72% случаев эмоциональное напряжение среднего медицинского персонала обусловлено сочетанием нескольких факторов. У медсестер, находящихся в состоянии эмоционального стресса, единовременно дефицит коммуникативных умений и психофизических ресурсов личности диагностируется в 43%, дефицит коммуника-

тивных умений и времени — в 32%, дефицит времени и психофизических ресурсов — в 25% случаев.

Анализ результатов показал следующее.

1. Все опрошенные старшие медицинские сестры указывают на трудности сестринского персонала в сфере профессиональной коммуникации.
2. Факторами, снижающими качество профессиональной деятельности медицинских сестер, являются дефицит психических и физических ресурсов, дефицит коммуникативных умений и дефицит рабочего времени.
3. По мнению опрошенных, сестринский персонал нуждается в дополнительном профессиональном обучении эффективным навыкам коммуникации.

Таким образом, каждодневная практика общения с больным ребенком и его родителями приводит медицинских сестер к необходимости расширения своего профессионального опыта и оптимизации своего эмоционального состояния, актуализирует их потребность в междисциплинарных знаниях. Проводником этих знаний для сестринского персонала является старшая медицинская сестра.

На 2-м этапе исследования с учетом выявленных факторов была разработана программа, и проведено обучение старших медицинских сестер навыкам профессиональной коммуникации с привлечением педагога-психолога.

Практический курс обучения навыкам профессионального общения был включен в программу цикла тематического усовершенствования для старших медицинских сестер, организуемого и проводимого на базе ФГБУ «Научный центр здоровья детей».

Остановимся на психологических аспектах обучения подробнее.

Обучение старших медицинских сестер строилось, прежде всего, на *принципах демократического общения*. Педагог-психолог обращался к опыту и знаниям обучающихся, выстраивал с ними партнерские отношения, привлекал их к совместной деятельности и коллективному исследованию, был в постоянной обратной связи с коллегами. Темы занятий отбирались соответственно практическим запросам старших медсестер (принцип приближенности занятий к реальной жизни) [6, 11].

Отдельное внимание уделялось самому процессу *педагогического общения*. Оно рассматривалось нами как модель эффективного взаимодействия между обучающим и обучающимися. Образцы поведения в ситуации педагогического общения, демонстрируемые педагогом-психологом, за которыми наблюдают обучающиеся, могли быть усвоены последними и применены в ходе профессионального общения с коллегами и пациентами.

Среди психологических особенностей «оптимального общения» (по А. А. Леонтьеву) мы выделяли его субъект-субъектную основу, диалог, позитивный тон во взаимоотношениях обучающего и обучающихся [12].

Субъект-субъектная основа межличностных отношений реализовывалась со стороны педагога-психолога такими качествами, как эмпатия, доброжелательность, уважение мнения обучающегося [13–15].

Субъектность старших медицинских сестер определялась учетом в ходе обучения особенностей их личности. Научные данные свидетельствуют, что взрослые обучающиеся имеют общие характеристики [16]. Таким образом, старшая медсестра как обучающаяся осознает себя все более самостоятельной, самоуправляемой личностью; она накапливает все больший запас жизненного (бытового, профессионального, социального) опыта; ее готовность к обучению определяется ее же стремлением при помощи учебной деятельности решить свои жизненно важные проблемы и достичь конкретных целей; она стремится к безотлагательной реализации приобретенного опыта; ее учебная деятельность в значительной мере обусловлена временными, пространственными, профессиональными, бытовыми, социальными факторами (условиями).

Ведение занятия в форме диалога позволяло поддерживать активность аудитории, управлять ее вниманием, эмоционально вовлекать слушателей в учебный процесс.

Выстраиваемое педагогом-психологом межличностное взаимодействие на основе партнерства, доброжелательности, уважения мнения другого способствовало безопасности, психологическому комфорту всех обучающихся, что создавало предпосылки для позитивного восприятия и легкого усвоения ими учебного материала.

Таким образом, обучение старших медицинских сестер базировалось на общих психологических принципах, характерных для обучения взрослой аудитории.

Результатами второго этапа исследования стало определение содержания программы и психологических аспектов обучения старших медицинских сестер навыкам профессионального общения.

Содержанием обучения должны быть знания, умения и навыки, которые помогают сестринскому персоналу управлять ситуацией общения с ребенком и его родителями при оптимальных затратах своих психических и временных ресурсов.

Процесс обучения должен строиться на принципах демократического начала, приближенности занятий к реальной жизни, включать субъект-субъектную, диалогическую, конструктивную и позитивную основу взаимоотношений между педагогом и обучающимися.

Оценка результативности обучения проводилась **на 3-м этапе** исследования методом шкалирования. Старшим медицинским сестрам предлагалось оценить в баллах от 0 до 5 два показателя. Первый показатель выявлял степень их удовлетворенности знаниями, полученными в ходе обучения, где оценка «0» означала «полностью не удовлетворена», «5» — «полностью удовлетворена». Второй показатель характеризовал уровень эмоционального комфорта старшей медсестры в ходе занятий, где «0» баллов означало «полный дискомфорт», а «5» баллов — «полный эмоциональный комфорт». Определение результативности обучения слушателей курса по субъективным оценкам мы считаем обоснованным, исходя из особенностей субъектности

старших медицинских сестер. Имеются научные данные о том, что взрослые обучающиеся оценивают полученные знания соответственно своим практическим запросам [16, 17]. Уровень эмоционального комфорта слушателей в ходе обучения рассматривался нами как косвенный показатель результативности обучения, который при высоких значениях свидетельствует о принятии обучающимися на эмоциональном уровне содержания обучения и их мотивационной готовности к применению полученных знаний в профессиональной сфере [1, 14, 15].

Результаты третьего этапа исследования показывают высокую степень удовлетворенности респондентов полученными знаниями (средний балл 4,7). Так же высоко старшие медсестры оценивают уровень своего эмоционального комфорта в ходе обучения (средний балл 4,8).

Полученные результаты подтверждают качество обучения, базирующееся на принципах демократического общения и приближенности занятий к реальной жизни, в направлении повышения коммуникативной компетентности старших медицинских сестер.

Можно утверждать, что высокий уровень коммуникативной компетентности старших медицинских сестер способствует расширению поведенческого репертуара в ситуации общения с больным ребенком и его родителями, оптимизации эмоционального состояния среднего медицинского персонала и формирует прочную основу здоровьесберегающей среды педиатрического стационара.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Валентик Ю.В., Даренский И.Д. Психотерапевтический режим наркологического стационара. Сборник трудов СО ГНЦПЗ АМН РФ. *Томск*. 1992. С. 81–90.
2. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. *Л.: Медицина.* 1983. 312 с.
3. Троицкая Л.А., Романова М.А., Григорьева И.А. и др. Деонтологические принципы и психологические особенности профессионального взаимодействия доктора с пациентом. *Практика педиатра*. 2013; 12: 48–61.
4. Бирюкова Е.Г. Роль медицинских сестер в модернизации педиатрической помощи (Итоги работы II Форума детских медицинских сестер России). *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (2): 156–158.
5. Бирюкова Е.Г., Варфоломеева Е.Ю. Инновационные технологии подготовки сестринского персонала на примере дневного стационара клиники высоких технологий. *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (4): 103–105.
6. Пендлтон Д., Скоуфилд Т., Тейт П. и др. Врач и больной: искусство общения. *М.: Практик*а. 2005. 150 с.
7. Творогова Н.Д. Развитие коммуникативных навыков врача. *Главврач*. 2003; 6: 32–36.
8. Харди Р.И. Врач, сестра, больной: психология работы с больными. *Будапешт: Академия*. 1974. 286 с.
9. Хегатурова А.К., Слепушенко И.О., Липский Б.К. и др. Психология общения медицинского персонала в лечебно-профилактических учреждениях. Под общ. ред. А.К. Хегатуровой. Приложение к журналу «Сестринское дело». Вып. 2 (10). *М.: Медицинский вестник*. 2003.
10. Краснопольская И. Сестра рядом. *Российская газета.* 2014; 34 (6306): 12.
11. Зимняя И.А. Педагогическая психология. Учебник для вузов. *М.: Логос*. 1999. 384 с.
12. Леонтьев А.А. Педагогическое общение. Москва, Нальчик: Эль-Фа. 1996.
13. Бодалев А.А. Психология общения. Избранные психологические труды. *М.: Изд-во Московского психолого-социального института; Воронеж: МОДЭК*. 2002.
14. Глозман Ж.М. Общение и здоровье личности. *М.: Академия*. 2002.
15. Кудрявая Н.В., Уколова Е.М., Смирнова Н.Б. и др. Педагогика в медицине: учеб. пособие. Под ред. Н.В. Кудрявой. *М.: Академия*. 2006.
16. Змеев С.И. Андрагогика: основы теории, истории и технологии обучения взрослых. *М.: ПЕР СЭ*. 2007. 272 с.
17. Сандреева С.Х. Психолого-педагогические особенности подготовки сестер общей врачебной практики. Первый Всероссийский съезд врачей общей практики. Сборник тезисов и статей. *Самара*. 2000. С. 239–241.

Информация для педиатров

МРТ
Исследование проводится на современном томографе 1,5 Тесла с высоким разрешением (8 каналов).
Для детей и взрослых пациентов:

- МРТ головного мозга.
- МРТ спинного мозга и позвоночника с возможностью визуализации сосудов шеи.
- МР ангиография головного мозга (как с контрастным усилением, так и без введения контрастного препарата).
- МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
- МРТ малого таза.
- МРХПГ — неинвазивная безконтрастная визуализация билиарной системы.
- МР урография — неинвазивная безконтрастная визуализация чашечно-лоханочной системы, мочеточников и мочевого пузыря.
- МРТ суставов.
- МРТ детям раннего возраста с анестезиологическим пособием (применение масочного наркоза для медикаментозного сна).

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

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

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

XVII Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»

III Евразийский форум по редким болезням
II Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология»
IV Форум детских медицинских сестер

14–17 февраля 2014 г. в Москве состоялся XVII Конгресс педиатров России, в рамках которого проведен III Евразийский форум по редким болезням, II Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология» и IV Форум детских медицинских сестер.

В работе Конгресса участвовали более 6000 делегатов: руководителей органов управления и учреждений здравоохранения, ученых-педиатров — представителей академической и вузовской науки, врачей-педиатров и специалистов амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений всех уровней здравоохранения из 152 городов России всех федеральных округов, а также 239 иностранных делегатов из 29 государств. В работе IV Форума детских медицинских сестер приняли участие 167 человек более чем из 20 регионов России.

Приветствие участникам Конгресса направила министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова.

На пленарном заседании с докладами выступили директор департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России Е.Н. Байбарина, руководитель Росздравнадзора М.А. Мурашко, заместитель председателя Федерального фонда обязательного медицинского страхования С.А. Карчевская.

Торжественная церемония открытия Конгресса началась с выступления коллектива Детского музыкального театра г. Реутова Московской области под руководством заслуженного работника культуры РФ И.В. Тульчинской. Молодые артисты задорно исполнили «Гимн юных олимпийцев», написанный сотрудником Научного центра здоровья детей М.Л. Лазаревым специально для Сочинской олимпиады и набравший более 100 000 просмотров в Интернете.

Тепло поздравила участников с началом работы Конгресса заместитель министра образования и науки РФ Л.М. Огородова.

Основные достижения и итоги работы Союза педиатров России за 2013 г. были показаны в документально-публицистическом фильме.

Дипломы ежегодного Конкурса Союза педиатров России «Лучший детский врач» по итогам 2013 г. получили победители в следующих номинациях.

1. Номинация «Участковый педиатр»:
   Деньгуб Людмила Николаевна, Братск.
2. Номинация «Специалист-неонатолог»:
   Чумакова Галина Николаевна, Архангельск.
3. Номинация «Специалист анестезиолог-реаниматолог»:
   Немоляев Константин Викторович, Пенза.
4. Номинация «Детский хирург»:
   Каширин Сергей Дмитриевич, Барнаул.
5. Номинация «Специалист-детский ревматолог»:
   Аргунова Вера Маична, Республика Саха.
6. Номинация «За участие в модернизации детского здравоохранения»:
   Москвина Любовь Петровна, Иваново.
7. Номинация «Педиатр-новатор»:
   Четин Михаил Владимирович, Ульяновск.
8. Номинация «Организатор здравоохранения»:
   Акопов Эдуард Сергеевич, Тверь.
9. Номинация «Педиатр-наставник»:
   Шокарев Александр Викторович, Ростов-на-Дону.
10. Номинация «За верность профессии»:
    Дакинова Людмила Николаевна, Республика Калмыкия.
11. Номинация «Врач. Ученый. Педагог»:
    Настаушева Татьяна Леонидовна, Воронеж.

Зам. министра образования и науки РФ, профессор Л.М. Огородова

Выступление профессора Картье на школе детского ревматолога

Дипломы ежегодного Конкурса Союза педиатров России «Лучшая детская медицинская сестра» по итогам 2013 г. получили победители в следующих номинациях.

1. Номинация «Участковая медицинская сестра»:
   Малкова Валентина Ильинична, г. Ярцево Смоленской обл.
2. Номинация «Палатная медицинская сестра»:
   Александрова Лилия Викторовна, Новокузнецк.
3. Номинация «Медицинская сестра реанимационного отделения»:
   Долгополова Наталия Анатольевна, Омск.
4. Номинация «Старшая медицинская сестра»:
   Хованская Оксана Владимировна, Кемерово.
5. Номинация «Старшая медицинская сестра инфекционного отделения»:
   Белых Светлана Алексеевна, Санкт-Петербург.
6. Номинация «Старшая медицинская сестра хирургического отделения»:
   Ивченко Елена Анатольевна, Краснодар.
7. Номинация «Наставник молодежи»:
   Константинова Наталья Николаевна, Чита.
8. Номинация «За верность профессии»:
   Скрягина Татьяна Николаевна, Ставрополь.

Еще одним приятным сюрпризом для лауреатов стало вручение медицинских шапочек, дизайн которых был специально разработан известным отечественным модельером Вячеславом Зайцевым.

Все большую популярность приобретает Конкурс на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии, который проводился во второй раз в нескольких номинациях. Здесь также определены свои победители.

В номинации «История становления научных школ и кафедр педиатрии»:

- диплом I степени — Ожегов Анатолий Михайлович (Ижевск): «Становление и развитие кафедры детских болезней Ижевской ГМА в XX веке»;
- диплом II степени — Болотова Нина Викторовна (Саратов): «История становления педиатрической кафедры Саратовского университета»;
- диплом III степени — Филькина Ольга Михайловна (Иваново): «История создания научной деятельности Отдела охраны здоровья детей и медико-социальных исследований Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова».

В номинации «История педиатрических лечебных учреждений»:

- диплом I степени — Смирнов Константин Владимирович (Барнаул): «Алтайская краевая клиническая детская больница: треть века на страже здоровья ребенка»;
- диплом II степени — Уланова Татьяна Брониславовна (Орел): «Детская областная клиническая больница. История длиною в 75 лет».

В номинации «Выдающиеся педиатры»:

- диплом I степени — Пяттоев Юрий Григорьевич, Григович Игорь Николаевич (Петрозаводск): «Карл Андреевич Раухфус и первое детское хирургическое отделение в России (к 145-летию со дня открытия)»;
- диплом II степени — Мальков Александр Васильевич (Иваново): «Шиляев Рудольф Ростиславович: жизнь, отданная педиатрии»;
- диплом III степени — Довыденко Наталья Борисовна (Екатеринбург): «Руфина Александровна Малышева: у истоков перинатальной медицины Урала»;
- диплом III степени — Ткаченко Татьяна Георгиевна (Рязань): «Наполни смыслом каждое мгновенье: посвящение Наталье Васильевне Дмитриевой».

От имени общества родителей и детей с редкими болезнями за большой вклад в организацию медицинской и благотворительной помощи таким пациентам большой группе медицинских работников из разных учреждений страны были вручены памятные знаки «Синяя птица».

Накануне Конгресса проведены мастер-классы с участием ведущих российских и зарубежных педиатров по специальностям:

- детская аллергология и иммунология;
- детская ревматология;
- кишечный шов в колоректальной хирургии у детей;
- актуальные вопросы питания здорового и больного ребенка;
- лучевая диагностика;
- реабилитация нарушений слуха у пациентов с кондуктивной тугоухостью, а также мастер-классы для детских медицинских сестер и молодых ученых.

Преконгресс мастер-классы проводились в основном на базе ведущего педиатрического учреждения страны — Научного центра здоровья детей.

Работа Конгресса проходила по принципу непрерывного послевузовского профессионального образования: Школа повышения квалификации педиатра, Школа детского аллерголога-иммунолога, Школа детского ревматолога, Школа специалиста по медицинскому обеспечению в образовательных учреждениях, Школа детского

Победители конкурса Союза педиатров России

Проф. Е.И. Зеликович читает лекцию о возможностях компьютерной томографии в диагностике причин кондуктивной тугоухости у детей

Проф. В.К. Таточенко и проф. О.В. Зайцева ведут симпозиум по лихорадочным состояниям у детей

Пре-конгресс мастер-класс. В.В. Черников читает лекцию о неотложной помощи у детей с респираторными нарушениями (рекомендации ВОЗ)

хирурга, а также Школа молодого ученого, Школа детских медицинских сестер.

Союз педиатров России одним из первых стал участником пилотного проекта Министерства здравоохранения РФ «Внедрение непрерывного медицинского образования». XVII Конгресс педиатров с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» был аккредитован Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования МЗ РФ в рамках модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования.

В дискуссиях профильных заседаний были обсуждены и утверждены клинические рекомендации по ведению детей с соответствующими нозологическими формами.

В дни Конгресса было проведено 140 заседаний, организованных в форме научных и научно-практических симпозиумов, круглых столов, дебатов и дискуссий, клинических разборов, встреч с профессорами.

Главные педиатры и руководители службы охраны материнства и детства субъектов Российской Федерации обсудили пути решения стоящих перед ними задач и проблем, обозначенных в послании Президента Российской Федерации В. В. Путина Федеральному Собранию.

Интересный обмен мнениями состоялся на лекциях президента Американской академии педиатрии Дж. Перрина и заместителя председателя комитета Совета Федерации РФ по социальной политике Л. В. Козловой.

Активное участие в научной программе Конгресса приняли академики Н. Н. Володин, Ю. В. Лобзин, В. Г. Поляков, А. Г. Румянцев, В. А. Тутельян.

При поддержке ВОЗ и Американской академии педиатрии состоялся международный круглый стол на тему «Инфекция у детей и вакцинация — что должен знать и делать каждый педиатр».

В рамках работы специализированных симпозиумов были широко представлены новые эффективные технологии профилактики, диагностики и лечения, в том числе восстановительного, а также комплексной реабилитации детей с болезнями педиатрического и хирургического профиля. Педиатры получили современную информацию по вопросам вакцинации, питания, выхаживания детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

На заседаниях III Евразийского форума по редким болезням были рассмотрены проблемы, связанные с диагностикой и ведением детей с наследственными и орфанными болезнями, а также проблемы этического и деонтологического характера.

На Школе детского хирурга в рамках работы мастер-класса и симпозиумов основной научной программы Конгресса были проведены показательные операции, продемонстрированы новейшие хирургические технологии.

Во время заседаний

Во время заседаний

Основными темами II Всероссийской конференции «Неотложная детская хирургия и травматология» были оптимизация хирургической тактики у пациентов с различными видами травм, внедрение новых диагностических технологий, различные методы реабилитации пострадавших.

В рамках работы Школы детских медицинских сестер проведены 3 мастер-класса, 5 научно-практических симпозиумов, на которых сделано 27 докладов, прочитано 3 лекции профессорами.

Проведена постерная сессия научных работ детских медицинских сестер, на которой были представлены 20 докладов.

По результатам работы Школ сертификаты Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова выданы 1531 специалисту. Международный сертификат Европейской аккредитационной организации непрерывного медицинского образования вручен 273 членам Союза педиатров России.

Внедрение инновационных методов обучения и обмена информацией, а также рост интереса к мероприятиям Союза педиатров России стали особенно заметны при проведении Интернет-трансляции: преконгресс мастер-классы посмотрели 988 человек, а трансляции симпозиумов из пяти залов смотрели 6175 зрителей, из них более тысячи (!) — из 20 стран ближнего и дальнего зарубежья.

К окончанию работы Конгресса были подведены итоги Конкурса научных работ молодых ученых. Специальными призами награждены О.С. Мовчан (Киев, Украина), Н.М. Алябьева (НЦЗД), С.В. Долбня (Ставрополь), Н.М. Евлюхина (НЦЗД), Т.А. Скворцова (НЦЗД).

- 3-е место разделили Л.Ф. Назарова (Уфа), Е.М. Толстова (Москва), С.В. Кунина и А.В. Кунина (Саратов).
- 2-е место — Л.Г. Маринова (Якутск), О.В. Компаниец (Саратов).
- 1-е место присуждено Е.Г. Халевой (Санкт-Петербург).

От Российской академии педиатрии поездкой на международный симпозиум «Пробиотики/пребиотики в педиатрии» награждены Н.А. Донникова (Сургут), А.В. Романенко (Белгород), И.С. Костюшина (НЦЗД).

Лауреатами постерной сессии научных работ детских медицинских сестер стали:

- Т.А. Гостева — 1-е место;
- И.В. Ермолаева — 2-е место;
- Н.Н. Тропина, А.П. Гришина, О.И. Нахай — 3-е место.

По итогам работы XVII Конгресса педиатров России была принята резолюция.

На рабочие места детские врачи возвращались с новыми знаниями, полезными контактами и с сувенирами с олимпийской символикой в знак поддержки Олимпийских Игр в Сочи-2014, подаренными организаторами Конгресса.

Презентация доклада во время проведения конкурса молодых ученых

Академик РАН А.А. Баранов и проф. Н.Н. Ваганов вручили дипломы победителям конкурса Российской академии педиатрии

Третий международный форум

«Снижение детской смертности — российский опыт всеобщего охвата детского населения педиатрическими услугами как инструмент достижения целей развития тысячелетия»

В Москве на базе Научного центра здоровья детей прошел международный форум по снижению детской смертности.

Предыстория такова. Несколько лет назад в Канаде на саммите лидеров ведущих государств была одобрена инициатива по снижению детской и материнской смертности в развивающихся странах, получившая название Мускокской и призванная внести существенный вклад в достижение Целей развития тысячелетия. Будучи приверженной принятым обязательствам, Россия активно ее реализует. Одним из мероприятий, способствующих претворению Мускокской инициативы в жизнь, является проведение форумов с участием представителей стран с развивающейся экономикой Центральной и Юго-Восточной Азии, Африки и Латинской Америки. Основным лейтмотивом первого форума было улучшение помощи в родах и новорожденным. На втором форуме акцент был сделан на детские инфекции. Тема нынешнего, третьего, звучит следующим образом: «Снижение детской смертности — российский опыт всеобщего охвата детского населения педиатрическими услугами как инструмент достижения целей развития тысячелетия». В его работе приняли участие организаторы здравоохранения, ученые, врачи более чем из 20 стран, представители международных организаций, общественных ассоциаций.

Если мир достигнет целей развития тысячелетия, то удастся спасти 30 млн детей и 2 млн матерей.

РОССИЙСКИЙ ОПЫТ

Гениальный русский писатель Лев Николаевич Толстой писал, что именно в потомстве осуществляется человеческое бессмертие. Создавая условия для сохранения и укрепления здоровья подрастающего поколения, мы обеспечиваем благополучное будущее и своим странам, и человечеству в целом. Поэтому сокращение детской смертности является одним из главных приоритетов и России, и Организации Объединенных Наций.

Дети не виноваты, что родились в том или ином географическом месте. Они все хотят быть здоровыми и счастливыми. Как помочь им стать таковыми, как сохранить им жизни — об этом шла речь на высоком профессиональном собрании.

— Наша страна последовательно и энергично поддерживает все международные инициативы по развитию детского здравоохранения и доступной медицины, — сказал, приветствуя участников форума, первый заместитель председателя Совета Федерации Александр Торшин. — Российские специалисты постоянно изучают опыт зарубежных коллег и всегда готовы делиться своими знаниями, оказывать консультативную и практическую помощь в сохранении детских жизней. А опыт у нас немалый. Отечественной педиатрии уже более 250 лет. Она была и остается гордостью российской медицины.

— Для нас большой честью является работа, связанная с повышением квалификации врачей из государств с развивающейся экономикой Юго-Восточной и Центральной Азии, Африки, Восточной Европы. Сегодня мы встречаемся уже на Третьем международном форуме, организованном Российской Федерацией, — сказала министр здравоохранения РФ Вероника Скворцова. — Одним из безусловных достижений России стал стопроцентный охват детского населения педиатрическими услугами. Надеемся, наш опыт будет полезен зарубежным коллегам.

Как отметила министр, Российская Федерация уже достигла цели тысячелетия по снижению материнской смертности, сократив ее с 47,5 на 100 тыс. родившихся живыми в 1990 году до 11,5 в 2012. В 43 регионах из 83 — показатель менее 10, в том числе в 21 регионе вообще отсутствуют случаи материнской смертности.

Младенческую смертность за 30 лет удалось снизить более чем в три раза.

— Для нас важным рубежом был переход на новые методы регистрации живорожденных детей в соответствии с рекомендациями ВОЗ (начиная с 500 г). В результате в 2012 году отмечалось увеличение показателя

младенческой смертности на 16% — 8,6 на 1000 родившихся, который, однако, уже в 2013 году снизился до 8,2. Эта тенденция продолжилась и в январе-феврале нынешнего года, достигнув 7,9. Такое поступательное движение позволяет надеяться на дальнейшее улучшение показателя.

Разумеется, без пристального государственного и общественного внимания к проблемам детского здоровья, без реализации целого ряда проектов и программ достичь высоких результатов было бы невозможно.

Государством принят план действий по совершенствованию оказания медицинской помощи женщинам и детям на период с 2014 по 2020 годы. Большой комплекс мероприятий заложен в Государственной программе развития здравоохранения. Уже почти два года реализуется Национальная стратегия действий в интересах детей на 2012–2017 годы, ставшая основой для формирования в каждом регионе скоординированной социальной политики, ориентированной на поддержку детей и семьи.

В базовом законе «Об основах охраны здоровья граждан РФ» есть специальная глава, посвященная материнству и детству.

В. Скворцова подчеркнула, что достигнутые успехи являются итогом комплексной государственной политики в области охраны здоровья, реализации приоритетного национального проекта «Здоровье», позволившего ввести родовые сертификаты; программы модернизации здравоохранения, способствовавшей укреплению инфраструктуры службы помощи матерям и детям.

Директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России Елена Байбарина сосредоточила свое выступление на том, как достигается снижение младенческой и детской смертности. Государство развернуло в последние годы масштабные дорогостоящие проекты по улучшению здравоохранения, в том числе детского. Построено 23 современных перинатальных центра, 11 высокотехнологичных центров, где проводятся сложнейшие кардиохирургические, нейрохирургические операции. Расширен скрининг новорожденных на выявление наследственных заболеваний и нарушений слуха. Очень много сделано для повышения уровня материально-технической базы. По программе модернизации отремонтировано 1143 учреждения акушерства и детства. Развернуто почти 2 тыс. коек реанимации новорожденных, 2 тыс. коек патологии новорожденных и почти 2 тыс. коек реабилитации. Выстроена трехуровневая система оказания медицинской помощи матерям и детям.

Чрезвычайно успешной была программа «Родовой сертификат», благодаря которой удалось приобрести почти 24 тыс. современного дорогостоящего оборудования (инкубаторы для выхаживания новорожденных, аппараты искусственной вентиляции легких, фетальные мониторы и др.), повысить заработную плату медицинским работникам. Возросло число женщин, вставших на учет по беременности в ранние сроки.

Чтобы не ущемлять интересы детей, финансирование материнства и детства у нас обозначается отдельной строкой. Так, при формировании программы модернизации не менее 25% средств планировалось направить

на охрану здоровья матери и ребенка, фактически было выделено почти 29%.

— Основной нашей целью является 100% охват детского населения медицинской помощью, — сказала Е. Байбарина. — Он начинается с неродившегося ребенка.

Введен новый алгоритм дородовой диагностики, за 2013 год такую диагностику прошли почти 77% женщин, взятых на учет по беременности.

Развитие неонатальной хирургии позволяет значительную часть выявленных врожденных пороков у неродившегося ребенка скорректировать в период новорожденности. Практически все дети охвачены неонатальным и аудиологическим скринингом. По словам Е. Байбариной, выявлено свыше тысячи случаев наследственных заболеваний, в связи с которыми сразу начато адекватное лечение, а значит, предотвращено более 1 тыс. ранних смертей и тяжелых форм инвалидности.

Расширяется Национальный календарь профилактических прививок. С нынешнего года введена вакцинация против пневмококковой инфекции.

Определен новый порядок диспансеризации детей от 0 до 18 лет.

— Раннее обнаружение патологии очень важно, — подчеркнула Е. Байбарина, — потому что за этим следует старт процесса оздоровления, реабилитации или лечения.

Все большему количеству детей становится доступна высокотехнологичная помощь в ведущих клиниках страны, независимо от места проживания.

ГОВОРЯТ ПРЕДСТАВИТЕЛИ СТРАН-УЧАСТНИЦ ПРОЕКТА

Доктор Abraham Endeshaw Mengistu (Эфиопия), сотрудник Министерства здравоохранения: *Инициативы, предпринимаемые правительством России, свидетельствуют о том, что оно очень озабочено улучшением здоровья детей. Сильно впечатлены увиденным*.

Камчибек Узакбаев (Кыргызстан), директор Национального центра охраны материнства и детства:

— Получили огромный багаж знаний. По приезде у себя в стране будем внедрять опыт Российской Федерации по снижению младенческой и детской смертности, улучшению качества оказания медицинской помощи. Для нас Москва и Санкт-Петербург всегда были

передовыми в области педиатрии. Многие из нас здесь учились, проходили стажировку. Хотелось бы почаще встречаться. Кыргызстан — страна с высоким бременем заболеваемости, что мешает достижению целей развития тысячелетия к 2015 году. По инициативе Минздрава и ВОЗ у нас реализуется программа улучшения качества педиатрической помощи в пилотных больницах, финансируемая Российской Федерацией, в рамках которой в 11 стационарах внедряются стандарты оказания медицинской помощи детям, основанные на международных руководствах, разработаны ключевые индикаторы для мониторинга. Такие форумы способствуют развитию педиатрической службы.

За 2012–2013 гг. в рамках реализации Мускокской инициативы проведено 27 семинаров для 270 врачей из 12 стран (неонатологов, акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, детских неврологов, кардиологов и врачей других специальностей). Поскольку важной частью подготовки кадров является отработка практических навыков, то организовано 8 симуляционно-тренинговых центров, оснащенных современными муляжами и манекенами, компьютерными программами. В них преподают лучшие специалисты.

В дни работы форума открылся еще один такой центр. Он располагается в стенах Научного центра здоровья детей, являющегося, как сказала министр, главным координатором детской педиатрической службы России. Специалисты, работающие в этом ведущем учреждении, посещали страны Африки, Азии, знакомились с работой акушерской, педиатрической, санитарно-эпидемиологической служб. Та информация, которую они получили при общении с коллегами из этих стран, позволяет, как выразилась министр, отформатировать в правильном ключе образовательные программы.

— Новый симуляционный центр отличается от других тем, что в большей степени предназначен для отработки навыков по детской хирургии и реанимации. Он позволяет развить умения врача и подойти подготовленным к выполнению сложных оперативных вмешательств, — сказала В. Скворцова. — Его отличие — и в уникальных компьютерных технологиях. Например, профессор Хеинрикс из Германии был удивлен и даже потрясен увиденным.

Еще большее потрясение испытали доктора из менее успешных стран.

По словам директора Научного центра здоровья детей академика РАН Александра Баранова, на базе НЦЗД в 2014–2015 гг. будет организовано 9 научно-практических обучающих семинаров для иностранных коллег с использованием симуляционного центра.

Доктор Haruna Baba Jibril (Ботсвана), директор департамента общественного здоровья Министерства здравоохранения:

— Для нас это первый визит в Россию. Научный центр здоровья детей великолепен. В результате посещения форума у нас возник эталон того, к чему стремиться. Надеюсь, что наше взаимодействие удастся сделать регулярным. Было бы очень хорошо, если б мы могли каждый год присылать в это прекрасное заведение наших специалистов на обучение. Это существенно бы улучшило качество помощи нашим детям.

«Хочу выразить благодарность правительству Российской Федерации, организаторам форума…» — с этих слов начиналось почти каждое выступление представителей

стран-участниц проекта. Они рассказывали о тех изменениях, которые произошли у них на родине. Так, в Анголе, где очень высокая детская смертность, с помощью финансирования Российской Федерации была проведена оценка 10 больниц, чтобы понять, почему умирают дети, разработаны мероприятия по снижению смертности.

Начальник отдела здоровья детей Минздрава Армении Нуне Пашаян рассказала, как позаимствованный у России опыт по внедрению сертификата здоровья ребенка (ставшего продолжением материнского сертификата) позволил повысить финансирование на госпитальную помощь детям почти в 2 раза. Уже через год после введения детского сертификата резко улучшились основные показатели. Начала снижаться госпитальная летальность, в пять раз снизилась досуточная. Уменьшилась постнеонатальная смертность и смертность детей в возрасте от года до пяти лет.

— Эти периодические встречи на форумах, а также усовершенствование знаний и навыков наших врачей на двухнедельных курсах в России внесли весомый вклад в снижение младенческой смертности в Армении, — считает Н. Пашаян.

— Форум служит прекрасной площадкой для серьезного разговора о качестве услуг здравоохранения, о том, что могут сделать педиатры для ускорения темпов достижения целей тысячелетия, — полагает и представитель ВОЗ B. Daelmans. — Даже в тех странах, где детская смертность высока, виден прогресс. Мы все играем в этом огромную роль. Необходимо искоренять неравенство в получении доступа к медицинской помощи.

По мнению B. Daelmans, даже за счет ограниченных ресурсов можно добиться значимых результатов. Исследование, проведенное Всемирной организацией здравоохранения в 2013 году, свидетельствует, что можно было предотвратить огромное количество смертей за счет увеличения бюджета лишь на 5 долларов на человека. Причем эти пять долларов дадут 9-кратную экономическую выгоду.

— Младенческая и детская смертность всегда имеют региональные отличия. В каждой стране есть регионы с высоким, средним, низким уровнем младенческой смертности. И программы по ее снижению (кадровое, лекарственное, материально-техническое обеспечение) должны быть дифференцированы с учетом причин и уровней показателей. — Такой напутственный совет дал зарубежным коллегам академик РАН А. Баранов, глубоко изучавший эту проблему.

Доктор OO. Radnaa (Монголия), директор Национального госпиталя:

— Россия очень много делает для детей во всем мире. Мы получили огромное количество информации по современным технологиям в педиатрии. Впечатления о российских достижениях очень сильные. Потрясены тем, что увидели в симуляционном центре. Хочу поблагодарить за обучение наших специалистов в рамках Мускокской инициативы. Многие монгольские врачи прошли здесь подготовку.

Уверена, что мы сможем перенести российский опыт в монгольскую педиатрическую систему. Хотели бы организовать свой симуляционно-обучающий центр, надеюсь, что вы сможете поддержать нас в этом.

В ЦЕНТРЕ ВСЕЛЕННОЙ ДОЛЖЕН БЫТЬ РЕБЕНОК

Президент Европейской педиатрической ассоциации Лейла Намазова-Баранова напомнила всем присутствующим о Конвенции о правах ребенка, 25-летие принятия которой скоро будет отмечаться.

— Педиатры — признанные защитники детства, — сказала она. — Каждый из нас должен сделать как можно больше, чтобы эти права защитить.

Например, в статье 6 Конвенции говорится, что каждому ребенку должна быть обеспечена максимально возможная степень выживания и здорового развития. К сожалению, далеко не всегда это соблюдается. Скажем, вакцинальный календарь, рекомендуемый ВОЗ, не во всех странах выполняется, и новорожденные погибают от заболеваний, которые можно было предотвратить путем иммунизации.

— В Национальном календаре профилактических прививок Соединенных Штатов Америки (в отличие, например, от нашего) много внимания уделяется вакцинации беременных женщин и защите еще неродившихся детей от тех инфекций, которые являются для них смертельно опасными в первые месяцы после рождения, но вакцинация от которых последует позже, — рассказала Л. Намазова-Баранова. — Новорожденные часто умирают от гриппа, коклюша. Вакцинировав беременную, мы можем защитить ребенка еще до того, как он начнет свою собственную вакцинальную серию. Но как часто наши акушеры-гинекологи говорят, что прививать беременную женщину ни в коем случае нельзя.

Или, допустим, мать отказалась от вакцинации ребенка, нарушив его право, а малыш заболел и умер. В статье 18 Конвенции говорится об ответственности родителей. Но, к сожалению, отсутствует правовой инструмент, позволяющий наказать тех родителей, по вине которых прививка не была сделана.

— В центре Вселенной должен быть ребенок, — продолжил мысль профессор из Германии Й. Эрих. — А основой для всех нас — Конвенция о правах ребенка. Если поставить ее во главу угла, можно многого добиться.

Шералли Рахматуллоев (Таджикистан), начальник Управления организации медицинской помощи матерям и детям и планирования семьи Министерства здравоохранения и социальной защиты:

— Перефразируя слова академика Александра Баранова, хочется сказать: «Сохраним здоровье детей — сохраним мир». Дети определяют будущее нации, являются богатством любого государства. Третий раз участвую в форуме и с каждым годом набираю опыт. В рамках Мускокской инициативы 98 наших детских врачей — инфекционистов, реаниматологов, неонатологов — прошли двухнедельный курс повышения квалификации в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии и в НИИ детских инфекций. Это позволило улучшить кадровый потенциал нашей республики. Хотел бы предложить приглашать на двухнедельное обучение в симуляционные центры и медицинских сестер.

На форуме были представлены разные системы здравоохранения. Поскольку среди присутствующих в зале находились доктора не только из стран-участниц проекта (а это 12 стран), но и приглашенные гости из высокоразвитых мировых держав, то все могли познакомиться и с опытом Японии (его представлял доктор R. Mori), Испании (докладчик M. Moya), Германии (выступал профессор Й. Эрих). О системе оказания помощи детям в США говорила доктор N. Rakhmanina. По ее словам, в Соединенных Штатах Америки младенческая смертность высокая, похвастать нечем. В основном она связана с осложненным течением беременности. Многие женщины, особенно из бедных слоев населения, не наблюдаются во время беременности, и это является большой проблемой. Однако, если женщина наблюдается, то ее обслуживание поставлено очень хорошо. Словом, система неоднозначная, но в целом функционирует достаточно эффективно, особенно в той среде, где нет бедных и есть страховка.

Встречи специалистов в рамках форума позволяют черпать опыт друг у друга, сравнивать, делать выводы, находить решения проблем. Одна из насущных для России проблем — низкая обеспеченность средним медицинским персоналом. В Америке в некоторых штатах есть законы, запрещающие функционировать койке при недостатке медицинских сестер: например, если на реанимационную койку приходится менее двух медсестер, то ее следует закрыть.

— Россия изыскала деньги на модернизацию здравоохранения. Многие учреждения оснащены новым оборудованием. Появилась возможность переосмыслить подготовку педиатрических кадров, что-то изменить. Но вопросы остаются, в частности по повышению престижа сестринских кадров, для чего и нужны форумы, подобные этому, — считает Л. Намазова-Баранова. — Мы, педиатры, должны предлагать нашим политикам новые варианты решения вопросов, основанные на международном опыте.

Доктор Francisco Martinez Guillen (Никарагуа), профессор:

— Форум позволяет познакомиться с эффективными моделями помощи и ухода; понять, как их адаптировать к своей стране; реализовать наиболее эффективные, экономически обоснованные мероприятия, способствующие укреплению тенденции снижения материнской и детской заболеваемости и смертности.

УЧИМСЯ ДРУГ У ДРУГА

Такого рода форумы являются шагом к дальнейшему развитию здравоохранения, в частности педиатрии, способствуют внедрению достижений медицинской науки в практику. Как подчеркнул руководитель Федерального агентства научных организаций России Михаил Котюков, в том, что нашей стране удалось достичь устойчивого снижения показателя младенческой и детской смертности, немалая заслуга научных институтов, которые разрабатывают современные эффективные технологии диагностики и лечения различных, в том числе и социально значимых, заболеваний у детей. Яркий пример тому — Научный центр здоровья детей, где проводятся фундаментальные исследования по приоритетным направлениям медицинской науки. Научные достижения Центра за последние годы дважды отмечены премией правительства Российской Федерации в области науки и техники.

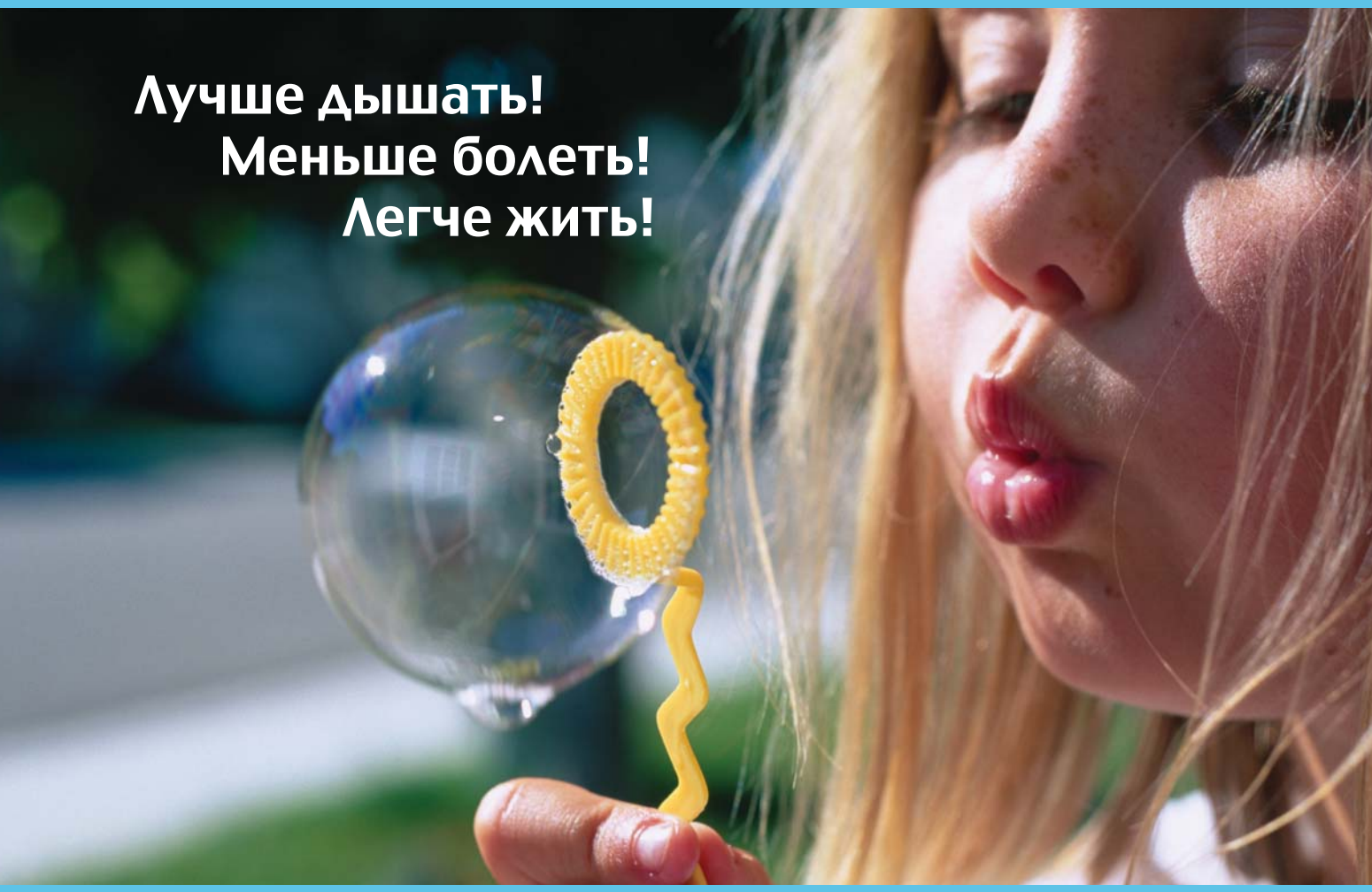
Заместитель министра образования и науки РФ Людмила Огородова в своем выступлении, посвященном государственной поддержке научных исследований в России, подчеркнула, что снижение детской смертности служит драйвером развития новых технологий.

Технологии, безусловно, важны и нужны. Однако, по образному выражению доктора из США (бывшей нашей соотечественницы) Натальи Рахманиной, как бы хороша ни была карета, если в нее не запрячь шестерку лошадей, она не поедет, а будет стоять в музее. Иными словами, кадры решают все. Потому-то их подготовке и придается столь большое значение.

Сергей Хачатрян (Армения), заместитель министра здравоохранения:

— Форумы оказывают очень большое влияние на наши дальнейшие действия. Это уже третья встреча в рамках Мускокской инициативы, и каждый раз наши специалисты возвращаются домой с новыми идеями, решениями. Для нас было важным услышать доклады о научных разработках и обоснованиях, но еще важнее, как внедрять новые методы в практику, как все это реализовывать. Иногда детали имеют очень большое значение. На мой взгляд, было бы полезным продолжить форум в виртуальном пространстве — создать портал для участников проекта, чтобы постоянно обмениваться информацией, дискутировать, обсуждать.

Валентина ЕВЛАНОВА



Уникальный муколитик для базисной терапии муковисцидоза

- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания[1]
- Снижает риск возникновения инфекции дыхательных путей[1]
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов[2]
- Снижает обсемененность мокроты St.aureus и Ps.aeruginosa[3]

Показания: Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов с показателем ФЖЕЛ не менее 40% от нормы. Пульмозим может применяться для лечения больных некоторыми хроническими заболеваниями легких (бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, врожденный порок развития легких у детей, хронические пневмонии, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких и др.), если по оценке врача муколитическое действие дорназы альфа обеспечивает преимущества для пациентов. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период кормления грудью. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** 2.5 мг дорназы альфа (соответствует содержимому 1 ампулы) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. **Условия хранения:** Список Б. Хранить при температуре 2-8°С, в защищенном от света и недоступном для детей месте. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Пульмозим.** РУ П N014614/01 от 23.08.2010.

[1] J. M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139: 813-820
[2] K. Paul et al. Am J Respir Crit Care Med 2004, vol.169: 719-725
[3] Капранов Н.И. и др. Муковисцидоз. Методические рекомендации. Москва, 2005

2011-0296, февраль 2011

Пульмозим
дорназа альфа

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

Roche

Итоговое заявление

3-го Международного форума «Снижение детской смертности — российский опыт всеобщего охвата детского населения педиатрическими услугами как инструмент достижения целей развития тысячелетия»

Москва, 15–17 апреля 2014 года

Мы, участники **3-го Международного форума** «Снижение детской смертности — российский опыт всеобщего охвата детского населения педиатрическими услугами как инструмент достижения целей развития тысячелетия», представляющие системы здравоохранения стран Европы, Азии, Африки, Америки, Всемирную организацию здравоохранения и другие международные организации, профессиональные ассоциации, научные, лечебные, образовательные, исследовательские учреждения и институты, **заявляем**, что:

1. Наиболее ярким примером глобального международного сотрудничества в последние годы стало объединение усилий для реализации в мире к 2015 году Целей развития тысячелетия (ЦРТ), принятых на Генеральной Ассамблее ООН в 2000 г. Среди них наибольшее отношение к детскому здоровью имеют ЦРТ 1 (ликвидация голода, в т.ч. среди детей), ЦРТ 4 (сокращение детской смертности), ЦРТ 5 (улучшение охраны материнства) и ЦРТ 6 (борьба с ВИЧ/СПИД, малярией и др.). Согласно Цели 4, к 2015 году уровень детской смертности должен снизиться на 2/3 по отношению к показателям 1990 г. Для достижения этих целей как никогда **требуется консолидация и координация предпринимаемых усилий**.
2. **Российская Федерация привержена выполнению своих обязательств** в этой сфере и в настоящее время активно участвует в реализации ряда инициатив в области снижения детской смертности. Одним из основных направлений является осуществление пятилетней программы **практической подготовки национальных кадров службы детства** для стран с низкими уровнями дохода Восточной Европы, Азии, Африки, Латинской Америки. Этапами реализации программы стало проведение в октябре 2011 г. в Москве и в декабре 2012 г. в Санкт-Петербурге международных форумов, направленных на снижение детской и младенческой смертности и выработку рекомендаций стратегического и прикладного характера, с учетом особенностей ситуации в странах-партнерах.
3. Все мировое сообщество в настоящее время сосредоточено на поиске и обсуждении **новых целей развития в эпоху «Post-2015 Development»**. Дискуссия по поводу следующего поколения глобальных целей поднимает вопрос о том, какое место в них займет прогресс в укреплении здоровья людей, прежде всего детей. При этом на первый план выдвигаются такие цели, как **«Всеобщий охват населения медико-санитарными услугами» (ВОНМУ)**. Россия, как страна с одной из наиболее эффективных систем детского здравоохранения, обеспечивающей **100% доступ к специализированным педиатрическим услугам детского населения, готова внести свой вклад**. Россия призывает лидеров мирового здравоохранения **объединить усилия по совершенствованию в мире систем оказания педиатрической помощи** для предотвращения смертности детей первых пяти лет жизни, в том числе от причин, связанных с нерациональным оказанием педиатрической помощи на всех этапах ее оказания. Это требует как организации тренингов с использованием **простых перемещаемых симуляционных тренажеров (манекенов), так и проведения семинаров на основе стационарного компьютеризированного высокотехнологичного симуляционно-тренингового центра** с привлечением более широкого круга специалистов-преподавателей.
4. В целях **демонстрации достижений отечественной педиатрии и дальнейшей подготовки национальных кадров** стран с развивающейся экономикой Восточной Европы, Азии, Африки, Латинской Америки и для обеспечения высокой эффективности российских образовательных программ и их соответствия международным стандартам был организован 3-й Международный форум.
5. **Мы благодарим организаторов** 3-го Международного форума «Снижение детской смертности — российский опыт всеобщего охвата детского населения педиатрическими услугами как инструмент достижения целей развития тысячелетия» — Правительство Российской Федерации, Министерство здравоохранения России, Научный центр здоровья детей — за прекрасные условия работы.
6. **Мы выражаем готовность следовать поставленным целям и развивать партнерские отношения** на благо здоровья детей наших стран и всего мира.
7. **Мы предлагаем по итогам работы Форума**:
   - — создать Закрытый Портал для участников проекта, где в режиме online можно было бы обмениваться мнениями, обсуждать размещаемые материалы, готовить совместные коммюнике (предложение делегации Армении);
   - — продолжить традиции регулярных встреч, при подготовке будущих форумов учитывать особенности национального опыта стран-участниц (предложения делегации Ботсваны и Узбекистана);
   - — рассмотреть возможность использования для повышения эффективности оказания медицинской помощи детям реабилитационного потенциала Кыргызской Республики (предложения делегации Кыргызстана);
   - — включить в программы будущих обучающих семинаров вопросы оказания реабилитационной помощи детям с вялыми параличами (предложение делегации Таджикистана);
   - — продумать вопрос о включении в образовательные программы медицинских сестер (предложение Таджикистана и Зимбабве);
   - — усилить работу педиатров стран Восточной Европы и Центральной Азии в Европейской педиатрической ассоциации EPA/UNEPSA (предложение российской делегации).

От редакции. *Уважаемые коллеги! Мы продолжаем публиковать интересные лекции и доклады, прозвучавшие на конференциях и конгрессах, организуемых Союзом педиатров России. Традиционно мы стараемся минимизировать текст, и значительную часть информации представляем в виде слайдов, продемонстрированных во время выступления. В этом номере вашему вниманию предлагаем лекцию руководителя отдела детских инфекций (Университет Эрлангена, Германия) профессора Й.П. Гуггенбихлера (рис. 1, 2), которая вызвала большой интерес у российских коллег уже только своим названием и собрала широкую аудиторию. А по окончании доклада лектор еще долго отвечал на вопросы детских докторов и по прочитанной теме, и в целом по проблеме современного фитониринга.*

Эффективная профилактика бактериальной суперинфекции фитопрепаратами при вирусной инфекции дыхательных путей

Контактная информация:
Й.П. Гуггенбихлер, профессор, Университет Эрлангена, Германия
Адрес: 91054, Эрланген, Нюрнберг, Schlossplatz 4, **e-mail:** info@uk-erlangen.de
Статья поступила: 19.02.2014 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

Как известно, при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у младенцев и детей раннего возраста риск развития бактериальной суперинфекции [дакриоцистит, средний отит (рис. 3), синусит] составляет 20–25%. В этой связи профилактика бактериальной суперинфекции является важным компонентом комплексной терапии у данной категории детей, однако, неоправданно часто практикующие врачи применяют антибактериальные препараты, которые, по статистике, назначают 70% пациентов с ОРВИ. К драматическому росту распространения мультирезистентных микроорганизмов приводит неправильное и избыточное использование антибиотиков. При этом основными ошибками являются:

- назначение антибиотика для профилактики вирусных инфекций;
- необоснованное применение антибиотиков широкого спектра действия;
- местное применение антибиотиков;
- ошибочные суточные дозы и интервалы между приемами (незнание фармакодинамики).

В результате увеличивается число резистентных микроорганизмов:

- метициллинустойчивого золотистого стафилококка (MRSA);
- устойчивого/резистентного к пенициллину *Streptococcus pneumoniae* [мутации белков, кодирующих (encoding) связывание с пенициллином];
- устойчивых к макролидам стрептококков и пневмококков;
- *Escherichia coli*, устойчивой к фторхинолонам и аминогликозидам;
- ESBL-продуцирующих *Haemophilus influenzae, Klebsiella, Enterobacter* при инфекциях мочевых путей.

Кроме того, антибиотики не следует использовать для профилактики бактериальной суперинфекции по причинам:

- ограниченной профилактической эффективности;
- воздействия на нормальную микрофлору человека:
  - выявление устойчивых микроорганизмов (микрофлоры кишечника, ротовой полости, кожи);
  - стимулирование развития устойчивости путем применения субингибирующих концентраций и т.д.;
- отсутствия воздействия на микроорганизмы в биопленках (хронический синусит, отит среднего уха);

Рис. 1. Председатели симпозиума: профессоры В.К. Таточенко и М.Д. Бакрадзе; лектор — профессор Й.П. Гуггенбихлер

Рис. 2. Профессор Й.П. Гуггенбихлер

Рис. 3. Средний отит

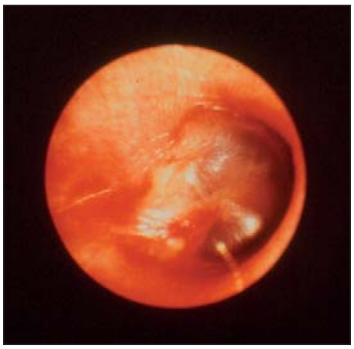


Рис. 4. *S. pneumoniae* — адгезия на клетках назального эпителия

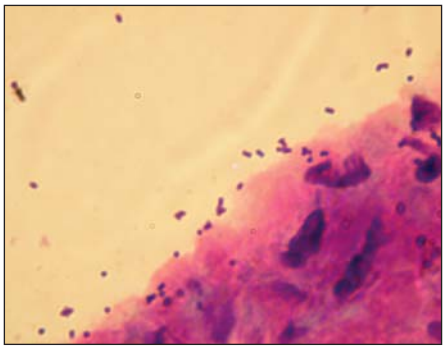
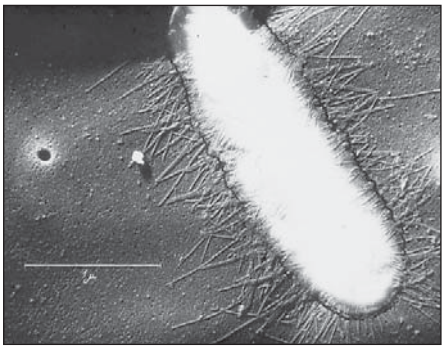


Рис. 5. Изображение уропатогенного штамма *E. coli,* полученного при помощи электронного микроскопа



- побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

В последние годы фармацевтическая индустрия снижает усилия по разработке новых антиинфекционных препаратов, особенно антибактериальных и противопаразитарных агентов и вакцин, из-за высоких затрат на разработки и клинические исследования, а также из-за регуляторных сложностей. С учетом растущей антибиотикорезистентности эта тенденция может стать драматической, и она уже наблюдается в США, Японии, особенно остро вопрос стоит в Европе.

В то же время формирующаяся устойчивость к антибиотикам продолжает исчерпывать наш запас эффективных антибиотиков, что делает возможным всемирную катастрофу здравоохранения в области инфекционной заболеваемости. Необходимы альтернативные пути профилактики присоединения бактериальной инфекции при острой вирусной патологии верхних дыхательных путей.

Для того чтобы предложить эффективную методику защиты, необходимо знать основные патологические механизмы развития инфекции. Следует помнить, что фактически каждая вирусная инфекция начинается с поверхности эпителия, а адгезия и колонизация эпителиальной поверхности являются основными факторами вирулентности (рис. 4, 5). По этой причине естественные механизмы защиты организма направлены против колонизации эпителиальных поверхностей (рис. 6). В жидкости на поверхности эпителия вырабатываются антимикробные вещества:

- лизоцим;
- β-дефензин (рис. 7, 8);
- лактоферрин, сидерофоры;
- углеводороды, аналогичные рецепторам (рис. 9);
- секреторный IgA.

При снижении/нарушении местного иммунитета в слизистой оболочке имеется риск развития клинически появляющихся патологических состояний (болезней), таких как:

- хронический полипозный синусит;
- повторные инфекции верхних дыхательных путей у детей;
- повторные инфекции мочевых путей у пациентов с нормальной уродинамикой;
- болезнь Крона;
- периодонтит.

Вирусные инфекции нарушают неспецифические защитные механизмы организма и способствуют развитию бактериальных суперинфекций несколькими путями:

- нарушение мукоцилиарного клиренса:
  - — изменение вязкости секрета;
  - — ненормальная подвижность ресничек;
- усиленная адгезия бактерий к клеткам, инфицированным вирусами (рис. 10);
- воспалительный ответ: подслизистый отек, обусловленный выработкой провоспалительных цитокинов [лейкотриены, простагландины PGE2, PGD2, PGF2, простациклин, тромбоксан, ФАТ (фактор активации тромбоцитов), нейрокинин А].

Провоспалительные цитокины обусловливают:

- гриппоподобное состояние, лихорадку, боль в суставах;
- бронхоконстрикцию, вазодилатацию, повышенную проницаемость сосудов;
- сниженный синтез противомикробных пептидов.

Рис. 6. Естественные защитные механизмы против колонизации слизистых оболочек

- Механическое удаление = мукоцилиарный клиренс
  - — Подвижность ресничек
  - — Нужная вязкость жидкости на эпителии (ELF)
  - — Свободный ток секреторных выделений

Рис. 7. β-дефензин (антимикробные пептиды). Эпителиоциты начинают образовывать антимикробные белки (38–42 аминокислоты) при контакте с патогенным микроорганизмом

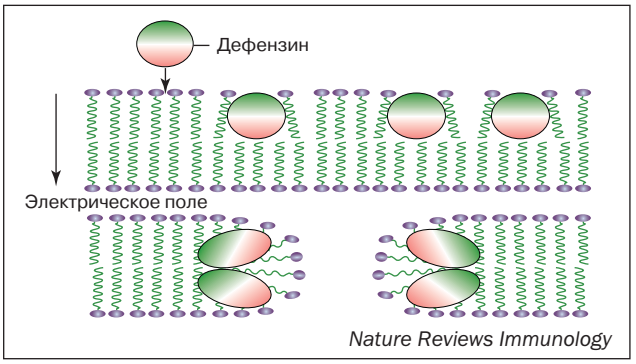


Рис. 8. Эффект β-дефензина на *P. aeruginosa* (совместно с Prof. Neuhuber, Univ. Erlangen)

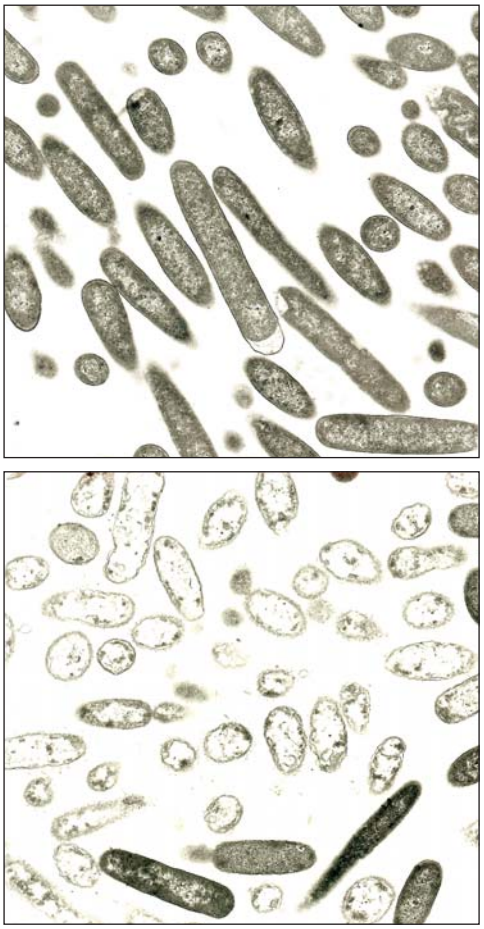


Рис. 9. Блокирование микробной адгезии

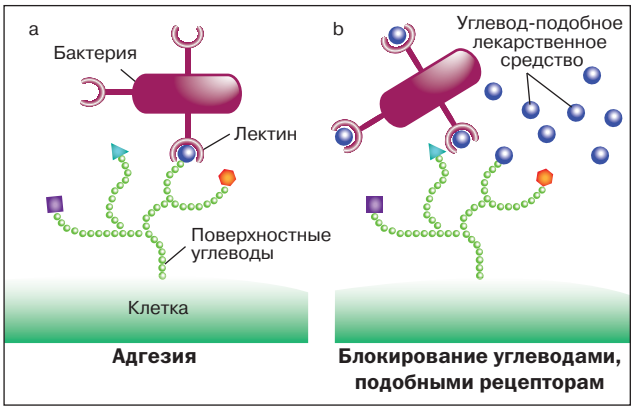
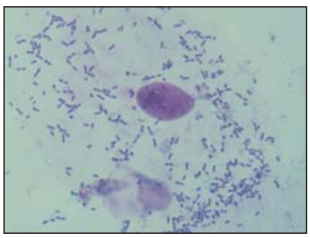


Рис. 10. Усиленная колонизация клетки эпителия слизистой оболочки носа *H. influenzae* при инфицировании респираторным синцитиальным вирусом (RS)



Многие ученые считают, что активация неспецифических защитных механизмов может быть достигнута путем применения фитопрепаратов. Для подтверждения этой гипотезы необходимо вспомнить механизм действия фитофармацевтических препаратов (рис. 11–14). Они оказывают противовоспалительное действие за счет антагонизма провоспалительным цитокинам (тритерпены во многих растениях), снижения экспрессии COC2, образования PEG2, спазмолитической активности (β2-симпатомиметические свойства).

Рассмотрим эффективность фитопрепарата на примере среднего отита. Обструкция евстахиевой трубы при ОРВИ приводит к бактериальной суперинфекции полости среднего уха и возникновению основного симптома — боли в ухе. Раннее начало лечения противовоспалительными средствами (фитопрепаратами) «открывает» евстахиевы трубы и предотвращает бактериальную суперинфекцию полости среднего уха. Stierna и соавт. показали эффективность Синупрета для профилактики бактериальной инфекции на лабораторных животных (рис. 15). Ранее мы имели только наблюдательные исследования для подтверждения клинической эффективности фито-

Рис. 11. Действие фитофармацевтических препаратов

- Улучшение мукоцилиарного клиренса
  - — *Секретолитические свойства*: например, первоцвет, горечавка, бузина, вербена, щавель, тимьян, плющ
  - — *Секретомоторные свойства*: лаванда, мирт, эвкалипт
- Непосредственное антимикробное действие

Рис. 12. Усиление движений ресничек при помощи эфирных масел

Субстрат	Основная частота	5 мкг/мл	20 мкг/мл
Эвкалипт	5/с	8/с	15/с
Лаванда	5/с	6/с	12/с
Мирт	5/с	6/с	12/с
Камфора	5/с	4/с	2/с
Ментол	5/с	3/с	2/с

Рис. 13. Действие фитофармацевтических препаратов

- Антимикробные свойства при местном применении (зверобой, тимьян, ромашка, сосна горная, шалфей, различные эфирные масла)
- Антивирусные свойства
- Стимуляция β-дефензинов
- Блокирование адгезии при помощи углеводов, аналогичных рецепторам, содержащихся в фитопрепаратах

Рис. 14. Антимикробная активность 0,1% экстракта масла сосны горной

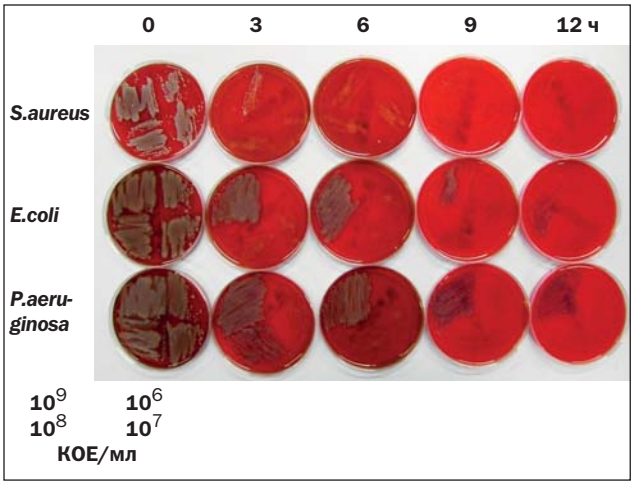


Рис. 15. Исследования Синупрета на животных

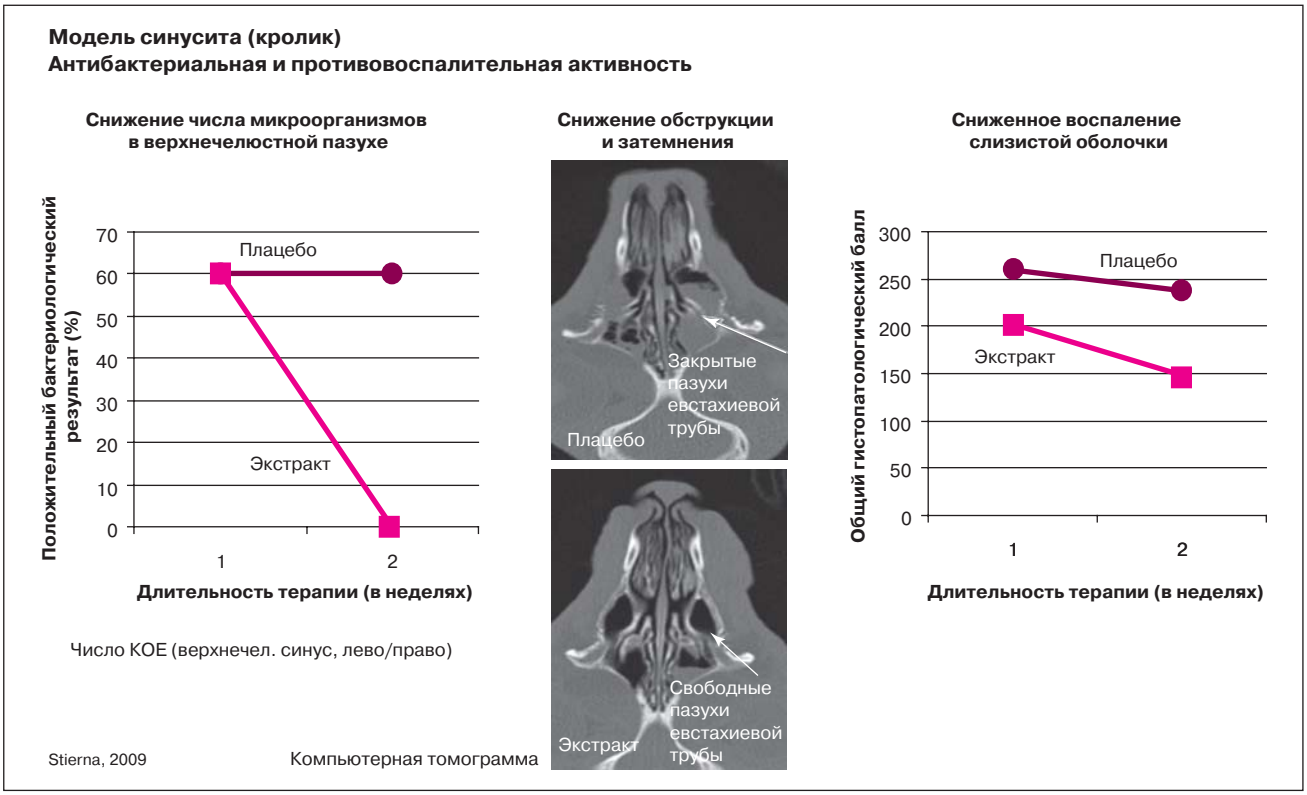


Рис. 16. Синупрет капли/драже у детей. Наблюдательное исследование (риносинусит)

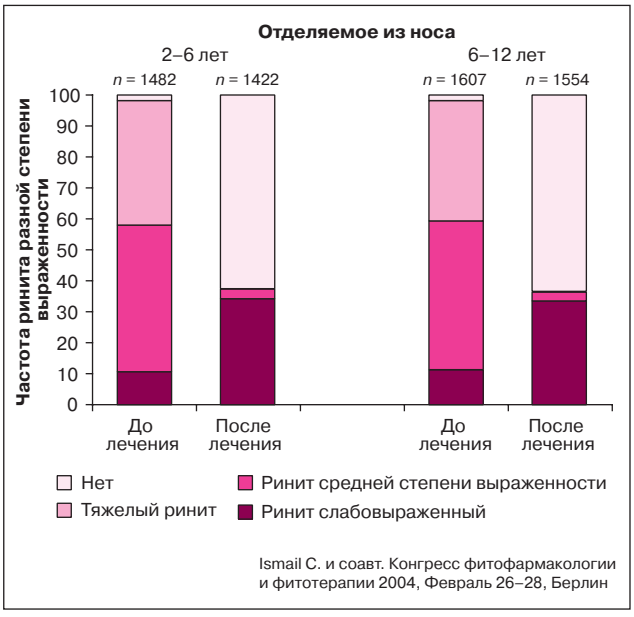
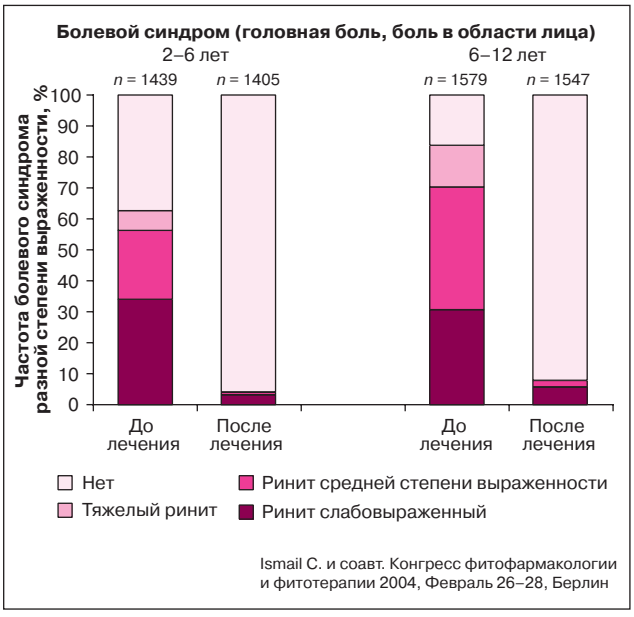


Рис. 17. Синупрет капли/драже у детей. Наблюдательное исследование (риносинусит)



препарата (рис. 16), теперь мы уже можем представить результаты рандомизированных проспективных, двойных слепых исследований с необходимым количеством пациентов в соответствии с Европейскими требованиями (руководством) по надлежащей клинической практике CPMP/ICH/135/95. На рис. 17–19 представлены этапы многоцентрового, двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования в параллельных группах эффективности и безопасности растительного лекарственного препарата (сухой экстракт BNO-1016) у пациентов с острым риносинуситом. Данное исследование показало, что фитотерапия имеет право на существование в современной медицине (рис. 20). Необходимо только ответственное отношение к лекарственным средствам и понимание того, что их использование может быть сопряжено с риском для организма человека. Эффективность и безопасность фитопрепаратов нужно доказывать так же, как и у химически синтезированных лекарственных средств. Этому способствует активно развивающееся относительно новое направление в медицине — фитониринг.

Фитониринг (от греч. *phyto* — растение, англ. *engineering* — технология) — научно-технологическая концепция, которая возникла в Германии на рубеже XX и XXI веков и стала свя-

Рис. 18. Результаты: первичная конечная точка

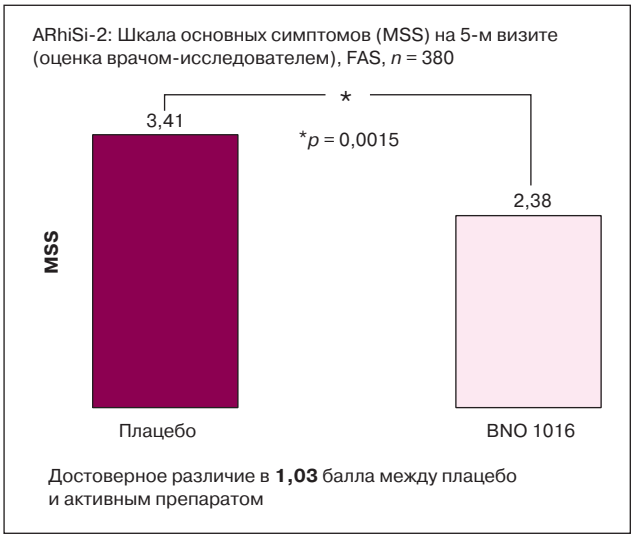


Рис. 19. Результаты: УЗИ придаточных пазух

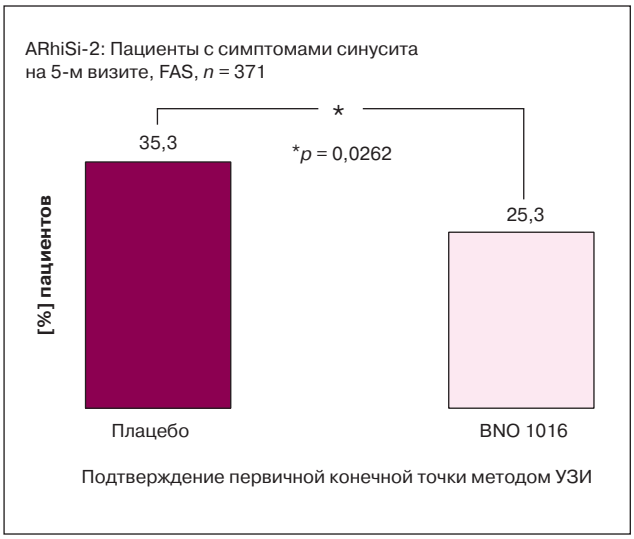


Рис. 20. Заключение

- Появление микроорганизмов со множественной устойчивостью в обществе обусловлено беспорядочным применением антибиотиков для профилактики бактериальной суперинфекции
- Фитопрепараты стимулируют неспецифические механизмы защиты организма, направленные против колонизации слизистых оболочек
- Эти препараты поддерживают естественные механизмы защиты организма

зующим звеном классической натуропатии и современных фармацевтических изобретений. Новый подход к производству, оценке эффективности и безопасности производимых лекарственных средств позволил устранить ограничения для назначения препаратов растительного происхождения. Это произошло отчасти потому, что состав их стандартизирован, а также в связи с тем, что все исследования основаны на принципах доказательной медицины, а на рынок выпускаются только те препараты, эффективность которых сочетается с высоким профилем безопасности. Это позволяет практикующим врачам назначать одно поликомпонентное средство вместо нескольких, улучшив комплаентность при уменьшении стоимости терапии.

РЕДАКЦИОННАЯ ПОДПИСКА

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Вопросы современной педиатрии

Главный редактор журнала — Баранов Александр Александрович, академик РАН, председатель Исполкома Союза педиатров России, директор Научного центра здоровья детей.

В журнале «Вопросы современной педиатрии» освещаются самые актуальные вопросы научного и прикладного характера, в том числе социальная педиатрия, клиника и диагностика детских болезней, вопросы профилактики и реабилитации, питания здорового и больного ребенка. В журнале публикуются статьи ведущих российских специалистов — детских врачей, детских гигиенистов, специалистов по восстановительной медицине, организаторов здравоохранения, лекции по фундаментальной медицине. «Каждый номер журнала отражает современное состояние педиатрической науки в России. На страницах журнала можно ознакомиться с официальной информацией (распоряжения, объявления, новости и т. д.) Союза педиатров России и материалами, одобренными этой профессиональной организацией.

Полгода (3 номера) — 450 руб.
1 год (6 номеров) — 900 руб.

Педиатрическая фармакология

Главный редактор журнала — Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, член-корр. РАН, заместитель директора по научной работе, директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации, Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA).

В журнале можно ознакомиться с клиническими рекомендациями, основанными на принципах доказательной медицины, и особенностями применения лекарственных и вакцинных средств у детей. Получить исчерпывающую информацию о воздействии лекарственных средств на плод, о проводимых в нашей стране фармако-экономических исследованиях, а также о наиболее нерешенной проблеме детской фармакологии — проведении клинических исследований, их правовых и этических аспектах. «Кроме того, авторам, членам редакционного совета, ведущим рубрики, читателям предоставляется возможность принять участие в научной дискуссии на страницах журнала по опубликованным материалам, а также предложить свою тему для обсуждения, представив результаты собственного исследования, не согласующиеся с общепринятыми данными.

Полгода (3 номера) — 450 руб.
1 год (6 номеров) — 900 руб.

Уважаемые коллеги! Союз педиатров России и его ассоциированный член Российское общество детских онкологов представляют вашему вниманию новый журнал «Онкопедиатрия».

Онкопедиатрия

Главный редактор журнала — Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, Главный детский онколог МЗ РФ, Президент Российского общества детских онкологов (РОДО).

Материалы журнала посвящаются современным лекарственным и хирургическим методам лечения онкологических заболеваний, включая сопроводительную терапию, коррекционную терапию осложнений, создание венозного доступа, анестезиологическое обеспечение инвазивных вмешательств и операций, а также современным методам диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ и т. д.). Кроме того, в журнале публикуется официальная информация (распоряжения, объявления, новости и т. д.) Российского общества детских онкологов.

Полгода (2 номера) — 450 руб.
1 год (4 номера) — 900 руб.

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

ПРАВА ДЕТЕЙ В СКАЗКАХ НАРОДОВ МИРА

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

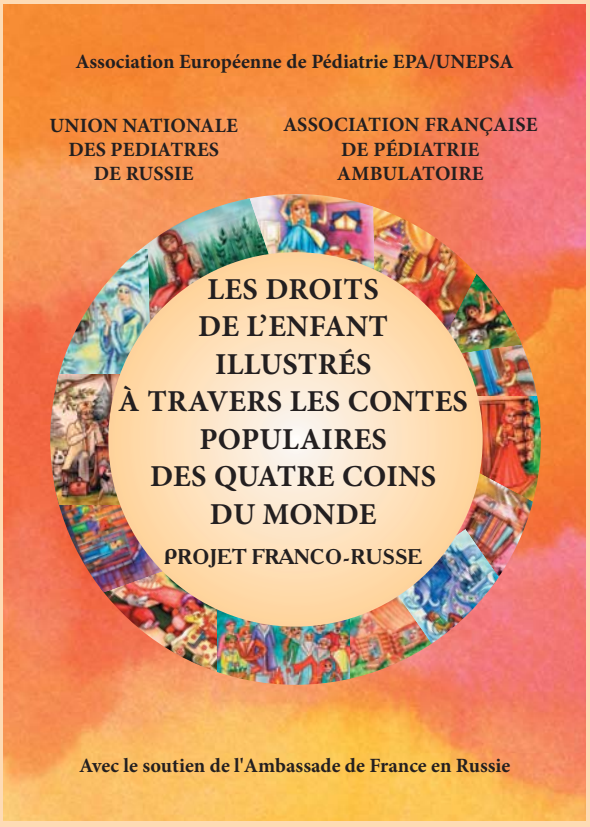
Книга представляет собой оригинальное изложение Конвенции ООН о правах ребенка. Текст Конвенции передан без изменений. Часть I (статьи с 1 по 41) сопровождается специально подобранными и адаптированными сказками, изображениями и тезисами, иллюстрирующими каждую статью. Часть II (статьи 42–54) приведена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

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

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

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

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



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

Правила оформления публикаций

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право на сокращение публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала, а также на отказ от публикации статьи без объяснения причин.

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Статьи представляются в редакцию в электронном виде в формате текстового редактора Microsoft Word, вместе с отсканированным сопроводительным письмом направляющей организации, на котором также есть подписи всех авторов статьи. Текст печатается шрифтом Times New Roman, 12 кегль. Общий объем рукописи не должен превышать 10 страниц для экспериментальных работ и 15 страниц для теоретических и обзорных статей. Не допускается дублирование информации в тексте, таблицах и рисунках.

ПРЕДУСМАТРИВАЕТСЯ СЛЕДУЮЩАЯ СТРУКТУРА СТАТЬИ:

1) фамилия (фамилии) автора (авторов) и инициалы;
2) название статьи;
3) полное название учреждения (учреждений). Надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, в которых работают авторы;
4) аннотация на русском и английском языках (100–200 слов, аннотация на английском языке, помимо текста, включает перевод ключевых слов, заглавия статьи, учреждений и фамилии авторов, транслитерированные в системе BSI (British Standard Institute [UK] & ISI — Institute for Scientific Information [USA] — можно воспользоваться сайтом http://translit.ru/);
5) ключевые слова;
6) текст статьи;
7) список литературы в порядке цитирования источников (не более 15 для оригинальных статей и не более 70 для теоретических и обзорных работ, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками). В пристатейных списках литературы надо указывать фамилии и инициалы **всех** авторов статьи, так как сокращение авторского коллектива до 2–3 фамилий влечет за собой потерю цитируемости у неназванных соавторов;
8) контактная информация на каждого автора, включающая фамилию, имя, отчество; ученую степень, звание и должность; полный почтовый адрес учреждения и электронную почту автора, рабочий телефон. Мобильный телефон необходим только для связи с одним из авторов в случае необходимости внесения правок в статью — в журнале он не указывается.

Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм. Все иллюстрации, а также подписи к рисункам располагаются в том же файле, что и текст статьи, но после списка литературы. Использование аббревиатур допускается только после первоначального указания полного названия.

Все статьи начинаются введением, содержащим четкую формулировку цели исследования. Экспериментальные и клинические оригинальные статьи включают также разделы: «Цель исследования», «Пациенты и методы», «Результаты», «Обсуждение» и «Заключение». Теоретические и обзорные статьи могут быть разбиты на подразделы в соответствии с замыслом авторов. Аннотации к оригинальным статьям должны кратко повторять структуру статьи, т.е. состоять из разделов: «Цель исследования», «Пациенты и методы», «Результаты», «Выводы». В конце текста могут быть приведены благодарности отдельным лицам, научным фондам и организациям.

Статья должна быть подписана всеми авторами, что дает право на ее публикацию в журнале и различных электронных источниках. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Использование в тексте статьи торгового наименования одного препарата должно встречаться не чаще трех раз. В остальных случаях используется МНН.

Статьи публикуются бесплатно, плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается. Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

Статьи направляются ответственному секретарю журнала **Маргиевой Тее Валикоевне** по адресу: pedpharm@nczd.ru

ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ ССЫЛОК НА РАЗНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51 (1 Suppl. 1):1–320.
2. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. *Москва: ВИНИТИ РАН*. 2005. 375 с.
3. Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 1: 114–1.
4. Yank V., Rennie D. *Ann Intern Med*. 1999; 130 (8): 661–70.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ КОНТАКТНОЙ ИНФОРМАЦИИ:

Иванова Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс».

Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,
тел. (495) 414-69-89,
факс: (499) 149-00-69,
e-mail: doelina@yandex.ru.