

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776

ISSN 2500-3089 (Online)

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Сайгитов Р.Т., д.м.н.;

Рахманина Н., д.м.н., проф.;

Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Макинтош Д., проф.;

Петозлло-Мантовани М., проф.;

Эйгенманн Ф., д.м.н., проф.

Ответственный редактор

Маргиева Т.В., к.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Секретариат редакции

Куличенко Т.В., д.м.н.,

Вишнёва Е.А., к.м.н.,

Алексеева А.А., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

Отдел рекламы

Бролигузова А.Н., rek@nczd.ru

Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

www.spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., член-корр. РАН

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

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

Боронбаева Э.К. (Бишкек, Киргизия), д.м.н., проф.

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

Гербер-Гроте А. (Цюрих, Швейцария), д.м.н., проф.

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

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

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Караулов А.В. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

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

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., член-корр. РАН

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

Константопулос А. (Афины, Греция), проф.

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

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

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

Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Петозлло-Мантовани М. (Фоджия, Италия), проф.

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

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Саввина Н.В. (Якутск), д.м.н., проф.

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

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

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

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Чюлю-Кокуграш Ф. (Стамбул, Турция)

Эрих Й. (Ганновер, Германия)

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

73

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2017 / ТОМ 14 / № 2

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 ответствен-

ность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11. Тел. +7 (499) 110-17-34.

Тираж 3000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

Подписной индекс в каталоге «Почта России» – П4902

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 14/ № 2/ 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 79 Л.С. Намазова-Баранова

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, Е.А. Добрынина, А.А. Алексеева,
А.С. Белевский, Н.И. Ильина, Н.П. Княжеская, О.М. Курбачева, Г.Л. Осипова
- 80 **ПИЛОТНЫЙ ПРОЕКТ «ОБЩЕРОССИЙСКИЙ РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ». ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В ДЕТСКОЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ (НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА Г. МОСКВЫ)**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, Е.Н. Басаргина,
М.Д. Бакрадзе, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова, Т.В. Куличенко,
Н.Д. Вашакмадзе, Г.В. Ревуненков, А.С. Полякова, Н.В. Фёдорова
- 87 **ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО БОЛЕЗНИ/СИНДРОМУ КАВАСАКИ**
- А.А. Баранов, Ю.В. Лобзин, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, А.Н. Усков, Т.В. Куличенко,
М.Д. Бакрадзе, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова, А.С. Полякова, И.В. Артёмова, Е.А. Промыслова
- 100 **ОСТРАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- А.М. Тимофеева
- 109 **ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Д.А. Андреев, Е.Е. Башлакова, Н.В. Хачанова, М.В. Давыдовская
- 115 **РЕГИСТРЫ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ: ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ И ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ**
- О.В. Решетько, К.А. Луцевич, И.И. Санина
- 127 **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПРИМЕНЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО ТЕРАТОГЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

ПО МАТЕРИАЛАМ ERA/UNEPSA И IPA

- Оскар Дж. Дженни
- 142 **ПЕРЕСМОТР СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ ДЕТЕЙ В ЕВРОПЕ: ОТКРЫВАЕМ ДИСКУССИЮ**
- Л.С. Намазова-Баранова, Н.В. Устинова
- 145 **КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ ДОКТОРА ОСКАРА ДЖ. ДЖЕННИ «ПЕРЕСМОТР СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ ДЕТЕЙ В ЕВРОПЕ: ОТКРЫВАЕМ ДИСКУССИЮ»**

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

Рак шейки матки

Рак вульвы

Рак влагалища

Анальный рак

Генитальные

кондиломы

вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов



ГАРДАСИЛ®



Каждый
на счету



Девочки и женщины 9-45 лет

Мальчики и мужчины 9-26 лет

Ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Гардасил® регистрационный номер ЛП-002293

Название препарата: Гардасил®

Группировочное название: вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18). Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) quadrivalent recombinant vaccine.

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины; нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются *относительным* противопоказанием к внутримышечному введению вакцины; острое тяжелое лихорадочное заболевание.

Особые указания: как и при введении любой вакцины, в лечебно-профилактическом кабинете всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины и средства неотложной и протившоковой терапии. Непосредственно после введения вакцины в течение 30 мин за пациентом осуществляется медицинское наблюдение с целью своевременного выявления поствакцинальных реакций и осложнений и оказания экстренной медицинской помощи. При проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин; у лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие

применения иммуносупрессантной терапии (системные кортикостероиды, цитотоксические препараты, антиметаболиты, алкилирующие препараты), генетического дефекта, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и других причин защитный эффект может быть снижен; вакцину следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение.

Побочное действие: наиболее частые нежелательные явления: боль в конечностях, покраснение, зуд, гематома; нежелательные реакции, о которых сообщалось во время пострегистрационного применения вакцины, достоверно оценить частоту которых и связь с прививкой не представляется возможным: флегмона, лимфаденопатия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, головокружение, головная боль, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, обморок, иногда сопровождаемый тоническо-клоническими судорогами, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения, усталость, озноб, дискомфорт, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, бронхоспазм и крапивницу.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

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



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916 71 00,
факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru
VACC-1199060-0010 (04.2017)



ГАРДАСИЛ®

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

* ВПЧ – вирус папилломы человека

Pediatric Pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003
Issued once in two months
ISSN 1727-5776
ISSN 2500-3089 (Online)

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor, academician of RAS

Deputy editors-in-chief

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

Research editors

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

Associate Editor

Margieva T.V., MD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

Secretaries-general

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

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

Boliguzova A.N., 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 academic journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK)
publishing the results
of doctorate theses**

Editorial board

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

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

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

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

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

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

Balykova L.A. (Saransk), PhD, professor, RAS cor. member

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

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

Boronbaeva E.K. (Bishkek, the Kyrgyz Republic),
PhD, prof.

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

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

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

Cullu-Cokugras F. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

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

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

Ehrich J. (Hannover, Germany), prof.

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

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

Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor,
academician of RAS

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

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

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

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

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

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor, RAS cor. member

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

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

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

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

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

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

Mestrovic J. (Split, Croatia), PhD, professor

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

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

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

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

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

Petoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), prof.

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

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS

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

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

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

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

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

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

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

Somekh E. (Holon, Israel), professor

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

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

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

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

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

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

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

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

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

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

Publishing group

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



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

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

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

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

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology» Printed by «Business printing» Ltd.

12-1-11, Davydovskaya street, Moscow, 121352. Tel. +7 (499) 110-17-34.

Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

Subscription indices are in catalogue

«Pochta Rossii» П4902



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

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

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР/XOLAIR®

Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). **ПОКАЗАНИЯ.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.** Атопическая бронхиальная астма: в зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Хроническая идиопатическая крапивница: рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития паразитарных болезней, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции (наличие анафилактических реакций в анамнезе может быть фактором риска), включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. Очень часто: головная боль. Часто: гипертермия (очень часто — у детей 6-12 лет с атопической бронхиальной астмой), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в эпигастрии (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, синусит, боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. Нечасто: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные болезни, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались алоpecia, отечность суставов. Произведено «Новartis Фарма Штейн АГ», Швейцария. Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007

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

733327/Xol/04.2017/6000

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

CONTENT

EDITOR'S NOTE

- 79 Leyla S. Namazova-Baranova

EDITORIALS

- Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Elena A. Dobrynina, Anna A. Alekseeva, Andrey S. Belevskiy, Nataliya I. Ilyina, Nadezhda P. Knyazheskaya, Olga M. Kurbacheva, Galina L. Osipova
- 80 **PILOT PROJECT «ALL-RUSSIAN REGISTRY OF PATIENTS WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA». THE FIRST RESULTS IN A CHILDREN'S GROUP OF PATIENTS (MOSCOW'S OBSERVATION PROGRAM)**

CLINICAL RECOMMENDATIONS

- Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Vladimir K. Tatochenko, Elena N. Basargina, Maya D. Bakradze, Elena A. Vishneva, Liliia R. Selimzianova, Tatiana V. Kulichenko, Nato D. Vashakmadze, Grigoriy V. Revunenko, Anastasiya S. Polyakova, Nataliya V. Fyodorova
- 87 **REVIEW OF CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR KAWASAKI DISEASE/SYNDROME**
- Alexander A. Baranov, Yuriy V. Lobzin, Leyla S. Namazova-Baranova, Vladimir K. Tatochenko, Alexander N. Uskov, Tatiana V. Kulichenko, Maya D. Bakradze, Elena A. Vishneva, Liliia R. Selimzianova, Anastasia S. Polyakova, Inga V. Artemova, Elena A. Promyslova
- 100 **ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION IN CHILDREN: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT**

ORIGINAL ARTICLES

- Alexandra M. Timofeeva
- 109 **PECULIARITIES OF THE LIFESTYLE AND PSYCHOLOGICAL STATE OF PRIMARY SCHOOLCHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA**

REVIEW

- Dmitry A. Andreev, Ekaterina E. Bashlakova, Natalia V. Khachanova, Maria V. Davydovskaia
- 115 **CYSTIC FIBROSIS PATIENT REGISTRIES: DOMESTIC AND FOREIGN EXPERIENCE**
- Olga V. Reshetko, Konstantin A. Lutsevich, Irina I. Sanina
- 127 **PHARMACOLOGICAL SAFETY IN PREGNANCY: A SYSTEMATIC REVIEW ON THE USE OF POTENTIALLY TERATOGENIC DRUGS**

MATERIALS OF WHO, EPA/UNESPA, IPA

- Oskar G. Jenni
- 142 **STARTING THE DEBATE: RETHINKING WELL-CHILD CARE IN EUROPE**
- Leyla. S. Namazova-Baranova, Natalia V. Ustinova
- 145 **COMMENTARY ON «STARTING THE DEBATE: RETHINKING WELL-CHILD CARE IN EUROPE» BY DR. OSKAR G. JENNI**



Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Стремительно бежит время, и мы обязаны успевать за ним!

Мы, педиатры, как и другие специалисты, должны работать в современной медицине по Порядкам и клиническим протоколам? Да, конечно! Это облегчает жизнь – ведь если мы следуем нашим обязательным к исполнению документам, то к нам не будет претензий ни у проверяющих органов, ни у недобросовестных пациентов. Назначая только те диагностические или лечебные вмешательства, которые прописаны в клинических рекомендациях, мы не только делаем лучшее для больного, но и себя можем обезопасить! Поверьте, нет ничего обиднее, чем сталкиваться со случаями, когда наши коллеги назначают пациенту, причем вроде бы из лучших соображений, что-то (исследования или даже лекарства) с недоказанной эффективностью или небесспорной безопасностью. Если это не прописано в протоколах, защитить такого доктора в случае спорной ситуации практически невозможно... Поэтому вновь и вновь на страницах журнала мы возвращаемся к этой теме. И в этом номере «Педиатрической фармакологии» вновь печатаем клинические рекоменда-

ции («Обзор клинических рекомендаций по болезни/синдрому Кавасаки», «Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению»).

Вы, наши дорогие читатели, выражаете желание знакомиться с большим количеством клинических случаев? Пожалуйста! Мы вновь печатаем для вас интересные примеры из реальной клинической практики, и огромное спасибо тем, кто их подготовил.

И наконец, еще одна чувствительная для современных детских докторов тема – организация медицинской помощи детям. Вернее, дебаты о том, как мы, педиатры, можем и должны реагировать на вызовы меняющегося мира! Мы начали дискуссию, но нам важно ваше мнение! Ведь сегодня в разных регионах страны пытаются проводить организационные изменения, не всегда научно или экономически обоснованные, и у нас должны быть аргументы для тех, кто принимает такого рода решения.

Так что ждем обратную связь! Ведь мы, педиатры, как истинные адвокаты детства, всегда были, есть и будем активными членами нашего гражданского общества!

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

Dear friends, dear colleagues!

The time is fleeting and we must keep up with it!

Should we, pediatricians, like other specialists work in modern medicine according to Order sets and clinical protocols? Yes, sure! The life becomes easier — after all, if we follow our binding documents we will not receive any claims from the inspecting bodies or unfair patients. Appointing only those diagnostic or therapeutic interventions that are prescribed in the clinical recommendations, we provide both the best care for a patient and safety for our practice! Believe me, there is nothing more disappointing than dealing with the cases when our colleagues for the best reasons assigned some interventions (examinations or even medicines) with unproven effectiveness or non-unquestionable safety ... If administration is not prescribed in the protocols, it is almost impossible to protect a doctor in case of a disputable situation ... Therefore, again and again we return to the topic on the pages of the journal. In this issue of Pediatric Pharmacology we again publish clinical recommendations («Review of clinical recommendations for Kawasaki disease/syndrome»; «Acute respiratory viral infection in children: modern approaches to diagnosis and treatment»).

Do you, our dear readers, want to get acquainted with a larger number of clinical cases? You are welcome! We again present interesting clinical histories from real clinical practice, and appreciate work and contribution of authors who prepared them.

Finally, one more pressing issue for pediatricians is the organization of medical care for children. To be more correctly, the debate about how pediatricians can and should respond to the challenges of the changing world! We started the discussion but your opinion is important to us! Today, in different regions of the country they try to implement some organizational changes that are not always scientifically or economically justified: we should have arguments for those who make such decisions.

So we are waiting for the feedback! After all, we, pediatricians, are the professionals engaged in child advocacy who were, are, and will be active members of our civil society!

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

Л.С. Намазова-Баранова¹, Е.А. Вишнёва¹, Е.А. Добрынина¹, А.А. Алексеева¹,
А.С. Белевский², Н.И. Ильина³, Н.П. Княжеская², О.М. Курбачева³, Г.Л. Осипова⁴

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

³ Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

⁴ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Пилотный проект «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой». Первые результаты в детской группе пациентов (наблюдательная программа г. Москвы)

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 10.03.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

В статье представлены первые результаты пилотной наблюдательной программы «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой», стартовавшей в Москве. **Цель** данной инициативы — аккумуляция клинических сведений о больных тяжелой бронхиальной астмой в Российской Федерации. **Методы.** Методом был выбран регистр, правообладателями которого стали 3 профессиональные ассоциации — Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество», Общественная организация «Союз педиатров России», Всероссийская общественная организация «Ассоциация аллергологов и клинических иммунологов». **Результаты** пилотного проекта, представлены анализом данных электронных индивидуальных регистрационных карт 36 пациентов детского возраста (всего в проект было включено 100 больных, из них 64 взрослых и 36 детей), прошедших регистрацию в программе с июня по декабрь 2016 г. С использованием регистра проведен подробный анализ клинической характеристики группы детей с тяжелой атопической бронхиальной астмой, даны результаты фармакоэпидемиологической оценки терапии. Полученная исследователями высокая частота назначения генно-инженерного биологического препарата омализумаба соответствует международным рекомендациям, однако не отражает общероссийской действительности и может быть объяснена включением в регистр пациентов детского возраста, наблюдающихся только в ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России. **Заключение.** Для определения истинных показателей, характеризующих бронхиальную астму у детей в Российской Федерации, несомненно, необходимо расширение географии участников проекта.

Ключевые слова: дети, пациентский регистр, наблюдательная программа, тяжелая бронхиальная астма, генно-инженерный биологический препарат, омализумаб.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., Алексеева А.А., Белевский А.С., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Осипова Г.Л. Пилотный проект «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой». Первые результаты в детской группе пациентов (наблюдательная программа г. Москвы). *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (2): 80–86. doi: 10.15690/pf.v14i2.1722)

ОБОСНОВАНИЕ

По современным данным, около 300 млн человек в мире имеют диагноз бронхиальной астмы (БА) [0], при этом заболеваемость продолжает расти, и к 2025 г. ожидается увеличение популяции больных астмой еще на 100 млн пациентов [2].

Прогрессирующий рост заболеваемости и затрат на лечение, широкая распространенность в разных возрастных группах (как у детей, так у взрослых), обуславливающие увеличение бремени этой болезни как для

бюджета здравоохранения, так и для общества и самих пациентов, делает БА значимой медико-социальной проблемой [1, 2].

В марте 2016 г. на экспертном совете было принято решение о запуске пилотной наблюдательной программы «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» с целью регистрации взрослого и детского населения во всех регионах Российской Федерации при поддержке 3 профессиональных ассоциаций — Межрегиональной общественной организации

«Российское респираторное общество», Общественной организации «Союз педиатров России» и Всероссийской общественной организации «Ассоциация аллергологов и клинических иммунологов» на базе трех крупных федеральных центров, территориально расположенных в Москве: ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, в которых получают лечение пациенты с тяжелой бронхиальной астмой со всей России.

Основной целью наблюдательной программы является создание единой базы данных пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) в Российской Федерации.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Сбор данных наблюдательной программы осуществляется при помощи электронной индивидуальной регистрационной карты пациента, специально адаптированной для полноценного мониторинга показателей среди больных именно тяжелой бронхиальной астмой (как для пациентов взрослого возраста, так и для детей), на платформе Quinta (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016615129 «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа Quinta»; правообладатель ЗАО «Астон Консалтинг») через online-доступ с использованием Microsoft Internet Explorer 10.0.

Электронная индивидуальная карта пациента, к которой врач получает электронный удаленный online-доступ (интернет-настройку, логин и пароль для входа), состоит из двух основных частей — «регистрационной», которая содержит статичные показатели и заполняется только при внесении данных пациента в регистр, и «мониторинговой», которая содержит мониторируемые показатели и заполняется с частотой 1 раз в 6 мес, включая регистрационный визит.

В данной статье представлен анализ данных исключительно пациентов детского возраста, включенных в регистр в период с июня по декабрь 2016 г.

Критерии соответствия

Критерии включения в регистр: больные с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой в возрасте старше 6 лет.

Этическая экспертиза

Вся полученная персональная и медицинская информация об участниках исследования собирается и хранится с соблюдением законов Российской Федерации об охране персональных и медицинских данных. В регистр включаются пациенты взрослого и детского возраста с установленным диагнозом тяжелой бронхиальной астмы. Правообладателями данных наблюдательной программы являются 3 вышеперечисленные профессиональные ассоциации. Все пациенты-кандидаты на включение перед регистрацией в системе информируются о целях, задачах наблюдательной программы, операторах персональных данных и ответственных кураторах и подписывают информированные согласия на обработку и хранение персональных данных в деперсонализированном виде и медицинской информации в рамках реализации программы регистра.

Статистический анализ

Расчет необходимого объема выборки не производился. Для медико-статистического анализа были использованы методы описательной статистики для малых выборок. Статистическая обработка данных проводилась при помощи электронных таблиц Microsoft Excel 2013. Для количественных параметров были определены среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), 95% доверительный интервал, для качественных данных — частота случаев (%). Проведен корреляционный анализ по методу Спирмена и Крускала–Уоллиса.

Leyla S. Namazova-Baranova¹, Elena A. Vishneva¹, Elena A. Dobrynina¹, Anna A. Alekseeva¹, Andrey S. Belevskiy², Nataliya I. Ilyina³, Nadezhda P. Knyazheskaya², Olga M. Kurbacheva³, Galina L. Osipova⁴

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

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

³ State Research Center «Institute of Immunology» of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pulmonology of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Pilot Project «All-Russian Registry of Patients with Severe Bronchial Asthma.» The First Results in a Children's Group of Patients (Moscow's Observation Program)

The article presents the first results of the pilot observation program «The All-Russian Severe Asthma Patient Registry» which was started in Moscow. **Objectives.** The objective of this initiative is the accumulation of clinical data on patients with severe bronchial asthma in the Russian Federation. **Methods.** The chosen method was a registry, the rights holders of which were 3 professional associations — Interregional Public Organization «Russian Respiratory Society», Public Organization «Union of Pediatricians of Russia», All-Russian Public Organization «Association of Allergologists and Clinical Immunologists». **Results.** The results of the pilot project are presented by the data analysis of electronic case report forms of 36 children (totally, the project included 100 patients, 64 adults and 36 children) enrolled in the program from June to December 2016. Using the registry, a detailed analysis of the clinical characteristics of a group of children with severe atopic bronchial asthma was carried out, the results of a pharmacoepidemiological evaluation of therapy were given. Obtained by the researchers, a high frequency of the assignment of a genetically engineered biologic drug of omalizumab meets the international recommendations but does not reflect the all-Russian reality and can be explained by inclusion in the registry of pediatric patients observed only in the Federal State Autonomous Institution «National Scientific and Practical Center of Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation. **Conclusion.** To determine true indicators that characterize bronchial asthma in children in the Russian Federation it is necessary, undoubtedly, to expand the geography of project participants. **Key words:** children, patient registry, observation program, severe bronchial asthma, genetically engineered biological drug, omalizumab.

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Dobrynina Elena A., Alekseeva Anna A., Belevskiy Andrey S., Ilyina Nataliya I., Knyazheskaya Nadezhda P., Kurbacheva Olga M., Osipova Galina L. Pilot Project «All-Russian Registry of Patients with Severe Bronchial Asthma.» The First Results in a Children's Group of Patients (Moscow's Observation Program). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (2): 80–86. doi: 10.15690/pf.v14i2.1722)

РЕЗУЛЬТАТЫ

В статье проанализированы данные электронных индивидуальных регистрационных карт пациентов, зарегистрированных в программе с июня по декабрь 2016 г., содержащие информацию первого регистрационного визита.

С июня по декабрь 2016 г. в пилотный проект было включено 100 пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, которые наблюдались в 3 федеральных медицинских организациях г. Москвы — ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (36 пациентов), ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России (30 пациентов) и ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (34 пациента).

Характеристика пациентов

В детскую группу пациентов (возраст от 0 до 17 лет 11 мес) включено 36 пациентов (36%), средний возраст составил $12,9 \pm 2,8$ года, при этом самому младшему ребенку исполнилось 7 лет, самому старшему — 16. Соотношение мальчиков и девочек в группе — 72 и 28% соответственно. Все дети с тяжелой бронхиальной астмой, включенные в регистр, — учащиеся московских школ.

У всех детей с тяжелой бронхиальной астмой, включенных в регистр, была установлена аллергическая природа заболевания (БА atopической формы), в 100% случаев диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра соответствовал «J45.0 Астма с преобладанием аллергического компонента», контроль над болезнью отсутствовал.

Инвалидность была установлена у 29 детей (80% случаев детской группы).

По данным регистра оценивался возраст дебюта болезни: среднее значение составило $5 \pm 3,6$ года (минимум 1 год, максимум 16 лет).

Средняя продолжительность заболевания составила $8,8 \pm 3,6$ лет (минимально 1 год, максимально 12 лет).

В рамках анализа анамнестических данных проведена оценка сопутствующей патологии и наследственной предрасположенности. В клинической практике астма крайне редко протекает изолированно: обычно пациенты, страдающие тяжелой бронхиальной астмой, имеют одно или несколько коморбидных/сопутствующих заболеваний, которые влияют друг на друга, утяжеляя общее состояние и затрудняя достижение контроля над болезнью. Пациенты с atopией реагируют на многочисленные аллергены гиперпродукцией иммуноглобулинов (Ig) E и активацией Th2-пути воспаления; в патологический процесс вовлекаются верхние дыхательные пути, конъюнктивы, кожные покровы. Клинически это проявляется аллергическим ринитом, аллергическим конъюнктивитом, пищевой аллергией, atopическим дерматитом [3, 4]. Именно поэтому был проведен тщательный анализ клинической характеристики пациентов, включенных в регистр, и особое внимание уделено сопутствующим аллергическим состояниям.

Полученные данные о частоте коморбидных аллергических заболеваний и наследственной предрасположенности к развитию заболевания у пациентов с БА отражают общемировую тенденцию [3–6]. Аллергический ринит — достаточно распространенное заболевание, поражает до 30% общей популяции [5]. При этом неуклонно растет количество пациентов как среди детей, так и у взрослых. Аллергический ринит часто предшествует БА, являясь фактором риска. Atopический дерматит поражает до 20% детской и 3% взрослой популяции в мире, и заболеваемость продолжает расти [3, 4, 6].

Аллергические заболевания были выявлены у всех детей, включенных в регистр. Наиболее часто выявлялся аллергический ринит в том числе в сочетании с другими аллергическими заболеваниями. В группе детей у 5 пациентов (14%) был установлен аллергический ринит, у 7 (19%) — аллергический ринит в сочетании с аллергическим конъюнктивитом, у 5 (14%) — сочетание аллергического ринита с пищевой аллергией, аллергическим конъюнктивитом и лекарственной аллергией, у 5 (14%) — аллергический ринит в сочетании с пищевой аллергией, аллергическим конъюнктивитом и atopическим дерматитом. Результаты проведенного в детской группе корреляционного анализа выявили прямую зависимость между наличием пищевой аллергии и развитием аллергического конъюнктивита ($r = 0,32$, $p = 0,01$) и atopического дерматита ($r = 0,28$, $p = 0,02$). Аллергический конъюнктивит также был связан прямой зависимостью с аллергическим ринитом и atopическим дерматитом ($r = 0,21$, $p = 0,09$ и $r = 0,42$, $p = 0,0007$ соответственно), что закономерно при единых механизмах развития данных заболеваний [7, 8]. При этом наличие лекарственной аллергии снижало вероятность появления аллергического ринита и atopического дерматита: была выявлена обратная корреляционная зависимость ($r = -0,28$, $p = 0,02$ и $r = -0,23$, $p = 0,06$ соответственно). Такая же корреляция прослеживалась и при оценке зависимости частоты встречаемости atopического дерматита и аллергического конъюнктивита: с увеличением возраста ребенка в группе их частота снижалась ($r = -0,28$, $p = 0,03$ и $r = -0,24$, $p = 0,06$ соответственно).

Анализ данных семейного анамнеза показал, что у 86% пациентов детского возраста наследственность по аллергическим заболеваниям была отягощена, при этом в 13% случаев родственники детей с тяжелой бронхиальной астмой также страдали астмой. Корреляционный анализ показал, что наличие отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям повышало риск развития бронхиальной астмы и сопутствующего аллергического конъюнктивита ($r = 0,34$, $p = 0,007$ и $r = 0,26$, $p = 0,04$ соответственно).

Основные результаты

По результатам обследования пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с использованием данных регистра, тест на определение уровня общего IgE в сыворотке крови проведен у 5 детей: у 3 пациентов уровень IgE составил более 1500 кЕ/л; у 2 — от 30 до 700 кЕ/л. У остальных пациентов группы показатель не анализировался, так как к моменту включения в регистр дети уже получили терапию препаратом анти-IgE в дополнение к базисному лечению.

Кроме титра общего IgE у пациентов определяли показатели эозинофилов (процентное соотношение и абсолютное количество) в общем анализе крови. У 67% детей с ТБА показатель эозинофилов в общем анализе крови был в пределах нормальных значений, выше нормы — у 33% пациентов.

В рутинной практике исследование показателей функции внешнего дыхания включено в обязательный комплекс медицинских мероприятий ведения пациентов с БА. Функцию внешнего дыхания можно оценить по объему форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) и по значению пиковой объемной скорости выдоха. Бронхиальная обструкция, характеризующая БА, проявляется снижением данных показателей.

По данным наблюдательной программы были проанализированы показатели ОФВ₁. В детской группе у 92%

пациентов данный показатель был выше 80%, у 2 пациентов — от 65 до 80% от должного, у 1 ребенка — менее 50%. Высокий процент пациентов с сохранением нормальных значений ОФВ₁ характерен для детского возраста и может быть обусловлен как высоким компенсаторным потенциалом в детском возрасте (до 10 лет), так и уже проводимым лечением на момент включения пациента в регистр.

Фармакоэпидемиологический анализ, проведенный по данным регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, свидетельствует о применении у 100% больных комбинированной терапии, что отвечает мировым подходам к комплексной терапии астмы в целях достижения контроля над болезнью.

В детской группе 11 пациентов (31%) получали комбинированную терапию — ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) + короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) + генно-инженерный биологический препарат.

ИГКС в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия + КДБА + генно-инженерный биологический препарат + антагонисты лейкотриеновых рецепторов получали 9 детей (25%).

Препараты групп ИГКС в комбинации с длительно действующим β_2 -агонистом и генно-инженерные биологические препараты были назначены всем пациентам группы детей; препараты КДБА дополнительно применялись у 89% больных детского возраста; антагонисты лейкотриеновых рецепторов — у 36% больных.

Таким образом, в детской группе пациентов 100% больных получали комбинированную терапию, при этом корреляционный анализ показал очевидную связь увеличения количества применяемых классов препаратов с тяжестью и уровнем контроля БА, а также с количеством сопутствующих аллергических заболеваний и семейным анамнезом.

Частое использование в схемах комбинированной терапии препаратов КДБА обусловлено необходимостью доступности препаратов данной фармакотерапевтической группы для купирования внезапных симптомов астмы. Включение в регистр пациентов с тяжелой персистирующей неконтролируемой/частично контролируемой бронхиальной астмой обусловило назначение в 100% случаев комбинированной терапии, а также высокий процент использования генно-инженерного биологического

препарата, моноклональных антител к IgE омализумаба. Данный подход полностью соответствует современным рекомендациям по ведению астмы (Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с астмой, Союз педиатров России, 2016; GINA 2016, 2017) [1]. Однако, полученные по данным регистра сведения не отражают общероссийскую картину, так как доступность ГИБП в ежедневной клинической практике для региональных медицинских организаций невысока, а опыт использования препаратов данной группы — низкий или отсутствует полностью. Несомненно, что при расширении географии проекта и увеличении количества включенных в регистр пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой (как с контролируемой, так и с недостаточным контролем над болезнью) распределение частоты назначения лекарственных препаратов различных групп, а особенно ГИБП, может измениться.

Данные регистра позволили провести анализ частоты назначений препаратов не только по международным непатентованным названиям и фармакотерапевтической группам, но и по запатентованным торговым наименованиям (ТН). Проведенная оценка была продиктована необходимостью учета возможных нежелательных явлений, развивающихся при использовании конкретного лекарственного средства.

По данным регистра, самыми часто назначаемыми препаратами оказались Ксолар (16%), Серетид (14%), Симбикорт Турбухалер (12%) (рис. 1).

В детской группе при анализе частоты применения различных дозировок препаратов было обнаружено, что 36% назначений препарата Серетид приходилось на дозировку 25/250 мкг, 33% назначений — 25/125 мкг, 22% — 50 мкг/500 мкг, 6% — 50 мкг/250 мкг, 2% — 50 мкг/100 мкг (рис. 2). До 26% назначений препарата Ксолар приходилось на дозировку 600 мкг, 21% — 150 мкг, 15% — 450 мкг, 13% — 1300 мкг, 8% — 375 мкг, 8% — 75 мкг, 5% — 225 мкг, 5% — 525 мкг (рис. 2). До 39% назначений препарата Фликсотид приходилось на дозировку 250 мкг, 33% — 125 мкг, 14% — 100 мкг, 7% — 50 мкг, 5% — 250 мкг по 2 ингаляции, 2% — по 500 мкг (см. рис. 2). Препарат Серетид Мультидиск в 69% назначений использовался в дозировке 50 мкг/250 мкг, в 13% — 50 мкг/100 мкг, в 11% — 50 мкг/500 мкг, в 8% — 50 мкг/250 мкг по 2 ингаляции (см. рис. 2).

Рис. 1. Распределение назначений лекарственной терапии по препаратам с учетом торговых названий (среди всех назначений у взрослых и детей N = 390)

Fig. 1. Distribution of prescriptions of drug therapy by drugs with regard to trade names (among all prescriptions in adults and children N = 390)

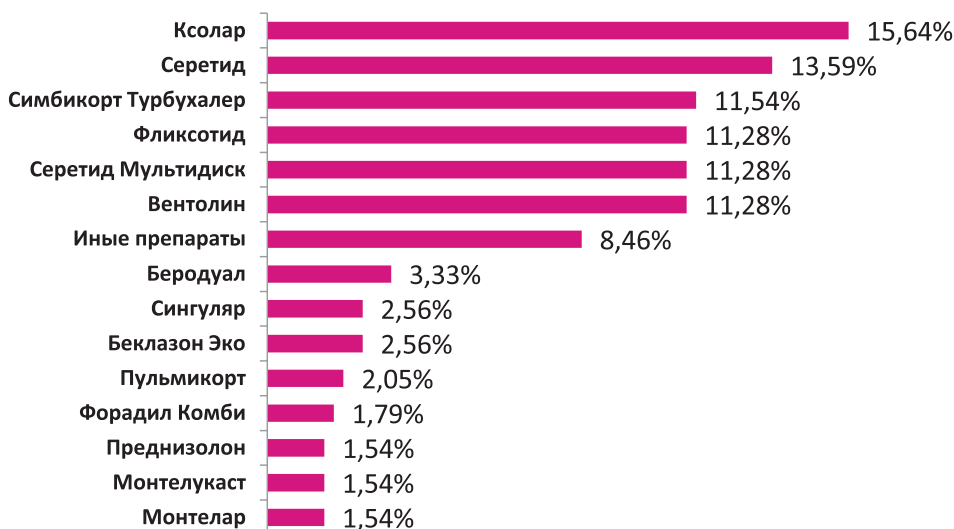
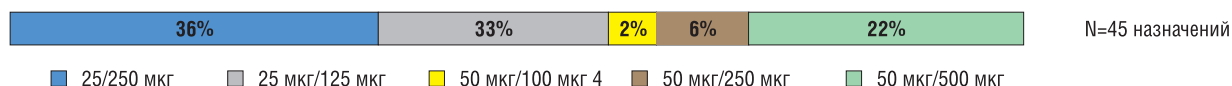


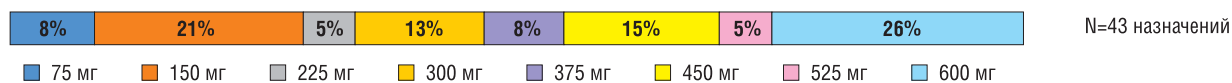
Рис. 2. Распределение дозировок по основным препаратам у детей

Fig. 2. Distribution of dosages by main drugs in children

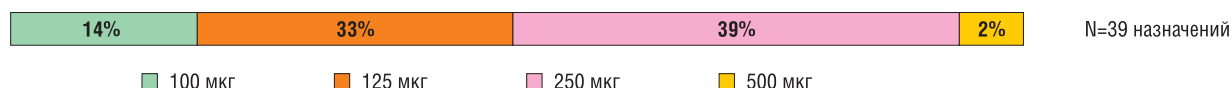
Серетид



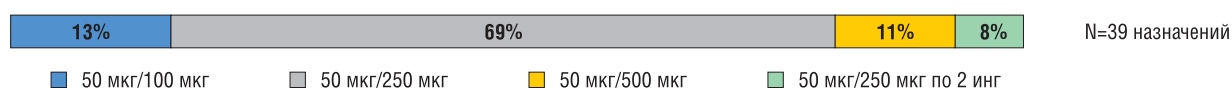
Омализумаб



Фликсотид



Серетид Мультидиск



Такой разброс дозировок препаратов соответствует международным рекомендациям и отражает тяжесть заболевания, степень контроля над болезнью и присутствие в программе пациентов разных возрастных групп, что особенно отразилось на детских дозировках.

При проведении анализа влияния наличия/отсутствия аллергических заболеваний у ребенка и в семье на среднесуточную дозу лекарственной терапии с разделением препаратов на классы при уровне значимости 0,15 методом Крускала–Уоллиса оказалось, что наличие лекарственной аллергии повышает суточную дозу для группы β 2-агонистов короткого действия. А наличие аллергического ринита, равно как и пищевой аллергии, понижает среднесуточную дозу для группы ингаляционных глюкокортикостероидов.

Кроме этого, был проведен анализ влияния наличия сопутствующих аллергических заболеваний на среднесуточную дозу лекарственной терапии. Препараты были поделены на 3 класса: β 2-агонисты короткого действия, ингаляционные глюкокортикостероиды и объединенная группа комбинированных β 2-агонистов и М-холинолитиков + комбинированные β 2-агонисты длительного действия и ИГКС. Оказалось, что наличие аллергического ринита понижает среднюю общую суточную дозу ингаляционных глюкокортикостероидов ($r = -0,43$, $p = 0,04$), а наличие аллергического конъюнктивита повышает среднюю суточную дозу комбинированных β 2-агонистов и М-холинолитиков + комбинированные β 2-агонисты длительного действия и ИГКС ($r = 0,6$, $p = 0,08$). Однако, такой малый размер выборки и уровень значимости не позволяет считать полученные результаты достоверными, а полученные корреляции не дают возможность утверждать наличие реальных связей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на разработанные международные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике БА, остаются нерешенные вопросы, связанные с территориальными и государственными различиями в подходах к лекарственному обеспечению пациентов. Особенно острым является вопрос, связанный с терапией пациентов с тяжелой БА. И хотя данная группа составляет около 5% всех больных БА, на нее приходится более

половины всех затрат на болезнь [9]; кроме того, по некоторым данным, расходы на пациентов с тяжелой астмой могут составлять 80% и более от общих расходов здравоохранения на БА [9, 10]. Эти пациенты получают преимущественно комбинированную терапию — высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующие β 2-агонисты (ДДБА), а также антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст), М-холинолитики (тиотропия бромид), пролонгированные ксантины (теофиллин длительного действия) и генно-инженерные биологические препараты (моноклональные антитела: например, к IgE или IL5). Несмотря на хорошо согласованные и выверенные клинические рекомендации, ряд пациентов с тяжелой астмой не контролируют свою болезнь и продолжают получать системные стероиды, испытывать дневные и ночные симптомы, частые обострения, требующие госпитализации и оказания медицинской помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, отмечают низкое качество жизни и существенно ограничены в своей повседневной активности [11, 12].

Накопленный опыт свидетельствует о том, что одним из методов решения вопросов в области эффективной курации БА является разработка и создание регистров пациентов [13, 14]. Подобные наблюдательные мониторинговые программы позволяют получить данные о существующей клинической практике, а также проанализировать результаты лечения и усовершенствовать методы терапии пациентов [15–17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первые результаты пилотного проекта наблюдательной неинтервенционной программы «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» еще раз доказали преимущественно атопическую природу данной патологии в детской группе пациентов.

Оценка сопутствующей патологии у пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой выявила наличие аллергических заболеваний в 100% случаев. Анализ сведений об отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям показал наследственную предрасположенность к их развитию более чем у 80% больных детей, что особенно характерно для пациентов

детской группы (отягощенная наследственность более чем у 80% больных детей).

Полученные по данным программы результаты фармакоэпидемиологии тяжелой бронхиальной астмы в целом отражают как имеющиеся утвержденные рекомендации, так и международные подходы по ведению астмы.

Для улучшения контроля персистирующей астмы среднетяжелого и тяжелого течения показано назначение дополнительного препарата базисной терапии, широко используемого за рубежом, но пока все еще ограниченно применяемого на территории РФ, — генно-инженерного препарата омализумаб (Ксолар, Новартис). В настоящее время это единственный официально зарегистрированный на территории РФ препарат данной группы для лечения астмы у детей. Для назначения данной терапии у пациента должна быть диагностирована и подтверждена «персистирующая атопическая бронхиальная астма среднетяжелого/тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов», возраст больного должен быть старше 6 лет [18], доза и частота введения определяются согласно инструкции по применению на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела пациента [18].

Ключевыми задачами пациентского регистра являются не только осуществление контроля маршрутизации пациентов, преемственности ведения больных из детской системы здравоохранения во взрослую, получение и анализ актуальных эпидемиологических данных по ТБА, но и концентрация и анализ клинических сведений о пациентах — оценка контроля над болезнью, уровня приверженности (соблюдения пациентом назначенного врачом лечения посредством регулярного наблюдения в динамике). Выполнение перечисленных задач позволит повысить эффективность ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, улучшить качество жизни пациентов и членов их семей.

Дети с тяжелой БА, наблюдающиеся в ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, которые были включены в пилотную наблюдательную программу, имеют возможность получить лечение согласно современным клиническим рекомендациям в соответствии с тяжестью своего состояния и достигнутым уровнем контроля над болезнью, —

все возможные комбинации базисной терапии, включая ГИБП. Данный подход представляет собой общемировые стандарты по ведению БА, однако, к сожалению, не доступен пока на всей территории РФ. Для получения полной картины, отражающей состояние и уровень оказания помощи детям с тяжелой бронхиальной астмой на территории РФ, необходимо дальнейшее развитие проекта. Расширение географии программы даст возможность автоматизировать регистрацию новых больных, контролировать лечебно-профилактическую помощь, наблюдать за состоянием пациента (в динамике и по всем необходимым показателям, определяя качество жизни и уровень социальной адаптации ребенка) и обеспечением лекарственными препаратами (включая наименование, дозировку, длительность и кратность применения). В дальнейшем это позволит не только проанализировать реальную эпидемиологическую ситуацию по тяжелой бронхиальной астме в РФ, но и произвести фармакоэкономическую оценку, определить стоимость болезни и спрогнозировать государственные затраты на лечение.

Наблюдательная программа «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» находится на стадии пилотного проекта, но первый важный шаг в реализации проекта по созданию общероссийского регистра уже сделан. Дальнейшие цели регистра пациентов с ТБА — повышение доступности медицинской помощи и улучшение качества жизни пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнёва

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Е.А. Добрынина

<http://orcid.org/0000-0002-3696-3293>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016. Global Initiative for Asthma (GINA) [cited 2017 May 9]. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469–478. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.
3. Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. *Chest*. 2013;143(2):406–414. doi: 10.1378/chest.12-0872.
4. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One*. 2014;9(7):e102987. doi: 10.1371/journal.pone.0102987.
5. Ciprandi G, Marseglia GL, Castagnoli R, et al. From IgE to clinical trials of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(12):1321–1333. doi: 10.1586/1744666X.2015.1086645.
6. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 1:8–16. doi: 10.1159/000370220.
7. *Болезни детского возраста от А до Я: Пищевая аллергия.* / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Боровик Т.Э., Макаровой С.Г. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 160 с. [*Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya: Pishchevaya allergiya*. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E., Makarova S.G. Moscow: Peditr; 2013. 160 p. (In Russ).]
8. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2015. — Т.70. — №1 — С. 41–46. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Topical issues of food allergy diagnosis in pediatric practice. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(1):41–46. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v70i1.1230.
9. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, et al. Asthma severity and medical resource utilization. *Eur Respir J*. 2004;23(5):723–729. doi: 10.1183/09031936.04.00004904.

10. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, et al. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respir Med.* 2017;124:36–43. doi: 10.1016/j.rmed.2017.01.008.
11. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med.* 2014;108(4):571–576. doi: 10.1016/j.rmed.2014.02.003.
12. Новик Г.А., Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Приверженность: роль в достижении контроля над бронхиальной астмой у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2015. — Т.12. — №2 — С. 190–196. [Novik GA, Vishneva EA, Namazova-Baranova LS. Adherence: its role in achieving control over bronchial asthma in children. *Pediatric pharmacology.* 2015;12(2):190–196. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i2.1282.
13. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Антонова Е.В., и др. Универсальная информационная структура как инструмент длительного динамического мониторинга в аллергологии // *Педиатрическая фармакология.* — 2014. — Т.11. — №5 — С. 65–70. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Antonova EV, et al. Universal information structure as a tool of long-term follow-up monitoring in allergology. *Pediatric pharmacology.* 2014;11(5):65–70. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i5.1167.
14. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Антонова Е.В., Смирнов В.И. Первая отечественная информационная система — база данных клинических случаев пациентов детского возраста с персистирующей бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология.* — 2015. — Т.12. — №1 — С. 18–21. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Antonova EV, Smirnov VI. The first Russian information system — database of clinical cases of persistent bronchial asthma in pediatric patients. *Pediatric pharmacology.* 2015;12(1):18–21. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i1.1242.
15. Novelli F, Latorre M, Vergura L, et al. Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: a cross-sectional observational study in Italy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;31:123–129. doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.007.
16. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):332–342.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.014.
17. Baur X, Bakehe P, Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace — an evidence-based approach. *J Occup Med Toxicol.* 2012;7(1):19. doi: 10.1186/1745-6673-7-19.
18. grls.rosminzdrav.ru [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств. Безопасность лекарственных препаратов [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Bezopasnost' lekarstvennykh preparatov (In Russ).] [доступ от 21.04.2017]. Доступ по ссылке www.grls.rosminzdrav.ru

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, В.К. Таточенко¹, Е.Н. Басаргина¹,
М.Д. Бакрадзе¹, Е.А. Вишнёва¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}, Т.В. Куличенко¹,
Н.Д. Вашакмадзе^{1, 3}, Г.В. Ревуненков¹, А.С. Полякова¹, Н.В. Фёдорова¹

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

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

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

Обзор клинических рекомендаций по болезни/синдрому Kawasaki

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии НИИ педиатрии ННПЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 15.04.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

В статье подробно представлены ключевые положения клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с синдромом/болезнью Kawasaki, разработанных профессиональной ассоциацией детских специалистов — Союзом педиатров России. Изложены современные данные о распространенности патологии, приведены характерные диагностические признаки болезни, позволяющие максимально своевременно установить диагноз и незамедлительно назначить специфическое лечение. Терапевтические мероприятия, проведенные в необходимом объеме, определяют дальнейший прогноз. Представленный в статье комплексный подход к ведению пациентов детского возраста с данной нозологией позволит обеспечить высокий уровень качества оказываемой медицинской помощи детям с синдромом Kawasaki.

Ключевые слова: аневризмы сосудов, артериит, синдром/болезнь Kawasaki, васкулит, внутривенный иммуноглобулин, дети, инфаркт миокарда, коронарит, коронарные артерии, лимфонулярный синдром, системное заболевание, слизисто-кожный лимфонулярный синдром, стенозы сосудов.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Басаргина Е.Н., Бакрадзе М.Д., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Куличенко Т.В., Вашакмадзе Н.Д., Ревуненков Г.В., Полякова А.С., Фёдорова Н.В. Обзор клинических рекомендаций по болезни/синдрому Kawasaki. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (2): 87–99. doi: 10.15690/pf.v14i2.1723)

Alexander A. Baranov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1,2}, Vladimir K. Tatochenko¹, Elena N. Basargina¹,
Maya D. Bakradze¹, Elena A. Vishneva¹, Liliia R. Selimzianova^{1,3}, Tatiana V. Kulichenko¹,
Nato D. Vashakmadze^{1,3}, Grigoriy V. Revunenko¹, Anastasiya S. Polyakova¹, Nataliya V. Fyodorova¹

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Review of Clinical Recommendations for Kawasaki Disease/Syndrome

The article presents the detailed key provisions of the clinical recommendations on providing medical care to children with Kawasaki syndrome/illness, developed by the professional association of pediatric specialists — the Union of Pediatricians of Russia. The current data on the prevalence of pathology is presented, the characteristic diagnostic signs of the disease are given that allow to make a diagnosis as soon as possible and immediately appoint a specific treatment. Therapeutic measures carried out in the required volume determine the further prognosis. The comprehensive approach to the management of pediatric patients with this nosology presented in the article will ensure a high level of medical care quality provided to children with Kawasaki syndrome.

Key words: vascular aneurysms, arteritis, Kawasaki syndrome/disease, vasculitis, intravenous immunoglobulin, children, myocardial infarction, coronaritis, coronary arteries, lymphonodular syndrome, systemic disease, mucocutaneous lymphonodular syndrome, vascular stenoses.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Tatochenko Vladimir K., Basargina Elena N., Bakradze Maya D., Vishneva Elena A., Selimzianova Liliia R., Kulichenko Tatiana V., Vashakmadze Nato D., Revunenko Grigoriy V., Polyakova Anastasiya S., Fyodorova Nataliya V. Review of Clinical Recommendations for Kawasaki Disease/Syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (2): 87–99. doi: 10.15690/pf.v14i2.1723)

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Определение

Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (синдром/болезнь Kawasaki) представляет собой остро протекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериит), развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Иногда в процесс могут вовлекаться аорта и другие крупные артерии. Наиболее часто синдром Kawasaki встречается у детей грудного и раннего возраста.

Синдром Kawasaki (СК) — один из диагнозов, который должен обязательно рассматриваться в качестве причины фебрильной лихорадки у детей. СК у детей, являясь относительно редкой патологией, может вызывать развитие аневризм и стенозов коронарных артерий, особенно при поздней диагностике и несвоевременном и/или неадекватном лечении. Таким образом, СК — одна из причин приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний.

Изменения коронарных артерий, являющиеся фактором риска летального исхода и инфаркта миокарда в молодом возрасте, у подавляющего большинства больных можно предупредить при условии своевременного (до 10-го дня заболевания) лечения большими дозами внутривенного иммуноглобулина человека (ВВИГ) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

Этиология и патогенез

Этиология синдрома Kawasaki до настоящего времени окончательно не установлена. Авторы большинства многочисленных эпидемиологических и иммунологических исследований склоняются к тому, что наиболее вероятным причинным фактором может служить инфекционный агент (предположительно вирус) [1]. Кроме того, немаловажными факторами в развитии синдрома Kawasaki могут быть аутоиммунные механизмы и генетическая предрасположенность [2–4]. На сегодняшний момент имеются данные о 6 генетических локусах, связанных с этим заболеванием [5].

Эпидемиология

СК описан впервые Т. Kawasaki в 1967 г. в Японии: там, как и в странах Азии, данная патология встречается наиболее часто, что указывает на наличие генетической предрасположенности. В Японии заболеваемость составляет 137,7 на 100 000 детского населения по данным на 2002 г. и 218,6 — в 2008 г. [6]; в США — 9–19 [7], на Тайване — 69 [8], в Великобритании — 8 на 100 000 детского населения [9].

Примерно 90–95% заболевших — дети в возрасте до 10 лет, до 85–90% случаев приходится на пациентов младше 5 лет. Наиболее часто болеют младенцы 9–11 мес.

Пик заболеваемости приходится на зимне-весенний период [10].

В России СК диагностируется все чаще, однако нередко в поздние сроки, вследствие чего лечение назначается несвоевременно и не всегда адекватно [10, 11]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Иркутской области с 2005 по 2009 г., средний уровень заболеваемости составил 2,7 на 100 000 детей в возрасте 0–17 лет и 6,6 — среди детей младше 5 лет, при этом авторы признают, что эти цифры могут быть заниженными [12].

Кодирование по МКБ-10

M30.3 Слизисто-кожный лимфонулярный синдром [Kawasaki].

Примеры диагнозов

1. Синдром Kawasaki, полная форма.
2. Болезнь Kawasaki, полная форма от 11.2014 года. Синдром дилатационной кардиомиопатии. Аневризмы левой и правой коронарной артерий. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIa, функциональный класс (ФК) II по Ross.
3. Болезнь Kawasaki, неполная форма от 05.2013 года. Оклюзия правой коронарной артерии. ХСН I, ФК I по NYHA.

Классификация

Европейским обществом детских ревматологов (Paediatric Rheumatology European Society, PReS) и Европейской лигой по проблемам ревматизма (European League against Rheumatism, EULAR) в 2006 г. принята следующая классификация васкулитов у детей [13].

- I. Васкулиты преимущественно крупных сосудов:
 - артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит).
- II. Васкулиты преимущественно средних сосудов:
 - узелковый полиартериит у детей;
 - кожный полиартериит;
 - болезнь Kawasaki.
- III. Васкулиты преимущественно мелких сосудов:
 - гранулематозные:*
 - гранулематоз Вегенера;
 - синдром Чарджа–Стросса;
 - негранулематозные:*
 - микроскопический полиангиит;
 - пурпура Шенлейна–Геноха;
 - гипокомплементемический уртикарный васкулит.
- IV. Другие васкулиты:
 - болезнь Бехчета;
 - вторичные васкулиты при инфекциях (в том числе узелковый полиартериит, ассоциированный с гепатитом В), опухолях и лекарственных, включая васкулит гиперчувствительности;
 - васкулиты, ассоциированные с болезнями соединительной ткани;
 - изолированные васкулиты центральной нервной системы;
 - синдром Когана;
 - неклассифицируемые васкулиты.

Сердечно-сосудистые нарушения, возникающие вследствие СК, классифицируют в соответствии с размерами аневризм и тяжестью состояния [14].

A. Классификация размеров аневризм коронарных артерий в острой фазе.

- Небольшие аневризмы или дилатации (внутренний диаметр сосуда < 4 мм).
У детей > 5 лет: внутренний диаметр измеряемого сегмента отличается от внутреннего диаметра примыкающего сегмента менее чем в 1,5 раза.
 - Аневризмы среднего размера: аневризмы с внутренним диаметром от > 4 до < 8 мм.
У детей > 5 лет: внутренний диаметр измеряемого сегмента отличается от внутреннего диаметра примыкающего сегмента в 1,5–4 раза.
 - Гигантские аневризмы: аневризмы с внутренним диаметром > 8 мм.
У детей > 5 лет: внутренний диаметр измеряемого сегмента отличается от внутреннего диаметра примыкающего сегмента более чем в 4 раза.
- B. В соответствии со степенью тяжести проявлений сердечно-сосудистых нарушений при СК выделяют группы от I до V.

Определение группы тяжести — на основании данных электрокардиографии (ЭхоКГ) и селективной ангиографии или других методов.

- I. Нет дилатаций коронарных артерий: пациенты без дилатаций коронарных артерий, в том числе в острую фазу болезни.
 - II. Транзиторная дилатация коронарных артерий в острую фазу болезни: пациенты со слабовыраженными и транзиторными дилатациями, исчезающими, как правило, в течение 30 дней от их появления.
 - III. Регрессия: пациенты, у которых еще определяются аневризмы коронарных артерий, соответствующие критериям дилатации, или более выраженные изменения на 30-й день после их появления, несмотря на полное исчезновение изменений в билатеральных системах коронарных артерий в течение первого года после их появления, а также пациенты, у которых изменения коронарных артерий не удовлетворяют критериям для включения в группу V.
 - IV. Сохраняющиеся аневризмы коронарных артерий: пациенты, у которых по данным коронарной ангиографии определяются одно- или двусторонние аневризмы коронарных артерий на втором году после острой фазы СК или позже, и пациенты, у которых изменения коронарных артерий не удовлетворяют критериям для включения в группу V.
 - V. Стеноз коронарных артерий: пациенты со стенозом коронарных артерий, подтвержденным коронарной ангиографией:
 - (а) пациенты без признаков/симптомов ишемии, подтвержденных лабораторными тестами или другими методами;
 - (б) пациенты с признаками/симптомами ишемии, подтвержденными лабораторными тестами или другими методами.
- Другие клинические симптомы или признаки:
- если у пациентов имеются среднетяжелые или тяжелые поражения клапанов сердца, сердечная недостаточность, тяжелая аритмия или другие сердечно-сосудистые заболевания, эти состояния должны быть учтены при оценке тяжести СК.

Клиническая картина

Клинические проявления заболевания характеризуются тремя последовательными стадиями:

- острая лихорадочная стадия протяженностью 1–2 нед (иногда до 4–5 нед);
- подострая стадия — 3–5 нед;
- выздоровление — через 6–10 нед с момента начала болезни.

Наиболее характерные проявления синдрома Kawasaki представлены в табл. 1.

Классические клинические проявления СК позволяют поставить диагноз в типичных случаях уже на 3–8-й день болезни. Поздняя диагностика у отдельных детей связана с тем, что лихорадка и симптомы СК сочетаются с другими проявлениями. Так, в серии из 198 наблюдений СК рвота была отмечена у 44% больных, кашель — у 28%, диарея — у 26%, ринит — у 19%, боли в животе — у 18%, артралгии — у 15%. Один или более желудочно-кишечные симптомы зарегистрированы у 61% больных, а респираторные симптомы — у 35% [16]. Описано начало СК с холестаза с желтухой, у 5% болезнь манифестировала симптомами острого живота [17, 18]; у 0,16% отмечался тяжелый миокардит, у 0,09% — тахикардия [14]. У некоторых детей наблюдаются признаки асептического менингита, при котором в спинномозговой жидкости выявляют лимфоцитарный плеоцитоз (25–100 в 1 мкл), нормальные уровни глюкозы и белка, реже могут развиваться инсульты. К редким проявлениям СК также можно отнести отек яичек, гемофагоцитарный синдром, плевральный выпот.

Нередко в дебюте СК выявляются тонзиллит, симптомы пневмонии или инфекции мочевыводящих путей. В таких случаях, особенно при неполной картине СК, лихорадку принимают за симптом бактериальной инфекции. Но сохранение температуры после назначения антибиотика ребенку с признаками инфекции мочевыводящих путей или пневмонии позволяет усомниться в диагнозе. Таким образом, стартовая эмпирическая антибактериальная терапия задерживает диагностику СК не более чем на 2–3 дня.

Изменение артерий — не обязательно только коронарных — в остром периоде имеет характер периваскулита или васкулита капилляров, артериол и венул, а также воспаления интимы средних и крупных артерий. Но именно поражение коронарных артерий является наиболее характерным и важным диагностическим признаком СК. Обнаружение аневризм, особенно при неполной форме СК, позволяет с высокой долей вероятности установить диагноз СК, однако в этом случае приходится констатировать факт несвоевременной диагностики. В связи с этим необходимо стремиться к максимально раннему установлению диагноза с целью своевременного назначения специфической терапии для предотвращения развития аневризм, формирование которых происходит в сроки от первой до шестой недели с начала заболевания.

При условии ранней (в пределах первых 10 дней болезни) терапии ВВИГ риск развития повреждений коронарных артерий падает более чем в 5 раз [15].

Таблица 1. Стадии синдрома Kawasaki [15]

Table 1. Stages of Kawasaki syndrome [15]

Стадия	Характеристика	Продолжительность
Острая фебрильная	Лихорадка и симптомы острого воспаления (инъецированность конъюнктив, эритема слизистой оболочки полости рта, эритема и отеки кистей и стоп, сыпь, шейная лимфаденопатия), миокардит, выпот в полость перикарда	В течение 1–2 нед или более до исчезновения лихорадки
Подострая	Разрешение лихорадки, возможная персистенция инъецированности конъюнктивы, шелушение пальцев рук и ног, тромбоцитоз, артериит коронарных артерий, повышение риска внезапной смерти	Со 2–3-й нед
Выздоровление	Все клинические симптомы заболевания разрешаются, стадия длится до нормализации СОЭ	В течение 6–8 нед от начала заболевания

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

В острый период проявлениями СК со стороны сердечно-сосудистой системы могут быть миокардит, перикардит, эндокардит, поражение клапанного аппарата и коронарных артерий (повышение эхогенности и утолщение стенок артерий, неровность внутреннего контура).

В подостром периоде уже можно наблюдать расширение артерий — аневризмы, тромбозы, стеноз артерий среднего размера, панваскулит и отек сосудистой стенки; миокардит менее очевиден.

В дальнейшем воспалительные явления в сосудах уменьшаются, небольшие расширения подвергаются обратному развитию, но часть аневризм остается, угрожая тромбозом и инфарктом миокарда.

У 2,2% пациентов с СК обнаруженные с помощью ангиографии аневризмы не только в коронарных артериях, но и в подключичной, подмышечных, внутренней грудной, почечной, верхней брыжеечной, общей подвздошной, внутренней подвздошной, бедренной артериях, имели гигантские размеры и множественный характер [19]. Аневризматическое расширение периферических сосудов иногда удается пальпировать.

Одна из проблем диагностики заключается в том, что проявления СК возникают последовательно, вследствие чего ранние из них, например сыпь, могут быть не зафиксированы врачом. А наиболее часто обнаруживаемый признак — шелушение кожи на ладонях и стопах — выявляется в более поздней, подострой стадии, когда уже могут иметь место осложнения со стороны сердца.

Помимо классической формы, СК может протекать как «неполная форма», чаще у детей первых месяцев жизни [20]. По наблюдениям Национального научно-практического центра здоровья детей, атипичный СК отмечается у 20% больных [10]. Обычно кроме лихорадки имеют место не 4, а всего 2–3 признака: например, склерит и гиперемия кожи с припухлостью над межфаланговыми суставами кистей. Диагноз СК в этих случаях представляет трудности: иногда он становится очевидным при появлении дополнительных симптомов, в некоторых ситуациях постановке диагноза помогает исключение других причин стойкой лихорадки. В отдельных случаях при неполной клинической картине СК на ЭхоКГ выявлялись изменения стенок и диаметра коронарных артерий, что делало диагноз СК весьма вероятным [21]. Эти изменения и развивающиеся позже аневризмы коронарных артерий — почти патогномоничный признак СК, поскольку аневризмы артерий, не связанные с СК, встречаются у детей не часто (в аорте — при ее коарктации, во внутричерепных сосудах — при синдроме Марфана, а также при бактериальных эмболах артерий, узелковом полиартериите или аортоартериите, имеющих иную клиническую картину).

Необычно начало СК с картины заглоточного абсцесса (лихорадка, болезненность при поворотах головы, тризм) с гипохрогенным (нативная КТ-плотность 20–30 ед) линзообразным, не накапливающим контраст скоплением в заглоточной области. Отсутствие гноя при вскрытии припухлости на задней стенке глотки и сохранение температуры, несмотря на антибактериальную терапию, легкий склерит и эффект от введения 2 г/кг ВВИГ, а также шелушение кожи ладонной поверхности пальцев позволяют подтвердить диагноз СК [22].

ДИАГНОСТИКА

Критерии постановки диагноза синдрома Кавасаки [13, 23]

Лихорадка, часто до 40°C и выше, длительностью минимум 5 дней и наличие хотя бы четырех из приведенных ниже пяти признаков:

- изменение слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей; сухие в трещинах губы; «земляничный»/малиновый язык, гиперемия губ и ротоглотки;
- изменение кожи кистей, стоп (в т.ч. плотный отек, покраснение ладоней и подошв, часто — яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп) в ранней фазе, а также генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14–21-й день от начала заболевания;
- изменение со стороны глаз, прежде всего двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы; при осмотре в проходящем свете может быть выявлен передний увеит;
- увеличение размеров лимфоузлов (в 50% случаев), особенно шейных, чаще возникает одиночный болезненный узел диаметром более 1,5 см;
- сыпь, которая появляется в первые несколько дней болезни и угасает через 1 нед; сыпь чаще диффузная, полиморфная — макулопапулезная, уртикарная, скарлатино- или даже кореподобная без везикул или корочек.

Синдром Кавасаки встречается значительно чаще, чем распознается.

При лихорадке более 5 дней следует подумать об этом диагнозе.

Рекомендуется также рассмотреть вероятность синдрома Кавасаки у ребенка при наличии симптомов и признаков, кроме вышеуказанных, со стороны следующих органов и систем [24]:

- сердечно-сосудистая система: аускультация (сердечный шум, ритм галопа), изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) (удлинение интервалов *PR/QT*, аномальная *Q*-волна, низкий вольтаж комплекса *QRS*, изменения сегмента *ST*- и *T*-зубца, аритмии), кардиомегалия по данным обзорной рентгенограммы органов грудной клетки, ЭхоКГ (жидкость в полости перикарда, аневризмы коронарных сосудов), аневризмы периферических артерий (например, аксиллярной), загрудинные боли (стенокардия) или инфаркт миокарда;
- желудочно-кишечный тракт: диарея, рвота, боль в животе, водянка желчного пузыря, паралитический илеус, легкая желтушность кожи, небольшое кратковременное повышение сывороточных трансаминаз;
- кровь: лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз (до 1000–1200 тыс/мкл), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), гипохромия, повышение уровня α_2 -глобулина, небольшое повышение количества эритроцитов и уровня гемоглобина;
- моча: протеинурия, стерильная лейкоцитурия;
- кожа: гиперемия и появление корки на месте введения вакцины БЦЖ, мелкие пустулы, поперечные борозды на ногтях пальцев рук;
- органы дыхания: кашель, ринорея, затемнения легочных полей на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки;
- суставы: боль, отек;
- неврологические: плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (с преобладанием мононуклеаров с нормальным уровнем белка и углеводов), судороги, потеря сознания, паралич лицевого нерва, паралич конечностей.

Следует подчеркнуть важность выявления склерита для предположения СК при скудности или необычности другой симптоматики. Обнаружение при ультразвуковом исследовании расширения или хотя бы изменений стенок коронарных артерий позволяет подтвердить диагноз СК при наличии лишь 2 признаков из 6.

Жалобы и анамнез

Самый существенный признак СК — стойкая лихорадка, которая начинается, как правило, внезапно, достигая 40°C и выше, резистентная к жаропонижающим препаратам. Ее «диагностический минимум» — 5 дней, но обычно она держится намного дольше, иногда в течение месяца. На фоне лихорадки на протяжении первых 10 дней обычно появляются симптомы, относящиеся к основным критериям диагностики заболевания (типичные признаки СК): сыпь, сухие, в трещинах, гиперемизированные губы, гиперемия и инъектированность склер, плотный отек и покраснение ладоней и подошв.

Характерный клинический признак для детей раннего возраста — покраснение и уплотнение места инъекции БЦЖ (этот признак не был внесен в список обязательных, т. к. в США нет массовой вакцинации БЦЖ).

В подострой стадии — шелушение кожи на кончиках пальцев рук и ног.

Следует тщательно провести расспрос родителей (законных представителей) с целью выявления анамнестических данных о типичных и/или вероятных проявлениях СК.

Физикальное обследование

Необходимо проведение стандартного осмотра ребенка. Обязательно обратить внимание на типичные признаки СК.

Клинически могут выявляться тахикардия, аритмия (вследствие вовлечения в процесс проводящей системы сердца вплоть до развития угрожающих жизни аритмий), выслушиваться шумы в сердце вследствие поражения клапанного аппарата (митральная, аортальная, трикуспидальная недостаточность, как правило, обратимые без формирования клапанных пороков), возможно развитие сердечной недостаточности.

Лабораторная диагностика

Американской ассоциацией кардиологов (American Heart Association, AHA) и Американской академией педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) рекомендовано проведение следующих лабораторных тестов, в т. ч. у пациентов с вероятным неполным синдромом Кавасаки [23, 25]:

- СРБ;
- общий анализ крови с оценкой СОЭ и лейкоцитарной формулы;
- общий анализ мочи (средняя порция);
- уровень сывороточной аланинаминотрансферазы (> 50 ЕД/л);
- уровень сывороточного альбумина (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С; табл. 2).**

Комментарий. Лабораторные признаки, свидетельствующие в пользу СК:

- повышение СРБ > 3 мг/дл или СОЭ > 40 мм/ч;
- лейкоцитоз > 15 000/мкл;
- нормохромная нормоцитарная анемия;
- уровень тромбоцитов в общем анализе крови > 450 000/мкл после 7-го дня заболевания;
- стерильная лейкоцитурия (> 10 лейкоцитов в поле зрения);
- уровень сывороточного альбумина < 3 г/дл.

Для СК типичен лейкоцитоз (> 15–20×10⁹/л) с нейтрофилизом. На 2-й нед могут быть выявлены гипохромная анемия и нарастающий тромбоцитоз (> 1000×10⁹/л); СОЭ обычно повышена. Тромбоцитоз сопровождается гиперкоагуляцией, угрожающей тромбозом.

У некоторых детей повышается уровень СРБ, выявляются стерильная лейкоцитурия и протеинурия, но ни один из этих тестов не патогномоничен. Лабораторные параметры возвращаются к норме через 6–8 нед. Несколько отличаются данные о прокальцитонине: его уровень в первые дни болезни высокий (> 3 нг/мл), но быстро, уже ко 2-й нед болезни, нормализуется.

Рекомендуется также исследование коагулограммы [10, 23, 25] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С).**

При неясности диагноза рекомендовано:

- провести посевы крови, мочи, мазки из зева (и/или экспресс-тест) на β-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*);
- определить антистрептолизин О, прокальцитонин, аутоантитела к нейтрофилам [6] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С).**

Инструментальная диагностика

Пациентам с неясной фебрильной лихорадкой в течение 5 и более дней рекомендовано провести ЭхоКГ с оценкой состояния коронарных сосудов [10, 25] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С).**

Комментарий. При СК обычно визуализируются жидкость в полости перикарда, аневризмы и дилатация коронарных сосудов, утолщение стенок коронарных артерий, неровные контуры, тромбоз коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда в последующем. При тромбозе коронарных артерий отмечаются нарушение глобальной и локальной систолической функции желудочков сердца вследствие ишемии миокарда, снижение насосной функции сердца и других параметров гемодинамики, приводящих к развитию недостаточности кровообращения.

Пациентам с подозрением на СК рекомендовано проведение ЭКГ [10, 23, 25] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С).**

Комментарий. Изменения на ЭКГ в острой фазе сводятся к увеличению интервала PR, снижению вольтажа комплекса QRS, уплощению зубца T, изменениям сегмента ST. Ишемические изменения возникают позже, в подострой фазе, в результате тромбоза аневризм коронарных артерий.

По показаниям (подозрение на инфаркт миокарда или ишемию миокарда) рекомендовано проводить исследования уровней:

- креатинкиназы;
- миокардиальной фракции креатинкиназы;
- миокардиального тропонина Т и I [14, 15] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств В).**

Дифференциальная диагностика

Проявления, сходные с СК, имеет ряд заболеваний, сопровождаемых экзантемой и изменениями суставов: это синдромы токсического шока и «ошпаренной кожи», ювенильный ревматоидный артрит, синдром Стивенса–Джонсона, а также ряд экзантемных инфекций:

- при кори не наблюдается шелушения кожи на кистях и на стопах;
- инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр, в 10–15% случаев сопровождается

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Table 2. Rating diagram for assessing recommendation strength

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ, или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений
2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором
2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений. Польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация. Альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

Примечание. В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное обозначение — уровню доказательности. РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

- макулопапулезной сыпью, но лихорадка при нем держится обычно менее 1 нед, да и лабораторные данные помогают отличить это состояние от СК;
- аденовирусная инфекция отличается выраженными проявлениями назофарингита, лихорадкой длительностью около 5 дней, при этом такой симптом, как «малиновый язык», нехарактерен;

- при скарлатине не встречается инъекции конъюнктив;
- синдром Стивенса–Джонсона (возможный возбудитель — *Mycoplasma pneumoniae*) отличается от СК наличием последовательно трансформирующихся высыпаний: макулы–папулы–везикулы и буллы, уртикарные элементы или сливная эритема с изъязвлениями и некрозом;

- системный ювенильный идиопатический артрит может дебютировать длительной (2 нед и более) гектической лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией и пятнистой розовой летучей сыпью в отсутствии артрита. О нем, как и об узелковом полиартериите, следует думать у больных с подозрением на СК, которым проведено лечение адекватной дозой ВВИГ без эффекта.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Рекомендовано применение инфузии внутривенно-го иммуноглобулина человека нормального^{жк, вк} на фоне антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой^{жк, вк} как основного метода лечения СК. Лечению подлежат как манифестные, так и «неполные» случаи, поскольку последние, по ряду наблюдений, чаще приводят к изменениям коронарных артерий [25] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств А**).

Комментарий. Эффект ВВИГ проявляется снижением температуры в течение 48–72 ч и имеет профилактическое значение в развитии аномалий коронарных артерий. Если лихорадка купирована, больному оставляют поддерживающую дозу ацетилсалициловой кислоты и повторяют ЭхоКГ на 2-й и на 6-й нед болезни.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что развитие поражений коронарных артерий зависит от дозы ВВИГ и не зависит от дозы ацетилсалициловой кислоты [15].

Некоторые пациенты могут быть резистентны к терапии ВВИГ, что, как правило, обусловлено их генетическими особенностями [26].

Вероятность резистентности к ВВИГ (16,6% пациентов) [14] возможна у детей при наличии следующих факторов:

- возраст младше 1 года;
- ранняя диагностика с началом терапии с 4-го дня болезни или ранее;
- значительное повышение СРБ ($\geq 8-10$ мг/дл);
- повышенный уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы;
- уровень тромбоцитов в общем анализе крови $\leq 300\,000/\text{мм}^3$;
- палочкоядерный сдвиг;
- снижение уровня натрия в сыворотке крови ≤ 133 ммоль/л и низкий уровень сывороточного альбумина.

Внутривенный иммуноглобулин в дозе 2 г/кг массы тела рекомендовано вводить путем длительной (8–24 ч) инфузии сразу после установления диагноза, желательно в течение первых 7–10 дней заболевания (наиболее оптимальный период для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений) [10, 14, 15, 22, 25, 27, 28] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств А**).

Если пациент с СК в силу каких-либо причин не получил терапию ВВИГ в первые дни болезни, рекомендовано незамедлительно провести инфузию внутривенного иммуноглобулина в дозе 2 г/кг массы тела сразу после подтверждения диагноза [10, 14, 15, 22, 27, 28] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств В**).

В случае если пациент не отвечает на стартовую терапию ВВИГ падением температуры в течение 48 ч, или произошло обострение в течение 2 нед, то введение

ВВИГ рекомендуется повторить в той же дозе [27] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств В**).

Не рекомендовано проводить терапию антибактериальными препаратами, т.к. при лечении синдрома Кавасаки она неэффективна (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств В**).

Ацетилсалициловую кислоту (код АТХ: B01AC06) рекомендовано использовать при СК как противовоспалительное (в больших дозах), так и антиагрегантное (в малых дозах) средство [10, 14, 15, 22, 25, 27, 28] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**).

Комментарий. В острой стадии заболевания ацетилсалициловая кислота назначается в дозировке 30–100 мг/кг в сутки в 4 приема (в разных странах приняты разные дозировки: в Японии — 30–50 мг/кг в сутки, в США — более высокие дозы — 80–100 мг/кг в сутки). После прекращения лихорадки (в большинстве случаев после введения ВВИГ) через 48–72 ч дозу снижают до 3–5 мг/кг в сутки в 1 прием и продолжают до нормализации уровня маркеров острого воспаления и числа тромбоцитов, если в течение 6–8 нед от начала заболевания при ЭхоКГ не выявлено аневризм коронарных артерий. При выявлении аневризм < 8 мм без тромбоза прием препарата продолжают, пока изменения не купируются при повторных ЭхоКГ и ЭКГ (контроль каждые 6 мес). При аневризмах коронарных артерий ≥ 8 мм и/или наличии тромбоза прием препарата в дозе 2–5 мг/кг в день (в комбинации с варфарином, код АТХ: B01AA03) под контролем международного нормализованного отношения (МНО) продолжают пожизненно [14, 15].

Блокаторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α . Поскольку во время острой стадии СК происходит активация Т-клеток с продукцией TNF α , ответственного за появление классических симптомов системной воспалительной реакции, в стартовой терапии может быть рекомендовано рассмотреть назначение блокаторов TNF α , которые назначаются вместе или даже вместо ВВИГ как препараты первой линии [29, 30] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**).

Комментарий. Имеются публикации нескольких случаев эффективного применения инфликсимаба^{жк, вк} (применение препарата у детей *off label* — вне зарегистрированных в инструкции лекарственных средства показаний, с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законным представителем и/или ребенком в возрасте старше 14 лет) при резистентности к традиционной терапии ВВИГ [29, 30].

При рефрактерности к ВВИГ описан эффект циклоспорина (применение препарата у детей *off label* — вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законным представителем и/или ребенком в возрасте старше 14 лет), метотрексата, циклофосфамида, плазмафереза [28, 31–33].

Не рекомендовано широкое применение глюкокортикостероидов в дополнение к ВВИГ, хотя в отдельных работах указывается на некоторое снижение частоты развития аневризм при комбинированной терапии [10, 28, 33] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств В**).

ж Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2016 № 2885-р).

вк Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в т.ч. лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

Рекомендовано рассмотреть вопрос о возможном назначении глюкокортикостероидов у пациентов, не отвечающих на повторное введение ВВИГ [10, 28, 33] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**).

Комментарий. Наиболее часто вводят внутривенно метилпреднизолон^{жк, вк} в дозе 30 мг/кг в течение 40 мин 1 раз в день на протяжении 2–3 сут. Существует схема пульс-терапии метилпреднизолоном (код АТХ: Н02АВ04) по 600 мг/м² 2 раза в день в течение 3 дней или прием преднизолона^{жк, вк} (код АТХ: Н02АВ06) в течение 6 нед в дозе 2 мг/кг в сутки [10, 28, 33].

Препараты, рекомендованные к применению по показаниям с целью профилактики тромбозов, представлены в табл. 3.

Рекомендовано проведение тромболитической терапии при окклюзии аневризм коронарных артерий при СК:

- для лизиса тромбов в коронарных артериях у пациентов с инфарктом миокарда (в течение первых 12 ч);
- лизиса тромбов коронарных артерий, возникших вследствие СК (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств В**).

Рекомендовано использование таких препаратов, как урокиназа (применение препарата у детей *off label* — вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законным представителем или ребенком в возрасте старше 14 лет), алтеплаза^{жк, вк} внутривенно [14, 15] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

Хирургическое лечение

Рекомендовано рассмотреть возможность проведения аортокоронарного шунтирования у пациентов с тяжелой окклюзией основных ветвей коронарных артерий, особенно в центральной части, или при постепенно прогрессирующих нарушениях с доказанной ишемией миокарда и снижении жизнеспособности миокарда в пораженной области [14] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

Комментарий. Жизнеспособность миокарда следует оценить комплексно с учетом наличия/отсутствия симптомов стенокардии, данных ЭКГ с физической нагрузкой, скинтиграфии миокарда с таллием, двухмерной ЭхоКГ, вентрикулографии левого желудочка (локальная подвижность стенки миокарда) и др.

Рекомендована консультация кардиохирурга (на основании изменений, выявленных при коронарной ангиографии):

- при тяжелых окклюзиях в левой главной коронарной артерии;
- тяжелых окклюзиях в нескольких сосудах (2 или 3 сосуда);
- тяжелых окклюзиях в проксимальной части передней нисходящей ветви передней венечной артерии; утрате коллатералей [14] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

Комментарий. При выборе стратегии терапии следует также учесть следующие состояния:

- в ситуации если у пациента второй или третий инфаркт миокарда вследствие наличия хронически существующих инфарктных очагов, хирургическое вмешательство может быть показано, например, для лечения поражений, ограниченных правой коронарной артерией;
- поражения, ассоциированные с реканализацией окклюзированной коронарной артерии или формированием коллатеральных сосудов: в этих случаях подход к хирургическому вмешательству должен быть крайне осторожным; хирургическое вмешательство проводится только пациентам с тяжелой ишемией миокарда;
- необходимость аортокоронарного шунтирования должна быть особенно тщательно взвешена у маленьких детей в связи с долгосрочностью функционирования шунта. Маленьких детей, состояние которых удастся контролировать с помощью медикаментозной терапии, следует вести консервативно. При этом необходимо обеспечить им адекватное наблюдение с периодическим проведением коронароангиографии. Такая тактика предпринимается с целью максимального отсрочить аортокоронарное шунтирование, чтобы ребенок успел подрасти. Тем не менее пациентам с тяжелыми изменениями проводится хирургическое вмешательство даже в возрасте 1–2 лет;
- результаты тестирования функции левого желудочка: желательно, чтобы пациенты с сохранной функцией левого желудочка лечились хирургическим способом, хотя пациенты с локальной гипокинезией миокарда также могут подвергаться хирургическому лечению. У пациентов с выраженной диффузной гипокинезией обязательно определяется состояние коронарных артерий. В редких случаях может быть показана трансплантация сердца.

Таблица 3. Препараты для профилактики тромбоза (адаптировано из [15])

Table 3. Drugs for thrombosis prophylaxis (adapted from [15])

Ацетилсалициловая кислота ^{жк, вк}	В острой стадии — 30–100 мг/кг в 4 приема; через 48–72 ч После прекращения лихорадки — по 3–5 мг/кг в сутки
Варфарин ^{жк, вк}	По 0,05–0,12 мг/кг (в США — по 0,05–0,035 мг/кг) под контролем МНО (1,6–2,5)
Нефракционированный гепарин (гепарин натрия ^{жк, вк}) внутривенно	Доза насыщения — 50 ед/кг. Поддерживающая доза — 20 ед/кг (под контролем АЧТВ: 60–85 сек — в 1,5–2 раза выше первоначального уровня)
Низкомолекулярный гепарин подкожно (в острой ситуации с клиническими проявлениями ишемии миокарда возможно внутривенное введение)	Например, эноксапарин ^{жк, вк} Дети младше 1 года: лечение: по 3 мг/кг в сутки в 2 приема с интервалом 12 ч профилактика: по 1,5 мг/кг в сутки Дети старше 1 года и подростки: лечение: по 2 мг/кг в сутки в 2 приема с интервалом 12 ч профилактика: по 1 мг/кг в сутки
Клопидогрел ^{жк, вк}	По 1 мг/кг в сутки в 1 прием

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Пациентам с тяжелой митральной недостаточностью, резистентной к медикаментозной терапии, рекомендованы вальвулопластика и замена клапанов [14] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

В редких случаях СК может осложняться тампонадой сердца, аневризмой левого желудочка или окклюзионными нарушениями. В таких ситуациях рекомендовано применение соответствующих типов хирургических вмешательств [14] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Должна быть направлена на поддержание сердечной функции и улучшение качества жизни пациентов.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Специфической профилактики не существует.

Профилактикой сердечно-сосудистых нарушений у большинства пациентов является раннее установление диагноза и своевременное проведение терапии ВВИГ.

Ведение детей

Ребенок после перенесенного СК должен наблюдаться детским кардиологом. В настоящее время нет четкого консенсуса о длительности диспансерного наблюдения, однако большинство специалистов признают, что дети, перенесшие СК, имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. формирование стенозов и их прогрессирование в течение жизни, а также риск развития аутоиммунных болезней.

ЭхоКГ должна проводиться регулярно, каждые 6 мес, до стойкого исчезновения коронарных аневризм. Детям со сформированными стойкими аневризмами пожизненно каждые 6 мес проводят ЭхоКГ и ЭКГ. По показаниям проводят коронарографию и тест с физической нагрузкой.

В связи с тем, что СК может быть одним из факторов риска развития атеросклероза, пациентам следует разъяснить необходимость ведения соответствующего образа жизни (диета с ограничением тучных жиров и «быстрых» углеводов, контроль массы тела, отказ от курения и т.д.) [14].

Оценка рисков и рекомендации по длительному ведению детей с СК представлены в табл. 4.

Таблица 4. Оценка рисков и рекомендации по длительному ведению детей с синдромом Кавасаки (СК)

Table 4. Risk assessment and recommendations for the long-term management of children with Kawasaki syndrome (KS)

Тяжесть	Патофизиология	Диагностические мероприятия в зависимости от клинического течения болезни	Лечение	Физическая активность, образ жизни
I Нет изменений в коронарных артериях на любых этапах болезни	В настоящее время не доказано, является или нет СК без изменений со стороны коронарных артерий фактором риска развития атеросклероза	Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, консультация на протяжении 5 лет. Обследование на 30-й и 60-й день, на 6-м мес, через 1 год и через 5 лет после появления болезни (ЭКГ, ЭхоКГ, при необходимости — рентгенография органов грудной клетки. Рекомендуется проведение ЭКГ с физической нагрузкой при последнем обследовании)	Не назначается после разрешения острой фазы (через 6–8 нед)	Физическая активность — без ограничений. Возможность занятий в спортивных секциях рассматривается индивидуально. Рекомендации по ведению здорового образа жизни (см. раздел «Профилактика и диспансерное наблюдение»)
II Транзиторная эктазия коронарных артерий — до 6–8 нед от начала заболевания	В течение острой фазы развивается гистопатологический васкулит в наружном слое срединной оболочки и распространяется затем на интиму в коронарных артериях. ЭхоКГ выявляет диффузную дилатацию коронарных артерий, но эти изменения исчезают в течение 30 дней после их появления	Наблюдение и контроль каждые 3 мес до исчезновения аневризм, далее ежегодное наблюдение кардиологом с проведением ЭхоКГ и ЭКГ и при необходимости рентгенографии органов грудной клетки до 6 лет; далее — те же методы + ЭКГ с физической нагрузкой (как только позволяет возраст ребенка). Пациентам с аневризмами коронарных артерий с большим внутренним диаметром в острой фазе болезни следует проводить соответствующие визуализационные методы обследования (КТ- или МР-ангиография, при этом МРТ более предпочтительно в связи с отсутствием лучевой нагрузки)*. При выявлении ишемии при стресс-тесте показана коронароангиография	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (3–5 мг/кг в сутки) по мере необходимости (как минимум до документально подтвержденного исчезновения аневризм)	Нет ограничений через 8 нед. Не рекомендуются занятия травматичными видами спорта на фоне антиагрегантной терапии. Освобождение от участия в спортивных соревнованиях. Запрещаются занятия в спортивных секциях. Следует проводить ЭКГ с физической нагрузкой как только позволит возраст ребенка (старше 5 лет)
III Регрессия	Чаще всего регрессия может наступить в течение 1 года – 2 лет после появления, особенно при наличии аневризм малого и среднего диаметра. В сегментах с регрессией обнаруживаются снижение коронарной диастолической функции, аномальное функционирование сосудистого эндотелия и значительная гиперплазия интимы. Имеются сообщения о возможности развития острого коронарного синдрома у взрослых с СК в анамнезе с регрессировавшими после острой фазы болезни поражениями артерий			

Таблица 4. Продолжение

Тяжесть	Патофизиология	Диагностические мероприятия в зависимости от клинического течения болезни	Лечение	Физическая активность, образ жизни
IV Сохраняющиеся аневризмы коронарных артерий	Аневризмы, сохраняющиеся в период реконвалесценции или позднее, рассматриваемые как осложнения СК. Гистопатологически прогрессирование воспаления ведет к повреждению внутренней эластической мембраны, вызывая панангиит. Наружная и внутренняя мембраны фрагментированы и разрушены артериальным давлением с формированием аневризм. Пациент с гигантскими аневризмами должен быть тщательно обследован на предмет ишемии миокарда, т.к. у таких больных ишемия миокарда может развиваться даже в отсутствии значимых стенотических изменений в артериях	Осмотр кардиологом 2 раза в год с проведением ЭхоКГ и ЭКГ; ежегодно — стресс-тест; для визуализации аневризм коронарных артерий — КТ- или МР-ангиография. Оценка перфузии миокарда. Пациентам, имевшим в острой фазе аневризмы коронарных артерий с большим внутренним диаметром, — скintiграфия миокарда с нагрузкой каждые 2–5 лет с момента появления ишемии миокарда. Первая ангиография — на 6–12-м мес от начала заболевания или позднее по показаниям; повторная — если неинвазивные тесты, клинические или лабораторные данные предполагают ишемию; дополнительно повторить ангиографию, если имеются показания	Длительная терапия ацетилсалициловой кислотой, у пациентов с гигантскими аневризмами или при наличии тромба в коронарной артерии — в комбинации с антикоагулянтами: варфарин (целевое значение МНО 2,0–2,5) или низкомолекулярный гепарин (целевое значение уровня анти-Ха фактора 0,5–1,0 Ед/мл). Аортокоронарное шунтирование может быть показано пациентам с гигантскими аневризмами, не сопровождающимися значимыми стенозами при наличии ишемии миокарда	Исключить контактные и травматичные активные игры. Освобождение от участия в спортивных соревнованиях. Занятия в спортивных секциях запрещены. Пациентам с гигантскими аневризмами повседневная физическая нагрузка должна быть лимитирована
Va Стеноз коронарной артерии без признаков ишемии миокарда	Окклюзия тромбом аневризм коронарных артерий среднего или гигантского размера может развиваться на относительно ранних стадиях болезни. Может проявиться внезапной смертью пациента, однако у 2/3 пациентов окклюзии асимптоматичны. У пациентов уменьшается ишемия миокарда вследствие реканализации сосуда или коллатерального кровотока после окклюзии. Развитие/прогрессирование регионального стеноза в отдаленном периоде чаще происходит в левой коронарной артерии, чем в правой.	Пожизненное наблюдение кардиологом по индивидуальной схеме (1 раз в 3–6 мес). Проводятся ЭхоКГ и ЭКГ, в т.ч. ЭКГ с физической нагрузкой. Соответствующие методы визуализации (коронароангиография рекомендуется для выработки тактики терапии; рассмотреть возможность периодической визуализации аневризм коронарных артерий с помощью КТ- или МР-ангиографии с целью мониторинга)	Продолжительная терапия ацетилсалициловой кислотой в низких дозах. Применение нитратов** для предотвращения приступов ишемии. Лечение сердечной недостаточности: блокаторы кальциевых каналов**, β-блокаторы**, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента**, блокаторы рецептора ангиотензина II** (см. клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с хронической сердечной недостаточностью)	Исключить контактные и травматичные виды спорта. Освобождение от участия в спортивных соревнованиях. Занятия в спортивных секциях запрещены. Объяснить пациенту важность и необходимость соблюдения режима назначенной терапии, оценить приверженность лечению, рассказать о симптомах, которые могут у него возникнуть, а также о действиях, которые он должен предпринять в случае развития ишемии
V Обструкция коронарной артерии	Наиболее часто — в проксимальных сегментах в главном стволе левой передней нисходящей артерии. Чем больше аневризма, тем выше риск прогрессирования до стеноза/окклюзии. Стенозы могут развиваться в отдаленном периоде		См. рекомендации для уровня Va. Рассмотреть возможность проведения аортокоронарного шунтирования или баллонной ангиопластики коронарной артерии (перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика), если по данным ЭКГ с физической нагрузкой или стресс-миокардиосцинтиграфии выявляется ишемия миокарда	Повседневная физическая нагрузка должна быть лимитирована. Запрещаются занятия в спортивных секциях. Уровень физической нагрузки выбирается на основании данных тестов с физической нагрузкой и оценки тяжести ишемии миокарда. Разъяснить пациенту важность лекарственной терапии

Примечание. * — ЭхоКГ, в т.ч. стресс-ЭхоКГ, стресс-миокардиосцинтиграфия, селективная коронароангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ), МР-ангиография, мультиспиральная компьютерная томография; ** — применение препарата у детей *off label* — вне зарегистрированных в инструкции лекарственных средства показаний, с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законным представителем или ребенком в возрасте старше 14 лет.

Особенности вакцинации

Вакцинацию убитыми вакцинами рекомендовано проводить всем пациентам только после купирования острых проявлений СК; живые вирусные вакцины (против кори, эпидемического паротита, краснухи, полиомиелита и ветряной оспы) можно вводить не ранее чем через 3–6 мес после введения иммуноглобулина [28, 33] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**).

Пациентов в возрасте старше 6 мес, длительно получающих ацетилсалициловую кислоту, рекомендовано прививать только инактивированной вакциной против гриппа в связи с опасностью развития синдрома Рея на фоне заболевания гриппом; кроме того, рекомендована вакцинация против ветряной оспы в связи с тем, что «дикие» типы *Varicella zoster* также часто могут служить причиной развития синдрома Рея у этих пациентов. Вакцинацию против гриппа и ветряной оспы следует проводить спустя 3–6 мес после завершения курса ВВИГ [14, 34, 35] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**).

Мониторинг пациентов с СК

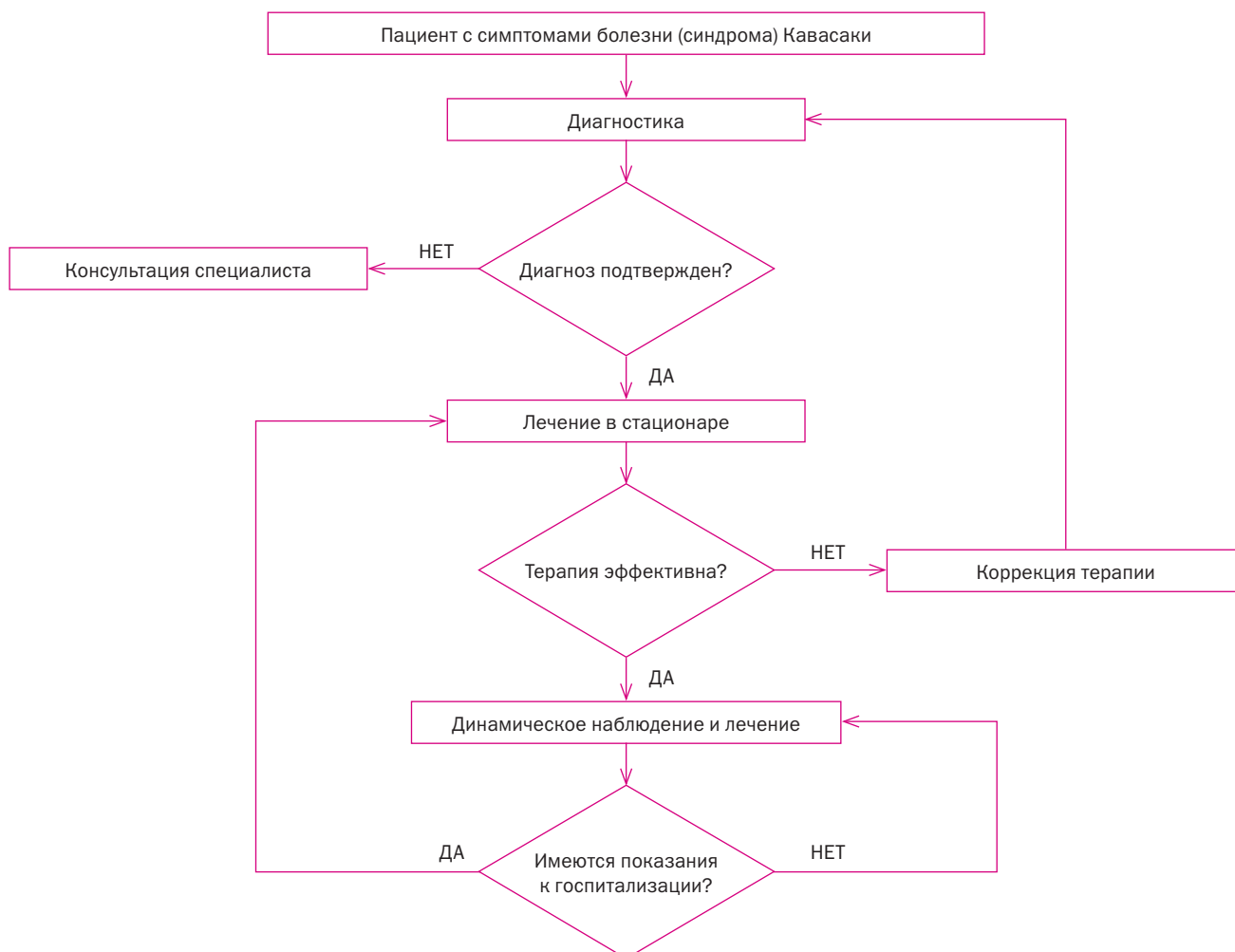
Рекомендовано придерживаться общих принципов наблюдения пациентов с СК [10, 14, 15, 25, 28]:

- всем пациентам с СК рекомендуется проводить ЭхоКГ при диагностике и спустя 6–8 нед после первых проявлений заболевания;

- при отсутствии изменений на диагностическом (первичном) ЭхоКГ рекомендовано дополнительное повторное исследование на 10–14-й день;
- у пациентов с выявленными по ЭхоКГ аневризмами и у детей с сохраняющимися лабораторными признаками активности заболевания рекомендуется проводить контрольные исследования ЭхоКГ еженедельно;
- пациентам с сохраняющимися аневризмами по данным ЭхоКГ рекомендуется длительный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 3–5 мг/кг в сутки; ацетилсалициловая кислота может быть отменена при исчезновении аневризмы;
- пациентам с жалобами на боль или дискомфорт в загрудинной области и/или сердцебиения, а также всем пациентам со стенозами и гигантскими аневризмами артерий рекомендуется проводить суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ для исключения аритмий и ишемических нарушений;
- в зависимости от размера аневризмы по данным ЭхоКГ в дальнейшем контрольные исследования сердца и коронарных сосудов рекомендуется проводить каждые 6–12 мес;
- принципы ведения пациентов с СК в зависимости от фазы и тяжести заболевания представлены на рис. (**Сила рекомендаций 1; уровень доказательств С**).

Рис. Алгоритм ведения пациента

Fig. Patient management algorithm



ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ/СИНДРОМА

Осложнения

Помимо поражений коронарных артерий и их тромбоза с инфарктом миокарда и нарушений ритма сердца, при СК с разной частотой наблюдаются водянка желчного пузыря, гепатит, панкреатит, миозит, перикардит и миокардит, нейросенсорная глухота. Образование аневризм может вести к периферической гангрене.

Исходы и прогноз

Прогностически неблагоприятными являются сохранение лихорадки более 16 сут, рецидив после 2 сут нормальной температуры, кардиомегалия, нарушения сердечного ритма (кроме атриовентрикулярной блокады

1-й степени). Хуже прогноз у мальчиков и детей обоих полов в возрасте младше 1 года. Тромбоцитопения, низкие гематокрит и уровень альбумина в дебюте заболевания — также неблагоприятные признаки [10].

Прогноз СК при лечении благоприятный, летальность — менее 1%, рецидивы наблюдаются редко (1–3%), чаще в течение 1 года после первого эпизода и у детей с сердечной патологией. Основная опасность связана с коронарными аневризмами: тромбоз аневризм, особенно гигантских, чреват инфарктом миокарда; также инфаркт может развиваться вследствие прогрессирования стеноза коронарных артерий.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (табл. 5, 6)

Таблица 5. Организационно-технические условия оказания медицинской помощи

Table 5. Organizational and technical conditions for healthcare delivery

Вид медицинской помощи	Специализированная, в т.ч. высокотехнологичная, медицинская помощь
Возрастная группа	Дети
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Неотложная, плановая

Таблица 6. Критерии качества оценки медицинской помощи

Table 6. Criteria for assessing medical care quality

№	Критерии качества	Сила рекомендаций	Уровень убедительности рекомендаций
1	Проведена терапия внутривенным иммуноглобулином человека нормальным	1	A
2	Выполнена эхокардиография	1	C
3	Выполнена электрокардиография	1	C

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени этиология развития синдрома Кавасаки точно не установлена: возможными причинами могут выступить инфекционные агенты на фоне имеющейся генетической предрасположенности у конкретного пациента. Деструктивно-пролиферативный васкулит, составляющий патогенетическую основу патологического процесса при данной патологии, чаще поражает детей грудного и раннего возраста и должен обязательно рассматриваться в качестве причины фебрильной лихорадки. Данное остро протекающее системное заболевание, являясь относительно редкой патологией, может вызывать развитие приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний — аневризм и стенозов коронарных артерий, особенно при поздней диагностике и несвоевременном и/или неадекватном лечении. Характерные диагностические признаки позволяют своевременно установить диагноз и начать специфическую терапию. Крайне важно назначить оптимальный

курс терапии, который в дальнейшем определит прогноз для конкретного пациента.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А.А. Баранов <http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.Н. Басаргина <http://orcid.org/0000-0002-0144-2885>

Е.А. Вишнёва <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Л.Р. Селимзянова <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

Т.В. Куличенко <http://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

Г.В. Ревуненков <http://orcid.org/0000-0001-7834-213X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a «new» virus associated with Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2011;203(7):1021–1030. doi: 10.1093/infdis/jiq136.
- Burgner D, Davila S, Breunis WB, et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility loci for Kawasaki disease. *PLoS Genet*. 2009;5(1):e1000319. doi: 10.1371/journal.pgen.1000319.
- Khor CC, Davila S, Shimizu C, et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet*. 2011;48(7):467–472. doi: 10.1136/jmg.2010.086611.
- Mamtani M, Matsubara T, Shimizu C, et al. Association of CCR2-CCR5 haplotypes and CCL3L1 copy number with Kawasaki Disease, coronary artery lesions, and IVIG responses in Japanese children. *PLoS ONE*. 2010;7(5):e11458. doi: 10.1371/journal.pone.0011458.
- Onouchi Y. [Susceptibility genes for Kawasaki disease. (In Japanese).] *Nihon Rinsho*. 2014;72(9):1554–1560.
- Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007–2008 nationwide survey. *J Epidemiol*. 2010;20(4):302–307. doi: 10.2188/jea.je20090180.
- cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Kawasaki Disease [cited 2017 Mar 17]. Available from: <http://www.cdc.gov/kawasaki/>.
- Huang WC, Huang LM, Chang IS, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003–2006. *Pediatrics*. 2009;123(3):e401–405. doi: 10.1542/peds.2008-2187.
- Harnden A, Mayon-White R, Perera R, et al. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(1):21–24. doi: 10.1097/inf.0b013e3181812ca4.
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению. — М.: Союз педиатров России; 2011. — 208 с. [Baranov AA, Tatochenko VK, Bakradze MD. *Likhoradochnye sindromy u detei. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 208 p. (In Russ).]
- Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизиисто-кожный лимфоподулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. — М.: ВИДАР; 2008. — 140 с. [Lyskina GA, Shirinskaya OG. *Slizisto-kozhnyi limfonodulyarnyi sindrom (sindrom Kawasaki)*. Diagnostika i lechenie. Moscow: VIDAR; 2008. 140 p. (In Russ).]
- Брегель Л.В., Субботин В.М., Солдатова Т.А., и др. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области: результаты многолетних наблюдений // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 5. — С. 49–53. [Bregel' LV, Subbotin VM, Soldatova TA, et al. Epidemiologicheskie osobennosti bolezni Kawasaki v Irkutskoi oblasti: rezul'taty mnogoletnikh nablyudenii. *Pediatriia*. 2011;90(5):49–53. (In Russ).]
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):936–941. doi: 10.1136/ard.2005.046300.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. *Circ J*. 2014;78(10):2521–2562. doi: 10.1253/circj.CJ-66-0096.
- Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г., и др. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. Клинические рекомендации. — М.: Всероссийская общественная организация Ассоциация детских кардиологов России; 2011. — 57 с. [Lyskina GA, Vinogradova OI, Shirinskaya OG, et al. *Klinika, diagnostika i lechenie sindroma Kawasaki. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Vserossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya Assotsiatsiya detskikh kardiologov Rossii; 2011. 57 p. (In Russ).]
- Baker AL, Lu M, Minich LL, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2009;154(4):592–595. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.006.
- Valentini P, Ausili E, Schiavino A, et al. Acute cholestasis: atypical onset of Kawasaki disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40(7):582–584. doi: 10.1016/j.dld.2007.10.010.
- Zulian F, Falcini F, Zancan L, et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2003;142(6):731–735. doi: 10.1067/mpd.2003.232.
- Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996;94(6):1379–1385. doi: 10.1161/01.cir.94.6.1379.
- Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Gidding SS, et al. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J Pediatr*. 1987;110(3):409–413. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80503-6.
- Papadodima SA, Sakelliadis EI, Goutas ND, et al. Atypical kawasaki disease presenting with symptoms from the genitourinary system: an autopsy report. *J Trop Pediatr*. 2009;55(1):55–57. doi: 10.1093/tropej/fmn065.
- Sasaki T, Miyata R, Hatai Y, et al. Hounsfield unit values of retropharyngeal abscess-like lesions seen in Kawasaki disease. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(4):437–440. doi: 10.3109/00016489.2013.878475.
- Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease. *Am J Dis Child*. 1990;144(11):1218–1219.
- Uehara R, Nakamura Y, Yanagawa H. Epidemiology of Kawasaki disease in Japan. *JMAJ*. 2005;48(4):183–193.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114(6):1708–1733. doi: 10.1542/peds.2004-2182.
- Taniuchi S, Masuda M, Teraguchi M, et al. Polymorphism of Fc gamma RIla may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease. *J Clin Immunol*. 2005;25(4):309–313. doi: 10.1007/s10875-005-4697-7.
- Ogata S, Bando Y, Kimura S, et al. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol*. 2009;53(1):15–19. doi: 10.1016/j.jjcc.2008.08.002.
- uptodate.com [Internet]. Wolters Kluwer. Evidence-based clinical decision support at the point of care [cited 2017 Mar 17]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
- Burns JC, Best BM, Mejias A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008;153(6):833–838. doi: 10.1016/j.jpeds.
- Accomando S, Liotta A, Maggio MC, et al. Infliximab administration effective in the treatment of refractory Kawasaki disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(7):1091–1092. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01029.x.
- Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):871–876. doi: 10.1097/INF.0b013e318220c3cf.
- Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, et al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2012;161(3):506–512. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.048.
- Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014;99(1):74–83. doi: 10.1136/archdischild-2012-302841.
- Kawasaki Disease. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 413–418.
- Linnemann CC Jr, Shea L, Partin JC, et al. Reye's syndrome: epidemiologic and viral studies, 1963–1974. *Am J Epidemiol*. 1975;101:517–526. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112123.

А.А. Баранов¹, Ю.В. Лобзин², Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3}, В.К. Таточенко¹, А.Н. Усков², Т.В. Куличенко¹, М.Д. Бакрадзе¹, Е.А. Вишнёва¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 4}, А.С. Полякова¹, И.В. Артёмова¹, Е.А. Промыслова¹

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 10.03.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Статья посвящена острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ) у детей. ОРВИ занимают одно из лидирующих мест в структуре детской заболеваемости. В публикации представлен обзор разработанных и утвержденных профессиональной ассоциацией «Союз педиатров России» клинических рекомендаций по острым респираторным инфекциям у детей. Настоящие рекомендации обобщают опыт ведущих мировых и отечественных специалистов, содержат научно-практические данные, соответствующие самым актуальным тенденциям ведения пациентов детского возраста с данной патологией. Авторами представлены современные сведения об этиологии, патогенезе, классификации, клинике и дифференциальной диагностике различных нозологических форм острых инфекций дыхательных путей в детской популяции, подробно рассмотрены общие (стратегические) принципы немедикаментозного и медикаментозного лечения.

Ключевые слова: острая инфекция верхних дыхательных путей, острая респираторная инфекция, острый ларингит, острый ларинготрахеит, острый трахеит, острый ларингофарингит, острый назофарингит, острый фарингит.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В., Бакрадзе М.Д., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Полякова А.С., Артёмова И.В., Промыслова Е.А. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. Вопросы современной педиатрии. 2017; 14 (2): 100–108. doi: 10.15690/pf.v14i2.1724)

Alexander A. Baranov¹, Yuriy V. Lobzin², Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3}, Vladimir K. Tatochenko¹, Alexander N. Uskov², Tatiana V. Kulichenko¹, Maya D. Bakradze¹, Elena A. Vishneva¹, Liliia R. Selimzianova^{1, 3}, Anastasia S. Polyakova¹, Inga V. Artemova¹, Elena A. Promyslova¹

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

² Research Institute of Pediatric Infections of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

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

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Acute Respiratory Viral Infection in Children: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment

The article is devoted to acute respiratory viral infections (ARVI) in children. ARVI take one of the leading places in a childhood morbidity structure. The article provides an overview of the clinical guidelines developed and approved by the professional association «Union of Pediatricians of Russia» for acute respiratory infections in children. These guidelines summarize the experience of the leading world and domestic specialists, contain scientific and practical data that correspond to the most relevant trends in the management of children with this pathology. The authors present modern information on the etiology, pathogenesis, classification, clinical findings and differential diagnosis of various nosological forms of acute respiratory tract infections in the pediatric population. The general (strategic) principles of drug-free and drug treatment are discussed in detail.

Key words: acute infection of the upper respiratory tract, acute respiratory infection, acute laryngitis, acute laryngotracheitis, acute tracheitis, acute laryngopharyngitis, acute nasopharyngitis, acute pharyngitis.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Lobzin Yuriy V., Tatochenko Vladimir K., Uskov Alexander N., Kulichenko Tatiana V., Bakradze Maya D., Vishneva Elena A., Selimzianova Liliia R., Polyakova Anastasia S., Artemova Inga V., Promyslova Elena A. Acute Respiratory Viral Infection in Children: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (2): 100–108. doi: 10.15690/pf.v14i2.1724)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), несомненно, — одна из самых актуальных проблем медицины, особенно в педиатрии. На фармацевтическом рынке представлено широкое разнообразие лекарственных средств, предназначенных для терапии этой патологии. Для грамотного эффективного и безопасного лечения ОРВИ врач должен знать алгоритмы диагностики и современные подходы к терапии, основанные на принципах доказательной медицины.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Определение

Острая респираторная вирусная инфекция — острая, в большинстве случаев, самоограничивающаяся инфекция респираторного тракта, проявляющаяся катаральным воспалением верхних дыхательных путей и протекающая с лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной выраженности.

Этиология и патогенез

Возбудителями заболеваний респираторного тракта являются вирусы.

Распространение вирусов происходит чаще всего путем самоинкуляции на слизистую оболочку носа или конъюнктиву с рук, загрязненных при контакте с больным (например, через рукопожатие) или с зараженными вирусом поверхностями (риновирус сохраняется на них до 1 сут). Другой путь — воздушно-капельный: вдыхание частичек аэрозоля, содержащего вирус, или попадание более крупных капель на слизистые оболочки при тесном контакте с больным.

Инкубационный период большинства вирусных болезней — от 2 до 7 дней. Выделение вирусов больным максимально на 3-и сут после заражения, резко снижается к 5-му дню; неинтенсивное выделение вируса может сохраняться до 2 нед.

Вирусные инфекции характеризуются развитием катарального воспаления.

Симптомы ОРВИ являются результатом не столько повреждающего влияния вируса, сколько реакции системы врожденного иммунитета. Пораженные клетки эпителия выделяют цитокины, в т.ч. интерлейкин (Interleukin, IL) 8, количество которого коррелирует как со степенью привлечения фагоцитов в подслизистый слой и эпителий, так и с выраженностью симптомов. Увеличение назальной секреции связано с повышением проницаемости сосудов, количество лейкоцитов в ней может повышаться многократно, меняя ее цвет с прозрачного на беложелтый или зеленоватый, т.е. считать изменение цвета назальной слизи признаком бактериальной инфекции бесосновательно [1].

Установка на то, что при всякой вирусной инфекции активируется бактериальная флора (так называемая вирусно-бактериальная этиология ОРИ) на основании, например, наличия у больного лейкоцитоза, не подтверждается практикой. Бактериальные осложнения ОРВИ возникают относительно редко.

Эпидемиология

ОРВИ — самая частая инфекция человека: дети в возрасте до 5 лет переносят в среднем до 6–8 эпизодов ОРВИ в год [2, 3], в детских дошкольных учреждениях особенно высока заболеваемость на 1–2-м году посещения — на 10–15% выше, чем у неорганизованных детей, однако в школе последние болеют чаще [4]. Заболеваемость

острыми инфекциями верхних дыхательных путей может значительно различаться в разные годы. Заболеваемость наиболее высока в период с сентября по апрель, пик заболеваемости приходится на февраль–март. Спад заболеваемости острыми инфекциями верхних дыхательных путей неизменно регистрируется в летние месяцы, когда она снижается в 3–5 раз [5, 6]. Согласно данным Минздрава России и Роспотребнадзора, в 2015 г. заболеваемость составила 20,6 тыс. случаев на 100 000 человек против 19,5 тыс. в 2014 г. Абсолютное число заболеваний острыми инфекциями верхних дыхательных путей в РФ составило в 2015 г. — 30,1 млн случаев [5, 6]. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей в 2014 г. составила 81,3 тыс. на 100 000, или 19 559,8 тыс. зарегистрированных случаев [5].

Кодирование по МКБ-10

J00 Острый назофарингит (насморк)

J02 Острый фарингит

J02.9 Острый фарингит неуточненный

J04 Острый ларингит и трахеит

J04.0 Острый ларингит

J04.1 Острый трахеит

J04.2 Острый ларинготрахеит

J06 Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации

J06.0 Острый ларингофарингит

J06.9 Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная

Классификация

Деление ОРВИ (назофарингита, фарингита, ларинготрахеита без стеноза гортани) по степени тяжести нецелесообразно.

Примеры диагнозов

1. Острый назофарингит, острый конъюнктивит.
2. Острый ларингит.

При подтверждении этиологической роли вирусного агента уточнение выносится в диагноз.

В качестве диагноза следует избегать термина «ОРВИ», используя термины «острый назофарингит», или «острый ларингит», или «острый фарингит», поскольку возбудители ОРВИ вызывают также ларингит (круп), тонзиллит, бронхит, бронхолит, что следует указывать в диагнозе. Подробно данные синдромы рассматриваются отдельно — см. *Клинические рекомендации по ведению детей с острым тонзиллитом, острым бронхитом, острым обструктивным ларингитом [крупом] и эпиглоттитом.*

ДИАГНОСТИКА

Жалобы, анамнез

Пациент или родители (законные представители) могут пожаловаться на остро возникший ринит и/или кашель и/или гиперемию конъюнктивы (катаральный конъюнктивит) в сочетании с явлениями ринита, фарингита.

Заболевание обычно начинается остро, часто сопровождается повышением температуры тела до субфебрильных цифр (37,5–38,0°C). Фебрильная лихорадка более свойственна гриппу, аденовирусной инфекции, энтеровирусным инфекциям. Повышенная температура у 82% больных снижается на 2–3-й день болезни; более длительно (до 5–7 дней) фебрилитет держится при гриппе и аденовирусной инфекции [7]. Нарастание уровня

лихорадки в течение болезни, симптомы бактериальной интоксикации у ребенка должны настораживать в отношении присоединения бактериальной инфекции. Повторный подъем температуры после кратковременного улучшения нередко бывает при развитии острого среднего отита на фоне продолжительного насморка.

Для назофарингита характерны жалобы на заложенность носа, выделения из носовых ходов, неприятные ощущения в носоглотке: жжение, покалывание, сухость, нередко скопление слизистого отделяемого, которое у детей, стекая по задней стенке глотки, может вызывать продуктивный кашель.

При распространении воспаления на слизистую оболочку слуховых труб (евстахиит) появляются пощелкивание, шум и боль в ушах, может снизиться слух.

Возрастные особенности течения назофарингита:

- у грудных детей — лихорадка, отделяемое из носовых ходов, иногда — беспокойство, трудности при кормлении и засыпании;
- для старших детей типичны симптомы ринита (пик на 3-й день, длительность до 6–7 дней), у 1/3–1/2 больных — чихание и/или кашель (пик в 1-й день, средняя длительность — 6–8 дней), реже — головная боль (у 20% — в 1-й день, у 15% — до 4 дней) [8].

Симптомом, позволяющим диагностировать ларингит, является осиплость голоса. При этом нет затруднения дыхания, других признаков стеноза гортани.

При фарингите отмечаются гиперемия и отечность задней стенки глотки, ее зернистость, вызванная гиперплазией лимфоидных фолликулов. На задней стенке глотки может быть заметно небольшое количество слизи (катаральный фарингит) [8]; фарингит также характеризуется непродуктивным, часто навязчивым кашлем. Этот симптом вызывает крайнее беспокойство

родителей, доставляет неприятные ощущения ребенку, поскольку кашель может быть очень частым. Такой кашель не поддается лечению бронходилататорами, муколитиками, ингаляционными глюкокортикостероидами.

Ларингиту, ларинготрахеиту свойственны грубый кашель, осиплость голоса. При трахеите кашель может быть навязчивым, частым, изнуряющим больного. В отличие от синдрома крупа (обструктивного ларинготрахеита), явлений стеноза гортани не отмечается, дыхательной недостаточности нет.

В среднем симптомы ОРВИ могут продолжаться до 10–14 дней [9].

Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку общего состояния, физического развития ребенка; подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений; осмотр верхних дыхательных путей и зева; осмотр, пальпацию и перкуссию грудной клетки; аускультацию легких, пальпацию живота.

Лабораторная диагностика

Обследование больного ОРВИ имеет целью выявление бактериальных очагов, не определяемых клиническими методами.

Не рекомендуется рутинное вирусологическое и/или бактериологическое обследование всех пациентов, т.к. это не влияет на выбор лечения, исключение составляют экспресс-тест на грипп у высоколихорадящих детей и экспресс-тест на стрептококк при подозрении на острый стрептококковый тонзиллит (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**; здесь и далее все указания на силу и уровень достоверности рекомендаций см. в табл. 1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки уровня рекомендаций

Table 1. Rating diagram for assessing the level of guidelines

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ, или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки уровня рекомендаций (Окончание)

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
2B Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором
2C Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

Примечание. В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное — уровню доказательности. РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

Клинический анализ мочи (в т.ч. с использованием тест-полосок в амбулаторных условиях) рекомендуется проводить у всех лихорадящих детей без катаральных явлений (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств C**).

Комментарий. До 5–10% детей грудного и раннего возраста с инфекцией мочевых путей также имеют вирусную коинфекцию с клиническими признаками ОРВИ. Вместе с тем исследование мочи у детей с назофарингитом или ларингитом без лихорадки проводится только при наличии жалоб или особых рекомендаций в связи с сопутствующей патологией мочевыделительной системы.

Клинический анализ крови рекомендован к проведению при выраженных общих симптомах у детей с лихорадкой (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств C**).

Комментарий. Повышение уровня маркеров бактериального воспаления является поводом для поиска бактериального очага, в первую очередь «немой» пневмонии, острого среднего отита, инфекции мочевыводящих путей. Повторные клинические анализы крови и мочи необходимы только в случае выявления отклонений от нормы при первичном обследовании или появления новых симптомов, требующих диагностического поиска. Если симптомы вирусной инфекции купировались, ребенок перестал лихорадить и имеет хорошее самочувствие, повторное исследование клинического анализа крови **нецелесообразно**.

Особенности лабораторных показателей при некоторых вирусных инфекциях

Лейкопения, характерная для гриппа и энтеровирусных инфекций, обычно отсутствует при других ОРВИ.

Для респираторно-синцитиальной вирусной инфекции характерен лимфоцитарный лейкоцитоз, который может превышать $15 \times 10^9/\text{л}$.

При аденовирусной инфекции лейкоцитоз может достигать уровня $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ и даже выше, при этом возможны нейтрофилез более $10 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня С-реактивного белка выше 30 мг/л.

Определение уровня С-реактивного белка рекомендовано проводить для исключения тяжелой бактериальной инфекции у детей с фебрильной лихорадкой (повышение температуры выше 38°C), особенно в отсутствии видимого очага инфекции (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств C**).

Комментарий. Повышение уровня С-реактивного белка выше 30–40 мг/л более характерно для бактериальных инфекций (вероятность выше 85%).

Инструментальная диагностика

Рекомендовано всем пациентам с симптомами ОРВИ проводить отоскопию (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств C**).

Комментарий. Отоскопия должна являться частью рутинного педиатрического осмотра каждого пациента наряду с аускультацией, перкуссией и т.д.

Рентгенография органов грудной клетки не рекомендована для проведения каждому ребенку с симптомами ОРВИ (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств C**).

Комментарий. Показаниями для рентгенографии органов грудной клетки являются:

- появление физикальных симптомов пневмонии (см. *Федеральные клинические рекомендации по ведению пневмонии у детей*);
 - снижение SpO_2 менее 95% при дыхании комнатным воздухом;
 - наличие выраженных симптомов бактериальной интоксикации: ребенок вялый и сонливый, недоступен главному контакту, резко выраженное беспокойство, отказ от питья, гиперестезия;
 - высокий уровень маркеров бактериального воспаления: повышение в общем анализе крови лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с нейтрофилезом более $10 \times 10^9/\text{л}$, уровень С-реактивного белка выше 30 мг/л в отсутствии очага бактериальной инфекции.
- Следует помнить, что усиление бронхосудистого рисунка, расширение тени корней легких, повышение воздушности легких на рентгенограмме недостаточно для установления диагноза пневмонии, и эти находки также не являются показанием к антибактериальной терапии.

Рентгенография околоносовых пазух не рекомендована пациентам с острым назофарингитом в первые 10–12 дней болезни (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств C**).

Комментарий. Проведение рентгенографии околоносовых пазух на ранних сроках заболевания часто выявляет обусловленное вирусом воспаление придаточных пазух носа, которое самопроизвольно разрешается в течение 2 нед [10, 11].

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

ОРВИ — наиболее частая причина применения различных лекарственных средств и процедур, чаще всего ненужных, с недоказанным действием, нередко вызывающих побочные эффекты. Поэтому очень важно разъяснить родителям доброкачественный характер болезни и сообщить, какова предполагаемая длительность имеющихся симптомов, а также убедить их в достаточности минимальных вмешательств.

Этиотропная терапия рекомендована при гриппе А (в т.ч. H1N1) и В в первые 24–48 ч болезни [12]. Эффективны ингибиторы нейраминидазы:

- осельтамивир (код АТХ: J05AH02) с возраста 1 года по 4 мг/кг в сутки, 5 дней;
- или занамибир (код АТХ: J05AH01) детям с 5 лет по 2 ингаляции (всего 10 мг) 2 раза в день, 5 дней [12] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А**).

Комментарий. Для достижения оптимального эффекта лечение должно быть начато при появлении первых симптомов заболевания. Пациенты с бронхиальной астмой при лечении занамибиром должны иметь в качестве средства скорой помощи короткодействующие бронхолитаторы. На другие вирусы, не содержащие нейраминидазы, данные препараты не действуют. Доказательная база противовирусной эффективности других лекарственных препаратов у детей остается крайне ограниченной [13].

Противовирусные препараты с иммуномодулирующим действием не оказывают значимого клинического эффекта, их назначение нецелесообразно [14, 15] (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств А**).

Комментарий. Данные препараты развивают мало-доверный эффект. Возможно назначение не позднее 1–2-го дня болезни интерферона альфа^{жк}, ^{вк} (код АТХ: L03AB05), **однако надежных доказательств его эффективности нет**. При ОРВИ иногда рекомендуются интерферонотерапии, но следует помнить, что у детей старше 7 лет при их применении лихорадочный период сокращается менее чем на одни сутки, т.е. их применение при большинстве ОРВИ с коротким фебрильным периодом не оправдано [14]. Результаты исследований эффективности использования иммуномодуляторов при респираторных инфекциях, как правило, показывают мало-доверный эффект. Препараты, рекомендованные для лечения более тяжелых инфекций, например вирусных гепатитов, при ОРВИ не используются. Для лечения ОРВИ у детей не рекомендованы гомеопатические средства, так как их эффективность не доказана [16].

Не рекомендуется использование антибиотиков для лечения неосложненных ОРВИ и гриппа, в т.ч. если заболевание в первые 10–14 дней сопровождается ринитом, конъюнктивитом, ларингитом, крупом, бронхитом, бронхообструктивным синдромом [3, 17–19] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А**).

Комментарий. Антибактериальная терапия в случае неосложненной вирусной инфекции не только не предотвращает бактериальную суперинфекцию, но способствует ее развитию из-за подавления нормальной пневмо-тропной флоры, «сдерживающей агрессию» стафилококков и кишечной флоры. Антибиотики могут быть показаны

детям с хронической патологией, затрагивающей бронхолегочную систему (например, муковисцидоз); иммунодефицитом; у пациентов с риском обострения бактериального процесса: выбор антибиотика у них обычно predetermined заранее характером флоры.

Рекомендуется проводить симптоматическую (поддерживающую) терапию. Адекватная гидратация способствует разжижению секретов и облегчает их отхождение (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С**).

Рекомендуется проводить элиминационную терапию, т.к. данная терапия эффективна и безопасна. Введение в нос физиологического раствора 2–3 раза в день обеспечивает удаление слизи и восстановление работы мерцательного эпителия [3, 20] (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий. Вводить физиологический раствор лучше в положении лежа на спине с запрокинутой назад головой для орошения свода носоглотки и аденоидов. У маленьких детей с обильным отделяемым эффективна аспирация слизи из носа специальным ручным отсосом с последующим введением физиологического раствора. Положение в кровати с поднятым головным концом способствует отхождению слизи из носа. У старших детей оправданы спреи с солевым изотоническим раствором.

Рекомендуется назначение сосудосуживающих капель в нос (деконгестанты) коротким курсом не более 5 дней. Данные препараты не укорачивают длительность насморка, но могут облегчить симптомы заложенности носа, а также восстановить функцию слуховой трубы. У детей в возрасте 0–6 лет применяют фенилэфрин (код АТХ: R01AB01) 0,125%, оксиметазолин (код АТХ: R01AB07) 0,01–0,025%, ксилометазолин^{жк} (код АТХ: R01AB06) 0,05% (с 2 лет), у старших — более концентрированные растворы [4, 7, 14] (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий. Использование системных препаратов, содержащих деконгестанты (например, псевдоэфедрин), крайне нежелательно: лекарственные средства данной группы разрешены только с возраста 12 лет.

Для снижения температуры тела лихорадящего ребенка рекомендуется раскрыть, обернуть водой 25–30°C [14] (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С**).

С целью снижения температуры тела у детей рекомендованы к применению только два препарата — парацетамол^{жк}, ^{вк} (код АТХ: N02BE01) до 60 мг/сут и ибупрофен^{жк}, ^{вк} (код АТХ: M01AE01) до 30 мг/сут [4, 7, 14] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А**).

Комментарий. Жаропонижающие препараты у здоровых детей старше 3 мес оправданы при температуре выше 39–39,5°C. При менее выраженной лихорадке (38–38,5°C) средства, снижающие температуру, показаны детям до 3 мес, пациентам с хронической патологией, а также при связанном с температурой дискомфорте. Регулярный (курсовой) прием жаропонижающих нежелателен, повторную дозу вводят только после нового повышения температуры [4, 7, 14].

Парацетамол и ибупрофен могут применяться внутрь или в форме ректальных суппозиторий; существует также парацетамол для внутривенного введения. Чередование

ж Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

вк Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в т.ч. лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

этих двух антипиретиков или применение комбинированных препаратов не имеет существенных преимуществ перед монотерапией одним из этих лекарственных средств [21].

Необходимо помнить, что самая главная проблема при лихорадке — вовремя распознать бактериальную инфекцию. Таким образом, диагностика тяжелой бактериальной инфекции гораздо важнее борьбы с лихорадкой. Применение жаропонижающих вместе с антибиотиками чревато маскировкой неэффективности последних.

У детей с жаропонижающей целью не рекомендуется применять ацетилсалициловую кислоту и нимесулид [14] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Не рекомендуется использование метамизола натрия у детей в связи с высоким риском развития агранулоцитоза.

Комментарий. Во многих странах мира уже более 50 лет метамизол натрия запрещен к применению (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Рекомендован туалет носа как наиболее эффективный метод купирования кашля, поскольку при назофарингите кашель чаще всего обусловлен раздражением гортани стекающим секретом [20] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств В**).

Рекомендуется теплое питье [22] или (после 6 лет) использование леденцов или пастилок, содержащих антисептики, для устранения кашля при фарингите, который связан с «першением в горле» из-за воспаления слизистой оболочки глотки или ее пересыханием при дыхании ртом (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С**).

Противокашлевые, отхаркивающие, муколитики, в т.ч. многочисленные патентованные препараты с различными растительными средствами, не рекомендуются для использования при ОРВИ ввиду неэффективности, что было доказано в рандомизированных исследованиях [22, 23] (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий. При сухом навязчивом кашле у ребенка с фарингитом или ларинготрахеитом иногда удается достигнуть хороший клинический эффект при использовании бутамирата, однако доказательная база по применению противокашлевых препаратов отсутствует [22].

Ингаляции паровые и аэрозольные не рекомендованы к использованию, т.к. не показали эффекта в рандомизированных исследованиях, а также не рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения для лечения ОРВИ [24, 25] (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств В**).

Антигистаминные препараты, обладающие атропиноподобным действием, не рекомендованы для использования у детей: они обладают неблагоприятным терапевтическим профилем, имеют выраженные седативный и антихолинергический побочные эффекты, нарушают когнитивные функции (концентрацию внимания, память и способность к обучению). В рандомизированных исследованиях препараты данной группы не показали эффективности в уменьшении симптомов ринита [26] (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С**).

Не рекомендуется всем детям с ОРВИ назначать аскорбиновую кислоту (витамин С), т.к. это не влияет на течение болезни [27] (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств В**).

Должны быть госпитализированы в стационар:

- дети до 3 мес с фебрильной лихорадкой в связи с высоким риском развития у них тяжелой бактериальной инфекции [28];

- дети любого возраста при наличии любого из следующих симптомов (основные опасные признаки): неспособность пить/сосать грудь; сонливость или отсутствие сознания; частота дыхания менее 30/мин или апноэ; симптомы респираторного дистресса; центральный цианоз; явления сердечной недостаточности; тяжелое обезвоживание [28];
- дети со сложными фебрильными судорогами (продолжительностью более 15 мин и/или повторяющиеся более 1 раза в течение 24 ч) госпитализируются на весь период лихорадки;
- дети с фебрильной лихорадкой и подозрением на тяжелую бактериальную инфекцию (**но** может быть и гипотермия!), имеющие следующие сопутствующие симптомы: вялость, сонливость; отказ от еды и питья; геморрагическая сыпь на коже; рвота;
- дети с явлениями дыхательной недостаточности, имеющие какие-либо из следующих симптомов: хрипящее дыхание, раздувание крыльев носа при дыхании, кивательные движения (движения головы, синхронизированные со вдохом); частота дыхательных движений у ребенка до 2 мес > 60/мин, у ребенка в возрасте 2–11 мес > 50/мин, у ребенка старше 1 года > 40/мин; втяжение нижней части грудной клетки при дыхании; насыщение крови кислородом < 92% при дыхании комнатным воздухом.

Средняя длительность нахождения в стационаре может составить 5–10 дней в зависимости от нозологической формы осложнения и тяжести состояния.

Госпитализация детей с назофарингитом, ларингитом, трахеобронхитом без сопутствующих опасных признаков нецелесообразна.

Фебрильная лихорадка при отсутствии других патологических симптомов у детей старше 3 мес не является показанием для госпитализации в стационар.

Дети с простыми фебрильными судорогами (продолжительностью до 15 мин, однократно в течение суток), завершившимися к моменту обращения в стационар, не нуждаются в госпитализации, но ребенок должен быть осмотрен врачом для исключения нейроинфекции и других причин судорог.

Хирургическое лечение

Не требуется.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Не требуется.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Первостепенное значение имеют профилактические мероприятия, препятствующие распространению вирусов: тщательное мытье рук после контакта с больным.

Рекомендуется также:

- ношение масок;
- мытье поверхностей в окружении больного;
- в лечебных учреждениях — соблюдение санитарно-эпидемического режима, соответствующая обработка фонендоскопов, отоскопов;
- в детских учреждениях — быстрая изоляция заболевших детей, соблюдение режима проветривания, использование одноразовых полотенец.

Профилактика большинства вирусных инфекций остается сегодня неспецифической, поскольку вакцин против всех респираторных вирусов пока не существует. Вместе с тем с возраста 6 мес рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа, снижающая заболеваемость [29]

(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств В).

Комментарий. Доказано, что вакцинация детей от гриппа и пневмококковой инфекции снижает риск развития острого среднего отита у детей, т.е. уменьшает вероятность осложненного течения ОРВИ [30, 31]. В случае контакта ребенка с больным гриппом в качестве профилактики возможно применение ингибиторов нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) в рекомендуемой возрастной дозировке.

Детям первого года жизни из групп риска (недоношенность, бронхолегочная дисплазия) с целью профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в осенне-зимний сезон рекомендована пассивная иммунизация *паливизумабом*: препарат вводится внутримышечно в дозе 15 мг/кг ежемесячно 1 раз/мес с ноября по март [32–34] (Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).

Детям с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца для профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в осенне-зимний сезон рекомендована пассивная иммунизация *паливизумабом*: препарат вводится внутримышечно в дозе 15 мг/кг ежемесячно 1 раз/мес с ноября по март [32–34] (Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств А).

Комментарий. См. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхолегочной дисплазией, Клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей.

Детям старше 6 мес с рецидивирующими инфекциями ЛОР-органов и дыхательных путей рекомендуется применение системных бактериальных лизатов (код АТХ: J07AX; код АТХ: L03A; код АТХ: J07AX; код АТХ: A01AB11; код АТХ: R07AX; код АТХ: L03AX). Эти препараты, вероятно, могут сократить заболеваемость респираторными инфекциями, хотя доказательная база у них невелика [15, 35] (Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С).

Не рекомендуется использование иммуномодуляторов с целью профилактики острых респираторно-вирус-

ных инфекций, т.к. нет надежных свидетельств о снижении респираторной заболеваемости под влиянием различных иммуномодуляторов. Не доказана также профилактическая эффективность растительных препаратов [36–38], витамина С [27] и гомеопатических средств [39] (Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств В).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ Осложнения

Осложнения ОРВИ наблюдаются нечасто и связаны с присоединением бактериальной инфекции.

Существует риск развития острого среднего отита на фоне течения назофарингита, особенно у детей раннего возраста, обычно на 2–5-е сут болезни. Его частота может достигать 20–40%, однако далеко не у всех возникает гнойный отит, требующий назначения антибактериальной терапии [10].

Сохранение заложенности носа дольше 10–14 дней, ухудшение состояния после первой недели болезни, появление болей в области лица может указывать на развитие бактериального синусита [13, 14].

На фоне гриппа частота вирусной и бактериальной (чаще всего обусловленной *Streptococcus pneumoniae*) пневмонии может достигать 12% среди заболевших вирусной инфекцией детей [11].

Бактериемия осложняет течение ОРВИ в среднем в 1% случаев при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и в 6,5% случаев при энтеровирусных инфекциях [10, 12].

Кроме того, респираторная инфекция может служить триггером обострения хронических заболеваний, чаще всего бронхиальной астмы и инфекции мочевыводящих путей.

Ведение детей

Ребенок при ОРВИ обычно наблюдается в амбулаторно-поликлинических условиях врачом-педиатром.

Режим общий или полупостельный с быстрым переходом на общий после снижения температуры. Повторный

Рис. Алгоритм ведения пациента
Fig. Patient management algorithm

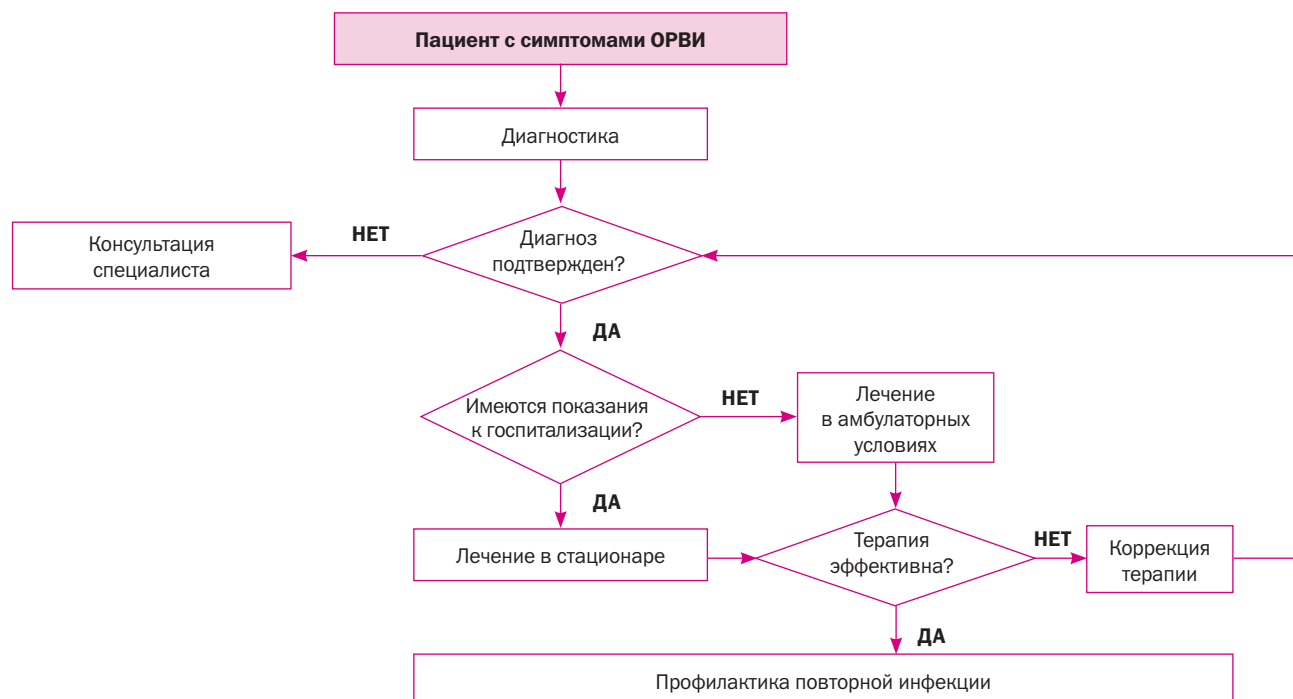


Таблица 2. Организационно-технические условия оказания медицинской помощи**Table 2.** Organizational and technical conditions for medical care provision

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Неотложная

Таблица 3. Критерии качества оказания медицинской помощи**Table 3.** Criteria for medical care quality

№	Критерии качества	Сила рекомендации	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнен общий развернутый (клинический) анализ крови не позднее 24 ч от момента поступления в стационар	2	C
2	Выполнен общий анализ мочи (при повышении температуры тела выше 38°C)	1	C
3	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в крови (при повышении температуры тела выше 38,0°C)	2	C
4	Проведена элиминационная терапия (промывание полости носа физиологическим раствором или стерильным раствором морской воды) при отсутствии медицинских противопоказаний	2	C
5	Выполнено лечение местными деконгестантами (сосудосуживающие капли в нос) коротким курсом от 48 до 72 ч при отсутствии медицинских противопоказаний	2	C

осмотр необходим при сохранении температуры более 3 дней или ухудшении состояния.

Стационарное лечение (госпитализация) требуется при развитии осложнений и длительной фебрильной лихорадке.

Алгоритм ведения пациента с симптомами ОРВИ представлен на рис.

Исходы и прогноз

Как указано выше, ОРВИ в отсутствие бактериальных осложнений скоротечно, хотя и могут оставлять на 1–2 нед такие симптомы, как отделяемое из носовых ходов, кашель. Мнение о том, что повторные ОРВИ, особенно частые, являются частью или приводят к развитию вторичного иммунодефицита, безосновательно.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (ТАБЛ. 2, 3)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что острые респираторные инфекции являются наиболее распространенной патологией в детском возрасте, а также на наличие достаточно большого количества разнообразных лекарственных препаратов, используемых при острых инфекциях верхних дыхательных путей, возможности этиотропной терапии существенно ограничены. Учитывая наличие проявлений, существенно нарушающих качество жизни больного и членов его семьи (нарушение сна, заложенность носа, затруднение при кормлении и т.п.), при ОРВИ нередко

применяют симптоматические средства. Однако такие препараты должны с крайней осторожностью использоваться у детей, особенно младше двухлетнего возраста, в связи с возможной передозировкой и развитием нежелательных токсических эффектов. Поиск эффективной терапии ОРВИ нередко приводит к частому необоснованному назначению антибактериальных препаратов на амбулаторном этапе. Знание характерных симптомов заболевания, умение своевременно распознать возможные осложнения, назначить необходимый и достаточный объем обследования ребенку и выбрать оптимальную тактику лечения позволят повысить качество оказания медицинской помощи детям с ОРВИ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А.А. Баранов <http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Ю.В. Лобзин <http://orcid.org/0000-0001-9524-7513>

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

А.Н. Усков <http://orcid.org/0000-0003-2728-0906>

Т.В. Куличенко <http://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

Е.А. Вишнёва <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Л.Р. Селимзянова <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

И.В. Артёмова <http://orcid.org/0000-0002-8591-8616>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- van den Broek MF, Gudden C, Kluijfhout WP, et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(4):533–537. doi: 10.1177/0194599814522595.
- Hay AD, Heron J, Ness A; ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2005;22(4):367–374. doi: 10.1093/fampra/cmi035.
- Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in

the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163(4):487–494. doi: 10.1001/archinte.163.4.487.

- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Пособие для врачей. — М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка; 2002. — 69 с. [Ostrye respiratornye zabolevaniya u detei: lechenie i profilaktika. Posobie dlya vrachei. Moscow: Mezhdunarodnyi fond okhrany zdorov'ya materi i rebenka; 2002. 69 p. (In Russ).]
- Здравоохранение в России. Статистический сборник: 2015. — М.; 2015. — 174 с. [Zdravookhranenie v Rossii. Statisticheskii sbornik: 2015. Moscow; 2015. 174 p. (In Russ).]

6. rospotrebnadzor.ru [интернет]. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2015 года [доступ от 21.03.2017]. [Инфекtsionnaya zabol'evaemost' v Rossiiskoi Federatsii za yanvar'-dekabr' 2015 goda (In Russ).] Доступ по ссылке http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525.
7. Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей*. — М.; 2012. — 396 с. [Tatochenko VK. *Bolezni organov dykhaniya u detei*. Moscow; 2012. 396 p. (In Russ).]
8. Pappas DE, Hendley JO, Hayden FG, Winther B. Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(1):8. doi: 10.1097/INF.0b013e31814847d9.
9. Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027. doi: 10.1136/bmj.f7027.
10. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013;132(1):e262–280. doi: 10.1542/peds.2013-1071.
11. Smith MJ. Evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2013;132(1):e284–296. doi: 10.1542/peds.2013-1072.
12. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
13. who.int [Internet]. Global Alert and Response (GAR). WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. [cited 2015 Feb 18]. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/.
14. *Руководство по амбулаторно-клинической педиатрии* / Под ред. Баранова А.А. 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 592 с. [*Rukovodstvo po ambulatorno-klinicheskoi pediatrii*. Ed by Baranov A.A. 2nd ed., revised. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 592 p. (In Russ).]
15. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010;6(1):5–12. doi: 10.1007/s12519-010-0001-x.
16. Mathie RT, Frye J, Fisher P. Homeopathic Oscilloccinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(1):CD001957. doi: 10.1002/14651858.CD001957.pub6.
17. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
18. Баранов А.А., Богомилский М.Р., Волков И.К., и др. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации. Под редакцией Баранова А.А., Страчунского Л.С. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2007. — Т.9. — №3 — С. 200–210. [Baranov AA, Bogomilsky MR, Volkov IK, et al. Guidelines for antimicrobial therapy in outpatient pediatric care. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2007;9(3):200–210. (In Russ).]
19. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A; High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the american college of physicians and the centers for disease control and prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):425–434. doi: 10.7326/M15-1840.
20. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD006821. doi: 10.1002/14651858.CD006821.pub3.
21. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al. Cochrane in context: Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Evid Based Child Health*. 2014;9(3):730–732. doi: 10.1002/ebch.1979.
22. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD001831. doi: 10.1002/14651858.CD001831.pub4.
23. Chalumeau M, Duijvestijn YC. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD003124. doi: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
24. Singh M, Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD001728. doi: 10.1002/14651858.CD001728.pub5.
25. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ*. 2013;347:f6041. doi: 10.1136/bmj.f6041.
26. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009345. doi: 10.1002/14651858.CD009345.pub2.
27. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD000980. doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.
28. *Оказание стационарной помощи детям. Руководство по лечению наиболее распространенных болезней у детей: карманный справочник*. 2-е изд. — М.: Всемирная организация здравоохранения; 2013. — 452 с. [*Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses*. 2nd ed. Moscow: World Health Organization; 2013. 452 p. (In Russ).]
29. Prutsky GJ, Domecq JP, Elraiyah T, et al. Influenza vaccines licensed in the United States in healthy children: a systematic review and network meta-analysis (Protocol). *Syst Rev*. 2012;1:65. doi: 10.1186/2046-4053-1-65.
30. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD001480. doi: 10.1002/14651858.CD001480.pub4.
31. Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD010089. doi: 10.1002/14651858.CD010089.pub2.
32. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):e620–e638. doi: 10.1542/peds.2014-1666.
33. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474–502. doi: 10.1542/peds.2014-2742. (Erratum in Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC. Erratum for Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2015;136(4):782. doi: 10.1542/peds.2015-2862)
34. Баранов А.А., Иванов Д.О., Алямовская Г.А., и др. Паливизумаб: четыре сезона в России // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2007. — Т.69. — №7–8 — С. 54–68. [Baranov AA, Ivanov DO, Alyamovskaya GA, et al. Palivizumab: four seasons in Russia. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(7–8):54–68. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v69i7-8.1110.
35. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(5):364–369. doi: 10.1016/j.anai.2015.02.008.
36. Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD006206. doi: 10.1002/14651858.CD006206.pub4.
37. Linde K, Barrett B, Wölkart K, et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD000530. doi: 10.1002/14651858.CD000530.pub2.
38. Jiang L, Deng L, Wu T. Chinese medicinal herbs for influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD004559. doi: 10.1002/14651858.CD004559.pub4.
39. Steinsbekk A, Bentzen N, Fønnebø V, Lewith G. Self treatment with one of three self selected, ultramolecular homeopathic medicines for the prevention of upper respiratory tract infections in children. A double-blind randomized placebo controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(4):447–455. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02336.x.

А.М. Тимофеева

Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Особенности образа жизни и психологического состояния младших школьников с бронхиальной астмой

Контактная информация:

Тимофеева Александра Михайловна, младший научный сотрудник ННПЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 340-01-04, e-mail: timofeeva_am@bk.ru

Статья поступила: 10.05.2016 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Необходимость разработки комплексного подхода к лечению детей с бронхиальной астмой обусловлена значительным ростом заболеваемости, появлением более тяжелых форм болезни и отсутствием методов радикального лечения. Наряду с разработкой и внедрением современных медикаментозных методов лечения весьма актуальными вопросами являются учет социально-психологических особенностей пациентов и психолого-педагогическое сопровождение детей в процессе лечения. **Цель исследования:** изучить особенности образа жизни младших школьников (7–10 лет) с бронхиальной астмой и их психологическое состояние. **Методы.** В исследование включали детей с бронхиальной астмой (атопическая форма, частично контролируемое течение), а также условно здоровых сверстников (I и II группы здоровья) в качестве группы сравнения. Психологический статус наблюдаемых оценивали с помощью методики исследования самооценки Дембо–Рубинштейн, модифицированной методики «Рисунок человека», теста родительского отношения А.Я. Варга–В.В. Столин, методики «Три желания» (адаптация А.М. Прихожан). **Результаты.** В исследовании приняли участие 75 детей (средний возраст $8,2 \pm 0,6$ года, в т.ч. девочек 59%, продолжительность болезни $3,2 \pm 0,5$ года) и их родители (из них матерей 79%). Группу сравнения составили 54 условно здоровых ребенка (средний возраст $8,4 \pm 0,3$, девочек 54%) и их родители (85% матерей, 15% отцов). Показано, что измененный в силу болезни образ жизни младших школьников искажает процесс развития личности и приводит к возникновению трудностей эмоционально-личностной сферы: снижению фону настроения (35; 46,6% против 11; 20%), блокировке переживаний и трудности их вербализации (56; 75% против 25; 46%), защитно-агрессивному типу поведения в ситуации стресса (68; 91% против 25; 46%), выраженной внутриличностной конфликтности (47; 62% против 32; 59%) и коммуникативным проблемам (замкнутость, ограничение в общении, социальные страхи). **Заключение.** Бронхиальная астма меняет образ жизни ребенка, оказывает негативное влияние на психологическое состояние и процесс становления личности. Предупредить возникновение негативных социальных последствий болезни, сгладить их выраженность можно путем оказания психолого-педагогической помощи ребенку и его семье с момента выявления болезни и на протяжении всех этапов лечения. Создание и реализация программ психологической поддержки семей, воспитывающих детей с бронхиальной астмой, на различных этапах лечения являются чрезвычайно важными и представляют собой перспективу исследования.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, психологическое состояние, психическое развитие, младший школьный возраст, родители.

(Для цитирования: Тимофеева А.М. Особенности образа жизни и психологического состояния младших школьников с бронхиальной астмой. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (2): 109–114. doi: 10.15690/pf.v14i2.1725)

Alexandra M. Timofeeva

National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Peculiarities of the Lifestyle and Psychological State of Primary Schoolchildren with Bronchial Asthma

The need to develop an integrated approach to the treatment of children with bronchial asthma is conditioned by a significant increase in morbidity, emergence of more severe forms of the disease and a lack of radical treatment methods. Along with the development and implementation of modern drug treatment methods, the most topical issues are a consideration of the socio-psychological characteristics of patients and psychological and pedagogical support of children during treatment. **Study Objective:** To study the lifestyle peculiarities of primary schoolchildren (7–10 years) with bronchial asthma and their psychological state. **Patients and Methods.** The study included children with bronchial asthma (atopic form, partially controlled course) as well as conditionally healthy peers (health groups I and II) as a comparison group. The psychological status of the observed was assessed using Dembo–Rubinstein self-evaluation method, modified «Human Figure» method, and Varga–Stolin parental relationship test. **Results.** The study involved 75 children (mean age 8.2 ± 0.6 years, including girls 59%, illness duration 3.2 ± 0.5 years) and their parents (mothers made 79% of them). The comparison group consisted of 54 conditionally healthy children (mean age 8.4 ± 0.3 , girls 54%) and their parents (mothers — 85%, fathers — 15%). It is shown that the lifestyle of primary schoolchildren changed due to illness distorts the process of personality development and leads to the emergence of difficulties in the emotional and personality sphere: a reduced background of mood (35; 46.6% versus 11; 20%), blockage of experiences and difficulties in their verbalization (56; 75% versus 25; 46%), defensive-aggressive type of behavior in a stress situation (68; 91% versus 25; 46%), pronounced intrapersonal conflict (47; 62% versus 32; 59%), and communication problems (unsociability, restriction in communication, social fears). **Conclusion.** Bronchial asthma changes the child's lifestyle, has a negative impact on the psychological state and personality becoming. It is possible to prevent the emergence of negative social consequences of the disease, to smooth out their severity by providing psychological and pedagogical assistance to a child and his family from the time the disease is detected and throughout all treatment stages. The creation and implementation of psychological support programs for families raising children with bronchial asthma at various treatment stages are extremely important and represent a further research direction. **Key words:** children, bronchial asthma, psychological state, mental development, primary school age, parents.

(For citation: Timofeeva Alexandra M. Peculiarities of the Lifestyle and Psychological State of Primary Schoolchildren with Bronchial Asthma. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (2): 109–114. doi: 10.15690/pf.v14i2.1725)

ОБОСНОВАНИЕ

Необходимость разработки комплексного подхода к лечению детей с бронхиальной астмой обусловлена значительным ростом заболеваемости, появлением более тяжелых форм болезни и отсутствием методов радикального лечения. Наряду с разработкой и внедрением современных медикаментозных методов лечения весьма актуальными вопросами являются учет социально-психологических особенностей пациентов и психолого-педагогическое сопровождение детей в процессе лечения [1, 2].

В настоящее время бронхиальная астма является наиболее распространенным заболеванием нижних дыхательных путей у детей [1]. Классифицируют аллергическую и неаллергическую форму болезни [1]. Манифестация в раннем возрасте, наличие сенсибилизации (причинно-значимых аллергенов — триггеров обострения болезни), отягощенная по atopическим заболеваниям наследственность — характерны для аллергической формы бронхиальной астмы [2, 3]. Особенности патогенеза астмы обуславливают хроническое течение заболевания, которое может сопровождаться обострениями и периодами стабильного состояния (контроля над болезнью) [2, 3].

Известно, что бронхиальная астма в своем патогенезе имеет выраженный психологический компонент [4]. Некоторые авторы указывают на высокую роль эмоционального стресса, индивидуальных психологических параметров, особенностей социальной микросреды в развитии обострений болезни [5].

Максимально раннее установление диагноза бронхиальной астмы, своевременное назначение адекватной базисной терапии, достижение высокого уровня приверженности (точного соблюдения всех предписаний врача), пролонгированное психологическое сопровождение пациента, предоставляют возможность в максимально короткие сроки достичь контроля над симптомами болезни и поддерживать его в дальнейшем, а также предотвратить развитие возможных обострений астмы. Комплексный педиатрический подход с применением специальной психолого-педагогической поддержки позволяет купировать обострение болезни в максимально короткие сроки и поддерживать стабильное состояние у детей [2, 5].

Как показала практика, недостаточный учет психологического компонента в терапии бронхиальной астмы у маленьких пациентов является одной из наиболее значимых причин усугубления течения болезни, приводящих не только к ухудшению соматического статуса детей, перехода болезни в неконтролируемую форму, но и к изменению их психологического состояния [1]. В силу малой доступности специальной психолого-педагогической помощи семье, воспитывающей ребенка с бронхиальной астмой [7], больные дети, как правило, чаще, чем здоровые сверстники, испытывают дефицит в психологической поддержке значимых взрослых, длительный эмоциональный дискомфорт в семье и школе [8]. Искаженные социальные условия вследствие хронической болезни ребенка оказывают негативное влияние на формирование детской личности [9]. Так, к подростковому возрасту у пациентов происходит нарастание эмоциональных, личностных и коммуникативных проблем, существенно затрудняющих их социальную адаптацию [10]. В частности, у подростков выявлены такие индивидуальные психологические характеристики, как высокий уровень тревоги, эмоциональная лабильность, алекситимия, повышенная агрессивность, чрезмерная фиксация на симптомах болезни, патологическая эмоциональная привязанность к близким, склонность к нарушению границ контакта [11].

Несмотря на наличие исследований, посвященных психологическим аспектам в возникновении и лечении бронхиальной астмы, не уделяется должного внимания образу жизни пациентов младшего школьного возраста и их психологическим особенностям [12, 13]. В большинстве случаев авторы изолированно или фрагментарно рассматривают биологический и социальный факторы, а также их влияние на течение данного заболевания и процесс становления детской личности [14–16], что препятствует разработке эффективного алгоритма комплексной психолого-педагогической помощи детям с бронхиальной астмой в процессе лечения [2, 6].

Цель настоящего исследования — изучить особенности образа жизни младших школьников (7–10 лет) с бронхиальной астмой и их психологическое состояние.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сплошное поперечное (cross-sectional) исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст ребенка 7–10 лет;
- наличие у ребенка atopической бронхиальной астмы с частично контролируемым течением.

Критерии невключения:

- наличие у ребенка наряду с бронхиальной астмой других бронхолегочных и хронических заболеваний.
- Группа сравнения — дети I–II групп здоровья.

Условия проведения исследования

Исследование проведено в Научном центре здоровья детей (НЦЗД; в настоящее время Национальный научно-практический центр здоровья детей, ННПЦЗД) в период с 2016 по 2017 г. Основную группу составили дети с бронхиальной астмой, которые находились под медико-психолого-педагогическим наблюдением; группу сравнения — дети, обследованные в рамках ежегодной профилактической диспансеризации.

Исходы исследования

Основным направлением обследования стало изучение социальных условий и психологических особенностей ребенка — эмоционально-личностной и коммуникативной сфер.

Методы оценки исходов исследования

Исследование образа жизни и психологического состояния детей включало методы наблюдения [17], клинической беседы [17], опрос родителей, анализ медицинской документации (нозологическая группа, тяжесть и длительность течения заболевания, количество госпитализаций, освобождение от обучения в массовых образовательных учреждениях) и комплект психологических методик. Для изучения психологических особенностей детей, в частности таких параметров, как эмоциональное состояние, самооценка, внутриличностная конфликтность, использованы методики исследования самооценки Дембо–Рубинштейн и «Рисунок человека» (модификация автора). С целью выявления типа детско-родительских отношений и особенностей межличностной ситуации развития детей были проанализированы следующие параметры: «тревожность» (по методу «Взаимодействие родитель-ребенок» И.М. Марковской), «принятие, развитие психического потенциала», «инфантилизация личности», «гипер-опека» (Опросник родительского отношения А.Я. Варга, В.В. Столин) [16, 18, 19].

В стандартную процедуру психологического обследования здоровых детей и их родителей входили диагностические консультации ребенка, беседа с врачом и родителями. Обследование проводилось в кабинете психолога в индивидуальной форме. Длительность одного обследования составляла ~1 ч.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД (протокол от 21.01.2016).

Статистический анализ

Анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета статистических программ Statistica 12.6 (DELL, США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения с точностью до второго знака после запятой (что представлено после знака «±»). Различия независимых выборок по частотным показателям анализировали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследовании приняли участие 75 детей (средний возраст $8,2 \pm 0,6$ года, в т.ч. девочек 59%) с диагнозом «Бронхиальная астма, атопическая форма, частично контролируемая» (III группа здоровья) и 75 их родителей (59 матерей; 79% и 16 отцов; 21%). Средняя продолжительность болезни составила $3,2 \pm 0,5$ года. Группу сравнения составили 54 условно здоровых ребенка (средний возраст $8,4 \pm 0,3$ года, в т.ч. девочек 54%) и их родители (85% матерей).

Образ жизни детей с бронхиальной астмой

Сравнение образа жизни здоровых детей и школьников с бронхиальной астмой показало, что все дети находятся в ситуации длительных психофизических перегрузок, обусловленных трудностями адаптации к новым социальным условиям (обучение в школе) и повышенными требованиями со стороны взрослых (табл. 1). Помимо обучения в школе, большинство детей (42; 56% и 47; 87% в основной и группе сравнения соответственно) посещают дополнительные занятия различной направленности (музыкальная школа, репетиторы, спортивные секции, кружки и др.).

Вместе с тем, по сравнению со здоровыми сверстниками у детей с бронхиальной астмой выявлена недостаточная включенность пациентов в различные виды деятельности (учебная, игровая, коммуникативная). Анализ медицинской документации и беседы с родителями показал, что школьники с бронхиальной астмой были вынуждены регулярно проходить курсы длительного лечения в круглосуточном стационаре (в среднем $2,4 \pm 0,13$ раза в год), состоять на постоянном диспансерном учете по месту жительства, а также соблюдать строгий лечебный режим, который существенно ограничивал их физическую и социальную активность. В частности, дети соблюдали строгую диету, систематически принимали препараты, прерывали занятия в школе на длительное время, ограничивали контакты с другими детьми в связи с необходимостью профилактики сезонных обострений и/или госпитализации в круглосуточный стационар (от 2 нед до нескольких месяцев). Из-за длительного отсутствия в учебном учреждении в связи с госпитализациями маленькие пациенты по несколько раз в течение года сталкивались с трудностями адаптации к менее комфортным, по сравнению с домашними, бытовым условиям и разлучались с близкими и друзьями, что меняло их привычный жизненный ритм.

Анализ отношения родителей к детям

Согласно полученным данным (Вопросник родительского отношения А.Я. Варга–В.В. Столин, тест «Взаимодействие родитель-ребенок» И.М. Марковской), наблюдались значимые различия не только в социальных условиях, но и в родительском отношении к ребенку (табл. 2). Анализ шкал вопросников показал, что родители детей с бронхиальной астмой склонны к повышенной тревоге в воспитании (88 против 72,2%; $p < 0,001$), гиперопеке (90,6 против 62,9%; $p < 0,001$), инфантилизации личности, фиксации на болезни в ущерб интересам и психологическим потребностям ребенка (69,3 против 38,8%; $p < 0,001$). Для родителей здоровых детей, напротив, более характерна установка на принятие своего ребенка, всестороннее развитие его психического потенциала (54,6 против 77,7%). Статистическая значимость различий установлена с помощью критерия Пирсона — $p < 0,001$. Это свидетельствует об усугублении трудностей воспитания на фоне увеличения у родителей социальных и психологических проблем, связанных с болезнью ребенка.

Таблица 1. Сравнительный анализ образа жизни младших школьников с бронхиальной астмой и их здоровых сверстников
Table 1. Comparative analysis between the lifestyles of primary school children with bronchial asthma and healthy peers

Критерии	Бронхиальная астма n = 75, абс. (%)	Здоровые сверстники n = 54, абс. (%)	p (χ^2)
Обучение в классе	65 (87)	54 (100)	$< 0,005$ ($\chi^2 7,805$)
Дополнительное образование (кружки, занятия с репетиторами)	42 (56)	47 (87)	$< 0,005$ ($\chi^2 14,137$)
Занятость ребенка учебной деятельностью в течение дня (в классе и дома) более 6 ч	69 (92)	54 (100)	$0,050 < p < 0,025$ ($\chi^2 4,531$)
Освобождение от занятий в школе по болезни (более 6 раз в год)	61 (81)	8 (15)	$< 0,005$ ($\chi^2 55,838$)
Получение медицинской помощи в стационаре (более 3 раз в год)	75 (100)	14 (26)	$< 0,005$ ($\chi^2 80,524$)
Сужение видов деятельности (игровая, творческая, коммуникативная)	46 (61)	9 (17)	$< 0,005$ ($\chi^2 25,610$)

Таблица 2. Отношение родителей к детям с бронхиальной астмой и здоровым детям
Table 2. The attitude of parents towards children with bronchial asthma and healthy children

Показатель	Родители детей с бронхиальной астмой, абс (%)	Родители здоровых детей, абс (%)	p (χ^2)
Тревожность	66 (88)	39 (72)	$0,05 < p < 0,001$ ($\chi^2 5,161$)
Гиперопека	68 (91)	34 (63)	$0,05 < p < 0,001$ ($\chi^2 5,037$)
Инфантилизация личности ребенка родителями	52 (69)	21 (39)	$< 0,005$ ($\chi^2 11,845$)
Принятие, развитие психического потенциала	41 (55)	42 (78)	$< 0,001$ ($\chi^2 7,3$)

Таблица 3. Психологические особенности детей с бронхиальной астмой и их здоровых сверстников
Table 3. Psychological features of children with bronchial asthma and their healthy peers

Показатель	Бронхиальная астма $n = 75$, абс. (%)	Здоровые дети $n = 54$, абс. (%)	p (χ^2)
Личностная тревожность	44 (59)	32 (59)	$< 0,05$ ($\chi^2 0,005$)
Эмоциональная лабильность	54 (72)	37 (69)	$< 0,05$ ($\chi^2 0,183$)
Повышенная внутриличностная конфликтность	47 (62)	32 (59)	$< 0,05$ ($\chi^2 0,154$)
Сниженный фон настроения	35 (47)	11 (20)	$< 0,005$ ($\chi^2 9,462$)
Блокировка переживаний и трудности их вербализации	56 (75)	25 (46)	$< 0,005$ ($\chi^2 10,816$)
Защитно-агрессивный тип поведения в ситуации стресса	68 (91)	25 (46)	$< 0,005$ ($\chi^2 30,82$)

Анализ психологических особенностей детей

Как показал сопоставительный анализ данных, полученных в ходе наблюдения, клинической беседы и психологических методик (табл. 3), у большинства младших школьников наблюдается личностная тревожность (44; 59% и 32; 59% в основной и группе сравнения, соответственно) и эмоциональная лабильность (54; 72% и 37; 69%, соответственно). Этому способствует ситуация длительного несоответствия требований взрослых (педагогов, родителей) психофизическим возможностям ребенка.

В ходе наблюдения за детьми младшего школьного возраста, а также во время психологического обследования обнаружено, что дети ориентированы на реакции взрослого, нуждаются в поддержке и одобрении, испытывают страх неудачи или собственной несостоятельности, чутко реагируют на критику. С помощью методики исследования самооценки Дембо–Рубинштейн установлено, что у 47 (62%) детей младшего школьного возраста основной группы и 32 (59%) группы сравнения наблюдается длительное эмоциональное напряжение, обусловленное выраженным расхождением между уровнем притязаний и самооценкой (повышенная внутриличностная конфликтность). О нестабильности эмоциональной сферы младших школьников свидетельствуют такие показатели рисунка, как сильные колебания нажима, варьирование размеров рисунков, тщательное стирание исправлений и желание сделать более четкими линии, штриховка рисунка [19].

Вместе с тем у детей с бронхиальной астмой чаще отмечаются особенности эмоциональной сферы, такие

как сниженный фон настроения; бедные, сглаженные проявления эмоций; блокировка переживаний и трудности их вербализации (см. табл. 1). Типичными особенностями рисунка ребенка с бронхиальной астмой (рис. 1) являются: меньшая выразительность (35; 47% и 42; 78% детей основной и контрольной групп соответственно; $\chi^2 12,629$; $p < 0,005$), выбор более холодных цветовых решений (57; 76% и 24; 44%; $\chi^2 13,38$; $p < 0,005$), малое количество деталей (59; 79% и 21; 39%; $\chi^2 21,08$; $p < 0,005$), схематичность изображений (34; 45% и 23; 43%; $\chi^2 0,096$; $p > 0,05$).

Для здоровых детей было свойственно более благоприятное эмоциональное состояние: положительный фон настроения (39; 72%), склонность к дифференцированию



Рис. 1. Лида, 9 лет, диагноз бронхиальной астмы: рисунок «Я»
Fig. 1. Lida, 9 years old, diagnosed with bronchial asthma: drawing «me»



Рис. 2. Аня, 9 лет, группа контроля: рисунок «Я»
Fig. 2. Anya, 9 years old, control group: drawing «me»

эмоциональных проявлений и их вербализации (29; 54%). Рисунки здоровых детей имели более теплые оттенки и разнообразные детали (рис. 2).

При анализе результатов наблюдения и беседы установлено, что дети с бронхиальной астмой более склонны к чрезмерной внутриличностной конфликтности и защитно-агрессивному типу поведения в ситуации стресса, что часто проявляется повышенной враждебностью, активным вербальным или физическим реагированием в ответ на субъективно значимый психотравмирующий стимул. Это подтвердилось и при сопоставительном анализе рисунков больных и здоровых детей. В частности, о большем эмоциональном дискомфорте детей с бронхиальной астмой свидетельствовали сверхсильный нажим на карандаш (62; 83% детей с бронхиальной астмой и 25; 46% здоровых детей; χ^2 18,913; $p < 0,005$), наличие выраженной агрессивной символики — враждебное выражение лица, оборонительные средства (45; 60% и 14; 26%; χ^2 14,687; $p < 0,005$), отсутствие рук или их скрещивание на груди, за спиной (46; 61% и 20; 37%; χ^2 7,417; $p < 0,005$), увеличенные ступни персонажей (34; 45% и 13; 24%; χ^2 6,127; $p < 0,05$ в сравниваемых группах соответственно).

В отличие от здоровых детей в мотивационно-потребностной сфере больного ребенка наблюдается сужение мотивов до желания выздороветь. Так, в рисунках больных детей обнаружено большее число изображений предметов, характеризующих ситуацию болезни — кровать, одеяло, подушка, домашние тапочки около кровати, лекарства, конфеты, книги на прикроватном столике. Здоровые же дети воссоздают объекты, по которым можно судить об определенном месте, занимаемом ребенком в системе отношений — и семейных, и общественных (портфель, школа, игра с ровесниками).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, изучение образа жизни младших школьников показало, что большинство детей в возрасте 7–10 лет находятся в ситуации завышенных (по отношению к их психофизическим возможностям) требований, что вызывает риск невротизации личности и требует своевременной психолого-педагогической помощи. Однако, важно отметить, что маленькие пациенты находятся в менее благоприятных социальных условиях, чем их здоровые сверстники, что усугубляет течение болезни и вызывает ряд дополнительных психологических трудностей в развитии личности ребенка,

затрудняет полноценную реализацию их психологического потенциала.

Исследование показало, что выявленные особенности образа жизни младших школьников с бронхиальной астмой негативно влияют на развитие личности, в частности таких сфер, как эмоционально-личностная, коммуникативная [20].

Полученные в настоящем исследовании результаты находят свое подтверждение и в литературных источниках. В частности, исследователи указывают, что наличие тяжелого заболевания у ребенка приводит и к нарушению психологического климата в семье [20]. О нарушении детско-родительских отношений в семьях детей, страдающих бронхиальной астмой, склонности к инфантилизации, симбиотическим отношениям, нарушениям границ контакта говорится в работах, посвященных психосоматической медицине и семейной психотерапии [22, 23]. Однако, авторы акцентируют внимание на личностных особенностях маленьких пациентов, не уделяя должного внимания социальным условиям, в которых происходит развитие ребенка. В частности, у детей с бронхиальной астмой отмечаются такие личностные особенности, как повышенная эмоциональная лабильность, тревожность, враждебность [7, 24, 25]. Отсутствие учета социального фактора ограничивает возможность разработки эффективной психолого-педагогической помощи ребенку.

Согласно полученным результатам, социальная поддержка ребенка и его родителей является необходимым условием для преодоления негативных социальных последствий болезни. Направления психолого-педагогического сопровождения ребенка с бронхиальной астмой определяются на основе сопоставления данных о состоянии здоровья ребенка, его психологических характеристиках и индивидуально-личностных потребностях, образа жизни. Одной из важных задач психолого-педагогической помощи семье, воспитывающей младшего школьника с бронхиальной астмой, является консультирование родителей по вопросам создания и обеспечения оптимальных социальных условий, необходимых для эмоционального комфорта и благоприятного хода психического развития больного ребенка, повышение их педагогической компетентности в вопросах обучения и воспитания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, бронхиальная астма меняет образ жизни ребенка, оказывает негативное влияние на психологическое состояние и процесс становления личности. Предупредить возникновение негативных социальных последствий болезни, сгладить их выраженность можно путем оказания психолого-педагогической помощи ребенку и его семье с момента выявления болезни и на протяжении всех этапов лечения. Создание и реализация программ психологической поддержки семей, воспитывающих детей с бронхиальной астмой, на различных этапах лечения являются чрезвычайно важными и представляют собой перспективу исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А.М. Тимофеева <http://orcid.org/>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергия у детей: от теории к практике / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России; 2011. — С. 442–484. [Allergija u detej: ot teorii k praktike / Pod red. L.S. Namazovoj-Baranovoj. — M.: Sojuz pediatrov Rossii; 2011. — S. 442–484. (In Russ).]
2. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №4. — С. 60–72. [Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., Jefendieva K.E., Levina Ju.G., Voznesenskaja N.I., Tomilova A.Ju., Selimzjanova L.R., Promyslova E.A. Detskaja astma: ključevye principy dostizhenija kontrolja na sovremennom jetape // *Pediatričeskaja farmakologija*. — 2013. — T.3. — №4. — S. 60–72. (In Russ).]
3. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Бронхиальная астма у детей младше 8 лет: как снизить частоту обострений и госпитализаций? Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6. — №1. — С. 51–54 [Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S. Bronchial asthma among children under 8: how to decrease the recurrence of exacerbations and hospitalizations? *Pediatričeskaja farmakologija*. 2009; 6(1): 51–54. (In Russ).]
4. Антропов Ю.Ф., Шевченко Е.С. Лечение детей с психосоматическими расстройствами. — СПб.: Речь; 2002. — 560 с. [Antropov Ju.F., Shevchenko E.S. *Lečenie detej s psihosomatichesкими rasstrojstvami*. — SPb.: Rech'; 2002. — 560 s. (In Russ).]
5. Исаев Д.Н. Детская медицинская психология. Психологическая педиатрия. — СПб.: Речь; 2004. — 384 с. [Isaev D.N. *Detskaja medicinskaja psihologija. Psihologičeskaja pediatrija*. — SPb.: Rech'; 2004. — 384 s. (In Russ).]
6. Профилактическая педиатрия / Под ред. А.А. Баранова. — М.: Союз педиатров России; 2012. — С. 442–484. [Profilaktičeskaja pediatrija / Pod red. A.A. Baranova. — M.: Sojuz pediatrov Rossii; 2012. — S. 442–484. (In Russ).]
7. Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение / Пер. с англ. С. Могилевского. — М.: Изд-во «ЭКМО-Пресс»; 2002. — 352 с. (Серия «Психология без границ»). [Aleksander F. *Psihosomaticheskaja medicina. Principy i praktičeskoe primenenie* / Per. s angl. S. Mogilevskogo. — M.: Izd-vo «JeKSMO-Press»; 2002. — 352 s. (Serija «Psihologija bez granic»). (In Russ).]
8. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкис В.В. Психология и психотерапия семьи. 4-е изд., перераб. и доп. СПб.: Речь; 2008. — 672 с. (Тема: Мастера психологии). [Jejdemiller Je.G., Justickis V.V. *Psihologija i psihoterapija sem'i*. 4-e izd., pererab. i dop. SPb.: Rech'; 2008. — 672 s. (Tema: Mastera psihologii). (In Russ).]
9. Лазуренко С.Б., Симонова О.И., Свиридова Т.В. Психологические аспекты в ведении больных муковисцидозом. В кн.: Муковисцидоз / Под ред. Н.И. Капанова, Н.Ю. Каширской. — М.: Медпрактика; 2014. — С. 623–648. [Lazurenko S.B., Simonova O.I., Sviridova T.V. *Psihologičeskie aspekty v vedenii bol'nyh mukoviscidozom*. V kn.: *Mukoviscidoz* / Pod red. N.I. Kapranova, N.Ju. Kashirskoj. — M.: Medpraktika; 2014. — S. 623–648. (In Russ).]
10. Балаболкин И.И. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей / Актуальные проблемы педиатрии: Сб. статей. — Казань; 1996. — С. 30–33. [Balabolkin I.I. *Sovremennye podhody k terapii bronhial'noj astmy u detej* / Aktual'nye problemy pediatrii: Sb. statej. — Kazan'; 1996. — S. 30–33. (In Russ).]
11. Руслякова Е.Е. Психологические особенности личности подростков, страдающих бронхиальной астмой, и методы психологической коррекции: Автореф. дисс. ... канд. психол. наук. — СПб.; 2004. — 264 с. [Rusljakova E.E. *Psihologičeskie osobennosti lichnosti podrostkov, stradžushhih bronhial'noj astmoj, i metody psihologičeskoj korrekcii*. [dissertation]. — SPb.; 2004. — 264 s. (In Russ).]
12. Горская Е.А. Психологические особенности детей и подростков, больных бронхиальной астмой, в связи с задачами профилактики психосоматических расстройств: Автореф. дисс. ... канд. психол. наук. — СПб.; 2005. — 165 с. [Gorskaja E.A. *Psihologičeskie osobennosti detej i podrostkov, bol'nyh bronhial'noj astmoj, v svjazj s zadachami profilaktiki psihosomaticheskikh rasstrojstv*. [dissertation]. — SPb.; 2005. — 165 s. (In Russ).]
13. Воронина С.Н. Роль психологических факторов в развитии соматического заболевания у детей дошкольного возраста на примере бронхиальной астмы: Автореф. дисс. ... канд. психол. наук. — Ярославль; 2006. — 180 с. [Voronina S.N. *Rol' psihologičeskikh faktorov v razvitii somaticheskogo zabolevanija u detej doskol'nogo vozrasta na primere bronhial'noj astmy*. [dissertation]. — Jaroslavl'; 2006. — 180 s. (In Russ).]
14. Mitchell EA, Bland JM, Thompson JM. Risk factors for readmission to hospital for asthma in childhood. *Thorax*. 1994;49:33–36. doi: 10.1136/thx.49.1.33
15. Schaubel D, Johansen H, Mao Y, et al. Risk of preschool asthma: incidence, hospitalization, recurrence, and readmission probability. *J Asthma*. 1996;33:97–103. doi: 10.3109/02770909609054537.
16. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:141–219. PMID: 12542074.
17. Большой психологический словарь / Под ред. Б.Г. Мещерякова, акад. В.П. Зинченко. — М.: Прайм-ЕВРОЗНАК; 2003. [Bol'shoj psihologičeskij slovar' / Pod red. B.G. Meshherjakova, akad. V.P. Zinchenko. — M.: Prajm-EVROZNAK; 2003. (In Russ).] URL: http://www.gumer.info/bibliotek_Buks/Psihol/dict/03.php
18. Практикум по возрастной психологии / Под ред. Л.А. Головей, Е.Ф. Рыбалко. — СПб.: Речь; 2006. — 688 с. [Praktikum po vozrastnoj psihologii / Pod red. L.A. Golovej, E.F. Rybalko. — SPb.: Rech'; 2006. — 688 s. (In Russ).]
19. Венгер А.Л. Психологические рисуночные тесты: Иллюстрированное руководство. — М.: Владос-пресс; 2003. — 160 с. [Venger A.L. *Psihologičeskie risunochnye testy: Illjustrirovannoe rukovodstvo*. — M.: Vlados-press; 2003. — 160 s. (In Russ).]
20. Выготский Л.С. Педагогическая психология. — М.: Педагогика-пресс; 1999. — 536 с. [Vygotskij L.S. *Pedagogičeskaja psihologija*. — M.: Pedagogika-press; 1999. — 536 s. (In Russ).]
21. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. М.: Медгиз; 1959. — 406 с. [Suhareva G.E. *Kliničeskie lekci po psihiatrii detskogo vozrasta*. M.: Medgiz; 1959. — 406 s. (In Russ).]
22. Зайцева О.В. Критерии риска развития бронхиальной астмы у детей: вопросы профилактики. В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Цагерородцева. М.; 2002. — Вып. 2. — С. 113–117. [Zajceva O.V. *Kriterii riska razvitija bronhial'noj astmy u detej: voprosy profilaktiki*. V kn.: *Pul'monologija detskogo vozrasta: problemy i reshenija* / Pod red. Ju.L. Mizernickogo, A.D. Caregorodceva. M.; 2002. — Vyp. 2. — S. 113–117. (In Russ).]
23. Мещерякова Н.Н. Роль пациента в процессе лечения бронхиальной астмы / Н.Н. Мещерякова, Э.Г. Поливанов, А.С. Белевский // *Атмосфера*. — 2001. — №2. — С. 23–25. [Meshherjakova N.N. *Rol' pacienta v processe lečenija bronhial'noj astmy* / N.N. Meshherjakova, Je.G. Polivanov, A.S. Belevskij // *Atmosfera*. — 2001. — №2. — S. 23–25. (In Russ).]
24. Воронина С.Н., Маскова Г.С. Анализ медико-социально-психологического статуса дошкольника из группы риска по формированию бронхиальной астмы. [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. — 2010. — №4. URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 07.06.2017). [Voronina S.N., Maskova G.S. *Analiz mediko-social'no-psihologičeskogo statusa doskol'nika iz gruppy riska po formirovaniju bronhial'noj astmy*. [Elektronnyj resurs] // *Medicinskaja psihologija v Rossii: jelektron. nauch. zhurn.* — 2010. — №4. URL: <http://medpsy.ru> (data obrashhenija: 07.06.2017). (In Russ).]
25. Психотерапия детей и подростков / Пер. с нем. под ред. Х. Ремшмидта. — М.: Мир; 2000. — 518 с. [Psihoterapija detej i podrostkov / Per. S nem. pod red. X. Remshmidt. — M.: Mir; 2000. — 518 s. (In Russ).]

Д.А. Андреев, Е.Е. Башлакова, Н.В. Хачанова, М.В. Давыдовская

ГБУ «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Регистры больных муковисцидозом: отечественный и зарубежный опыт

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Анатольевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 121096, Москва, ул. Минская, д. 12, к. 2, тел.: +7 (499) 144-00-30, e-mail: dmitry.email08@gmail.com

Статья поступила: 12.04.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Муковисцидоз — полиорганное генетическое заболевание, сокращающее продолжительность жизни и требующее затратной комплексной терапии. Экономическое бремя муковисцидоза определяется стоимостью лечения, условиями оптимизации медицинских технологий на основании эпидемиологических знаний о характере течения заболевания и результативности проводимой терапии. Во многих странах созданы регистры больных муковисцидозом, позволяющие оценивать качество, эффективность и оптимальность медицинской помощи. Регистры сформированы на региональном, национальном и международном уровнях, что способствует сбору полных и достоверных сведений о больных для последующего анализа, сравнения и обобщения клинко-эпидемиологических показателей. Обзор посвящен актуальным на сегодняшний день принципам организации отечественных и некоторых зарубежных регистров больных муковисцидозом. В статье выборочно приводятся примеры сведений, содержащихся в регистрах. Применение положительного опыта работы зарубежных регистров в России может улучшить качество медицинской помощи больным муковисцидозом.

Ключевые слова: муковисцидоз, кистозный фиброз, регистры, оптимизация медицинской помощи, редкие заболевания, высокостратегические нозологии.

(Для цитирования: Андреев Д.А., Башлакова Е.Е., Хачанова Н.В., Давыдовская М.В. Регистры больных муковисцидозом: отечественный и зарубежный опыт. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (2): 115–126. doi: 10.15690/pf.v14i2.1726)

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз — наиболее распространенное среди представителей европеоидной расы наследственное заболевание, сокращающее продолжительность жизни и требующее затратной комплексной терапии [1–3]. По разным источникам, в мире насчитывается от 70 до 100 тыс. больных муковисцидозом [4–6]. У представителей европеоидной расы муковисцидоз встречается с частотой от 1 на 600 до 1 на 17 000 новорожденных. В Российской Федерации этот показатель составляет 1 на 10 000 новорожденных [7]. В США с внедрением новых медицинских технологий, позволяющих лучше диагностировать и лечить муковисцидоз, наметилась тенденция к увеличению выживаемости, зна-

чительному увеличению доли взрослых пациентов [8]. Выживаемость больных в РФ также выросла и достигла к концу 2013 г. в Московском регионе 39,7 года, а в целом по стране — 16 лет [9]. Несмотря на это по-прежнему многие пациенты умирают в раннем возрасте [10]. Складывающаяся ситуация требует принятия дополнительных мер по систематизации информации, помогающей выявить и оценить потребности пациентов с целью улучшения доступности современных медицинских технологий для больных как в детском, так и во взрослом сегменте системы здравоохранения. Больные муковисцидозом нуждаются в затратной медицинской помощи, включающей оказание комплексных высокоспециализированных медицинских услуг, про-

Dmitry A. Andreev, Ekaterina E. Bashlakova, Natalia V. Khachanova, Maria V. Davydovskaia

State-Financed Institution «Center for Clinical Research and Evaluation of Medical Technologies of the Moscow City Health Department», Moscow, Russian Federation

Cystic Fibrosis Patient Registries: Domestic and Foreign Experience

Cystic fibrosis is a multi-organ genetic disease that reduces life expectancy and requires costly complex therapy. The economic burden of cystic fibrosis is determined by the cost of treatment, the conditions for optimizing medical technologies based on epidemiological knowledge of the disease course nature and the therapy effectiveness. In many countries cystic fibrosis patient registries have been created that allow to assess the quality, efficiency and optimality of medical care. Registries are formed at the regional, national, and international levels, which facilitates the collection of complete and reliable patient information for subsequent analysis, comparison and synthesis of clinical and epidemiological indicators. The review is devoted to the actual principles of organization of domestic and some foreign cystic fibrosis patient registries. The article selectively provides examples of information from registries. The application of positive experience of the work of foreign registries in Russia can improve the quality of medical care for patients with cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, registries, optimization of medical care, rare diseases, high-cost nosologies.

(For citation: Andreev Dmitry A., Bashlakova Ekaterina E., Khachanova Natalia V., Davydovskaia Maria V. Cystic Fibrosis Patient Registries: Domestic and Foreign Experience. *Pediatricskaja farmakologija – Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (2): 115–126. doi: 10.15690/pf.v14i2.1726).

ведение адекватной лекарственной терапии дорогостоящими препаратами. В частности, показано, что затраты в Москве на медикаментозную терапию для одного больного выросли в период с 1993 по 2013 г. более чем в 10 раз (с 1,8 до 21,9 тыс. долларов США соответственно, по курсу Центрального банка России), что сопровождалось увеличением выживаемости больных в регионе [11]. Для оптимизации качества медицинской помощи больным, прогнозирования показателей затраты–эффективность, обобщения эпидемиологической ситуации, оценки выживаемости, анализа естественного течения и тяжести заболевания, разработки эффективных инновационных технологий в России и ряде зарубежных стран были созданы регистры больных [12–14].

Понятие «регистр пациентов» сформулировано в литературе следующим образом: «Регистр пациентов — это организованная система, которая использует наблюдательные методы исследования для сбора однородных данных, используемых для оценки результатов применяемых медицинских технологий, и служит определенной научной, клинической или организационной цели» [15]. Регистры пациентов оказались незаменимыми в обеспечении исследований хронических заболеваний благодаря эпидемиологическому описанию течения заболевания [15]. Особенно полезны регистры редких заболеваний, таких как муковисцидоз [5], когда получение ответов на вопросы о естественном течении заболевания возможно только путем выполнения больших многоцентровых исследований, поскольку в отдельных региональных центрах муковисцидоза наблюдается ограниченное число больных [15]. Регистры редких заболеваний объединяют и систематизируют сведения по небольшим группам больных в единичных центрах, что делает возможным проведение наблюдательных исследований и планирование затрат на медицинскую помощь [16].

В 2013 г. в России функционировало 57 детских и 10 взрослых региональных центров для лечения больных муковисцидозом. В большинстве из них созданы или создаются региональные регистры, с помощью которых удастся получить полное представление об эпидемиологических, диагностических, клинических характеристиках течения заболевания [9]. Кроме того, в России силами Министерства здравоохранения созданы Федеральный и Российский национальные регистры. В настоящем обзоре рассматриваются вопросы формирования, структуры и функции наиболее значимых российских и некоторых зарубежных регистров больных муковисцидозом. Вместе с описанием регистров приводятся примеры их ключевых данных.

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ РЕГИСТР БОЛЬНЫХ 7 ВЫСОКОЗАТРАТНЫМИ НОЗОЛОГИЯМИ

В России сформирован Федеральный регистр больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и/или тканей. Семь перечисленных нозологий считаются высокозатратными. Создание регистра обусловлено необходимостью эффективного расходования финансовых средств на обеспечение больных льготными медицинскими услугами и лекарствами, стоимостью которых компенсируется за счет средств федерального бюджета. Регистрация сведений о больных закреплена законодательной базой, регулируется нормативными правовыми актами, представленными в табл. 1 [17].

Согласно нормативным документам, регистр больных 7 высокозатратными нозологиями ведет Министерство здравоохранения Российской Федерации. Основные све-

дения о пациентах с муковисцидозом в Федеральном регистре включают код заболевания, данные свидетельства о рождении либо паспортные данные пациента, адрес места жительства, страховые сведения, информацию о выписке и отпуске лекарственных препаратов и несколько других характеристик. Регистр ведется в электронном виде с помощью автоматизированной системы регистрации данных [18]. Несмотря на общегосударственный масштаб Федерального регистра, число собираемых параметров в нем ограничено, и в его структуре отсутствуют данные о течении заболевания, клинических характеристиках пациентов, исходах и многие другие нужные сведения. По форме и содержанию — это реестр больных. Таким образом, данный инструмент не может применяться для решения всего круга задач, связанных с управлением качеством медицинской помощи больным муковисцидозом.

РЕГИСТР РЕДКИХ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

Муковисцидоз включен в список редких (орфанных) хронических заболеваний легких. В Российской Федерации этими редкими патологиями страдает не менее 1% детского населения [19]. Для решения вопросов оказания квалифицированной медицинской помощи больным орфанными хроническими заболеваниями легких под руководством специалистов Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России создан регистр. В список параметров регистра вошли демографические характеристики, анамнез, социальный статус, результаты лечения и проведенных манипуляций. В настоящее время регистр находится на этапе формирования в соответствии с рекомендациями и при поддержке специалистов Российского педиатрического респираторного общества [20].

НАЦИОНАЛЬНЫЙ РЕГИСТР БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В связи с необходимостью накопления, обработки и систематизации более подробной генетической, клинической, терапевтической, диагностической информации разработан проект национального регистра больных муковисцидозом Российской Федерации. Отчет о реализации проекта публикуется ежегодно. История создания регистра началась в 1998 г. при участии НИИ пульмонологии, когда были собраны данные по выживаемости и доли взрослых из 6 регионов. Однако, эта работа была прервана по ряду причин, в результате чего развивались лишь отдельные региональные регистры, не имеющие единой структуры и включающие информацию только по больным детского возраста [12]. В настоящее время проект по ведению Российского регистра больных муковисцидозом реализуется общероссийской общественной организацией «Российская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российским респираторным обществом. Сведения о больных собираются в единую национальную базу данных. Регистр ведется специалистами Российского детского (научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр») и взрослого (лаборатория муковисцидоза ФГБНУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России) центров муковисцидоза. Научно-клинический отдел муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» выполняет функции Российского центра муковисцидоза и координирует работу региональных центров. Последний подробный отчет по Российскому регистру больных муковисцидозом опу-

Таблица 1. Нормативные документы, регламентирующие организацию и ведение Федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и/или тканей [17]

Table 1. Regulatory documents regulating the organization and management of the Federal Registry of patients with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary abscsess, Gaucher disease, malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissues, multiple sclerosis, of people after organ and/or tissue transplantation [17]

Документ	Дата выхода	Название	Действительность на апрель 2017 г.
Постановление Правительства РФ № 404	26.04.2012 (ред. от 09.04.2016)	Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей	Действителен
Постановление Правительства РФ № 288	09.04.2016	О внесении изменений в Правила ведения Федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей	Действителен
Приказ Минздрава России № 69н	15.02.2013 (ред. от 10.04.2015)	О мерах по реализации постановления Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 404 «Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей	Действителен
Приказ Минздравсоц-развития РФ № 727	28.11.2007 (ред. от 21.05.2008 N 234н)	Об органе, осуществляющем ведение Федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей	Действителен
Федеральный закон № 323-ФЗ	21.11.2011 (ред. от 03.04.2017)	Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации	Действителен
Федеральный закон № 112-ФЗ	26.04.2016	О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации	Действителен
Распоряжение Правительства РФ № 2724-р Приложение № 3	26.12.2015	Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей	Действителен
Распоряжение Правительства РФ № 2885-р	28.12.2016	Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год	Действителен
Федеральный закон № 152-ФЗ	27.07.2006 (ред. от 22.02.2017 N 16-ФЗ)	О персональных данных	Действителен

бликован в 2016 г. В него вошла информация за 2015 г. из 81 субъекта Российской Федерации, включающая данные 2916 пациентов, в т.ч. 2877 живых и 39 умерших. Данные по 4 субъектам не вошли в отчет за 2015 г. [21].

С 2011 г. число пациентов в регистре непрерывно растет (с 1026 в 2011 г. до 2916 в 2015 г.). Используются критерии включения пациентов, позволяющие интегрировать собранные данные в международный Европейский регистр. В отчеты по регистру за 2014–2015 гг., по сравнению с отчетами предыдущих лет, вошли дополнительные графики, рисунки, таблицы, приводятся подробные генетические данные, представлена оценка ожидаемой продолжительности жизни больных детей, рожденных после 2010 г. Следует отметить, что в настоящее время генетический диагноз может быть использован для выбора тактики лечения, и соответствующие сведения в регистре важны для определения потребностей и численности

целевой популяции пациентов с показаниями к назначению инновационных препаратов [21, 22].

Структура регистра включает данные по демографическим характеристикам пациентов, клиническому и генетическому статусу, применяемой терапии, развитию осложнений заболевания, выживаемости и т.д. — всего около 75 параметров, наиболее значимые из которых следующие: пол, возраст на момент установления диагноза, наличие мекониевого илеуса при рождении, результаты потовой пробы и генетического анализа, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); рост и масса тела пациента, измеренные в день проведения спирометрии; наличие инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, другой грамотрицательной флоры, нетуберкулезного микобактериоза; развитие осложнений в отчетном году; прово-

димая терапия; наличие онкологических заболеваний; трансплантация печени; индекс массы тела (может вычисляться в автоматическом режиме программой Всемирной организации здравоохранения Anthro при проведении компьютерной оценки развития ребенка) [12, 21–23].

Информация по пациентам в отчетах обезличена, процедуры хранения и обработки информации попадают под действие Федерального закона «О персональных данных» [24]. В части отчета, посвященной непосредственному аналитическому описанию показателей регистра за 2015 г., содержится 15 разделов: общая информация, возрастная и половая структура больных, диагностика муковисцидоза (возраст установления диагноза, доля пациентов с установленным диагнозом по неонатальному скринингу, доля больных с мекониевым илеусом), диагностика в отчетном 2015 году (аналогичная информация по пациентам с впервые установленным диагнозом муковисцидоза в отчетном году), потовый тест, генетика, микробиология, респираторная функция, нутритивный статус, раздел с описанием зависимости спирометрических величин от нутритивного статуса, осложнения заболевания в текущем году, лечение, трансплантация, выживаемость, заключение. Специальная графа посвящена трансплантации, в которой отражено возросшее число больных после пересадки легких и печени (9 и 3 больных соответственно за отчетный 2015 год). В приложении к отчету указаны среди прочих критерии включения пациентов в регистр, перечень данных регистра, список рекомендуемой литературы [21]. Данные приведены по различным регионам и делают возможным проведение сравнительного анализа информации, что позволяет определить совокупность адресных мер по обеспечению лекарствами больных и улучшению качества медицинской помощи в отдельных регионах страны. Подробные отчетные результаты по регистру за период с 2011 по 2015 г. доступны для ознакомления в сети Интернет.

Проведена работа по интеграции и стандартизации перечня данных регистра в соответствии с требованиями по предоставлению информации в международный регистр Европейского общества по муковисцидозу: набор регистрируемых характеристик в Российском регистре во многом совпадает с перечнем параметров Европейского регистра муковисцидоза (см. далее), а по некоторым разделам даже представлен и проанализирован более подробно.

Основой Российского регистра является информация, собираемая из отдельных регионов и центров муковисцидоза. Привлечение специалистов из регионов к работе по реализации проекта увеличило объем и улучшило качество объединяемых данных. Всего в работе по созданию регистра 2015 г. в составе рабочей группы участвовало более 110 специалистов из 45 регионов. Внесение необходимых изменений, оптимизация работы по сбору и систематизации информации эффективно благодаря налаженному взаимодействию специалистов региональных центров муковисцидоза в рамках созданной профессиональной сети контактов [21].

РЕГИОНАЛЬНЫЕ РЕГИСТРЫ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ НА ПРИМЕРЕ МОСКОВСКОГО И ЯРОСЛАВСКОГО РЕГИОНОВ

По мнению некоторых авторов, национальный регистр больных муковисцидозом в нашей стране сформирован не до конца, в связи с чем может представляться актуальным анализ данных в региональных регистрах [25]. Так, например, в Московском и Ярославском регионах заинтересованными специалистами проводилась аналитическая работа по выявлению особенностей течения

муковисцидоза у пациентов. Структура региональных и национального регистров схожа. Оба вида регистров включают демографические, терапевтические, клинические, генетические характеристики. В опубликованных С.А. Красовским и соавт. результатах анализа специально сформированного регистра Московского региона (г. Москва и Московская область) приводятся данные по состоянию на 31.12.2012 [25]. К этой дате в регистр были включены 400 пациентов (48% больных женского пола), у которых был диагностирован муковисцидоз, средний возраст — $13,3 \pm 10,1$ года; доля больных старше 18 лет составила 32%. Пациенты проходили лечение или наблюдались в Московском центре муковисцидоза на базе Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова, ФГБУ «Российская детская клиническая больница», ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (в настоящее время Национальный научно-практический центр здоровья детей) и ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. По результатам анализа данных за период с 2003 по 2012 г. медиана выживаемости больных составила 39,5 года [25].

В совместной аналитической работе специалистов ГУЗ ЯО «Детская клиническая больница № 1» (г. Ярославль) и Медико-генетического научного центра (г. Москва) изложены результаты оценки функционирования регистра больных в Ярославском региональном центре муковисцидоза [13]. Регистр ведется с 2006 г. и включает данные пациентов, наблюдающихся с 1990 г. По данным на 2011 г. в него были включены 53 пациента с муковисцидозом. Общее число регистрируемых показателей составило 30, включая паспортные, анамнестические и генетические данные [13]. Регистр Ярославского регионального центра муковисцидоза включает данные об исходах у больных муковисцидозом, что существенно облегчает оценку эффективности и безопасности терапевтических подходов.

РЕГИСТР ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО МУКОВИСЦИДОЗУ

В настоящем обзоре следует остановиться подробнее на организации работы регистра Европейского общества по муковисцидозу, т.к. накопленный опыт особенно важен для построения и управления национальными или региональными регистрами. В статье L. Viviani и соавт. сообщается, что в форме информированного согласия пациентов и в публичных электронных материалах обозначена следующая цель регистра, утвержденная первой рабочей группой: «...оценка, обзор и сравнение аспектов течения муковисцидоза и его лечения в странах-участниках, и как следствие стимулирование появления новых стандартов по борьбе с этим заболеванием, предоставление данных для эпидемиологических исследований и выявление особых групп пациентов, подходящих для многоцентровых исследований. Информация облегчит долгосрочное планирование распределения расходов на здравоохранение и развитие общей системы европейской поддержки» [26, 27].

В отчет по Европейскому регистру за 2014 г., который был опубликован в 2016 г. на веб-сайте Европейского общества больных муковисцидозом, включены результаты анализа ведения 35582 пациентов из 26 стран, давших согласие на обработку данных [28]. Значения ряда ключевых параметров, характеризующих регистр, приведены в табл. 2 [28]. В регистр включали пациентов, отвечающих установленным диагностическим критериям [28]. Текущая обновленная информация в отчете работы регистра обобщена в виде таблиц, графиков, сопровождаемых элементами описательной статистики,

Таблица 2. Пример основных данных отчета за 2014 г. по Европейскому регистру больных муковисцидозом (из источника [28])
Table 2. An example of the main data from the report for 2014 on the European Cystic Fibrosis Patient Registry (from the source [28])

Параметр	Женщины	Мужчины	Суммарно
Число пациентов, абс. (%)	16 856 (47,4)	18 726 (52,6)	35 582*
Возраст на момент наблюдения, годы (живые на 31.12.2014) • среднее значение • медиана	20,0 18,0	20,9 19,3	20,5 18,6
Пациенты ≥ 18 лет (живые на 31.12.2014), %	50,1	53,3	51,8
Возраст на момент постановки диагноза** • среднее число, годы • медиана, мес	4,1 3,6	4,0 3,6	4,1 3,6
Не менее 1 мутантной F508del аллели**, %	81,7	81,5	81,6
Трансплантация легких**, абс. (%)	841 (5,5)	860 (5,1)	1701 (5,3)
Трансплантация печени**, абс. (%)	60 (0,4)	109 (0,6)	169 (0,5)
Пациенты, скончавшиеся в 2014 г.***, абс. (%)	203 (1,3)	183 (1,0)	386 (1,1)
Возраст наступления смерти, годы*** • среднее число • медиана	27,8 25,0	29,6 29,0	28,7 27,0

Примечание. * — для демографических целей данные по Бельгии за 2013 г. (n = 1186) были включены в общее число;
 ** — представлены только пациенты, которых наблюдали в течение года. Данные по Бельгии за 2013 г. (n = 1153) не включены.
 Суммарное количество представленных пациентов 32 514; *** — представлены только пациенты, которых наблюдали в течение года. Данные по Бельгии за 2013 г. (n = 1153) не включены. Включены данные по Великобритании, касающиеся всех наблюдаемых пациентов с подтвержденным диагнозом муковисцидоза (n = 10 580). Суммарное число представленных пациентов 33 664 [28].

и представлена на европейском уровне и по отдельным странам. Проанализированы первичные данные, что позволяет проводить сопоставление между странами, которые невозможно сравнивать на основании данных, представленных в годовых отчетах отдельных стран [28].

При выпуске отчетов в раздел, посвященный пациентам, была включена информация для обратной связи и отправки комментариев. Авторы отчетов сделали их содержание более понятным и доступным для пациентов. Был составлен словарь специальных терминов для лучшего понимания визуальных материалов и описаний к ним [27, 28].

В процессе формирования регистра создан стандартизованный перечень параметров, который приводится в табл. 3 [28]. Работа по формированию перечня регистрируемых параметров проводилась в несколько этапов. Сначала для определения ограниченного набора стандартных регистрируемых параметров, отвечающих целям регистра, была создана небольшая рабочая группа специалистов. Затем по результатам сбора информации из национальных регистров в тестовом режиме, во время которого регистрировали 49 пробных характеристик, определили те из них, данные по которым были внесены полностью по всем пациентам (демографические характеристики: пол, месяц и год рождения) или только частично по незначительному числу больных (социальная и клиническая информация: семейное положение, использование некоторых препаратов и т.д.). Отсутствие определенной информации о многих пациентах объяснялось тем, что некоторые центры не регистрировали необходимые параметры согласно требованиям Европейского регистра. На завершающем этапе подготовки стандартного перечня регистрируемых параметров рабочая группа провела анализ результатов пробного сбора данных и предложила пересмотренный перечень [27].

Процедура стандартизации и выбора регистрируемых параметров, по мнению и опыту специалистов,

управляющих работой Европейского регистра, наиболее сложна и требует много времени. Поскольку регистр является международным, то приходится затрачивать много усилий на интеграцию уже созданных национальных регистров, в которых используется собственная структура.

В литературе описаны два способа сбора информации в Европейский регистр [27]:

- 1) ручной ввод данных пациентов в информационную автоматизированную систему регистра (предназначен для стран, в которых нет национальных баз данных);
- 2) импортирование информации по пациентам, содержащейся в базах данных национальных регистров, в информационную автоматизированную систему регистра.

Схема сбора, обработки и проверки качества данных Европейского регистра представлена на рис. [27].

При сборе данных налажена система обратной связи Европейского регистра с национальными центрами стран-участниц. Регистр направляет отчет о результатах анонимного сопоставления направленной информации с данными других центров и стран в центр, предоставляющий исходные данные. Конфиденциальность обобщенных данных по центрам сохраняется. Предусмотрен двухуровневый контроль правильности ввода данных [27]:

- 1) автоматизированный контроль с помощью программного обеспечения;
- 2) контроль подразделением управления данными.

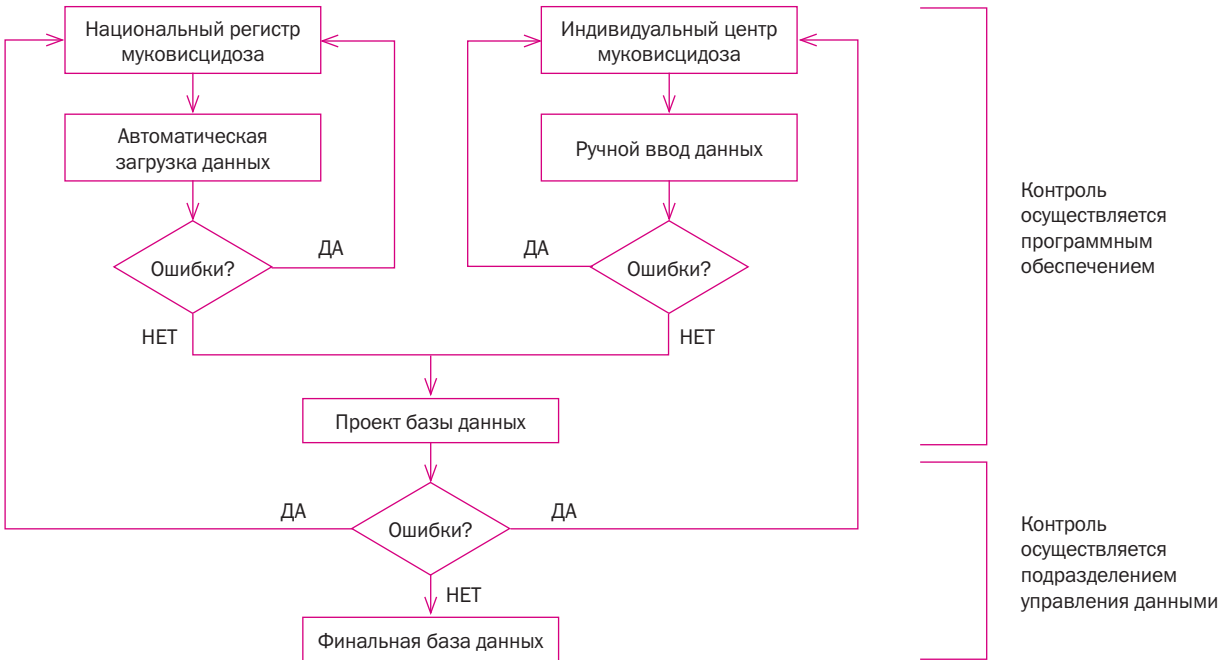
В настоящее время применяются принципы поддержания качества работы регистра, изложенные в рекомендациях Европейской платформы по качественному ведению регистров редких заболеваний [29]. При этом одним из способов стимулирования предоставления точных и правильных данных центрами в Европейский регистр стало включение правообладателей первичной инфор-

Таблица 3. Перечень параметров Европейского регистра больных муковисцидозом (из источника [28])
Table 3. List of parameters of the European Cystic Fibrosis Patient Registry (from the source [28])

Демографические характеристики • Код центра муковисцидоза • Код пациента • Год наблюдения • Дата рождения (год и месяц) • Пол • Статус пациента • Причина смерти • Дата смерти Диагностика • Подтвержденный диагноз • Возраст на момент постановки диагноза • Вид потовой пробы • Электролиты • Уровень хлоридов • Мекониевый илеус • Неонатальный скрининг Генетический статус • Первая мутация • Вторая мутация Наблюдение • Дата регистрации лучшего показателя ОФВ₁ в отчетном году • Лучший показатель ОФВ₁ в отчетном году • Лучший показатель ФЖЕЛ в отчетном году • Рост, измеренный в день регистрации лучшего показателя ОФВ₁ (или, в случае отсутствия показателя ОФВ₁, последнее значение роста, зарегистрированное в отчетном году) • Вес, измеренный в день регистрации лучшего показателя ОФВ₁ (или, в случае отсутствия показателя ОФВ₁, последнее значение веса, зарегистрированное в отчетном году) Трансплантация • Трансплантация печени • Год, в который проводилась последняя трансплантация печени (если трансплантация выполнялась до/в течение отчетного года) • Трансплантация легких • Год, в который проводилась последняя трансплантация легких (если трансплантация выполнялась до/в течение отчетного года)	Терапия в отчетном году • Длительное применение ингаляционного гипертонического раствора NaCl • Длительное применение ингаляционных антибиотиков • Длительное применение ингаляционных бронходилататоров • Кислородотерапия • Применение дорназы альфа • Длительное применение азитромицина (или других макролидов) • Применение урсодезоксихолевой кислоты • Применение панкреатических ферментов Осложнения • Аллергический бронхолегочный аспергиллез в отчетном году • Сахарный диабет с ежедневным применением инсулина в отчетном году • Пневмоторакс, потребовавший дренирования в отчетном году • Поражение печени в отчетном году • Кровохарканье объемом жидкости, превышающим 250 мл, в отчетном году • Состояние поджелудочной железы: эластаза в кале • Состояние поджелудочной железы: фекальный жир • Наличие онкологического заболевания в отчетном году Микробиологические показатели • Хроническое инфицирование <i>Burkholderia cepacia</i> complex • Нетуберкулезный микобактериоз в отчетном году • Хроническое инфицирование <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • Хроническое инфицирование <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> в отчетном году
---	---

Рис. Процедуры сбора и проверки данных Европейского регистра больных муковисцидозом (из статьи L. Viviani и соавт. [27], распространяемой в соответствии с условиями Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение любым способом при условии указания оригинальной работы и ее авторов)

Fig. Procedures for collection and verification of data from the European Cystic Fibrosis Patient Registry (from the article by Viviani L. et al. [27] distributed under the conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which allows unrestricted use, distribution and reproduction in any way, subject to the indication of the original work and its authors)



мации в списки авторов оригинальных исследований регистра, публикуемых в рецензируемых журналах [27].

Сбор, обработка и хранение данных в целях формирования Европейского регистра должны регулироваться законами, утвержденными органами власти соответствующих стран и приведенными в согласие с европейскими нормами права. Европейский регистр функционирует по инструкциям, составленным в соответствии с Директивой 95/46/ЕС от 24 октября 1995 г. Европейского парламента и Совета Европейского союза по защите прав частных лиц применительно к обработке персональных данных и свободному перемещению таких данных. Сведения в регистре хранятся анонимно таким образом, что идентификация пациента возможна только по месяцу/году рождения и специальному цифровому коду. Для получения доступа к данным пациентов в научных целях следует направить запрос в Координационный совет регистра. Запросы со стороны разработчиков и производителей лекарственных средств рассматриваются Европейским обществом по муковисцидозу. Процедуры запроса регулируются европейским и локальным законодательствами. Возможно предоставление только обезличенных данных, таблиц и визуальных материалов [30].

В ходе формирования Европейского регистра появляются вопросы, связанные с управлением данными. В литературе исследованы и обобщены все затруднения и предложены возможные пути их решения. В табл. 4 представлены результаты этого исследования, опубликованные L. Viviani и соавт. [27].

Разработаны методические подходы к получению качественной эпидемиологической и другой научной информации, служащей основой для проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств.

РЕГИСТР БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

Крупный регистр больных создан в Великобритании. В отчете за 2015 г., вышедшем в августе 2016 г., сформулирована конечная цель работы регистра — улучшение состояния здоровья пациентов. Это достигается следующими способами [31]:

- стимулированием принятия пациентами осознанных решений на основе знаний о муковисцидозе;
- обеспечением информацией клиницистов при выполнении действий по улучшению качества медицинской помощи;
- мониторингом эффективности и безопасности лекарственных средств с предоставлением результатов заинтересованным исследователям;
- подготовкой информации, необходимой для оптимизации затрат.

В 2015 году число зарегистрированных больных достигло 10 810. Проведение полного анализа данных по результатам сводных первичных годовых отчетов за 2015 г. оказалось возможным для 9587 пациентов [31]. В когорте пациентов с полным набором данных в отчетном году (9587 больных) медиана возраста больных составила 19 лет, а медиана возраста установления диагноза — 2 мес. При этом доля взрослых больных в возрасте 16 лет и старше была 59,9%; медиана возраста наступления смерти — 28 лет. Расчетная медиана выживаемости достигла 45,1 года по данным для всех пациентов, зарегистрированных в базе данных (10 810 человек). В отчет включена информация о беременности и ее исходах у пациенток. При ведении регистра большое внимание уделяется качеству жизни пациентов. С февраля 2016 г. введена новая электронная система регистрации сведений о качестве жизни и клинических исследовани-

ях. Регистрация данных в регистре разрешается только с информированного согласия пациентов. Информация собирается через защищенный Интернет-портал [31].

РЕГИСТР БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ВО ФРАНЦИИ

В Интернете опубликованы отчеты регистра больных муковисцидозом во Франции [32]. В отчете за 2015 г. сообщается, что регистр основан в 1992 г. в следующих целях [33]:

- накопление знаний о клинических и социальных аспектах муковисцидоза, а также об эффективности терапии;
- решение вопросов, связанных с экономическими затратами;
- информационная поддержка заинтересованных лиц, включая тех, кто участвует в планировании финансового обеспечения центров;
- предоставление данных, необходимых для организации клинических исследований;
- улучшение доступа к новым лекарственным средствам.

По информации, содержащейся в отчете за 2015 г., численность популяции всех зарегистрированных пациентов с известным витальным статусом составляет 6585 человек. Число пациентов, наблюдавшихся в отчетном году, достигло 6547. Средний возраст больных составил 21,3 года; медиана возраста больных — 19,4 года [33]. Регистрируемые параметры включали диагноз, результаты применения терапии, антропометрические показатели, респираторную функцию, микробиологические данные, течение заболевания, социальное и семейное положение, сведения о беременности, участие в клинических исследованиях. Для сбора данных использовался вопросник. Информация поступала непосредственно через Интернет-сайт в бумажном виде или в виде электронных файлов пациентов. С 2010 года сведения в регистр собираются не только из центров муковисцидоза, но и из других источников. Это необходимо в целях улучшения качества и точности данных о диагнозе (сведения из Французской ассоциации по скринингу и профилактике детской инвалидности и из молекулярно-биологических лабораторий), смертельных исходах (сведения из Эпидемиологического центра по медицинским причинам смерти), трансплантации (сведения из Европейской больницы имени Жоржа Помпиду, Париж). Кроме того, онлайн-вопросник был специально упрощен для обеспечения более точного и полного сбора информации о социальном статусе и трансплантации. При обработке данных применяется процесс неполного обезличивания. Французский регистр также отправляет обезличенные данные в регистр Европейского общества по муковисцидозу для обобщения, сравнения и обмена данными с другими странами [33, 34].

РЕГИСТР БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В НИДЕРЛАНДАХ

В отчете за 2015 г. сообщается, что в Нидерландах на отчетный период насчитывалось приблизительно 1540 пациентов, страдающих муковисцидозом или заболеванием, ассоциированным с муковисцидозом [35]. Доля пациентов в возрасте старше 17 лет превышает 50%. В базу данных регистра вошла информация по 1521 больному. Достоверный диагноз муковисцидоза был подтвержден у 1409 (93%) пациентов [35]. 20 человек не предоставили согласия на включение персональных данных в регистр. Медиана возраста больных в 2015 г. составила 21 год, средний возраст — 22,7 года, медиана возраста наступления смерти — 42 года. Более

Таблица 4. Обзор положений, регулирующих работу по формированию Европейского регистра, и решений, выполняемых Европейским обществом по муковисцидозу для их реализации (из статьи L. Viviani и соавт. [27], распространяемой в соответствии с условиями Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение любым способом при условии указания оригинальной работы и ее авторов)

Table 4. Review of the regulations governing the formation of the European Registry and the decisions taken by the European Society for Cystic Fibrosis for their implementation (from the article by Viviani L. et al. [27] distributed under the conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which allows unrestricted use, distribution and reproduction in any way, subject to the indication of the original work and its authors)

Важные пункты	Решение
Определение целей создания регистра	Обсуждение целей в рабочих группах, включающих заинтересованных лиц, в т.ч. представителей пациентов
Определение изучаемой популяции Определение критериев включения Оценка соответствия зарегистрированных пациентов критериям включения	Обширный литературный поиск, извлечение необходимой информации из существующих регистров, гармонизация критериев, предложенных рабочей группой, введение рабочих определений, которые могут быть использованы для целей регистра в качестве критериев включения В идеальных условиях необходима регистрация всей информации для проверки правильности диагноза, но на практике полномочия по оценке критериев включения и подтверждению диагноза делегируются специалистам, вносящим данные
Определение объекта оценки и методики оценки Объект оценки Методика оценки	Составление обзора литературы и обсуждение различных понятий небольшой рабочей группой экспертов Начинать сбор небольшого количества параметров и проводить тестирование применимости их понятий в пилотном исследовании Если используемое определение не идентично в разных странах: • постараться его гармонизировать, делая понятие более общим; • привлекать заинтересованных лиц к дискуссии об изменении понятия и согласовать единое понятие. Если определения параметров могут быть приняты, то необходимо разъяснить в публикациях возможные различия в понятиях
Управление данными и контроль качества данных Управление данными Контроль качества данных	Коллективная электронная платформа для сбора данных с автоматическими вычислениями происходящих отклонений, позволяющая управлять вводом данных и удаленной загрузкой данных. Использование технологий (таких, как XML), обеспечивающих необходимый формат данных и их шифрование Автоматический и одновременный контроль качества данных на входе (заданный возможный диапазон, согласованность внутри группы данных, соответствие информации данным, записанным ранее на протяжении лет) Использование выпадающего меню с фиксированными вариантами входящих данных (например: да, нет, неизвестно) Принятие соглашения с национальными регистрами по контролю данных во избежание дублирования идентичных процессов контроля качества данных Использование контроля уточненных данных, основанного на референтных для данного пола и возраста значениях Разработка процедуры на случай ошибки во входящих данных: программное обеспечение автоматически предупреждает пользователя и указывает на данные, которые нужно исправить
Подход к недостающим данным	Удобное в использовании программное обеспечение и полезная обратная связь стимулирует участников вносить данные Использование ясных, но применимых в рутинной медицинской практике определений Недвусмысленное адекватное кодирование параметров без заданных значений Избегать включения пунктов, где нужно поставить галочку, которые кодируют одинаковым способом отсутствие ответа и негативный ответ Работа с существующими регистрами по адаптивированию понятий
Обеспечение конфиденциальности пациентов	Раздельное хранение зашифрованных персональных данных и анонимных номеров центра. Псевдоанонимизация для обеспечения коммуникации с центрами в целях исправления ошибок
Распространение данных	Кодекс поведения — документ относительно прав на публикацию, авторства и доступа к данным разрабатывается (предпочтительно) в самом начале процесса

чем в половине случаев муковисцидоз диагностировали у пациентов в возрасте до 2 мес. Тем не менее у 7,1% пациентов диагноз был установлен после достижения 18-летнего возраста. Так как регистр интегриро-

ван в международную Европейскую систему регистрации пациентов, то определение регистрируемых показателей соответствует стандартам, принятым для Европейского регистра [35].

РЕГИСТР АМЕРИКАНСКОГО ФОНДА МУКОВИСЦИДОЗА

Регистр Американского фонда помощи больным муковисцидозом — один из крупнейших и старейших в мире — ведет свою историю с 1966 г. и содержит максимально подробную демографическую и клиническую информацию по больным [36, 37]. По данным литературы, в регистре собраны сведения более чем по 300 параметрам [37]. В отчет за 2015 г., размещенный в сети Интернет, вошли характеристики более 28 тыс. пациентов [38]. В регистр включали больных с установленным диагнозом муковисцидоза или заболевания, ассоциированного с трансмембранным регулятором муковисцидоза, предоставивших информированное согласие и получавших лечение в аккредитованных центрах [39]. Следует отметить, что в отчете за 2015 г. обобщена ценная информация о социальном статусе пациентов, включающем семейное положение, образование, занятость и т.д. Кроме того, представлена информация об обеспечении услугами медицинских страховых организаций [38].

В статье М. S. Schechter и соавт. приводится описание системы управления данными. Информация в регистр собирается персоналом аккредитованных медицинских учреждений и с 2003 г. вводится непосредственно в электронную базу через Интернет-портал PortCF, работающий в защищенном режиме [37]. Вопросник для сбора сведений прилагается к отчету по регистру [38]. Выделяется не более 5 полных ставок для привлечения к работе сотрудников, которые ведут документацию, переписку, обеспечивают качество информации и бесперебойное функционирование программного обеспечения, подготавливают ежегодные отчеты [37]. Американский фонд помощи больным муковисцидозом производит выплаты центрам за количество и качество вносимой информации. Данные проверяются автоматизированной системой путем оценки отклонений регистрируемых параметров от допустимых границ. Предусмотрен дополнительный ручной способ проверки основных данных, который часто применяется в последнее время [37].

Сведения регистра открыты для специалистов, проводящих клинические исследования с участием больных

муковисцидозом в США. Фонд помощи больным муковисцидозом предоставляет данные регистра по специальному запросу с целью проведения наблюдательных научных исследований. Запрос рассматривается комитетом по науке. В случае получения запрашиваемых материалов специалистам рекомендуется публиковать результаты научной работы в рецензируемых журналах и докладывать о них на Североамериканской конференции по муковисцидозу [40].

КАНАДСКИЙ РЕГИСТР БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Канадский регистр является национальной базой, которая была впервые создана в начале 1970-х годов и содержит демографическое и клиническое описание больных муковисцидозом [41, 42]. Главная конечная цель создания регистра в Канаде — повышение качества жизни пациентов с муковисцидозом. Регистр обеспечивает информационной поддержкой эпидемиологические исследования, образовательные программы и содержит данные, касающиеся вопросов нутритивного статуса, сопутствующих инфекционных осложнений, терапии и т.д. Такая информационная поддержка помогает врачам в повседневной клинической практике оценивать состояние выбранной популяции больных. В 2016 г. вышел отчет по регистру за 2014 г., в который вошли данные по больным из 42 клинических центров [41]. Описательная часть отчета по регистру представлена следующими разделами: общая информация по регистру, ключевые показатели, демографические данные, диагностика, этнические показатели, генотип, респираторная функция, нутритивный статус, микробиология, диабет, ассоциированный с муковисцидозом, физиотерапия, лекарственная терапия, госпитализация, трансплантация, выживаемость [41]. Понимание отчета облегчают специально составленные рекомендации по чтению для пользователя. Пример ключевых данных Канадского регистра больных муковисцидозом приведен в табл. 5 [41].

Наиболее значимые разделы отчета по регистру за 2014 г. посвящены анализу клинических характеристик пациента, таких, например, как индекс массы

Таблица 5. Пример основных данных Канадского регистра больных муковисцидозом за 2014 г. [41]

Table 5. An example of the main data from the Canadian Cystic Fibrosis Patient Registry for 2014 [41]

Параметр	Значение
Помощь в специализированных клиниках, абс.	4100
Число специализированных центров	42
Медиана возраста больных, годы	21,9
Число новых случаев муковисцидоза в 2014 г.	120
Заболевание диагностировано на первом году жизни, %	58,8
Суммарная длительность госпитального наблюдения, сут. (для всех пациентов)	25 000
Суммарное число визитов в клинику в 2014 г., абс. (для всех пациентов)	15 500
Расчетная медиана выживаемости больных, годы	51,8
Пациенты, нуждающиеся в приеме ферментов поджелудочной железы, %	86,2
Мужчины со сниженным весом (индекс массы тела < 20 кг/м ²), %	18,9
Женщины со сниженным весом (индекс массы тела < 20 кг/м ²), %	28,7
Пациенты, инфицированные <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , %	47,4
Пациенты, инфицированные <i>Staphylococcus aureus</i> , %	37,4
Число пациентов после трансплантации в 2014 г., абс.	33
Пациенты с диабетом, обусловленным муковисцидозом, %	24
Пациенты хотя бы с одной копией мутации F508del, %	89,7

тела, наличие отдельных мутаций. Выполнена оценка количества дней, проведенных в стационаре и на дому, что существенно облегчает анализ медико-экономических показателей. Данные отчета представлены в доступной для пациентов и специалистов визуальной форме. Сравнение показателей по индивидуальным пациентам со средними общенациональными данными Канадского регистра позволяет улучшить эффективность и качество оказываемых медицинских услуг путем оптимизации медицинской помощи конкретному пациенту [41].

АВСТРАЛИЙСКИЙ РЕГИСТР ДАННЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Национальный регистр данных больных муковисцидозом в Австралии ведется с 1998 г., когда 1/3 всех больных, входящих в регистр, составляли взрослые. По аналитическому анализу данных, содержащихся в отчете за 2014 г., доля взрослых пациентов (18 лет и старше) составила 51,1% [43]. Увеличение доли взрослых пациентов в популяции регистра связано с повышением выживаемости больных, что косвенно свидетельствует об улучшении качества оказываемых медицинских услуг. Всего в 2014 г. в Австралийский регистр были включены сведения о 3294 больных. Средний возраст больных в регистре — 20,5 года, медиана возраста — 18,4 года [43]. Австралийский регистр ведется при помощи набора показателей, включающих подробную демографическую, генетическую, клиническую и терапевтическую информацию. Как и во многие зарубежные регистры, в Австралийский регистр включена социальная информация о больных муковисцидозом с указанием занятости, трудоспособности, уровня образования, семейного положения. Обнаружилось, что доля больных, занятых оплачиваемым трудом, составляет 67%. Однако, в отчете за 2014 г. сообщается, что не все центры муковисцидоза в полном объеме вносят эти данные. Подобная информация нужна для оценки экономических и социальных показателей, связанных с муковисцидозом в целом, включая прямые и косвенные экономические потери в связи с заболеваемостью трудоспособного населения, а также для организации социальной поддержки больных [43].

В последнее время в Австралии все больше пациентов с муковисцидозом пользуются новыми лекарственными средствами, что способствует улучшению качества жизни. Анализ, в частности, генетической информации, помогает в выборе и обеспечении пациентов эффективными препаратами. Так, в отчете по регистру за 2014 г. указывается, что мутация G551D стала второй по частоте у больных муковисцидозом в Австралии. Она обнаружена у 203 пациентов в возрасте 6 лет и старше. Пациентам с мутацией G551D часто назначается препарат ивакафтор, а комбинированный препарат лумакафтор + ивакафтор показан больным, у которых обнаруживаются две копии мутации F508del. Препарат лумакафтор + ивакафтор уже одобрен к применению в Северной Америке и отдельных регионах Европы у пациентов старше 12 лет. В Австралии число больных, которым может быть показано лечение препаратом лумакафтор + ивакафтор, достигает 1024 человек (число гомозиготных по мутации F508del пациентов старше 12 лет по данным отчета за 2014 год) [43]. Австралийским специалистам еще предстоит оценить преимущества применения новых лекарств. Предполагается, что широкое внедрение этих новых препаратов в Австралии позволит улучшить показатели качества жизни больных муковисцидозом [43]. При этом данные регистра о частоте встречаемости определенных

мутаций у больных муковисцидозом делают возможным проведение фармакоэкономического анализа затрат — эффективность в целевых группах пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В клинических регистрах содержится полный ряд сведений, обеспечивающих информационную поддержку специалистов при выборе оптимальных программ лечения [44]. Новые терапевтические схемы успешно разрабатываются путем комбинированного анализа результатов клинических исследований и данных крупных регистров [45]. Научный поиск экономически рациональных методов лечения и профилактики осложнений может осуществляться на основании анализа индикаторов исходов, записанных в клинических регистрах [46]. Следует отметить, что значимым фактором оценки исходов и эффективности лечения у пациентов с муковисцидозом считается определение качества жизни [10]. Включение в будущем в Российский регистр параметрических показателей качества жизни может способствовать процессу оптимизации помощи больным. Зарубежный опыт управления медицинскими данными полезен для решения вопросов формирования регистров в России на национальном и региональном уровнях. В предисловии к отчету Австралийского регистра продемонстрирован пример использования знаний о генетических мутациях у пациентов при планировании численности целевой популяции больных для инновационного лекарственного обеспечения [43]. В отчетах по регистрам ряда зарубежных стран представлены данные о социальном статусе пациентов, которые учитываются при разработке социально-экономических мер для качественного ведения больных. В отчеты могут дополнительно включаться сведения о количестве дней, проведенных в клинике. На эти данные можно опираться при планировании финансовых затрат и средств медицинского обеспечения больных муковисцидозом на региональном и национальном уровне. Сбор и обработка данных во всех рассмотренных регистрах ведется на основании полученного информированного согласия пациентов и регулируется местными или международными нормами права. Ведение регистров в России регулируется Федеральным законом от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных», регламентирующим действия, права и обязанности оператора персональных данных [15]. Для верификации и анализа данных целесообразно использовать специальное аналитическое программное обеспечение [47].

Анализ сведений Российского общенационального регистра, проведенный С. А. Красовским и соавт., опубликованный в 2014 г., показал, что в целом по стране происходит отставание основных клинко-функциональных показателей от таковых в регистрах стран запада [12]. Накопление и сравнение характеристик Российского регистра с зарубежными аналогами позволяет обнаружить причины подобного отставания и определить круг будущих задач системы здравоохранения. Сравнение сведений регистров различных стран необходимо для понимания общих и частных тенденций, определяющих портрет больного муковисцидозом и качество оказываемых медицинских услуг в отдельных странах [48]. В связи с этим появился вопрос, касающийся стандартизации параметров и их понятий, процедур сбора сведений, а также повышения качества данных для адекватного сравнения содержащихся в регистрах сведений. Например, анализ регистров некоторых европейских стран (Бельгия, Франция, Германия, Нидерланды) показал, что до 10–24% пациентов, включенных в регистры,

не отвечают установленным диагностическим критериям муковисцидоза [49]. Это влияет на конечные результаты анализа первичных данных и приводит к получению не совсем правильных показателей сравнения между регистрами. При сравнении данных регистров также важна унификация перечня включенных сведений. В литературе описаны положительные результаты определения возможного минимума стандартных параметров, обеспечивающих информативность регистра больных муковисцидозом [50]. Кроме осуществления на практике процедур стандартизации данных и терминов, улучшение функции регистров может быть достигнуто путем автоматизации, объединения, укрупнения и централизации существующих регистров на национальном и международном уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мире активно создаются и развиваются регистры больных муковисцидозом. Крупнейшие из них, такие как регистры Европейского общества больных муковисцидозом, Американского фонда больных муковисцидозом, содержат обобщенную информацию по большому количеству пациентов. Цели создания регистров схожи во многих странах и направлены на решение главной задачи — улучшение качества помощи больным. Использование положительного опыта организа-

ции регистров зарубежных стран может способствовать выполнению этой задачи в России.

Дальнейшее расширение единого информационного пространства, унификация набора регистрируемых параметров, централизация хранения данных позволят лучшим образом проводить разносторонний анализ и наглядное представление результатов, контроль точности и своевременности внесенных данных, совершенствовать структуру и научно-методическое обеспечение регистров, что важно для реализации программ эпидемиологических и клинических исследований муковисцидоза, организации качественной и эффективной медицинской помощи больным.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Д. А. Андреев <http://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

Е. Е. Башлакова <http://orcid.org/0000-0003-4343-3538>

Н. В. Хачанова <http://orcid.org/0000-0002-4943-4630>

М. В. Давыдовская <http://orcid.org/0000-0002-8294-0893>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pittman JE, Ferkol TW. The evolution of cystic fibrosis care. *Chest*. 2015;148(2):533–542. doi: 10.1378/chest.14-1997.
2. Griesenbach U, Alton EW. Recent advances in understanding and managing cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction. *F1000Prime Rep*. 2015;7:64. doi: 10.12703/P7-64.
3. Hollin IL, Robinson KA. A scoping review of healthcare costs for patients with cystic fibrosis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14(2):151–159. doi: 10.1007/s40258-015-0211-4.
4. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ*. 2016;352:i859. doi: 10.1136/bmj.i859.
5. Kelly J. Environmental scan of cystic fibrosis research worldwide. *J Cyst Fibros*. 2017;16(3):367–370. doi: 10.1016/j.jcf.2016.11.002.
6. cfww.org [Internet]. Cystic Fibrosis Worldwide (CFW) [cited 2017 Apr 9]. Available from: <https://www.cfww.org/>.
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И., и др. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 5 — С. 589–604. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Simonova OI, et al. Contemporary understanding of diagnosis and treatment of children with cystic fibrosis. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(5):589–604. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i5.1462.
8. MacKenzie T, Gifford AH, Sabadosa KA, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):233–241. doi: 10.7326/M13-0636.
9. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Ашерова И.К., и др. Исторические и современные аспекты муковисцидоза в России // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 6 — С. 53–60. [Kapranov NI, Kashirskaya NY, Asherova IK, et al. Historical and modern aspects of cystic fibrosis in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(6):53–60. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i6.896.
10. Горинова Ю.В., Самсонова М.С., Симонова О.Ю., Винярская И.В. Измерение качества жизни при муковисцидозе: достижения и ограничения // *Российский педиатрический журнал*. — 2013. — № 5 — С. 40–45. [Gorinova YuV, Samsonova MS, Simonova OI, Vinyarskaya IV. Measurement of the quality of life in cystic fibrosis: achievements and limitations. *Russian journal of pediatrics*. 2013;5(4):40–45. (In Russ).]
11. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В., и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом,

- проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 4 — С. 503–508. [Kashirskaya NY, Krasovsky SA, Chernyak AV, et al. Trends in life expectancy of cystic fibrosis patients in Moscow and their connection with the treatment received: retrospective analysis for 1993–2013. *Current pediatrics*. 2015;14(4):503–508. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1390.
12. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Е.И., и др. Муковисцидоз в России: Создание национального регистра // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — № 4 — С. 44–55. [Krasovskiy SN, Chernyak AV, Kashirskaya NYu, et al. Cystic fibrosis in Russian Federation: the establishment of the national registry. *Pediatrics*. 2014;93(4):44–55. (In Russ).]
13. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т. 9. — № 3 — С. 96–100. [Asherova IK, Kapranov NI. The register as a means of improving the quality of mucoviscidosis patients' treatment. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(3):96–101. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i3.330.
14. Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8(4):229–237. doi: 10.1016/j.jcf.2009.04.001.
15. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сорокинов И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2011. — Т. 4. — № 4 — С. 3–7. [Yagudina RI, Litvinenko MM, Sorokovikov IV. Patients registry: structure, functions, opportunities of appliance. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2011;4(4):3–7. (In Russ).]
16. Кубанов А.А., Алмазова А.А., Богданова Е.В. Российский регистр больных хроническими заболеваниями кожи // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2015. — № 3 — С. 16–20. [Kubanov AA, Almazova AA, Bogdanova YE. Russian register of patients suffering from chronic skin diseases. *Vestn Derm Vener*. 2015;3(3):16–20. (In Russ).]
17. Справочная правовая система «Консультант Плюс». 2017. [Spravochnaya pravovaya sistema «Konsul'tant Plyus». 2017. (In Russ).] Доступно по: <http://www.consultant.ru>.

18. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 №404 «Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей» (ред. от 09.04.2016). — М.; 2012. [Decree of the Government of Russian Federation N 404 (amended April 09, 2016) «Ob utverzhdenii Pravil vedeniya Federal'nogo registra lits, bol'nykh gemofiliei, mukovistsidozom, gipofizarnym nanizmom, boleznyu Goshe, zlokachestvennymi novoobrazovaniyami limfoidnoi, krovetvornoj i rodstvennykh im tkanei, rasseyannym sklerozom, lits posle transplantatsii organov i (ili) tkanei» (red. ot 09.04.2016). — M.; 2012. (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129079/. Ссылка активна на 17.03.2017.
19. Шарапова О.В., Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А. Всероссийская диспансеризация: основные тенденции в состоянии здоровья детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2004. — Т. 49. — № 1 — С. 56–60. [Sharapova OV, Tsaregorodtsev AD, Kobrinskii BA. Vserossiiskaya dispanserizatsiya: osnovnye tendentsii v sostoyanii zdorov'ya detei. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2004;49(1):56–60. (In Russ).]
20. Кобринский Б.А., Подольная М.А., Богорад А.Е. Регистр редких хронических заболеваний легких у детей // *Врач и информационные технологии*. — 2015. — № 3 — С. 64–70. [Kobrinskii BA, Podolnaya MA, Bogorad AE, et al. Register rare chronic lung disease in children. *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2015;(3):64–70. (In Russ).]
21. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. — М.: Медпрактика-М; 2016. — 72 с. [Registral bol'nykh mukovistsidozom v Rossiiskoi Federatsii. 2015 god. Moscow: Medpraktika-M; 2016. 72 p. (In Russ).]
22. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. — М.: Медпрактика-М; 2015. — 64 с. [Registral bol'nykh mukovistsidozom v Rossiiskoi Federatsii. 2014 god. Moscow: Medpraktika-M; 2015. 64 p. (In Russ).]
23. who.int [Internet]. World Health Organization. Child growth standards. WHO Anthro (version 3.2.2, January 2011) and macros [cited 2017 Apr 12]. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>.
24. Федеральный закон от 27.07.2006 №152-ФЗ «О персональных данных» (ред. от 22.02.2017). Справочная правовая система «Консультант Плюс». — М.; 2017. [Federal Law of Russian Federation N 152-FZ (amended Feb 22, 2017) «O personal'nykh dannykh» dated July 27, 2006. Spravochnaya pravovaya sistema «Konsultant Plus». Moscow; 2017. (In Russ).] Доступно по: <http://sudact.ru/law/federalnyi-zakon-ot-27072006-n-152-fz-o/> Ссылка активна на 17.03.2017.
25. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В., и др. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом // *Пульмонология*. — 2013. — № 2 — С. 27–32. [Krasovskii SA, Amelina EL, Chernyak AV, et al. Rol' registra moskovskogo regiona v vedenii bol'nykh mukovistsidozom. *Pul'monologiya*. 2013;(2): 27–32. (In Russ).]
26. ecfs.eu [Internet]. ECFS Patient Registry. Introduction [cited 2017 Apr 12]. Available from: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfspatient-registry/intro>.
27. Viviani L, Zolin A, Mehta A, Olesen HV. The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry: valuable lessons learned on how to sustain a disease registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:81. doi: 10.1186/1750-1172-9-81.
28. ecfs.eu [Internet]. ECFS Patient Registry Annual Data Report. 2014 [cited 2017 Apr 12]. Available from: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfspatient-registry/ECFSRPA_Annual%20Report%202014_Nov2016.pdf.
29. epiare.eu [Internet]. EPIARE: Guidelines for data sources and quality for RD Registries in Europe [cited 2017 Apr 12]. Available from: http://www.epiare.eu/_down/del/D4_GuidelinesfordatasourcesandqualityforRDRegistriesinEurope.pdf.
30. ecfs.eu [Internet]. Guidelines for the ECFS Patient Registry [cited 2017 Apr 12]. Available from: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfspatient-registry/guidelines>.
31. cysticfibrosis.org.uk [Internet]. UK Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report. 2016 [cited 2017 Apr 12]. Available from: www.cysticfibrosis.org.uk/registry.
32. vaincrelamuco.org [Internet]. Registry and cystic fibrosis in figures [cited 2017 Apr 12]. Available from: <http://www.vaincrelamuco.org/2014/12/21/registry-and-cystic-fibrosis-figures-294>.
33. vaincrelamuco.org [Internet]. Registre francais de la mucoviscidose – Bilan des donnees 2015. Vaincre la Mucoviscidose and Institut National d'Etudes Demographiques (Ined) Paris, March 2017 [cited 2017 Apr 12]. Available from: <http://www.registredelamuco.org>.
34. vaincrelamuco.org [Internet]. Registre francais de la mucoviscidose — Bilan des donnees 2013. Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'Etudes demographiques (Ined). Paris, Avril 2015 [cited 2017 Apr 12]. Available from: www.registredelamuco.org
35. ncfs.nl [Internet]. Dutch CF Registry 2015 [cited 2017 Apr 12]. Available from: <https://www.ncfs.nl/>.
36. Warwick WJ, Pogue RE. Cystic fibrosis. An expanding challenge for internal medicine. *JAMA*. 1977;238(20):2159–2162. doi: 10.1001/jama.1977.03280210051020.
37. Schechter MS, Fink AK, Homa K, Goss CH. The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry as a tool for use in quality improvement. *BMJ Qual Saf*. 2014;23 Suppl 1:i9–14. doi: 10.1136/bmjqs-2013-002378.
38. cff.org [Internet]. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report 2015. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2016 [cited 2017 Apr 12]. Available from: <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
39. Knapp EA, Fink AK, Goss CH, et al. The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Design and methods of a National Observational Disease Registry. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(7):1173–1179. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-781OC.
40. cff.org [Internet]. Patient Registry Data Requests [cited 2017 Apr 12]. Available from: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Tools-and-Resources/Patient-Registry-Data-Requests/>.
41. cysticfibrosis.uberflip.com [Internet]. The Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2014 Annual Report [cited 2017 Apr 12]. Available from: <https://cysticfibrosis.uberflip.com/i/705240-cystic-fibrosis-canada-registry>.
42. cysticfibrosis.ca [Internet]. Canadian CF Registry [cited 2017 Apr 12]. Available from: <http://www.cysticfibrosis.ca/our-programs/cf-registry>.
43. cysticfibrosis.org.au [Internet]. Cystic Fibrosis in Australia 2014. 17th Annual Report from the Australian Cystic Fibrosis Data Registry [cited 2017 Apr 12]. Available from: https://www.cysticfibrosis.org.au/media/wysiwyg/CF-Australia/medical-documents/CFA_DataRegistryReport_2014_Final.pdf.
44. Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: quality management in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S43–59. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.011.
45. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(7): 836–842. doi: 10.1164/rccm.201503-0578OC.
46. i Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, editors. *Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide*. 3rd ed. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014.
47. Хромущин В.А., Хадарцева К.А., Копырин И.Ю. Анализ данных медицинских регистров // *Врач и информационные технологии*. — 2011. — № 6 — С. 34–36. [Khromushin VA, Khadarceva KA, Kopyrin IY. The analysis of the given medical registers. *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2011;(6):34–36. (In Russ).]
48. Goss CH. Country to country variation: what can be learnt from national cystic fibrosis registries. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(6):585–590. doi: 10.1097/MCP.0000000000000208.
49. Thomas M, Lemonnier L, Gulmans V, et al. Is there evidence for correct diagnosis in cystic fibrosis registries? *J Cyst Fibros*. 2014;13(3):275–280. doi: 10.1016/j.jcf.2013.10.010.
50. Kalankesh LR, Dastgiri S, Rafeey M, et al. Minimum data set for cystic fibrosis registry: a case study in Iran. *Acta Inform Med*. 2015;23(1):18–21. doi: 10.5455/aim.2015.23.18-21.

О.В. Решетько, К.А. Луцевич, И.И. Санина

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

Фармакологическая безопасность при беременности: систематический обзор применения потенциально тератогенных лекарственных средств

Контактная информация:

Решетько Ольга Вилоровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Адрес: 410071, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7 (8452) 51-15-32, e-mail: reshetko@yandex.ru

Статья поступила: 02.02.2016 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Цель исследования: оценить распространенность использования потенциально тератогенных лекарственных средств (ЛС) женщинами на протяжении всей беременности и в периконцептуальном периоде. **Методы.** Поиск проводился в электронной базе данных Medline (PubMed) с использованием ключевых слов «pharmacoepidemiology», «pregnancy», «drug use», «safety», «pregnancy risk category», «fetal risk», «teratogen». В систематический обзор включали результаты исследований, опубликованных на английском языке в период с января 2006 по декабрь 2015 г.

Результаты. Проанализированы результаты 28 исследований. Показано, что в США и Канаде доля беременных, принимавших противопоказанные препараты (категория X по классификации FDA), варьировала от 2,4 до 5,3% (1,1–5,0% в I триместре), а с доказанным риском (категория D) — от 5,8 до 39,6% (2,7–6,0). В европейских странах доля беременных, принимавших препараты категории X, варьировала в пределах 1,0–4,9% (0,3–3,2), препараты категории D — 2,0–5,9% (1,6–3,7), в развивающихся странах — в пределах 0,2–2,1 и 1,9–11,4% соответственно. Доля женщин, принимавших потенциально тератогенный препарат в I триместре, была выше по сравнению с величиной показателя во II и III триместрах. С наступлением беременности по сравнению с периодом до зачатия использование противопоказанных ЛС быстро уменьшается. Однако редукция в применении препаратов с доказанным риском менее выражена, возможно, из-за большей их востребованности для лечения хронических состояний. На основании полученных сведений сформирован рекомендательный перечень потенциально тератогенных ЛС. **Заключение.** Опубликованные данные подтверждают различия в методах исследования, затрудняющие сравнение оценки использования ЛС во время беременности. Фундаментальной проблемой остается недостаточность или отсутствие доступной информации о фетальной безопасности ЛС, часто используемых при беременности.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, беременность, лекарственные средства, тератоген, безопасность, систематический обзор.

(Для цитирования: Решетько О.В., Луцевич К.А., Санина И.И. Фармакологическая безопасность при беременности: систематический обзор применения потенциально тератогенных лекарственных средств. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (2): 127–141. doi: 10.15690/pf.v14i2.1727)

ОБОСНОВАНИЕ

Использование лекарственных средств (ЛС) во время беременности с оценкой их тератогенности остается малоисследованной областью клинической фармакологии [1–3]. Исторически сложилось, что в основе признания многих ЛС тератогенами лежит концепция «модели проницательного врача-клинициста» с определением ассоциативной связи между спорадическим событием у внутриутробного ребенка и экстраординарным воздействием вещества из окружающей среды [4]. В пострегистрационный период в рамках рутинного фармаконадзора требуется в среднем 27 лет присутствия ЛС на фармацевтическом рынке, чтобы адекватные данные его безопасности позволили определить категорию риска при беременности. По этой причине к 2010 г. категория риска была изменена только для 23 препаратов (5%) из числа одобренных для использования в США с 1980 по 2000 г. [5, 6].

Идентификация подгрупп беременных с возрастающим уровнем использования препаратов с тератогенным потенциалом полезна с целью уменьшения экспозиции матери средствами, которые могут необратимо

модифицировать развитие, структуру или функции развивающегося эмбриона или плода, вызывая в результате самопроизвольный аборт, преждевременные роды, умственные и физические недостатки у младенца [7, 8]. Из-за незапланированных беременностей, доля которых может превышать 40% [9], от женщин требуется осторожность в применении ЛС не только в период гестации, но и в течение всего репродуктивного возраста.

В литературе чаще всего целью публикаций о тератогенности ЛС является предоставление полноценной информации как о каком-то одном препарате, так и фармакотерапевтической группе [10]. Другой тип публикаций — экспертные обзорные работы, в которых собрана информация из различных источников и приводятся списки препаратов с тератогенным потенциалом при терапевтических дозах у человека [11–13]. Наконец, в небольшом числе работ представлены результаты исследований популяции, подверженной экспозиции потенциально тератогенными препаратами, с оценкой эмбриофетального риска [14–16].

Фармакоэпидемиологические исследования позволяют идентифицировать ЛС, часто используемые в начальный период беременности, для которых настоятельно требуется исследовать их риск и безопасность [17]. В то же время следует проявлять осторожность при анализе и интерпретации обсервационных данных, в результате которых широко используемые ЛС могут быть ошибочно маркированы как тератогены [18]. Немногочисленные эпидемиологические исследования в США и странах Европы, опубликованные в первой половине 2000-х гг., заставили обратить внимание на назначение беременным пациенткам явно опасных ЛС [19–26]. Важным стало свидетельство, что их использование во время беременности может распространяться за пределы преконцептуального периода [25, 27]. Выводы двух имеющихся систематических обзоров, указывая на широко распространенное применение ЛС беременными женщинами, подтверждают необходимость постмаркетинговой оценки их антенатального профиля польза/риск, и, в первую очередь, препаратов, которые чаще всего используются в период гестации и/или пока характеризуются неустановленным риском для внутриутробного ребенка [28–30]. Вместе с тем отсутствует систематический анализ опубликованных в последние годы исследований применения преимущественно потенциально тератогенных ЛС в период перед зачатием и на ранней стадии беременности. Такой анализ поможет лучше понять эволюцию современных фармакоэпидемиологических исследований как инструмента рациональной фармакотерапии и минимизации перинатального риска в акушерской практике.

Цель исследования: оценить распространенность использования потенциально тератогенных ЛС женщинами во время всей беременности и в периконцептуальном периоде.

МЕТОДЫ

Настоящее исследование было проведено согласно рекомендациям Перечня предпочтительной отчетности для систематических обзоров и метаанализов (Preferred

Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses, PRISMA) [31]. Некоторые результаты данного систематического обзора были представлены ранее [29, 30].

Критерии приемлемости

Критериями приемлемости для исследований, включаемых в обзор, были следующие:

- использование ЛС в период перед зачатием и/или на ранней стадии беременности;
- классификация используемых ЛС по степени тератологического риска;
- изучение факторов и условий применения беременными ЛС с эмбриофетальным риском.

Источники информации, поиск и отбор исследований

Поиск опубликованных данных проводился одним из авторов обзора (К.А. Луцевич) в электронной базе данных Medline (PubMed) для периода с января 2006 по декабрь 2015 г. Использовались ключевые слова «pharmacoepidemiology», «pregnancy», «drug use», «safety», «pregnancy risk category», «fetal risk», «teratogen».

Оценка приемлемости англоязычных оригинальных источников осуществлялась независимо двумя авторами обзора (К.А. Луцевич, И.И. Санина) в три этапа: просмотр заголовков, аннотаций и полнотекстовых статей. Разногласия решались на основе консенсуса. Библиографические ссылки в выявленных публикациях использовали для дополнительного поиска исследований (выполнен И.И. Саниной), отвечающих критериям приемлемости.

Процесс сбора данных, единицы анализа и риск предвзятости исследований

Одним из авторов обзора (И.И. Санина) были извлечены необходимые данные из включенных в обзор исследований. Другие авторы (О.В. Решетько, К.А. Луцевич) проверяли полученную информацию, разногласия решались путем обсуждения спорных вопросов.

Olga V. Reshetko, Konstantin A. Lutsevich, Irina I. Sanina

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

Pharmacological Safety in Pregnancy: A Systematic Review On the Use of Potentially Teratogenic Drugs

Objective: To assess the prevalence of potentially teratogenic drug utilization by pregnant women: overall and in the periconceptional period. **Methods:** The electronic database PubMed/Medline was searched for the following keywords: «pharmacoepidemiology», «pregnancy», «drug use», «safety», «pregnancy risk category», «fetal risk», «teratogen». The systematic analysis included 28 studies published in English from January 2006 to 23 December 2015. **Results.** The review shows that the study designs and the choices for data analysis and presentation of results differ largely across published studies. In the USA and Canada, measured rates of maternal use of contraindicated drugs (FDA category X) during pregnancy ranged from 2.4% to 5.3% (1.1–5.0% in the first trimester). The use of drugs with positive evidence of risk (FDA category D) ranged from 5.8% to 39.6% (2.7–6.0%). In European countries, proportions of women using drugs of risk categories X and D ranged from 1.0% to 4.9% (0.31–3.2%) and from 2.0% to 5.9% (1.6–3.7%), respectively. In developing countries, respective proportions of women ranged within 0.2–2.1% and 1.9–11.4%. In early pregnancy (the first trimester), the proportion of women taking potentially teratogenic drugs was high if compared with the second and third trimesters. The use of contraindicated drugs during pregnancy fastly decreases compared with the period before conception. Although the reduction of use of drugs with positive evidence of risk is less marked, possibly, with relation of their efficacy for the treatment of chronic conditions. On the base of analyzed studies, the reference list of potentially teratogenic drugs was formed. **Conclusion.** The results of published literature confirm differences in study methods that make it difficult to compare the application of potentially teratogenic drugs in pregnancy. The fundamental challenge remains an insufficiency or lack of available information on the evidence of risk to fetus caused by the drugs that are most widely used in pregnancy.

Key words: pharmacoepidemiology, pregnancy, drugs, teratogen, safety, systematic review.

(For citation: Reshetko Olga V., Lutsevich Konstantin A., Sanina Irina I. Pharmacological Safety in Pregnancy: A Systematic Review On the Use of Potentially Teratogenic Drugs. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (2): 127–141. doi: 10.15690/pf.v14i2.1727)

В первую очередь была суммирована детальная информация по методологии всех включенных в обзор исследований, включая отбор пациентов, структуру (дизайн) исследований, идентификацию и характеристику беременностей (место, время и исход родов, число родов в прошлом), тип источника данных, классификацию фармакотерапевтических групп согласно принятой Всемирной организацией здравоохранения Анатомической, Терапевтической и Химической (АТХ) классификационной системе [32], категории потенциальных фетальных рисков ЛС [33–35].

Системы классификации ЛС по степени эмбриофетального риска, имеющие отношение к их безопасному применению, основаны на данных клинических исследований и опытов на животных (табл. 1) [7, 36]. В нашем обзоре ЛС рассматриваются тератогенными, когда суще-

ствует подтвержденный фетальный риск у человека. Сюда могут входить препараты категорий D и X по классификации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA, США) или Австралийского комитета по оценке лекарственных препаратов (Australian Drug Evaluation Committee, ADEC, Австралия) и категории D по классификации Шведского каталога разрешенных препаратов (Swedish Catalogue of Approved Drugs, FASS, Швеция) [33–35, 37]. Еще одним источником информации об эмбриофетальном риске ЛС в США может служить база данных «Каталог тератогенных веществ и информационная система о тератогенных свойствах веществ Шепарда» (Teratogen Information System, TERIS, США) [38]. В то время как классификация FDA принимает в расчет возможную пользу и риск фармакотерапии во время

Таблица 1. Определение категорий потенциального риска лекарственных средств согласно классификациям FDA (США), FASS (Швеция) и ADEC (Австралия) [7, 36]

Table 1. Determination of the categories of medicines of potential risk according to the classifications of the FDA (USA), FASS (Sweden) and ADEC (Australia)

Категория риска	FDA	FASS	ADEC
A	В надлежащих и хорошо контролируемых исследованиях у беременных женщин не выявлено риска для плода в I триместре (и нет доказательств риска в других триместрах)	ЛС, при применении которых предположительно большим количеством беременных и женщин детородного возраста не наблюдалось нарушений репродукции: например, повышенной частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных эффектов на плод	ЛС, при применении которых большим числом беременных и женщин детородного возраста не наблюдалось увеличения частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод
B	Изучение репродукции на животных не выявило риска для плода, а контролируемые исследования у беременных женщин не проводилось, или нежелательные эффекты (помимо снижения фертильности) были показаны в экспериментах на животных, но их результаты не подтвердились в контролируемых исследованиях у женщин в I триместре беременности (и нет доказательств риска в других триместрах)	ЛС, которые предположительно принимало ограниченное количество беременных и женщин детородного возраста, при применении которых на настоящий момент не выявлено каких-либо нарушений репродукции: например, повышенной частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод. B1: изучение токсичности не выявило повышенной частоты повреждения плода или других отрицательных эффектов на репродукцию. B2: исследования репродукции на животных неадекватны или недостаточны, но имеющиеся данные не указывают на повышенную частоту повреждений плода или другие отрицательные эффекты на репродукцию. B3: исследования репродукции на животных выявили повышенную частоту повреждений плода или другие отрицательные эффекты на репродукцию, значение которых для человека остается неясным	ЛС, при применении которых ограниченным количеством беременных и женщин детородного возраста не было выявлено повышения частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод. B1: в исследованиях на животных не получены доказательства повышенной частоты повреждений плода. B2: исследования на животных, возможно, неадекватны или недостаточны, однако имеющиеся данные не предоставляют доказательств повышенной частоты повреждений плода. B3: в исследованиях на животных получены доказательства повышенной частоты повреждений плода, однако их значение для человека неясно
C	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод; адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, однако потенциальная польза ЛС для беременной может оправдать его использование	ЛС, которые в связи с их фармакологическими эффектами, не будучи непосредственно тератогенными, вызывали нарушения репродукции, которые чреваты риском для плода или могут быть заподозрены в тератогенном эффекте. К этой группе относят ЛС, которые в экспериментальных исследованиях на животных приводили к повышенной частоте повреждений плода или другим нарушениям репродукции, значение которых для человека неясно	ЛС, которые наносили вред плоду или новорожденному, не вызывая аномалий, или могут быть заподозрены в подобном эффекте на основании их фармакологических свойств. Эти эффекты могут быть обратимыми
D	Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных женщин может превышать риск: например, если препарат необходим в угрожающей жизни ситуации или для лечения тяжелого заболевания, при котором более безопасные лекарства неэффективны или не могут быть использованы	ЛС, при применении которых аномалии плода у человека или другие необратимые повреждения наблюдались с повышенной частотой, или которые могут быть заподозрены в этом на основании изучения токсических эффектов на репродукцию. Эта категория включает ЛС с первичными тератогенными эффектами, а также ЛС, фармакологические эффекты которых могут прямо или косвенно оказывать вредный эффект на плод	ЛС, при применении которых аномалии плода у человека или другие необратимые повреждения наблюдались с повышенной частотой. Эти ЛС также могут обладать неблагоприятными фармакологическими эффектами

Таблица 1. Определение категорий потенциального риска лекарственных средств согласно классификациям FDA (США), FASS (Швеция) и ADEC (Австралия) [7, 36] (Окончание)

Категория риска	FDA	FASS	ADEC
X	Исследования на животных или на людях выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения препарата у людей. Риск применения у беременных превышает любую возможную пользу	Не применяется	ЛС, применение которых сопряжено с таким высоким риском нанесения необратимого повреждения плоду, и которые никогда не должны применяться при беременности или в случае, когда существует вероятность беременности

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: FDA (от US Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, FASS (от Swedish Catalogue of Approved Drugs) — Шведский каталог разрешенных препаратов, ADEC (от Australian Drug Evaluation Committee) — Австралийский комитет по оценке лекарственных препаратов, ЛС — лекарственное средство.

Note. Here and in Table. 2, 3: FDA — the US Food and Drug Administration, FASS — Swedish Catalog of Approved Drugs, ADEC — Australian Drug Evaluation Committee, ЛС — drug, medication.

беременности и не предназначена для оценки тератогенного риска препарата (хотя часто используется для этой цели в клинической практике), рейтинг риска в TERIS указывает только на тератогенный потенциал ЛС [38, 39].

Результаты исследований были представлены в виде доли (%) пациенток/индивидуальных беременностей, подвергшихся в изучаемый период воздействию ЛС с тератогенным потенциалом, и/или абсолютного или относительного количества потенциально тератогенных ЛС, назначенных во время беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор исследований

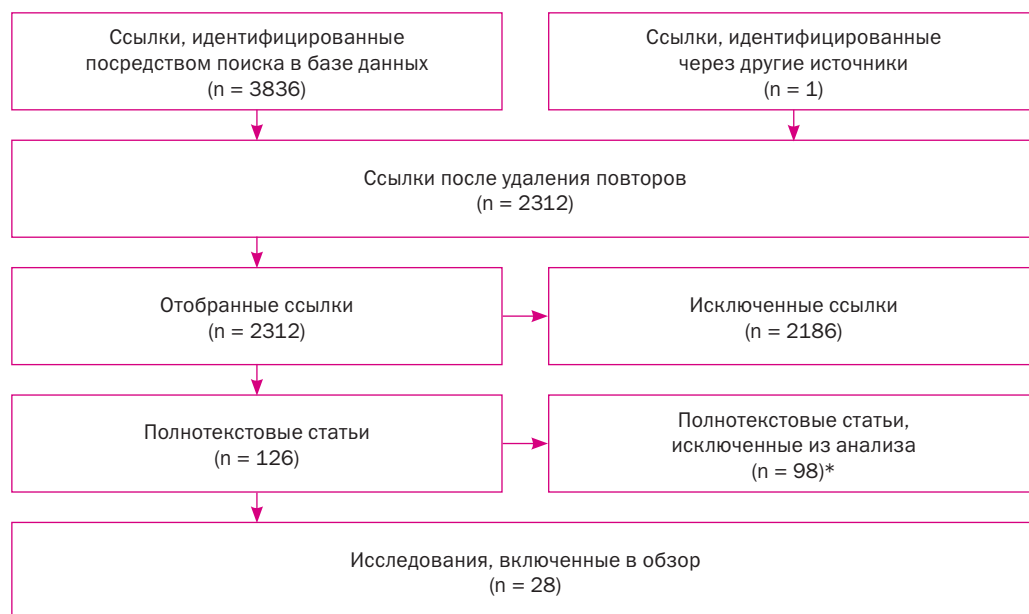
По теме обзора было обнаружено 3837 опубликованных источников. После просмотра заголовков и аннотаций для дальнейшей оценки были отобраны 126 статей, из них в обзоре проанализированы результаты 28 исследований (рис.). Почти 2/3 исследований были выполнены в развитых странах: в североамериканских — 25% (3 из США и 4 из Канады), европейских — 36% (3 из Нидерландов,

по 2 из Великобритании и Ирландии и по одному из Франции, Финляндии и Италии) и одно из Австралии — 4%. Остальные исследования (10; 36%) были проведены в развивающихся странах. Исследования выполнялись в период между 1991 и 2014 г., период публикации данных — 2006–2015 гг., результаты 12 исследований были опубликованы в последние пять лет (2011–2015 гг.) [14–16, 40–64].

В исследованиях, включенных в систематический обзор, использовали разные подходы к сбору данных об использовании ЛС при беременности. В их числе получение информации из историй болезней (в 2 исследованиях; 7%) [44, 52], интервью (4; 14%) [43, 45, 59, 61], заполнение анкет (2; 7%) [46, 60] или комбинации этих подходов (4; 14%) [51, 55, 58, 62]. Вместе с тем значительное количество данных относительно использования ЛС во время беременности было получено из баз данных, ведущихся с административными, коммерческими или клиническими целями (16; 57%) [14–16, 40–42, 47–50, 53, 54, 56, 57, 63, 64]. Дополняющие друг друга адми-

Рис. Процесс отбора исследований

Fig. The process of study selection



Примечание. * — причины исключения статей (исследований) из обзора: 63 — ошибочная тема, 8 — популяция небеременных женщин, 5 — единица анализа представлена количеством визитов, 13 — не указан специфический период гестации, 9 — исследования растительных лекарственных средств.

Note. * — reasons for excluding articles (studies) from the review: 63 — erroneous topic, 8 — population of non-pregnant women, 5 — unit of analysis represented by the number of visits, 13 — no specific gestation period, 9 — studies of herbal medicines.

нистративные базы данных составили третью часть всех источников информации (10; 36%) [14, 16, 47–50, 53, 54, 56, 64]. Наиболее частым источником информации о назначении ЛС беременным были базы данных обращений в аптеку, которые часто включали только медикаменты, подлежащие страховому возмещению [14–16, 42, 47, 50, 53, 56, 57, 63, 64].

Характеристика исследований

Изучение применения потенциально тератогенных ЛС было первоочередной целью 19 (68%) исследований [15, 16, 40–42, 45, 48–50, 52–57, 59, 61, 62, 64]. В некоторых публикациях, выделяя препараты с потенциальным эмбриофетальным риском, рассматривали их использование преимущественно в периконцептуальный период, включающий преконцептуальный и I триместр гестации [14–16, 41, 45, 47, 54, 57, 58, 60, 64] или только I триместр [40, 42, 43, 53, 55, 61], а также в другие триместры и/или в течение всей беременности [14–16, 40, 42–44, 46–54, 56, 58–60, 62–64]. В одной из работ основной целью стало изучение материнских характеристик, связанных с применением потенциально тератогенных ЛС [49]. Этот же вопрос наряду со знанием женщинами особенностей приема ЛС во время беременности обсуждался и в ряде других публикаций [14, 40, 43, 55, 59, 62, 64]. При этом только в трех работах сообщалось о случаях наиболее распространенных врожденных аномалий [50, 52, 56].

В публикациях, включенных в систематический обзор, в качестве единицы (меры) анализа использования ЛС была либо индивидуальная беременность [14–16, 40, 41, 47–49, 55, 56, 60, 61, 63, 64], либо назначенные препараты [43, 52]. Однако в ряде исследований могли быть представлены оба варианта [42, 44–46, 50, 51, 53, 54, 57–59, 62].

Риск предвзятости внутри исследований

Отбор пациенток был либо из числа подлежащих страховой защите (5 исследований; 18%) [40, 50, 53, 57, 64], либо из числа беременных из одной страны (3; 11%) [16, 41, 56] или проживающих в одном (17; 61%) [14, 15, 42–45, 47–49, 51, 52, 54, 55, 58, 59, 62, 63] или нескольких регионах страны (2; 7%) [46, 60]. В одной из работ представлен анализ как межрегионального, так и национального набора пациенток (4%) [61]. Что касается многоцентровых исследований, проводимых на базе нескольких больниц или клиник, они были рандомизированными или кросс-секционными [46, 51, 60–62]. Особое значение имеет структура (дизайн) исследования, от которой зависит доказательность его результатов. В порядке увеличения степени достоверности она представлена кросс-секционными, типа случай-контроль (ретроспективные) или когортными исследованиями, которые, в свою очередь, могут быть проспективными или ретроспективными.

В большинстве исследований верификация беременности осуществлялась с использованием данных медицинских регистров [16, 41, 48–50, 53, 56], историй болезни [14, 40, 44, 47, 51, 52, 54, 62, 63], специально разработанными методами [15, 42, 57, 64] или во время опроса женщин [43, 45, 46, 55, 58–61]. Преимущественно анализировались беременности с рождением живых детей [14–16, 41, 42, 59, 61, 63, 64]. В некоторых исследованиях сообщалось о включении беременностей, закончившихся как родами в срок, так и «замершими» [40, 47–49, 53, 54], или закончившихся медицинским или спонтанным абортom [50, 56]. При этом редко делались

исключения, учитывающие число родов в прошлом, хотя в ряде исследований для каждой женщины рассматривалась только первая беременность [41, 42, 47, 55].

Изучение потребления ЛС в антенатальный период с использованием административных баз данных требует точного установления гестационного возраста. При отсутствии таких данных разработаны компьютерные алгоритмы с целью идентификации триместров гестации [41, 64]. В ряде исследований использовали реальный гестационный возраст, исходя из записи о рождении младенца или регистра беременных [14, 16, 48–50, 52–57, 63]. В других сделано допущение, что все беременности завершились родами в срок с варьированием продолжительности гестации от 270 до 280 дней [15, 40, 42, 47], либо гестационный возраст оценивали на основании опроса беременных женщин [43–46, 51, 58–62].

Классификационная система АТХ использовалась почти в половине (46%) исследований [14–16, 42, 45, 47, 51, 53, 55–57, 60, 63], причем в двух из них это было совмещено с использованием национальной или региональной формулярной системы [60, 63]. В остальных работах это была либо формулярная система [41, 44, 46, 48, 49, 52, 64], либо без ее указания [40, 43, 50, 54, 58, 59, 61, 62]. В качестве классификационной системы эмбриофетального риска ЛС в большинстве анализируемых в обзоре исследований (64,3%) была применена категоризация FDA [14, 40, 41, 43–45, 48, 49, 51, 54, 55, 58, 62–64], часто с привлечением информации из разных изданий руководства G.G. Briggs и соавт. [37]. Гораздо реже применялись классификации ADEC [42, 53], FASS [56] или комбинация систем [16, 47]. Использовались перечни потенциально опасных ЛС, сгруппированных в пределах специфического механизма тератогенности [15], а также согласно *ad hoc*-системе (от латинской фразы, означающей «специально для этого», «по особому случаю»), разработанной самими авторами при помощи обращения к справочной литературе, руководствам или с привлечением экспертов [46, 50, 52, 57]. В одном исследовании провели оценку воздействия во время беременности только ЛС с неизвестным эмбриофетальным риском (категории С по классификации FDA) [59]. Согласно классификационным системам, в некоторых публикациях также приведены списки с международными названиями используемых индивидуальных [14, 40, 47, 50, 53, 57, 61, 63, 64] или групп [15, 54] потенциально тератогенных ЛС. При анализе в основном исключались препараты для лечения бесплодия, пероральные контрацептивы, эстрогены и прогестины [16, 40, 42, 47, 55, 56, 63, 64]. Хотя обычно они классифицируются как препараты категории D и X, в то же время в отличие от других медикаментов этих категорий не несут подобного уровня риска [65].

Результаты отдельных исследований

Когортные исследования в Северной Америке с категоризацией риска ЛС по FDA демонстрируют, что на протяжении всей беременности явно опасные препараты достаточно часто использовались женщинами, участвующими в двух крупных исследованиях в США (соответственно 5,8 и 39,6% категории D и 2,4 и 5,3% категории X) [40, 64]. Это также отмечено для беременных, проживающих в трех канадских провинциях — Британской Колумбии (5,5% категории D и 2,5% категории X) [14], Саскачеван (5,2% и 3,9%) [48] и Квебеке (6,3%; согласно системе *ad hoc*) [50]. Сходство между этими оценками предполагает сопоставимость в назначении ЛС среди женщин с различным страховым статусом. При этом в севе-

роамериканских исследованиях колебание в выборках доли женщин, получавших препараты категорий D и X в I триместре, составило в пределах 2,7–6,0 и 1,1–5,0% соответственно [14, 40, 48, 61, 64], хотя в исследовании типа случай-контроль доля женщин, получавших препараты категории X, достигала 23% [61]. Что касается европейских когортных исследований с категоризацией риска ЛС по FDA и ADEC, колебание в выборках доли женщин, получавших на протяжении всей беременности препараты категорий D и X, наблюдалось в пределах 2,0–5,9 и 1,0–4,9% соответственно [16, 47, 54, 63]. При этом в I триместре — в пределах 1,6–3,7 и 0,31–3,2% соответственно [16, 41, 47, 54, 55].

Вместе с тем небольшие кросс-секционные исследования в развивающихся странах показали, что соответствующие доли женщин колеблются в пределах 1,9–11,4 и 0,2–2,1% [45, 51, 60]. Особо обращает на себя внимание, что доля женщин, получивших потенциально тератогенный препарат, была выше на ранней стадии гестации (I триместр) [14, 40, 48, 50, 51, 54, 64], хотя не всегда [15, 62]. Показано, что после диагностики беременности использование противопоказанных препаратов быстро уменьшается по сравнению с периодом до зачатия, впоследствии оставаясь крайне низким [14, 16, 42, 48, 51, 54, 55, 57]. Вместе с тем редукция в назначении ЛС с доказанным риском менее выражена из-за возможности, что они более востребованы для лечения хронических состояний [14, 41]. Отмечена временная тенденция в период с 2000 по 2007 г. к увеличению доли женщин, использующих во время беременности препараты FDA категорий D или X [64]. Также наблюдается значительное использование во время беременности препаратов FDA категории C (10–80%), несмотря на неопределенность в отношении риска их использования [40–42, 47, 48, 54, 55, 59, 63].

В Нидерландах в период 1994–2003 гг. 1,1% всех отпущенных из аптек беременным женщинам ЛС были потенциально вредны для эмбриона/плода [42]. Исследование М.М. van Gelder и соавт. показало, что 18; 21 и 33% беременных женщин получали ЛС с тератогенными механизмами в I, II или III триместрах гестации соответственно [16]. В большом популяционном исследовании в период 1999–2007 гг. была рассмотрена структура аптечного отпуска потенциально тератогенных ЛС женщинам в течение года перед зачатием и во время беременности. Доля беременных женщин, получивших потенциально тератогенные ЛС (категории D) в течение 12 мес до зачатия, составила 16%, причем из общего количества 5% женщин получали эти препараты во время беременности, в большинстве случаев — в I триместре. Небольшая доля женщин (0,7%) получала препараты категории X во время беременности. У половины женщин, получавших потенциально тератогенные ЛС во время беременности, назначение их было сделано впервые [16].

ЛС с потенциальным тератогенным эффектом

Если до зачатия наблюдалось более частое применение прогестерона, диазепама, а также пероральных контрацептивов [43, 45, 60], то во время беременности наиболее часто назначаемыми препаратами категории X были женские половые гормоны (пероральные контрацептивы, прогестины и эстрогены) [40, 48, 51, 54, 60, 61, 64]. С другой стороны, исключение из анализа пероральных контрацептивов и средств, способствующих оплодотворению (кломифен, комбинации с медроксипрогестероном, конъюгированные эстрогены и эстрадиол, норэтистерон) и используемых во вспомогательной

репродуктивной технологии (трипторелин, фоллитропин альфа), которые классифицируются как препараты категории X и назначаются в I триместре, позволяет отметить довольно незначительное использование препаратов FDA категории X (около 0,5% беременностей) [14, 16]. Применяемые для лечения бесплодия, в случаях эндометриоза, дисфункционального кровотечения и дисменореи, а также в качестве заместительной гормональной терапии, эти препараты категории X могут использоваться во время беременности только после принятия решения по оценке соотношения польза/риск [16, 54]. Другими часто используемыми препаратами были статины (симвастатин, аторвастатин), антикоагулянты (варфарин и аценокумарол), ретиноиды (изотретиноин), снотворные средства (темазепам, триазолам и флуразепам), эрготамин, хинин, мизопропрост, метотрексат [14, 16, 44, 46, 47, 51, 54, 64].

Из препаратов категории D часто применялись противосудорожные средства (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота), селективные бета-адреноблокаторы (атенолол), барбитураты для кратковременного лечения бессонницы (пентобарбитал, амобарбитал, секобарбитал), прогестерон и гидроксипрогестерон, ацетилсалициловая кислота, антигиперлипидные средства (пропилиноурацил, карбимазол и метимазол), котримоксазол, средства, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (эналаприл), препараты из группы тетрациклинов (тетрациклин, доксициклин) [14, 16, 40, 44, 46, 48–51, 60, 63]. Также среди наиболее часто используемых были антидепрессанты (пароксетин, amitриптилин) и анксиолитики, в частности диазепам [49]. Никотинзаместительная терапия отмечена наиболее часто в I и II триместрах гестации [54]. Следует учитывать, что антигиперлипидные препараты, антикоагулянты, статины, средства, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, препараты лития и производные бензодиазепамина также могут оказывать другие эффекты на внутриутробного ребенка, нежели врожденные аномалии, когда принимаются матерью во II или III триместрах [50].

Факторы риска использования потенциально тератогенных ЛС

Фармакоэпидемиологические исследования по использованию потенциально тератогенных ЛС в периконцептуальном периоде позволили определить одну из важных детерминант: вероятность применения явно опасных препаратов во время беременности была выше у женщин, получавших их до зачатия, чем у не получавших (скорректированный относительный риск, OR, 38,9; 95% доверительный интервал, ДИ, 33,5–45,3) [40, 55]. В канадском исследовании хронические заболевания были основным фактором, детерминирующим применение беременными препаратов категорий C, D и X, когда частота их назначения была в четыре раза выше, чем у женщин без таких заболеваний. Более того, наблюдалась тенденция к росту риска экспозиции ЛС у беременных с хроническими заболеваниями к концу гестации (II и III триместры), особенно для препаратов с высоким фетальным риском. В то же время независимо от наличия хронического заболевания была выше вероятность применения препаратов категорий C, D и X у женщин моложе 25 лет, многогравидных (≥ 3) или включенных в социальную программу помощи. Чем моложе были женщины, тем чаще они получали препараты этих категорий в первом триместре [49]. Однако в исследовании К. Palmsten и соавт. наблюдалась более высокая пропорция женщин в возрасте 25–29 лет, использующих препараты категорий D и X (44,9%), в отличие от женщин моложе 20 лет

(36,2%) [64]. Кроме возраста, детерминантами использования ЛС с тератогенным потенциалом были этническая принадлежность и раса матери [64].

Исследования в европейских странах подтвердили некоторые из этих выводов, обратив внимание на новые факторы, связанные с применением явно опасных препаратов во время беременности, включая постановку на учет до 12 нед гестации (скорректированное отношение шансов, ОШ, 1,83; 95% ДИ 1,58–2,13) [55]. Сюда также были отнесены незапланированная или многоплодная беременность и первые роды [55]. Низкий социальный статус повышал риск использования беременными женщинами таких препаратов [63]. Женщины родом из Восточной Европы и Азии использовали препараты с тератогенным потенциалом с меньшей, а из Северной Америки — с большей вероятностью по сравнению с беременными из Западной Европы [55]. С другой стороны, в Нидерландах использование явно опасных ЛС в большей степени было связано с кратковременным или случайным их применением, чем с лечением хронических заболеваний [42].

Риск предвзятости по всем исследованиям

Анализ включенных в систематический обзор исследований свидетельствует, что различия в структуре (дизайне), методических подходах и классификационных системах затрудняют сравнение полученных результатов (табл. 2). При этом в первую очередь следует обратить внимание на исследования в развитых странах, когда в качестве информационных источников ассоциации лекарственной экспозиции с исходом у беременных женщин используются большие базы данных, позволяющие считать результаты таких исследований наиболее доказательными. В целом эти результаты подтверждают таковые, полученные в ранее опубликованных работах. При этом, несмотря на дефицит данных, можно предположить, что в развивающихся странах экспозиция беременных явно опасными ЛС в I триместре оказывается ниже, чем в развитых странах. Следует признать приоритетным изучение применения явно опасных препаратов на раннем этапе гестации, учитывая, что свыше 1/3 используемых беременными препаратов не могут быть отнесены к какой-либо категории фетального риска, и для них отсутствуют доказательства возможных побочных эффектов на плод [54].

ОБСУЖДЕНИЕ

Краткое описание результатов систематического обзора

Показано, что в США и Канаде доля беременных, принимавших противопоказанные препараты (категория X по классификации FDA), варьировала от 2,4 до 5,3% (1,1–5,0% в I триместре), а с доказанным риском (категория D) — от 5,8 до 39,6% (2,7–6,0). В европейских странах доля беременных, принимавших препараты категории X, варьировала в пределах 1,0–4,9% (0,3–3,2), категории D — 2,0–5,9% (1,6–3,7), в развивающихся странах — в пределах 0,2–2,1 и 1,9–11,4% соответственно. Доля женщин, принимавших потенциально тератогенный препарат в I триместре, была выше по сравнению с величиной показателя во II и III триместрах. С наступлением беременности по сравнению с периодом до зачатия использование противопоказанных ЛС быстро уменьшается. Однако редукция в применении препаратов с доказанным риском менее выражена, возможно, из-за большей их востребованности для лечения хронических состояний. На основании полученных сведений сформирован рекомендательный перечень потенциально тератогенных ЛС.

Обсуждение результатов систематического обзора

Определение наиболее часто используемых в I триместре гестации ЛС и умножение знаний об их эмбриофетальных рисках позволяет оптимизировать фармакотерапию во время беременности [40, 61, 64]. В ряде вошедших в обзор исследований сформированы справочные списки потенциально тератогенных ЛС на основе общепринятых классификационных систем (FDA, ADEC, FASS) [16, 40, 61], либо согласно системе *ad hoc* [50] или сгруппированные в пределах специфического механизма тератогенности [15]. При этом в американских исследованиях доля женщин, получавших препараты с потенциальным эмбриофетальным вредом, значительно отличалась в зависимости от способа оценки риска, рейтинга в TERIS или категоризации FDA, которая в последнем случае была выше [40, 61, 64]. К такому выводу пришли S.E. Andrade и соавт. определив 136 препаратов категорий D или X, из которых 117 (86%) были категоризованы через маркировку продукта регулятором, а 19 (14%) — с привлечением справочной информации [40]. P.G. Thorpe и соавт. идентифицировали 54 препарата, наиболее используемых, по крайней мере в I триместре, в США. При этом только 2 (4%) препарата из них (прометазин и доксиламин) получили в TERIS рейтинговую оценку риска «от умеренного до высокого». Некоторые лекарственные экспозиции, вероятно, были вызваны ненамеренно, например прогестинами (предположительно, в связи с неудачной контрацепцией) на ранней стадии беременности [61]. В Нидерландах приведенный I.M. Zomerdijk и соавт. список содержал 202 индивидуальных препарата с соответствующими кодами ATX (уровень 5) и категоризацией FDA, ADEC и FASS [16]. С другой стороны, M.M. van Gelder и соавт. исследовали использование ЛС с тератогенными механизмами действия вместе со списком соответствующих препаратов и классов ЛС, когда один и тот же препарат может быть ассоциирован более чем с одним механизмом действия [13, 15]. Идентифицированы и описаны шесть связанных с использованием ЛС принципиальных тератогенных механизмов. При этом наиболее важными признаны антагонизм с фолиевой кислотой (многие противосудорожные препараты, метформин, метотрексат, сульфасалазин, триметоприм), сосудистое нарушение (антигипертензивные средства, ацетилсалициловая кислота, эфедрин, нестероидные противовоспалительные препараты) и окислительный стресс (антиаритмики III класса, препараты железа, фенитоин, тербуталин, тетрациклины, талидомид, вальпроевая кислота) [12]. Идентификация тератогенных механизмов приобретает значение, в частности, при проведении обсервационных исследований, в которых специфические препараты со сходным тератогенным механизмом могут быть скомбинированы, что позволяет увеличить мощность исследования. Это также может иметь последствия при назначении многочисленных препаратов женщинам репродуктивного возраста, так как комбинации, казалось бы, несвязанных между собой ЛС могут продуцировать специфические тератогенные механизмы, ведущие к увеличению риска врожденных аномалий. Показано, что в большинстве случаев (71,8%), в которых ассоциированные с тератогенными механизмами препараты были отпущены в I триместре, пациентки получили препараты одной категории с одним тератогенным механизмом. Некоторые женщины получали в I триместре несколько препаратов, сгруппированных в пределах одного тератогенного механизма, и доли беременных варьировали между 13,3% для ингибиторов

Таблица 2. Основные характеристики исследований по использованию потенциально тератогенных лекарственных средств во время беременности, включенных в систематический обзор
Table 2. The main characteristics of the included in the systematic review research on the use of potentially teratogenic drugs during pregnancy

Первый автор [ссылка]	Год публикации	Страна	Отбор пациентов	Структура исследования	Год(ы) родов или период исследования	Число пациентов/беременных, n	Источник информации	Доля беременных, принимавших ЛС с тератогенным потенциалом, % (категории риска)				Вся беременность
								До беременности	I триместр	II триместр	III триместр	
S.E. Andrade [40] ^{б, з}	2006	США	Страховая защита	Когортное	1996–2000	114 165	База данных	-	4,4 (D/X); 2,7 (D); 1,9 (X)	1,0 (D/X); 0,9 (D); 0,2 (X)	1,6 (D/X); 1,2 (D); 0,4 (X)	5,8 (D/X); 3,6 (D); 2,4 (X)/ 2,8 (D); 0,2 (X)
J.R. Hardy [41] ^б	2006	Великобритания	Национальный	Когортное	1991–1999	81 975	База данных	5,5 (D); 7,0 (X)	1,6 (D); 0,6 (X)	-	-	-
M.K. Bakker [42] ^{а, в, з}	2006	Нидерланды	Региональный	Когортное	1994–2003	5412	База данных	-	2,4 (D/X); 1,7 (D/X) для хронического, 2,3% для кратковременного использования	-	-	1,1 (D/X)
R. Sharma [43] ^{а, б}	2006	Индия	Региональный	Кросс-секционное	2005	405	Интервью	-	5,7 (X)	-	-	-
M.S. Al-Humayyd [44] ^{а, б}	2006	Саудовская Аравия	Региональный	Кросс-секционное	2004–2005	727	История болезни	-	-	-	-	8,8 (D); 1,8 (X)
A. Basgul [45] ^б	2007	Турция	Региональный	Кросс-секционное	2005–2006	359	Интервью	10,3 (D); 15,4 (X)	11,4 (D); 2,1 (X)	-	-	-
D.K. Rohra [46] ^е	2008	Пакистан	Межрегиональный	Кросс-секционное	2007	3769	Анкетирование	-	-	-	-	0,8 (н/д)
J.J. Gagne [47] ^{д, з}	2008	Италия	Региональный	Когортное	2004	33 343	База данных	-	0,6 (X)	-	-	2 (D); 1 (X)
S.W. Wen [48] ^б	2008	Канада	Региональный	Когортное	1997–2000	18 575	База данных	-	3,7 (D); 3,0 (X)	2,1 (D); 1,1 (X)	2,1 (D); 1,1 (X)	5,2 (D); 3,9 (X)
S. Kulaga [50] ^е	2009	Канада	Страховая защита	Кросс-секционное	1998–2002	109 344	База данных	-	-	-	-	6,3 (н/д)
B. Kebede [51] ^б	2009	Эфиопия	Региональный	Кросс-секционное	2007	1268	Интервью + История болезни	-	1,9 (D); 0,2 (X)	1,0 (D); 0,0 (X)	1,2 (D); 0,0 (X)	3,6 (D); 0,2 (X)
Y. Potchoo [52] ^{а, е}	2009	Того	Региональный	Кросс-секционное	2003–2006	627	История болезни	-	0,67 (н/д)	30,2 (н/д)	69,1 (н/д)	-
L. Colvin [53] ^в	2009	Австралия	Страховая защита	Когортное	2002–2005	98 265 / 164 278	База данных	-	1,6 (D/X)	-	-	2,3 (D/X)
L. Irvine [54] ^б	2010	Великобритания	Региональный	Когортное	2007	3937	База данных	2,9 (D); 7,4 (X)	2,5 (D); 1,5 (X)	2,1 (D); 0,1 (X)	1,3 (D); 0,2 (X)	4,2 (D); 1,7 (X)
B.J. Cleary [55] ^{б, з}	2010	Ирландия	Региональный	Случай-контроль	2000–2007	61 252	Интервью + История болезни	-	2,5 (D); 2,4 (D); 0,1 (X)	-	-	-

Таблица 2. Основные характеристики исследований по использованию потенциально тератогенных лекарственных средств во время беременности, включенных в систематический обзор (Окончание)

циклооксигеназы и 41,8% для агонистов/антагонистов рецепторов серотонина [15]. Ввиду неопределенности относительно безопасности применения ЛС во время беременности результаты данного исследования подчеркивают необходимость осторожного назначения женщинам репродуктивного возраста препаратов, связанных с тератогенными механизмами [15].

На основании анализа вошедших в обзор исследований нами также сформирован рекомендательный список, в который вошли явно опасные ЛС, упоминаемые не менее чем в 2 исследованиях (табл. 3). Наблюдаемое среди исследований отсутствие согласованности источников информации о тератогенности ЛС подтверждается, например, расхождениями в биологических эффектах и категориях риска при беременности одних и тех же субстанций в различных структурированных маркировках фармацевтического продукта [40, 47]. Кроме того, с целью более точного генерирования сигнала безопасности при беременности требуется отсутствующая во многих источниках информация о дозе и лекарственной форме, так как, по определению, тератогенный эффект коррелирует с количеством препарата, воздействующим

на внутриутробного ребенка. Сходным образом критически важным является специфический период гестации, когда имеет место воздействие на плод, однако часто сведения о нем отсутствуют в источниках информации о тератогенности ЛС. С другой стороны, препараты, внесенные некоторыми источниками в перечень как тератогенные, обычно широко назначаются во время беременности, что делает надежность этих рекомендаций спорной. Примерами таких ЛС могут служить препараты железа на основании тератогенного механизма действия (окислительный стресс), хотя назначение железосодержащих препаратов обычно рекомендуется для лечения анемии при беременности, или магния сульфат (FDA категория D), используемый вне инструкции (*off-label*) в акушерской практике при преэклампсии и невынашивании беременности [66, 67]. Другим препаратом, попадающим в эту же категорию, является мизопростол, который относится FDA к категории X и используется для индукции родов [68]. Таким образом, вызывает сомнение, что имеющиеся источники информации о тератогенности ЛС могут при беременности эффективно способствовать фармакологической безопасности.

Таблица 3. Рекомендательный список и классификация часто используемых во время беременности потенциально тератогенных лекарственных средств

Table 3. A reference list and a classification of potentially teratogenic medicines widely used during pregnancy

Код АТХ	Препарат	FDA	FASS	ADEC	Ссылка	Тератологический механизм действия [13, 15]
Противотромботические средства						
B01AA03	Варфарин	X	D	D	[14, 16, 46, 47, 50, 51, 64]	-
B01AA07	Аценокумарол	NA	NA	NA	[16, 50]	-
Статины (гиполипидемические средства)						
C10AA01	Симвастатин	X	B3	D	[16, 47, 50, 64]	HMG
C10AA02	Ловастатин	X	NA	NA	[50, 64]	HMG
C10AA03	Правастатин	X	B3	D	[16, 47, 50]	HMG
C10AA04	Флувастатин	X	B3	D	[16, 47, 50]	HMG
C10AA05	Аторвастатин	X	D	D	[14, 16, 47, 50, 53, 55, 63]	HMG
C10AA07	Розувастатин	X	D	D	[16, 63]	HMG
Средства, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему						
C09AA01	Каптоприл	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09AA02	Эналаприл	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09AA03	Лизиноприл	D	D	D	[16, 40, 50]	VD + AT
C09AA04	Периндоприл	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09AA05	Рамиприл	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09AA06	Хинаприл	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09AA07	Беназеприл	D	NA	NA	[16, 50]	VD + AT
C09AA08	Цилазаприл	D	NA	D	[16, 50]	VD + AT
C09AA09	Фозиноприл	D	NA	D	[16, 50]	VD + AT
C09CA02	Эпросартан	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09CA04	Ирбесартан	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09CA06	Кандесартан	D	D	D	[16, 50, 57]	VD + AT
Дерматологические средства						
D05AX05	Тазаротен	X	NA	D	[14, 16, 64]	-
D05BB02	Ацитретин	X	D	X	[16, 47, 50]	-
D10BA01	Изотретиноин	X	NA	X	[14, 16, 47, 50, 53]	NC

Таблица 3. Рекомендательный список и классификация часто используемых во время беременности потенциально тератогенных лекарственных средств (Продолжение)

Код АТХ	Препарат	FDA	FASS	ADEC	Ссылка	Тератологический механизм действия [13, 15]
Гипофизарные, гипоталамические и половые гормоны						
G03AA	Гормональные контрацептивы	X	B3	B3	[14, 40, 45, 55, 64]	ED
G03BA03	Тестостерон	X	D	D	[16, 40]	-
G03CA03	Эстрадиол	X	B2	B1	[14, 40, 51, 55]	-
G03CA57	Эстрогены конъюгированные	X	NA	D	[14, 16, 45, 61, 64]	-
G03DA02	Медроксипрогестерон	NA	D	D	[14, 16, 40, 44, 53, 55]	-
G03DA04	Прогестерон	NA	NA	D	[16, 40, 45, 60, 61]	ED
G03DC02	Норэтистерон	X	D	D	[16, 54]	-
G03FA12	Медроксипрогестерон и эстрогены	X	B3	D	[16, 45]	-
G03GA01	Гонадотропин хорионический	X	NA	A	[45, 61]	ED
G03GA05	Фоллитропин альфа	NA	B1	D	[16, 53, 61]	ED
G03GB02	Кломифен	X	B3	B3	[14, 45, 55, 61]	ED
G03XA01	Даназол	X	NA	D	[16, 50]	ED
G04CB01	Финастерид	X	D	X	[16, 47]	-
H01CC01	Ганереликс	X	C	D	[16, 57]	-
H03BA02	Пропилтиоурацил	D	NA	C	[14, 40, 44, 45, 50, 51, 55]	-
Противомикробные и противопаразитарные средства						
J01AA08	Миноциклин	D	NA	D	[14, 40, 47, 50]	-
J01AA02	Доксициклин	D	D	D	[14, 16, 40, 47, 50, 53]	OS
J01AA07	Тетрациклин	D	D	D	[14, 16, 40, 45, 50]	OS
J01GB01	Тобрамицин	D	B3	D	[14, 16]	-
J01GB03	Гентамицин	D	D	D	[16, 44]	-
J01GB05	Неомицин	D	NA	D	[16, 53]	-
P01BC01	Хинин	X	D	D	[16, 50, 55, 62]	-
Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства						
L01BA01	Метотрексат	X	D	D	[14, 44, 46, 47, 50]	FA + OS
L01BB02	Меркаптопурин	D	D	D	[16, 57]	-
L01XE01	Иматиниб	D	B3	D	[16, 45]	-
L02AE02	Лейпрорелин	X	C	D	[14, 16, 61]	-
L02BA01	Тамоксифен	D	D	B3	[16, 50]	-
L04AX01	Азатиоприн	D	D	D	[16, 47]	-
Противоэпилептические средства						
N03AA02	Фенобарбитал	D	D	D	[16, 40, 45, 47, 50]	FA + OS + GA
N03AA03	Примидон	D	NA	D	[16, 50]	FA + GA
N03AB02	Фенитоин	D	D	D	[16, 40, 44, 46, 47, 50]	FA + OS
N03AE01	Клоназепам	D	NA	C	[14, 40, 47, 50]	OS + GA
N03AF01	Карбамазепин	D	D	D	[14, 16, 40, 44, 47, 53, 55]	FA
N03AG01	Вальпроевая кислота	D	D	D	[14, 16, 40, 44, 46, 47, 53, 57, 55]	FA + OS + HI
Психолептические и психоаналептические средства						
N05AN01	Литий	D	NA	D	[16, 40, 50]	-
N05BA01	Диазепам	D	C	C	[14, 40, 44, 50, 53, 55, 60, 63]	OS + GA

Таблица 3. Рекомендательный список и классификация часто используемых во время беременности потенциально тератогенных лекарственных средств (Окончание)

Код АТХ	Препарат	FDA	FASS	ADEC	Ссылка	Тератологический механизм действия [13, 15]
N05BA04	Оксазепам	D	C	NA	[14, 40, 50]	OS + GA
N05BA06	Лоразепам	D	C	C	[14, 40, 50]	OS + GA
N05BA12	Алпразолам	D	C	C	[14, 40, 45, 50, 55, 61, 63]	OS + GA
N05CA01	Пентобарбитал	D	NA	NA	[16, 40]	-
N05CA02	Амобарбитал	D	NA	NA	[16, 44]	-
N05CA06	Секобарбитал	D	NA	NA	[16, 40]	-
N05CD01	Флуразепам	X	NA	C	[50, 55, 63, 64]	OS + GA
N05CD05	Триазолам	X	C	C	[14, 50]	OS + GA
N05CD07	Темазепам	X	NA	C	[14, 40, 50, 53, 63, 64]	OS + GA
N06AA09	Амитриптилин	D	C	C	[14, 45]	5-HT
N06AB05	Пароксетин	D	C	D	[14, 16, 53, 55, 61]	5-HT
Прочие средства						
A01AD11	Третионин	D	NA	D	[14, 16, 57]	NC
A02BB01	Мизопростол	X	D	X	[14, 46, 50, 57]	VD
C01BD01	Амиодарон	D	C	C	[47, 50]	OS
C07AB03	Атенолол	D	C	C	[14, 40, 44, 47, 50, 55]	VD
N02BA01	Ацетилсалициловая кислота	D	C	C	[51, 61]	OS + HI + CI
N02CA01	Дигидроэрготамин	X	C	C	[14, 16, 47, 50]	VD
N02CA02	Эрготамин	X	NA	C	[14, 16, 40, 45]	VD
N07BA01	Никотин	D	C	D	[16, 40]	

Примечание. NA — нет данных, FA — антагонизм с фолиевой кислотой, OS — окислительный стресс, HMG — ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы, AT — сбой ренин-ангиотензиновой системы, CI — ингибирование циклооксигеназы, ED — нарушение эндокринных процессов, 5-HT — влияние на серотонинергическую сигнализацию, VD — сосудистое нарушение, GA — антагонист рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), NC — разрушение клеток нервного гребня, HI — ингибитор деацетилаз гистонов.

Note. NA — no data available, FA — antagonism with folic acid, OS — oxidative stress, HMG — inhibition of HMG-CoA reductase, AT — failure of the renin-angiotensin system, CI — inhibition of cyclooxygenase, ED — endocrine disruption, 5-HT — effect on serotonergic signaling, VD — vascular disorder, GA — antagonist of gamma-aminobutyric acid receptors (GABA), NC — destruction of neural crest cells, HI — histone deacetylase inhibitor.

Ограничения исследований

Методологические различия в сборе данных в исследованиях затрудняют сравнительную оценку потребления ЛС непосредственно во время беременности. Общей проблемой является отсутствие достаточной статистической мощности, позволяющей оценить увеличение риска нежелательных исходов беременности, связанных с лекарственным воздействием. Обращает на себя внимание неоднородность методов исследования. Хотя основанные на данных из регистров исследования рассматриваются как наиболее точные, детальное сравнение назначаемых ЛС также затруднительно. Причиной являются отсутствие единых стандартов сообщений и различия в регулировании страхового возмещения для рецептурных препаратов в разных странах, что может привести к различным выводам о распространении использования разных категорий препаратов, затрудняя интерпретацию данных или сравнение различных исследований.

Вариация в популяционных выборках и используемых методах исследования, оценивающих распространенность и структуру потенциально тератогенных ЛС при антенатальном использовании в развитых странах, поднимает проблему обобщаемости результатов, не позволяющую сделать надежные выводы [40, 61, 64]. Продемонстрирована важность связанных между

собой административных данных, рутинно собранных для других целей, но дающих возможность проводить эпидемиологические исследования менее затратно, чем при сборе первичных данных. Особой мощностью исследований с таким дизайном является то, что экспозиция основана на отпущенных ЛС, а не на воспоминаниях пациентки. С другой стороны, в таких базах данных не всегда доступна необходимая информация о сопутствующих заболеваниях и показаниях для отпущенных препаратов, а допущение о продолжительности гестации может в результате вести к выявлению небольшой доли беременных, использовавших препараты с ошибочной категоризацией. Так, сравнение результатов перинатальной экспозиции ЛС, полученных посредством административных данных с допущением о продолжительности гестации в 270 дней и книги записей рождений, где это точно указано, показало аналогичное распространение использования препаратов FDA категории D как в целом, так и в I триместре. Однако, согласно данным книги записей рождений, уровень использования ЛС категории X в течение всей беременности и в I триместре был выше [69]. Кроме того, хотя административные базы данных указывают, что женщины приобретали ЛС, невозможно точно утверждать, что они ими воспользовались [14, 48].

Также в связи с отсутствием сведений об исходах родов недоступна информация о том, приводит ли использование ЛС к фетальному вреду [40].

Отсутствие информации об использовании отпускаемых без рецепта препаратов или назначенных во время пребывания в стационаре свидетельствует, что частота применения ЛС с потенциальным фетальным вредом может быть недооценена [40]. Тем не менее показано, что уровень приверженности использованию ЛС беременными в общем высок, предполагая надежность записи назначений в качестве источника данных для исследования тератогенности [70].

Исключение беременностей с мертворождениями, выкидышами и прерываниями по медицинским показаниям может приводить к недооценке использования потенциальных тератогенов [14]. При этом основной проблемой анализируемых исследований остается отсутствие доказательств для большинства ЛС возможных нежелательных эффектов на плод, так как все экспозиции ЛС включали сообщения о живых младенцах без врожденных аномалий [61]. Между тем анализ риска распространенных врожденных аномалий у детей, подвергшихся внутриутробной экспозиции явно опасными препаратами, по сравнению с не подвергавшимися, свидетельствует о слегка повышенном риске (скорректированное ОШ 1,25; 95% ДИ 1,16–1,34) [56]. В другом исследовании [50] из 6575 женщин, которым были назначены явно опасные препараты в любое время гестации, 5465 использовали их в I триместре, и более половины подвергшихся экспозиции беременностей закончились прерыванием (46%) и выкидышем (7%). Из 2755 родов с доступной информацией о новорожденном в 9% случаев были диагностированы крупные врожденные пороки развития в первый год жизни. Обнаружено статистически значимое различие в пропорции младенцев с крупными врожденными пороками развития между подвергшимися внутриутробной экспозиции явно опасными препаратами (8,2%; 95% ДИ 8,0–10,0) и не подвергавшимися (7,1%; 95% ДИ 6,9–7,3) [50]. Между тем в ряде случаев беременность могла быть прервана вследствие внутриутробной экспозиции явно опасными препаратами (чаще всего изотретиноином) в I триместре. Назначению метотрексата и мизопростола могла способствовать внематочная беременность [53]. Таким образом, несмотря на то, что в административных базах данных отсутствует регистрация новорожденных, исследования должны включать данные, связанные с врожденными аномалиями у внутриутробного ребенка и прерываниями беременности [53, 71]. Показана в целом возрастающая частота врожденных пороков развития среди новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию препаратов с тератогенным потенциалом, среди которых были медроксипрогестерон (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,4–2,3), фоллитропин альфа (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,2–5,0), карбамазепин (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,7–5,6) и эналаприл (ОШ 8,1; 95% ДИ 1,6–41,7) [71].

Одним из важных ограничений является проанонсированное в 2008 г. FDA прекращение использования существующей классификационной системы медикаментозного риска при беременности [72]. При этом, несмотря на переход к новой расширенной системе маркировки рецептурных ЛС, остается проблемой недостаток данных их тератогенного риска у человека [73, 74]. Вместе с тем во время проведения большинства популяционных исследований FDA категории все еще использовались, оставаясь полезными в проведении предварительного аудита безопасности назначаемых

ЛС, а также определения приоритетов для будущих исследований и сравнения результатов, полученных в странах с различными юрисдикциями [14, 40, 54]. В рамках стратегии безопасного использования ЛС при беременности представляет интерес инициатива входящего в состав Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США Национального центра по врожденным порокам и проблемам развития (National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, NCBDDD) [75]. Эта инициатива, названная «Лечение для двоих» (Treating for Two: Safer Medication Use in Pregnancy) и направленная на предотвращение нежелательных исходов родов, использует в качестве одного из критериев частоту применения ЛС среди беременных женщин. В свете обсуждения данной проблемы отмечается возрастающая роль обсервационных исследований в оценке тератогенного риска ЛС. При этом, несмотря на преимущества, их достоверность вызывает беспокойство, в связи с чем требуется принимать во внимание разные типы исследований и экспозицию матери другими потенциальными тератогенами [76]. Следует отметить доступность в настоящее время нескольких баз данных и ссылок на ЛС с тератогенными рисками со значительными расхождениями между перечнями [13, 77, 78]. Считается, что главные проблемы кроются в неточности и вариабельности термина «тератоген», а также ошибках, которые могут возникать, когда перечни ЛС используются при оказании консультативной помощи в клинической практике [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для решения вопросов фармакологической безопасности при беременности в последние годы предложены оригинальные подходы, позволяющие установить научные приоритеты исследований в этой области. Признано, что фундаментальной проблемой является недостаточность или отсутствие доступной информации о фетальной безопасности часто используемых при беременности препаратов. Более выраженный риск среди беременных с историей использования ЛС с доказанным фетальным вредом до зачатия предполагает необходимость консультирования женщин репродуктивного возраста с хроническими заболеваниями о рисках применения таких препаратов в период гестации. Систематический обзор исследований использования потенциально тератогенных ЛС (особенно до зачатия и в I триместре) дает возможность количественно и качественно оценить возможные риски и в дальнейшем разработать меры по минимизации нежелательной лекарственной экспозиции. Полученные в обсервационных исследованиях и с помощью программ мониторинга лекарственной безопасности клинически значимые данные позволяют включить их в инструкцию по применению препарата, дав полезную информацию для лечения или консультирования женщин репродуктивного возраста.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

О.В. Решетько <http://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koren G. Ethical framework for observational studies of medicinal drug exposure in pregnancy. *Teratology*. 2002;65(4):191–195. doi: 10.1002/tera.10038.
2. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: Part 2. Drugs with minimal or unknown human teratogenic effect. *Obstet Gynecol*. 2009;113(2 Pt 1):417–432. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818d686c.
3. Ehrenstein V, Sorensen HT, Bakkeiteig LS, Pedersen L. Medical databases in studies of drug teratogenicity: methodological issues. *Clin Epidemiol*. 2010;2:37–43. doi: 10.2147/CLEP.S9304.
4. Carey JC, Martinez L, Balken E, et al. Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(1):63–68. doi: 10.1002/bdra.20533.
5. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002;100(3):465–473. doi: 10.1097/00006250-200209000-00012.
6. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C(3):175–182. doi: 10.1002/ajmg.c.30313.
7. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy are they a reliable source of information? *Drug Saf*. 2000;23(3):245–253. doi: 10.2165/00002018-200023030-00006.
8. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology*. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):166–188. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818d6788. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2009 Jun;113(6):1377.
9. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann*. 2010;41(4):241–250. doi: 10.1111/j.1728-4465.2010.00250.x.
10. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology*. 2015;85(10):866–872. doi: 10.1212/WNL.0000000000001772.
11. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics*. 2004;113(4 Suppl):957–968. doi: 10.1542/peds.113.4.S1.957.
12. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, et al. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):378–394. doi: 10.1093/humupd/dmp052.
13. van Gelder MM, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part II: a literature review of the evidence on human risks. *Hum Reprod*. 2014;29(1):168–183. doi: 10.1093/humrep/det370.
14. Daw JR, Mintzes B, Law MR, et al. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001–2006). *Clin Ther*. 2012;34(1):239–249. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.11.025.
15. van Gelder MM, Bos JH, Roeleveld N, de Jong-van den Berg LT. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part I: dispensing rates among pregnant women in the Netherlands, 1998–2009. *Hum Reprod*. 2014;29(1):161–167. doi: 10.1093/humrep/det369.
16. Zomerdijs IM, Ruiter R, Houweling LM, et al. Dispensing of potentially teratogenic drugs before conception and during pregnancy: a population-based study. *BJOG*. 2015;122(8):1119–1129. doi: 10.1111/1471-0528.13128.
17. Mitchell AA. Adverse drug reactions in utero: perspectives on teratogens and strategies for the future. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):781–783. doi: 10.1038/clpt.2011.52.
18. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2008;31(9):775–788. doi: 10.2165/00002018-200831090-00006.
19. Riley EH, Fuentes-Afflick E, Jackson RA, et al. Correlates of prescription drug use during pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14(5):401–409. doi: 10.1089/jwh.2005.14.401.
20. Egen-Lappe V, Hasford J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(9):659–666. doi: 10.1007/s00228-004-0817-1.
21. Beyens MN, Guy C, Rattema M, Ollanger M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study. *Therapie*. 2003;58(6):505–511. doi: 10.2515/therapie.2003082.
22. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):398–407. doi: 10.1016/j.ajog.2004.04.025.
23. Cooper WO, Hickson GB, Ray WA. Prescriptions for contraindicated category X drugs in pregnancy among women enrolled in TennCare. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(2):106–111. doi: 10.1111/j.1365-3016.2003.00542.x.
24. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*. 2000;356(9243):1735–1736. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03209-8.
25. Schirm E, Meijer WM, Tobi H, de Jong-van den Berg L. Drug use by pregnant women and comparable non-pregnant women in the Netherlands with reference to the Australian classification system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;114(2):182–188. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.10.024.
26. Olesen C, Sorensen HT, de Jong-van den Berg L, et al. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system. A population-based study among Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(8):686–692. doi: 10.1034/j.1600-0412.1999.780805.x.
27. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ. Prescription of hazardous drugs during pregnancy. *Drug Saf*. 2004;27(12):899–908. doi: 10.2165/00002018-200427120-00006.
28. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(9):895–902. doi: 10.1002/pds.2184.
29. Решетько О.В., Луцевич К.А. Систематизированный обзор использования лекарственных средств во время беременности. I. Дизайн и методологическое качество исследований // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2015. — Т.24. — №1 — С. 66–71. [Reshetko OV, Lutsevich KA. Systematic review of drug use during pregnancy. I. Design and methodological quality of studies. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2015;24(1):66–71. (In Russ).]
30. Решетько О.В., Луцевич К.А. Систематизированный обзор использования лекарственных средств во время беременности. II. Антенатальное потребление и оценка профиля польза/риск // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2015. — Т.24. — №2 — С. 82–90. [Reshetko OV, Lutsevich KA. Use of drugs during pregnancy: a systematic review. II. Antenatal consumption and evaluation of the risk-benefit profiles of pharmaceuticals. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2015;24(2):82–91. (In Russ).]
31. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.
32. whocc.no [Internet]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. Oslo; 2010 [cited 2017 Apr 12]. Available from: <http://www.whocc.no/filearchive/publications/2011guidelines.pdf>
33. fda.gov [Internet]. Department of Health and Human Services. Federal Register. Requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products. 2006. Vol. 71, No. 15. p. 3921–3997 [cited 2017 Apr 12]. Available from: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/06-545.pdf>
34. *Classification of medicinal products for use during pregnancy and lactation: the Swedish systems*. Kungsbacka, Sweden: LINFO, Drug Information Ltd; 1993.
35. Australian Drug Evaluation Committee. Medicines in Pregnancy Working Party. *Prescribing medicines in pregnancy: an Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy*. 4th ed. Canberra: Publications Unit, Therapeutic Goods Administration; 1999. 75 p.
36. Doering PL, Boothby LA, Cheok M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: is the current system adequate to inform of risks? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(2):333–339. doi: 10.1067/mob.2002.125740.
37. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia: LWW; 2011. 1728 p.
38. Friedman JM, Polifka JE. *Micromedex Reproductive Risk Information System (REPRORISK)*. Englewood, Colorado: Thomson MICROMEDEX; 2011.
39. Scialli AR, Buelke-Sam JL, Chambers CD, et al. Communicating risks during pregnancy: a workshop on the use of data from animal develop-

- mental toxicity studies in pregnancy labels for drugs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70(1):7–12. doi: 10.1002/bdra.10150.
40. Andrade SE, Raebel MA, Morse AN, et al. Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):546–554. doi: 10.1002/pds.1235.
41. Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, et al. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81 975 mothers from the UK general practice research database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):555–564. doi:10.1002/pds.1269.
42. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, et al. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG.* 2006;113(5):559–568. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00927.x.
43. Sharma R, Kapoor B, Verma U. Drug utilization pattern during pregnancy in North India. *Indian J Med Sci.* 2006;60(7):277–287. doi: 10.4103/0019-5359.26602.
44. Al-Humayyd MS, Babay ZH. Pattern of drug prescribing during pregnancy in Saudi women: a retrospective study. *Saudi Pharm J.* 2006;14(3–4):201–207.
45. Basgul A, Akici A, Uzuner A, et al. Drug utilization and teratogenicity risk categories during pregnancy. *Adv Ther.* 2007;24(1):68–80. doi: 10.1007/bf02849994.
46. Rohra DK, Das N, Azam SI, et al. Drug-prescribing patterns during pregnancy in the tertiary care hospitals of Pakistan: a cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008;8:24. doi: 10.1186/1471-2393-8-24.
47. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, et al. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(11):1125–1132. doi: 10.1007/s00228-008-0546-y.
48. Wen SW, Yang T, Krewski D, et al. Patterns of pregnancy exposure to prescription FDA C, D and X drugs in a Canadian population. *J Perinatol.* 2008;28(5):324–329. doi: 10.1038/jp.2008.6.
49. Yang T, Walker MC, Krewski D, et al. Maternal characteristics associated with pregnancy exposure to FDA category C, D, and X drugs in a Canadian population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(3):270–277. doi: 10.1002/pds.1538.
50. Kulaga S, Zagarzadeh A, Berard A. Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm. *BJOG.* 2009;116(13):1788–1795. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02377.x.
51. Kebede B, Gedif T, Getachew A. Assessment of drug use among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(6):462–468. doi: 10.1002/pds.1732.
52. Potchoo Y, Redah D, Gneni MA, Guissou IP. Prescription drugs among pregnant women in Lome, Togo, West Africa. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(8):831–838. doi: 10.1007/s00228-009-0644-5.
53. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Pharmacovigilance in pregnancy using population-based pregnancy linked datasets. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(3):211–225. doi: 10.1002/pds.1705.
54. Irvine L, Flynn RW, Libby G, et al. Drugs dispensed in primary care during pregnancy: a record-linkage analysis in Tayside, Scotland. *Drug Saf.* 2010;33(7):593–604. doi: 10.2165/11532330-000000000-00000.
55. Cleary BJ, Butt H, Strawbridge JD, et al. Medication use in early pregnancy -prevalence and determinants of use in a prospective cohort of women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(4):408–417. doi: 10.1002/pds.1906.
56. Artama M, Gissler M, Malm H, et al. Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996–2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(7):729–738. doi: 10.1002/pds.2159.
57. Autret-Leca E, Deligne J, Leve J, et al. Drug exposure during the periconceptional period: a study of 1793 women. *Pediatr Drugs.* 2011;13(5):317–324. doi: 10.2165/11591260-000000000-00000.
58. Al-Riyami IM, Al-Busaidy IQ, Al-Zakwani IS. Medication use during pregnancy in Omani women. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(4):634–641. doi: 10.1007/s11096-011-9517-y.
59. Bertoldi AD, da Silva Dal Pizzol T, Camargo AL, et al. Use of medicines with unknown fetal risk among parturient women from the 2004 Pelotas Birth Cohort (Brazil). *J Pregnancy.* 2012;2012:257597. doi: 10.1155/2012/257597.
60. Odalovic M, Vezmar Kovacevic S, Ilic K, et al. Drug use before and during pregnancy in Serbia. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(5):719–727. doi: 10.1007/s11096-012-9665-8.
61. Thorpe PG, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, et al. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(9):1013–1018. doi: 10.1002/pds.3495.
62. Admasie C, Wasie B, Abeje G. Determinants of prescribed drug use among pregnant women in Bahir Dar city administration, Northwest Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:325. doi: 10.1186/1471-2393-14-325.
63. Dillon P, O'Brien KK, McDonnell R, et al. Prevalence of prescribing in pregnancy using the Irish primary care research network: a pilot study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:67. doi: 10.1186/s12884-015-0489-0.
64. Palmsten K, Hernandez-Diaz S, Chambers CD, et al. The most commonly dispensed prescription medications among pregnant women enrolled in the U.S. Medicaid Program. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):465–473. doi: 10.1097/AOG.0000000000000982.
65. Brent RL. Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: the last chapter of an erroneous allegation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(11):906–918. doi: 10.1002/bdra.20184.
66. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(5):1218S–1222S.
67. Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, et al. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for preeclampsia and eclampsia management. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:34. doi: 10.1186/1471-2393-13-34.
68. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG.* 2000;107(4):519–523. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb13272.x.
69. Raebel MA, Ellis JL, Andrade SE. Evaluation of gestational age and admission date assumptions used to determine prenatal drug exposure from administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(12):829–836. doi: 10.1002/pds.1100.
70. de Jonge L, de Walle HE, de Jong-van den Berg LT, et al. Actual use of medications prescribed during pregnancy: a cross-sectional study using data from a population-based congenital anomaly registry. *Drug Saf.* 2015;38(8):737–747. doi: 10.1007/s40264-015-0302-z.
71. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Linking a pharmaceutical claims database with a birth defects registry to investigate birth defect rates of suspected teratogens. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(11):1137–1150. doi: 10.1002/pds.1995.
72. Feibus KB. FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labeling: improving maternal child health through well-informed medicine use. *J Med Toxicol.* 2008;4(4):284–288. doi: 10.1007/bf03161214.
73. Ramoz LL, Patel-Shori NM. Recent changes in pregnancy and lactation labeling: retirement of risk categories. *Pharmacotherapy.* 2014;34(4):389–395. doi: 10.1002/phar.1385.
74. Mazer-Amirshahi M, Samiee-Zafarghandy S, Gray G, van den Anker JN. Trends in pregnancy labeling and data quality for US-approved pharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(6):690.e1–690.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.013.
75. Broussard CS, Frey MT, Hernandez-Diaz S, et al. Developing a systematic approach to safer medication use during pregnancy: summary of a Center for Disease Control and Prevention-convened meeting. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):208.e1–214.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.040.
76. Kallen B. The problem of confounding in studies of the effect of maternal drug use on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:148616. doi: 10.1155/2012/148616.
77. Eltonsy S, Martin B, Ferreira E, Blais L. Systematic procedure for the classification of proven and potential teratogens for use in research. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(4):285–297. doi: 10.1002/bdra.23491.
78. Peters SL, Lind JN, Humphrey JR, et al. Safe lists for medications in pregnancy: inadequate evidence base and inconsistent guidance from Web-based information, 2011. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(3):324–328. doi: 10.1002/pds.3410.
79. Obican S, Scialli AR. Teratogenic exposures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(3):150–169. doi: 10.1002/ajmg.c.30310.

От редакции: Уважаемые коллеги! Мы начинаем серию публикаций о системах здравоохранения стран-членов Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA). Первой публикуем статью профессора Дж. Дженни о значении и месте профилактической педиатрии в здравоохранении в целом, о необходимости расширять мероприятия по предупреждению развития отклонений в состоянии здоровья а также о важном аспекте – семейно-ориентированных подходах проведения профилактики. Предлагаем и вам принять участие в дискуссии и прислать нам свое мнение, оформив его в виде текста статьи.

Оскар Дж. Дженни*

Child Development Center and the Children's Research Center, University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Пересмотр системы профилактических мероприятий для детей в Европе: открываем дискуссию

Контактная информация:

Oskar G. Jenni, MD, Child Development Center, Department of Pediatrics

Адрес: University Children's Hospital, Steinwiesstrasse 75, CH-8032, Zürich, Switzerland, **e-mail:** Oskar.Jenni@kispi.uzh.ch

Статья поступила: 10.01.2017 г., **принята к печати:** 26.04.2017 г.

Краеугольным камнем педиатрии считаются профилактические мероприятия для детей и подростков, обеспечение которых лежит на системах здравоохранения большинства европейских стран.

Ключевые слова: педиатрия, профилактические мероприятия, дети.

(Для цитирования: Оскар Дж. Дженни. Пересмотр системы профилактических мероприятий для детей в Европе: открываем дискуссию. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (2): 142–144)

Профилактические мероприятия у детей часто привязаны к календарю прививок и обычно включают медицинское наблюдение, осмотр и скрининговые обследования, рекомендации врача и упреждающее (проактивное) руководство. Однако структура профилактического ухода за детьми в разных странах сильно отличается. Так, в Швеции, Нидерландах и Соединенном Королевстве профилактические мероприятия для детей предоставляются междисциплинарными медицинскими группами и центрами общественного здравоохранения. В других странах, включая Германию, Швейцарию и Австрию, ответственность за предоставление профилактической медицинской помощи несут поставщики первичных медико-санитарных услуг — педиатры и врачи общей практики. Фактически регулярные профилактические медицинские осмотры — и есть значительная часть рабочей

нагрузки педиатров второй группы стран: согласно Исследованию работы педиатров частной практики в Цюрихе (Zurich Private Practice Study, ZPPS), — это 26% общего числа всех визитов по оказанию первичной медико-санитарной помощи и 37% времени общей занятости.

Несмотря на значительные изменения, касающиеся детского здоровья и беспокойности родителей в вопросах здравоохранения, произошедшие за последние 40 лет с момента внедрения мер по контролю и соблюдению профилактических мероприятий в европейской педиатрической практике, цели, графики и порядок проведения профилактических медицинских осмотров относительно не изменились. Наблюдение и проведение скрининговых обследований по выявлению физических нарушений и нарушений развития по-прежнему остаются первоочередной задачей. В последние десятилетия мно-

Oskar G. Jenni

Child Development Center and the Children's Research Center, University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Starting the Debate: Rethinking Well-Child Care in Europe

Preventive care of children and adolescents is a cornerstone of pediatrics and is provided by the healthcare systems of most European countries.

Key words: pediatrics, preventive services, children.

(For citation: Oskar G. Jenni. Starting the Debate: Rethinking Well-Child Care in Europe. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (2): 142–144)

* — впервые опубликовано в журнале The Journal of Pediatrics, September 15, 2016, p. 276-277, e1.

гие пытались найти более совершенные инструменты по выявлению физических и поведенческих расстройств или нарушений развития у детей в ходе профилактических медицинских осмотров. Однако педиатры часто опираются только на свое клиническое суждение при выявлении проблем со здоровьем и развитием, что, возможно, вызвано многозадачностью проведения профилактических медицинских осмотров. Тем не менее, многие методы скрининга недостаточно надежны, валидны или практичны. В частности, «новые патологии» детского возраста, включая дефицит внимания/гиперактивность, нарушение обучаемости, задержку развития речи и поведенческие аномалии, трудно достоверно идентифицировать в раннем возрасте, но они становятся более распространенными по мере взросления детей. В недавнем исследовании пришли к заключению, что врачи, оказывающие профилактическую медицинскую помощь, должны вместо обычного обследования уровня развития и поведенческих навыков учитывать психосоциальные факторы, такие как уровень образования и состояние здоровья родителей, при выявлении указанных расстройств с высоким показателем распространенности и низким — заболеваемости.

Изменение приоритетов от скрининга, ориентированного на ребенка, к педиатрической медицинской помощи, ориентированной на семью

Учитывая заявленную идею, я твердо убежден в том, что профилактическая педиатрия должна сместить приоритеты от обследований с личностно-ориентированным подходом к упреждающему руководству с семейно-ориентированным подходом, рекомендациям по вопросам здоровья, консультированию и психосоциальной поддержке. В США расхождения между традиционными скрининговыми обследованиями в педиатрических отделениях и нынешними потребностями детей и их семей признаны уже давно. В связи с этим были изучены и представлены различные стратегии и инструменты для пересмотра системы педиатрической медицинской помощи в США. В то же время в Европе, по-видимому, вопрос о том, как должна быть выстроена работа служб профилактической педиатрии с целью удовлетворения потребностей современных семей, рассматривается и исследуется незначительно. Это может быть связано с сильными различиями в системах здравоохранения детей в отдельных европейских странах.

В исследовании ZPPS в течение 3 дней мы изучали процесс проведения осмотров в педиатрических отделениях первичной помощи (3111 консультаций, из них на долю посещений больных детей на дому пришлось 74% и 26% — на профилактические осмотры) и обнаружили, что выявлению заболеваний, патологий и расстройств развития уделяется основное внимание во время осмотра. Однако более 90% родителей имели собственную цель визита, задавали большое число вопросов и получали рекомендации по вопросам здравоохранения и профилактики. В других исследованиях также указывалось, что родители ищут способ получить рекомендации, направления и консультации в педиатрических службах здравоохранения. Таким образом, профилактические визиты к педиатрам должны быть ориентированы на предоставление информации о воспитании детей, профилактические указания, возможное решение вопросов, вызывающих озабоченность, а также на обеспечение доступа к социальной поддержке и разработке идей для потенциального улучшения жизни детей и их семей.

Действительно, исследования подтвердили, что профилактические и медицинские рекомендации в педиатрии оказывают благотворное влияние на детей и их семьи. В недавней статье мы обобщили результаты двух англо-американских обзоров и оценили дополнительные данные о важности и обоснованности профилактического руководства в педиатрической практике. Например, исследования показали, что дети, не прошедшие профилактические медицинские осмотры, на 60% чаще обращаются в отделения неотложной помощи детских больниц. Таким образом, профилактическое руководство может сократить число посещений родителей в отсутствие тяжелых случаев. Более того, результаты метаанализа показывают, что предоставление родителям рекомендаций по предотвращению травм в домашних условиях значительно снижает риск возникновения несчастных случаев (среднее снижение риска 18%). Контролируемое клиническое исследование доказало взаимосвязь между сокращением превентивных мер по профилактике несчастных случаев среди социально неблагополучных родителей и значительно большим риском травматизма. Другим примером успешного профилактического руководства является программа «Reach out and Read» («Протяни руку и прочти»). Было доказано, что рекомендации педиатра, данные в ходе профилактических медицинских осмотров, по чтению вслух для детей дошкольного возраста привели к улучшению формирования языковой компетентности. В нескольких исследованиях сообщалось о том, что снабжение книгами в ходе профилактических медицинских осмотров и объяснение важности чтения вслух вместе с детьми привело к росту числа читающих детей (40% детей против 16% в контрольной группе) и общему улучшению у них языковых навыков/развития речи. Более того, два контролируемых исследования показали, что профилактические рекомендации по режиму сна в детском возрасте и предоставление информационных материалов родителям в ходе профилактических медицинских осмотров улучшают детский сон (на 36% меньше ночных пробуждений в экспериментальной группе по сравнению с группой контроля). Консультирование по вопросам питания, по-видимому, оказывает положительное влияние на формирование правильных пищевых привычек у детей в долгосрочной перспективе и препятствует развитию ожирения. В связи с этим группы экспертов обратились с просьбой о внедрении профилактического руководства по питанию, который будет осуществляться в ходе осмотров/скринингов. В целом условия первичной медико-санитарной помощи и профилактические медицинские осмотры предоставляют уникальную возможность обучения родителей и применения мер по охране здоровья детей, а также могут повлиять на сокращение количества посещений отделений неотложной помощи в детских клиниках.

Вместе с тем остается нерешенной задача, как внедрить в медицинскую практику новые модели. В систематическом обзоре, выполненном в США Soker и соавт., были представлены стратегии по улучшению профилактических медицинских услуг. Авторы установили, что групповые профилактические осмотры детей (например, группы из 4–6 семей с детьми одного возраста), заочные форматы консультаций и рекомендаций по вопросам здравоохранения, а также работа немедицинских специалистов по уходу за детьми могут существенно повысить результативность и эффективность профилактических услуг.

ВЫВОДЫ

Современные родители делают все возможное для воспитания своих детей, но некоторые из них ограничены по ряду образовательных, социальных или психологических причин. В связи с этим поощрение и поддержка навыков родителей могут существенно способствовать развитию и улучшению поведения детей. Профилактическая медицинская помощь, ориентированная на родителей, должна стать основой первичной педиатрической помощи в Европе. Для достижения этой цели европейским национальным педиатрическим организациям предлагается рассмотреть новые модели и меры медицинских вмешательств, а также перестроить процесс профилактической помощи детям. Необходимо разработать доказательные клинические рекоменда-

ции, чтобы обеспечить повышение уровня развития и поведенческого здоровья, а также внедрить руководства по профилактической педиатрии. Повышение качества знаний в области воспитания детей должно стать неотъемлемым компонентом программ обучения педиатров. Примечательно, что внедрение новых моделей на практике зависит от финансовой поддержки, но экономические модели развития детей свидетельствуют о высокой прибыльности инвестиций, которые поддерживают раннее детство.

Профилактическая помощь в педиатрии предоставляет прекрасную возможность помочь родителям сделать все возможное в воспитании их детей. Следовательно, вопрос об охране и благополучии ребенка следует пересмотреть не только в США, но и в Европе. Время пришло.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Helwig H. [Harmonisierung der Vorsorgeprogramme in Europa. (In German).] *Sozialpädiatrie*. 1991;13:686–688.
2. Wieske RC, Nijhuis MG, Carmiggelt BC, et al. Preventive youth health care in 11 European countries: an exploratory analysis. *Int J Public Health*. 2012;57(3):637–641. doi: 10.1007/s00038-011-0305-1.
3. Jenni OG, Sennhauser FH. Child health care in Switzerland. *J Pediatr*. 2016;177S:S203–212. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.056.
4. Voigt RG, Accardo PJ. Mission impossible? Blaming primary care providers for not identifying the unidentifiable. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20160432. doi: 10.1542/peds.2016-0432.
5. Nelson BB, Dudovitz RN, Coker TR, et al. Predictors of poor school readiness in children without developmental delay at age 2. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20154477. doi: 10.1542/peds.2015-4477.
6. Schor EL. Rethinking well-child care. *Pediatrics*. 2004;114(1):210–216. doi: 10.1542/peds.114.1.210.
7. Coker TR, Windon A, Moreno C, et al. Well-child care clinical practice redesign for young children: a systematic review of strategies and tools. *Pediatrics*. 2013;131 Suppl 1:S5–25. doi: 10.1542/peds.2012-1427c.
8. Young KT, Davis K, Schoen C, Parker S. Listening to parents. A national survey of parents with young children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(3):255–262. doi: 10.1001/archpedi.152.3.255.
9. Weber P, Jenni OG. Screening in child health: studies of the efficacy and relevance of preventive care practices. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(24):431–435. doi: 10.3238/arztebl.2012.0431.
10. Hakim RB, Ronsaville DS. Effect of compliance with health supervision guidelines among US infants on emergency department visits. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(10):1015–1020. doi: 10.1001/archpedi.156.10.1015.
11. Coker TR, Chacon S, Elliott MN, et al. A parent coach model for well-child care among low-income children: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153013. doi: 10.1542/peds.2015-3013.
12. Kendrick D, Barlow J, Hampshire A, et al. Parenting interventions and the prevention of unintentional injuries in childhood: systematic review and meta-analysis. *Child Care Health Dev*. 2008;34(5):682–695. doi: 10.1111/j.1365-2214.2008.00849.x.
13. Simon TD, Phibbs S, Dickinson LM, et al. Less anticipatory guidance is associated with more subsequent injury visits among infants. *Ambul Pediatr*. 2006;6(6):318–325. doi: 10.1016/j.ambp.2006.08.006.
14. Zuckerman B, Khandekar A. Reach Out and Read: evidence based approach to promoting early child development. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(4):539–544. doi: 10.1097/MOP.0b013e32833a4673.
15. High PC, LaGasse L, Becker S, et al. Literacy promotion in primary care pediatrics: can we make a difference? *J Dev Behav Pediatr*. 2000;20(5):403–404. doi: 10.1097/00004703-199910000-00046.
16. Golova N, Alario AJ, Vivier PM, et al. Literacy promotion for Hispanic families in a primary care setting: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 1999;103(5):993–997. doi: 10.1542/peds.103.5.993.
17. Minkovitz CS, Hughart N, Strobino D, et al. A practice-based intervention to enhance quality of care in the first 3 years of life: the Healthy Steps for Young Children Program. *JAMA*. 2003;290(23):3081–3091. doi: 10.1001/jama.290.23.3081.
18. Adachi Y, Sato C, Nishino N, et al. A brief parental education for shaping sleep habits in 4-month-old infants. *Clin Med Res*. 2009;7(3):85–92. doi: 10.3121/cmr.2009.814.
19. Köhler S, Sichert-Heller W, Kersting M. [Präventive Ernährungsberatung hat messbaren Erfolg. (In German).] *Monatsschr Kinderheilkd*. 2007;155(1):53–60. doi: 10.1007/s00112-005-1252-9.
20. August GP, Caprio S, Fennoy I, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4576–4599. doi: 10.1210/jc.2007-2458.
21. Shah R, Kennedy S, Clark MD, et al. Primary care-based interventions to promote positive parenting behaviors: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20153393. doi: 10.1542/peds.2015-3393.
22. Heckman JJ. Skill formation and the economics of investing in disadvantaged children. *Science*. 2006;312(5782):1900–1902. doi: 10.1126/science.1128898.

Л.С. Намазова-Баранова, Н.В. Устинова

Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Комментарии к статье доктора Оскара Дж. Дженни «Пересмотр системы профилактических мероприятий для детей в Европе: открываем дискуссию»

Контактная информация:

Устинова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией социальной педиатрии

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (495) 967-14-19, e-mail: ust-doctor@mail.ru

Статья поступила: 10.02.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Устинова Н.В. Комментарии к статье доктора Оскара Дж. Дженни «Пересмотр системы профилактических мероприятий для детей в Европе: открываем дискуссию». *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (2): 145–146. doi: 10.15690/pf.v14i2.1728)

145

С первых дней становления российской (ранее советской) системы охраны здоровья детей профилактика признана приоритетным направлением. В свое время много усилий было направлено на своевременную изоляцию больных и санитарно-гигиеническое просвещение общества в рамках борьбы с инфекционными заболеваниями. Центральное место в профилактических мероприятиях занимала и продолжает занимать вакцинация, но сейчас календарь прививок значительно расширился. Выраженная профилактическая направленность детского здравоохранения находит свое отражение и в организации регулярных профилактических осмотров здоровых детей в декретированные сроки. Повсеместный неонатальный скрининг позволяет предотвращать развитие тяжелейших расстройств. Можно утверждать, что диагностика и лечение проводятся на высоком уровне [1, 2].

Но дети погибают от другого. Наступило новое время, и жизнь бросает новые вызовы. Достаточно сказать, что в структуре смертности детей старше 1 года первое место занимают внешние причины. Что же такое происходит, если дети из благополучных семей заканчивают жизнь самоубийством? Если даже обеспеченные семьи не понимают, что такое здоровое питание?

В свете вышесказанного вопросы, поднятые в статье доктора Оскара Дж. Дженни «Пересмотр системы про-

филактических мероприятий для детей в Европе: открываем дискуссию», актуальны для Европы в целом и нашей страны в частности. Необходимость вовлечения семьи (родителей) в профилактические мероприятия в отношении ребенка подтверждается в многочисленных научных исследованиях [3, 4].

Однако, как нам представляется, нужно рассматривать профилактическую среду ребенка шире: обязательно учитывать все его окружение, весь социум. Большую часть детства ребенок проводит в организованных коллективах (дошкольно-образовательных организациях и школах). Традиционно в отечественной системе детского здравоохранения медицинская помощь детям в школах осуществлялась силами школьных врачей и медицинских сестер на базе медицинских кабинетов образовательных учреждений. В школах тех лет предусматривались большая внеклассная воспитательная работа с учениками, профессиональное ориентирование, психологическая поддержка. Таким образом, именно школы нашей страны традиционно по праву являлись «школами здоровья». По странному стечению обстоятельств пришедшая в начале 90-х гг. информация из Западной Европы о подобного рода учебных заведениях, реализующих свою работу на тех же принципах, стала основополагающей для начала в новой России движения за расширение сети «школ здоровья». Другими словами, исконно российская систе-

Leyla. S. Namazova-Baranova, Natalia V. Ustinova

National Scientific and Practical Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Commentary on «Starting the Debate: Rethinking Well-Child Care in Europe» by Dr. Oskar G. Jenni

(For citation: Leyla S. Namazova-Baranova, Natalia V. Ustinova. Commentary on «Starting the Debate: Rethinking Well-Child Care in Europe» by Dr. Oskar G. Jenni. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (2): 145–146. doi: 10.15690/pf.v14i2.1728)

ма медико-социально-психологического сопровождения школьников в период получения ими образования для сохранения их здоровья и благополучия вернулась к нам на новом витке истории, но уже с авторством западных коллег. К сожалению, в последние годы школьные медицинские кабинеты практически исчезли из современных российских школ, что не может не сказаться отрицательно на состоянии здоровья и благополучии современных российских детей. В странах постсоветского и постсоциалистического пространства после раскола СССР «советская» система детского здравоохранения, включая медицинское наблюдение школьников школьными врачами, была разрушена. В результате в этих странах (сегодня называемых странами Восточной Европы и Центральной Азии) состояние здоровья детей школьного возраста продолжает прогрессивно ухудшаться [5].

Нами было предпринято исследование, целью которого было определить место и роль педиатрии, ориентированной на социальные аспекты здоровья ребенка (социальной педиатрии) [6]. Важно, что по результатам опроса экспертов социальная педиатрия рассматривается как стратегия профилактической педиатрии.

Было выявлено, что интерес ученых к изучению влияния различных социальных детерминант на здоровье детей достаточно высок (35,9% всех защищенных диссертационных работ в сфере общественного здоровья и здравоохранения детского населения). Тем не менее социальные детерминанты здоровья ребенка не учитываются в необходимом объеме в практической деятельности педиатра. Более того, исследование показало, что педиатры не получают должной подготовки для того, чтобы отвечать на новые вызовы. В частности, оказалось, что только 1/3 участвующих в опросе педиатров имеет достаточный уровень знаний и навыков для оказания комплексной медико-социальной помощи ребенку; 1/4 опрошенных способна осуществлять межведомственное взаимодействие и также лишь 1/4 продемонстрировала необходимые навыки выявления жестокого обращения с ребенком; только 1/5 часть участников опроса в доста-

точной степени ориентирована в вопросах обеспечения прав детей.

Отсутствие знаний и опыта приводит к тому, что только 51,7% опрошенных признают задачей педиатра выявление неблагоприятных социальных факторов и минимизацию их воздействия на здоровье ребенка.

В рамках предпринятого исследования была разработана базовая профилактическая модель медико-социальной помощи детскому населению, основанная на своевременном выявлении неблагоприятных социальных факторов (в семье, среди сверстников, в школе и др.) и предоставлении комплексной помощи (медико-психолого-социальной) не только ребенку, но и его семье. Для успешного внедрения модели было необходимо обеспечить подготовку специалистов (педиатров и других); межведомственное взаимодействие (объединить усилия различных ведомств, участвующих в охране детского здоровья — медицинских, правоохранительных, образовательных, социальной защиты); практические рекомендации по оказанию медико-социальной помощи [6].

ВЫВОДЫ

Вклад социальных факторов в общее развитие детей и формирование здоровья огромен. Педиатры должны об этом помнить и уметь работать в новых условиях, а для этого требуется пересмотреть программы обучения и подготовки специалистов. Необходимо перестраивать существующую систему «разделенной» ответственности различных ведомств, заинтересованных в сохранении здоровья детского населения, и формировать консолидированную систему, обеспечивающую возможность оказывать комплексную медико-психолого-социальную помощь ребенку и его семье.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Н.В. Устинова

<http://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., и др. Оценка качества проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2017. — Т.25. — №1 — С. 23–29. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terletskaia RN, et al. The evaluation of quality of implementation of preventive medical examinations of underage persons in the Russian Federation. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia i Istor Med*. 2017;25(1):23–29. (In Russ).] doi: 10.18821/0869-866X-2017-25-1-23-29.
2. Baranov A, Namazova-Baranova L, Albitskiy V, et al. The Russian child health care system. *J Pediatr*. 2016;177S:S148–S155. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.052.
3. Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В., Макарова С.Г. Оценка качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией с помощью русскоязычной версии вопросника «FLIP» (первые результаты валидации) // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2017. — Т.96. — №2 — С. 52–58. [Petrovskaya MI, Namazova-Baranova LS, Vinyarskaya IV, Makarova SG. Assessment of the quality of life of family members of a child with food allergy using the «FLIP» questionnaire Russian-language version (the first validation results). *Pediatr*. 2017;96(2):52–58. (In Russ).]

4. Полунина Н.В., Полунина В.В., Авсаджанишвили В.Н. Роль медицинской активности семьи в формировании здоровья детей, страдающих болезнями органов дыхания // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. — 2013. — №1 — С. 70–74. [Polunina NV, Polunina VV, Avsadzhanishvili VN. The role of medical activity of family in formation of the health of children with respiratory diseases. *Bulletin of RSMU*. 2013;(1):70–74. (In Russ).]
5. Мухаммадиева Б.З., Асоев А.Р., Норов Р.Д., и др. *Результаты обследования младенческой, детской и материнской смертности в Республике Таджикистан в 2010 году*. — Душанбе: Агентство по статистике при Президенте Республики Таджикистан; 2010. — 66 с. [Mukhammadieva BZ, Asoev AR, Norov RD, et al. *Rezultaty obsledovaniya mladencheskoi, detskoi i materinskoi smertnosti v Respublike Tadjikistan v 2010 godu*. Dyushambe: Agentstvo po statistike pri Prezidente Respubliki Tadjikistan; 2010. 66 p. (In Russ).]
6. Устинова Н.В. *Современное состояние и направления научно-практического развития социальной педиатрии*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2017. — 48 с. [Ustinova NV. *Sovremennoe sostoyanie i napravleniya nauchno-prakticheskogo razvitiya sotsial'noi pediatrii*. [dissertation abstract] Moscow; 2017. 48 p. (In Russ).]



Уважаемые читатели!

Педиатры Национального научно-практического центра здоровья детей и Союз педиатров России подготовили для вас книгу полезных советов на каждый день о детях в возрасте от 0 до 18 лет.

В первой части вас ждут ответы на вопросы:

- Как правильно кормить ребенка?
- Как выбрать подгузник?
- Почему малыш плачет?
- В чем причина плохой успеваемости в школе?
- Вредные привычки, общение в социальных сетях, первая влюбленность...

Вторая часть издания посвящена проблемам здоровья.

- Что могут означать те или иные симптомы?
- Когда нужно срочно идти к врачу?

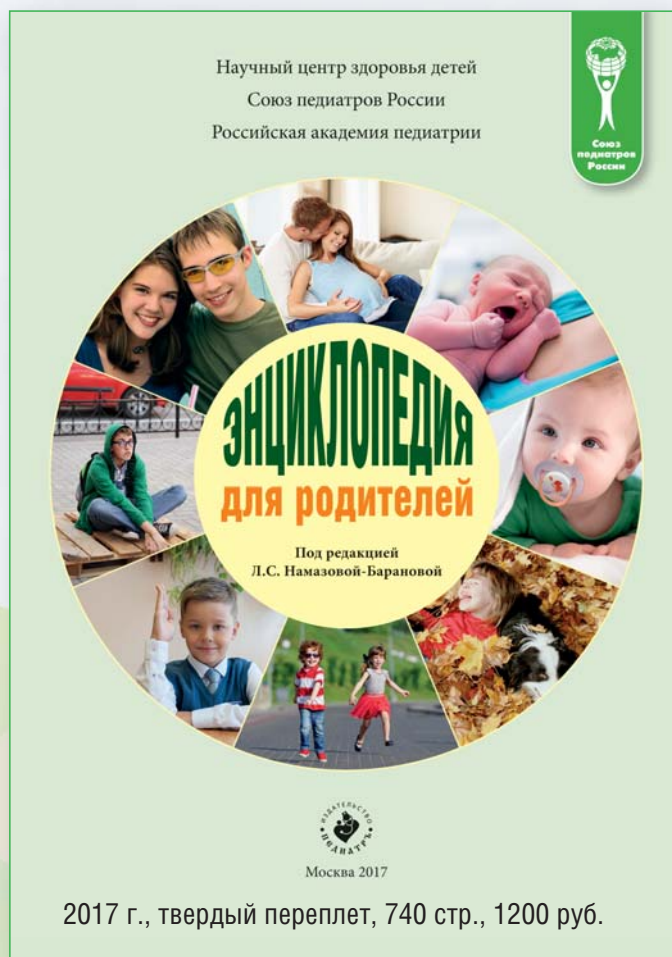
В энциклопедии также предусмотрены советы по оказанию первой помощи до обращения к врачу, изложены юридические и социальные аспекты «надлежащего родительства».

Книгу можно приобрести на сайте:

<http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/entsiklopediya-dlya-roditeley/>

Звоните по тел.: +7 (499) 132-72-04

По Москве возможна доставка курьером.



Сохраним здоровье детей –



сохраним Россию!



Мероприятия, аккредитованные Союзом педиатров России

Конференция	Дата	Организаторы	Место проведения	Ответственное лицо и контакты
«Актуальные проблемы педиатрии»	24–25 марта 2017 г.	Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия) ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №1 Национальный центр медицины» ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Управление здравоохранения г. Якутска при МЗ РС (Я) Региональное отделение СПР в Республике Саха (Якутия)	Якутск, Сергеляхское шоссе, стр. 4. Педиатрический центр, Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины	Саввина Надежда Валерьевна nadvsavvina@mail.ru Маркова Сардана Валерьевна saramark@mail.ru
«Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	30 марта 2017 г.	Департамент здравоохранения Тюменской области ФГБОУ ВО «Тюменский медицинский университет» МЗ РФ Тюменское региональное отделение СПР	Тюмень, ул. Котовского, д. 55. ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»	Петрушина Антонина Дмитриевна adpet@yandex.ru +7(9088)73-35-72
«Актуальные вопросы педиатрии»	23–24 мая 2017 г.	ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Министерство здравоохранения Красноярского края Красноярское региональное отделение СПР Красноярский краевой клинический Центр охраны материнства и детства	Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2 «А». Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства	Таранушенко Татьяна Евгеньевна tetar@rambler.ru +7 (391) 243-74-41 +7 (9504) 00-00-19
«Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Сентябрь, 2017 г.	Министерство здравоохранения Чеченской Республики	Грозный	+7(499) 134-13-08 orgkomitet@nczd.ru
«Современные технологии диагностики и лечения социально значимых болезней у детей»	Сентябрь, 2017 г.	Региональное отделение СПР Республики Мордовия	Саранск	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru +7(8342) 35-30-02
«Приоритетные направления в сохранении здоровья детей и подростков»	17 ноября 2017 г.	ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России Министерство здравоохранения Саратовской области Саратовское региональное отделение СПР	Саратов	Болотова Нина Викторовна kafedranv@mail.ru +7(8452) 52-51-87 +7(8452) 52-52-27
«Актуальные вопросы аллергологии в педиатрии»	17–18 ноября 2017 г.	Министерство здравоохранения Омской области Омский государственный медицинский университет Омское региональное отделение СПР	Омск	Соботюк Николай Васильевич pedfac@omsk-osma.ru ya.sobotyuk@yandex.ru +7(3812) 23-31-55 +7(913) 607-88-15

