

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.;

Петтоэлло-Мантовани М., проф.;

Эйгенманн Ф., д.м.н., проф.

Ответственный редактор

Маргиева Т.В., к.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Секретариат редакции

Куличенко Т.В., д.м.н.,

Вишнёва Е.А., к.м.н.,

Алексеева А.А., к.м.н.

Дизайн

Архутин А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

Отдел рекламы

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.

Баблюк 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. (Кемерово), д.м.н., проф.

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

Гербер-Гротте 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.

Константинопулос 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

Петтоэлло-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.

329

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2017 / ТОМ 14 / № 5

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-72-04



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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является 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/ № 5/ 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

340 Л.С. Намазова-Баранова

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов
341 АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, Е.А. Добрынина,
И.В. Винярская, А.А. Алексеева, В.В. Черников, Л.Р. Селимзянова
356 ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ С ПОМОЩЬЮ ВОПРОСНИКА HEALTH UTILITIES INDEX
У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ТЯЖЕЛОГО ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБОМ

И.А. Деев, И.Л. Коломеец, Т.В. Саприна, О.С. Кобякова, Е.М. Камалтынова,
Е.С. Куликов, А.Н. Левко, К.В. Куликова, В.И. Юркова
366 ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ ПОДРОСТКОВ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова, И.А. Деев, Ю.Г. Самойлова
373 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ

И.А. Деев, И.Л. Коломеец, Е.М. Камалтынова, Е.С. Куликов,
А.Н. Левко, К.В. Куликова, В.И. Юркова
380 ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ
У ПОДРОСТКОВ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.А. Добрынина, Е.А. Вишнёва, А.А. Алексеева, Л.Р. Селимзянова, Ю.Г. Левина, В.Г. Калугина
386 СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПОДРОСТКОВ

Е.Г. Макарова, С.Е. Украинцев
392 ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ:
ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И КОРРЕКЦИИ

ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

400 АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР КОМПАНИИ MAR CONSULT:
«ПОЧТИ 40% ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ СКЕПТИЧЕСКИ НАСТРОЕНЫ К ВАКЦИНАЦИИ»

М.В. Федосеенко
401 КОММЕНТАРИЙ СПЕЦИАЛИСТА

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

Е.А. Романова, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Ю. Дьяконова, А.Ю. Романов, К.С. Межидов, Ж.И. Дохшукаева
402 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЭВАКУАЦИИ В ЛЕЧЕБНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ
И ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, ОБРАТИВШИХСЯ ЗА СКОРОЙ ПОМОЩЬЮ ПО ПОВОДУ ОСТРЫХ БОЛЕЙ В ЖИВОТЕ,
НА ПРИМЕРЕ СТАНЦИИ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ СРЕДНЕГО МУНИЦИПАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Н.И. Аверьянова, Н.Ю. Коломеец, В.В. Козлова, Т.И. Рудавина
408 ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ЭФФЕКТОВ ФИТОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

СТРАНИЦА ДЕТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

А.М. Милованова
411 РОЛЬ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ В ПРОВЕДЕНИИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Д.С. Ясаков
415 ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В₁₂ У ДЕТЕЙ-ВЕГЕТАРИАНЦЕВ

И.Г. Гордеева
417 ПРОЯВЛЕНИЕ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСКАЦИДОЗом

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

418 МЕДИЦИНСКОМУ ОБРАЗОВАНИЮ В МОРДОВИИ — 50 ЛЕТ!

420 ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

Симбикорт® Турбухалер® – эффективная и простая терапия у маленьких пациентов с астмой с 6 лет^{1,2,5}



Жизнь становится лучше, если правильные вещи вместе



- Снижает частоту обострений БА²
- Быстро облегчает симптомы²
- Действует на воспаление при каждой ингаляции⁴
- Обеспечивает достижение контроля БА^{3,4}

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Symbricort Turbuhaler)

Регистрационный номер: П N013167/01. Торговое название: Симбикорт® Турбухалер®. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированных. Показания к применению: бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных ГКС и бета2-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию, или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета2-адреностимуляторами длительного действия). ХОБЛ (Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ < 50% от предболезневого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия). Противопоказания: повышенная чувствительность к бudesониду, формотеролу или ингалируемой лактозе, детский возраст до 6-ти лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: туберкулез легких (активная или неактивная форма), грибовидные, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитомы, сахарный диабет, неконтролируемая гипоксемия, идиопатический гипертрофический субартериальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QT-интервала). Способ применения и дозы: Бронхиальная астма. Симбикорт Турбухалер не предназначен для персонального лечения бронхиальной астмы интермиттирующего и легкого персистирующего течения. Подбор дозы препарата, входящая в состав Симбикорта, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. А. Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе отдельный ингалятор с бета2-адреностимулятором короткого действия для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день. Подростки (12–17 лет): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. После достижения оптимального контроля над симптомами бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в день, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной. Взрослым и подросткам старше 6 лет: Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза: 2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза: 2 ингаляции два раза в день. Если в течение нескольких минут назначаются еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендуется обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии. Дети и подростки до 18 лет: Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам. ХОБЛ. Взрослые: 2 ингаляции Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Особые группы пациентов: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о приеме Симбикорта пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как бudesонид и формотерол главным образом выводятся при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности можно ожидать замедления скорости выведения препарата. Дети до 6 лет: Симбикорт Турбухалер не рекомендуется детям до 6 лет. Побочное действие: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для бета2-адреностимуляторов нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Форма выпуска: порошок для ингаляций дозированных 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза, содержащий 60 доз и 120 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

БА – Бронхиальная астма.

1. Tal A. et al Pediatr Pulmonol. 2002; 34: 342-350.

2. Ducharme FM et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma (Review) Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14(4):CD005533. doi: 10.1002/14651858.CD005533.pub2.

3. Глобальная стратегия профилактики и лечения Бронхиальной астмы GINA. Global strategy for asthma management and prevention, 2015. Available at: http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2015.pdf.

4. R. Ashlert, et al, Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention, Respiratory Medicine (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.11.002>.

5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N 013167/01 от 28.09.2011 г.

Дополнительная информация предоставляется по требованию.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Адрес: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1

Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

SYM_945 168 011_14/01/2016

AstraZeneca

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

Ксолар®
омализумаб

КСОЛАР® БОЛЬШЕ 10 ЛЕТ В РОССИИ¹.
Помогает улучшать качество жизни
пациентов с бронхиальной астмой,
снижая риск обострений и число
госпитализаций, связанных с астмой²



- Ксолар® – единственный анти-IgE препарат для терапии среднетяжелой и тяжелой атопической астмы^{3, 4}
- Благодаря связыванию свободного IgE, Ксолар® влияет на ранний и поздний иммунный ответ при воздействии аллергена⁵
- В реальной клинической практике Ксолар® показывает длительную эффективность и безопасность⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР®

Р/р: ЛСР-000082. Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Применение: перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). Показания: лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше; лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. Способ применения и дозы. Атопическая БА: 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 в виде подкожной инъекции. Хроническая идиопатическая крапивница: рекомендуемая доза препарата Ксолар® составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к другому компоненту препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с атопической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности. Особые указания. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар®. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инвазий. При применении препарата Ксолар®, как и при применении любых других протеинсодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Применение препарата во время беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата во время лактации грудное вскармливание следует прекратить. 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. Атопическая БА. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата Ксолар® являются головная боль, реакции в месте инъекции, включая боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Часто: головная боль, реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность; Нечасто: фарингит, головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», кашель, аллергический бронхоспазм, тошнота, диарея, диспепсические явления, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные инвазии, анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу, отек гортани, ангионевротический отек. На фоне терапии препаратом Ксолар® в пострегистрационном периоде отмечались следующие НЯ, частота которых неизвестна: анафилаксия и анафилактические реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применении препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения препарата Ксолар®), сывороточная болезнь, может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию, алопеция, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, аллергический гранулематозный васкулит (синдром Чарга-Стросс), артралгия, миалгия, припухлость суставов. В клинических исследованиях у детей 6-12 лет были отмечены следующие НЯ: очень часто – головная боль, повышение температуры тела, часто – боль в верхнем отделе живота. ХИК. Наиболее частыми НЯ при применении препарата Ксолар® у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит. Очень часто: головная боль. Часто: назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, боль, гематома, зуд, кровотечение, крапивница. Новартис Фарма АГ, Швейцария

Литература

1. Дата государственной регистрации препарата Ксолар® в РФ – 29.05.2007 gfrs.rosminzdrav.com (дата обращения 20.09.2017); 2. 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; 3. Критерий: отсутствие зарегистрированных в РФ лекарственных препаратов – моноклональных антител, селективно связывающихся с IgE. gfrs.rosminzdrav.com (дата обращения 28.07.2017); 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар (ЛСР-000082 от 29.05.2007; 5. Palomares O, et al. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18, 1328. 6. Menzella F, et al. Allergy Asthma Immunol Res. 2017; Jul; 9(4): 368-372.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:
ООО «Новартис Фарма», 125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;
тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru
841579/XoJ/A4/10.2017/6000

 **NOVARTIS**

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2017 volume 14 № 5

CONTENT

EDITOR'S NOTE

- 155 Leyla S. Namazova-Baranova

EDITORIALS

- 341 Leyla S. Namazova-Baranova, Alexander A. Baranov
ANTIBIOTIC RESISTANCE IN MODERN WORLD

ORIGINAL ARTICLES

- 356 Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Elena A. Dobrynina, Irina V. Vinyarskaya, Anna A. Alekseeva, Vladislav V. Chernikov, Lilia R. Selimsianova
ASSESSING THE QUALITY OF LIFE USING THE HEALTH UTILITIES INDEX QUESTIONNAIRE IN CHILDREN WITH SEVERE PERSISTENT ASTHMA DURING THE TREATMENT WITH OMALIZUMAB
- 366 Ivan A. Deev, Ivan L. Kolomeets, Tatiana V. Saprina, Olga S. Kobayakova, Elena M. Kamaltynova, Evgeny S. Kulikov, Alena N. Levko, Kristina V. Kulikova, Viktoriya I. Yurkova
SEXUAL DEVELOPMENT OF ADOLESCENTS IN THE TOMSK REGION
- 373 Ganna Y. Kalaeva, Olga I. Khokhlova, Ivan A. Deev, Julia G. Samoilova
THE INCIDENCE AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN ADOLESCENTS
- 380 Ivan A. Deev, Ivan L. Kolomeets, E.M. Kamaltynova, E.S. Kulikov, A.N. Levko, K.V. Kulikova, V.I. Jurkova
CHARACTERISTICS OF THE MAIN INDICATORS OF PERIPHERAL BLOOD IN ADOLESCENTS IN THE TOMSK REGION

LITERATURE REVIEW

- 386 Elena A. Dobrynina, Elena A. Vishneva, Alina A. Alexeeva, Liliya R. Selimzianova, Yuliya G. Levina, Vera G. Kalugina
MODERN STRATEGIES FOR THE THERAPY OF PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA IN ADOLESCENTS
- 392 Evgeniya G. Makarova, Sergei E. Ukraintsev
FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS IN INFANTS: LONG-TERM CONSEQUENCES AND MODERN APPROACHES FOR PREVENTION AND TREATMENT

VACCINATION

- 400 **ANALYTICAL REVIEW OF MAR CONSULT: ALMOST 40% OF THE ADULT POPULATION ARE SCEPTICAL ABOUT VACCINATION**

- Marina V. Fedoseenko
401 **EXPERT COMMENTARY**

FOR PEDIATRICIAN'S PRACTICE

- 402 Ekaterina A. Romanova, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena Yu. Dyakonova, Aleksey Yu. Romanov, Kazbek S. Mezhidov, Zharadat I. Dohshukaeva
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE RESULTS OF EVACUATION TO HEALTHCARE FACILITIES AND TREATMENT OUTCOMES OF CHILDREN WHO APPLIED FOR FIRST AID WITH ACUTE ABDOMINAL PAINS. THE CASE OF AN EMERGENCY MEDICAL SETTING OF AN AVERAGE MUNICIPAL ENTITY
- 408 Natal'ya I. Averyanova, Nadezhda Yu. Kolomeets, Valentina V. Kozlova, Tat'yana I. Rudavina
STUDY ON ANTIMICROBIAL EFFECTS OF PHYTOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH PYELONEPHRITIS

PAGE FOR PEDIATRIC NURSE

- Anastasiya M. Milovanova
411 **THE ROLE OF A NURSE IN CONDUCTING PERITONEAL DIALYSIS FOR CHRONIC RENAL FAILURE IN CHILDREN**

SHORT REPORT

- 415 Dmitry S. Yasakov
VITAMIN B₁₂ DEFICIENCY IN VEGETARIAN CHILDREN
- 417 Irina G. Gordeeva
LACTASE DEFICIENCY IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 418 **50 YEARS OF MEDICAL EDUCATION IN MORDOVIA!**
- 420 **PHARMACOTHERAPY AND DIETETICS IN PEDIATRICS**

ИДЕАЛЬНОЙ ПИЩЕЙ ДЛЯ ГРУДНОГО РЕБЕНКА ЯВЛЯЕТСЯ МОЛОКО МАТЕРИ,
НО КОГДА ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ НЕВОЗМОЖНО, СМЕСЬ NAN® МОЖЕТ СТАТЬ ПОДХОДЯЩЕЙ АЛЬТЕРНАТИВОЙ.

Смесь NAN® Тройной комфорт – комплексное решение для коррекции основных симптомов функциональных расстройств пищеварения.



- ✓ **Уникальные лактобактерии *L. reuteri****
Эффективны при срыгиваниях, коликах и запорах
- ✓ **100% сывороточный частично гидролизированный белок OPTIPRO® НА**
легко усваивается
- ✓ **Сниженное содержание лактозы**
Уменьшает газообразование в кишечнике
- ✓ **Картофельный крахмал**
Повышает вязкость смеси для снижения частоты срыгиваний
- ✓ **Пребиотики ГОС/ФОС**
Помогают формированию регулярного мягкого стула

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ.

ВАЖНОЕ ПРИМЕЧАНИЕ: идеальной пищей для грудного ребенка является молоко матери. Требуется консультация специалиста. В соответствии с рекомендацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ**), беременных и рожениц необходимо информировать о преимуществах грудного вскармливания, обращая особое внимание на то, что именно оно обеспечивает самое рациональное питание и иммунитет детей. Женщинам, родившим детей, нужно объяснить методы подготовки и поддержания лактации, делая акцент на необходимости сбалансированного питания самой женщины как во время беременности, так и после родов. Следует убедить женщину в недопустимости необоснованного введения частичного питания детскими смесями из бутылочки или другой пищи и питья, так как это может отрицательно сказаться на грудном вскармливании. Кроме того, женщины должны знать о том, что возвращение к грудному вскармливанию очень сложно. Давая совет молодой матери об использовании детской смеси, необходимо обратить ее внимание на социальные и финансовые последствия этого решения. Так, если ребенок находится исключительно на искусственном вскармливании, то в неделю требуется более 1 упаковки (400 г) смеси. Поэтому при принятии решения об искусственном вскармливании женщина должна учитывать затраты и финансовые обстоятельства семьи. Женщинам необходимо напомнить, что грудное молоко не только самое лучшее, но и самое экономичное питание для грудных детей. Если принимается решение об искусственном вскармливании, очень важно научить женщину методам правильного приготовления смеси. При этом особое внимание следует обратить на то, что использование некипяченой воды, нестерилизованных бутылочек, а также неправильное разведение смеси могут стать причиной заболевания ребенка. **См. Международный кодекс по маркетингу заменителей грудного молока, одобренный Всемирной ассамблеей здравоохранения в резолюции WHA 34.22 в мае 1981 года.

*Лактобактерии ройтери. Смесь NAN® Тройной комфорт – для детей с рождения. Необходима консультация специалиста. Товар зарегистрирован. ООО «Нестле Россия». Вопросы направлять по адресу: contact@ru.nestle.com. Бесплатная горячая линия: 8-800-200-20-55.
©Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария).

Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н



Рег. уд. П № 014244/01; П № 014244/02

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru

- Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- Уменьшает количество повторных обострений
- Повышает эффективность антибактериальной терапии

РЕКЛАМА



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

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

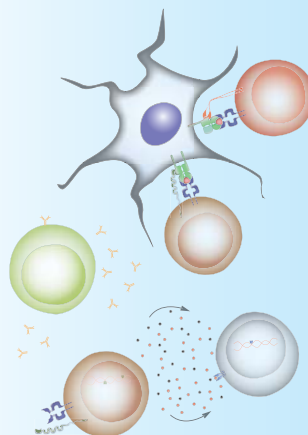
В учебном пособии подробно освещены основы общей иммунологии: структура и функции иммунной системы, формирование иммунного ответа в норме и при патологии, врожденный и приобретенный иммунитет. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, описанию различных антигенов, маркеров и рецепторов,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

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

Основы общей иммунологии

Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов

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



Москва
 ПедиатрЪ
 2014

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



Bionorica®

Тонзиллиты? Частые простуды?

Лекарственный растительный препарат

Тонзилгон® Н

Для детей
от 1 года
и взрослых*



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

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

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

РЕКЛАМА



Листья грецкого ореха



Трава тысячелистника



Цветки ромашки



Трава одуванчика



Трава хвоща



Кора дуба



Корень алтея

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



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

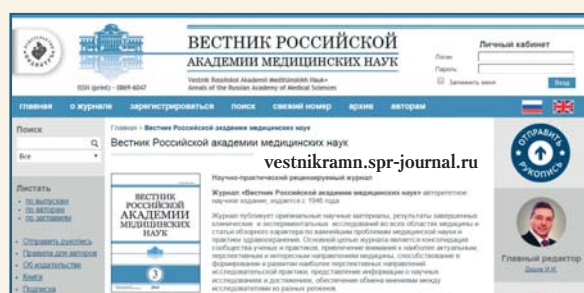
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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

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

Преимущества для авторов журналов:

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



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

Карманный справочник ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

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

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

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

ИЗДАНИЕ 2013 ГОДА

КАРМАНЫЙ
СПРАВОЧНИК

ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ



РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ
НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ
БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ



World Health
Organization

Цена без учета доставки 500 руб.

СИНГУЛЯР®
(оригинальный монтелукаст)

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
И/ИЛИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО
РИНИТА^{1,2}**

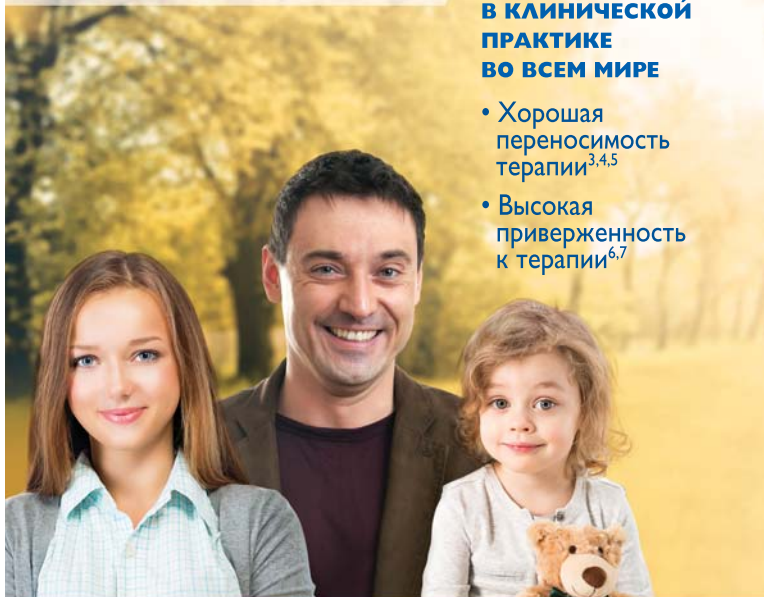
1

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ

**ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ
С 2-Х ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА**

20 ЛЕТ
В КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ
ВО ВСЕМ МИРЕ

- Хорошая переносимость терапии^{3,4,5}
- Высокая приверженность к терапии^{6,7}



БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА (БА)

- Профилактика и длительное лечение БА, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания
- Лечение БА у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте
- Предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой



АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ (АР)

- Облегчение/купирование дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного АР

☼ Прием в любое время по желанию пациента

★★ Прием вечером

Ключевая информация по безопасности. Противопоказания: Возраст пациентов младше указанного в инструкции для каждой из доз. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, фенилкетонурия (для жевательных таблеток 4 и 5 мг, содержащих аспартам), дефицит лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблеток 10 мг, содержащих лактозу моногидрат). **Особые указания:** СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные или пероральные ГКС. **Побочные эффекты:** В целом СИНГУЛЯР хорошо переносится. Общая частота побочных эффектов при лечении СИНГУЛЯРом сопоставима с плацебо. У пациентов, принимавших препарат СИНГУЛЯР, были описаны психофизиологические нарушения: агитация, агрессивное поведение, враждебность, тревожность, депрессия, нарушения сна, суицидальные мысли и поведение и т.д. Связь развития этих симптомов с приемом препарата до конца не установлена. В случае появления подобных симптомов необходимо сообщить лечащему врачу.

Перед назначением/применением любых препаратов, упоминающихся в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми производителями. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкциях по применению.

1 Сингуляр® 4,5,10 мг.

Инструкция по медицинскому применению.

2 WHO Pharmaceuticals Newsletter 1999, No 07/808.

3 Zhang H.P. et al. Allergy Asthma Proc 35:278-287

4 Greiner A.N. et al. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:2112-22

5 Bisgaard H. et al. Pediatr Pulmonol 2009; 44: 568-579

6 Maspero J.F. et al. Curr Med Res Opin 2001; 17 (2): 96-104

7 Molvor RA et al. Can Respir J 2009;16 (Suppl A):11A-16A.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7, стр. 1,
Бизнес-центр «Павловский»,
Тел.: +7 495 916 7100; Факс: +7 495 916 7094
www.msd.ru. RESP-1227171-0000; 07-2017



Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Как часто за день вы выписываете антибиотики вашим пациентам? А сколько раз в сутки вы убеждаете родителей и коллег, что это «не тот случай», и антибиотики здесь не помогут? Посчитайте, и вы убедитесь, причем на собственном примере, что назначения антибактериальных средств занимают в нашей жизни весьма существенное место, а это значит, что всемирная озабоченность взрывным ростом антибиотикорезистентности все еще не коснулась вашего (нет, все же нашего) индивидуального и коллективного сознания. И очень жаль, что именно так обстоят дела на самом деле, а не иначе... Действительно, впору бить во все колокола и «налечь» на эту проблему «всем миром», ведь иначе не выжить... И вы четко осознаете это, прочитав нашу редакционную статью на страницах 341–354.

Но есть в этом номере журнала и другие, также очень интересные и актуальные материалы. Например, статьи, подготовленные группой наших сибирских коллег из Томска и касающиеся, скорее, популяционного здоровья — о клинко-эпидемиологических характеристиках дисплазии соединительной ткани, основных показателей периферической крови и полового развития подростков (стр. 366–385). От группы авторов Научного исследовательского медицинского центра здоровья

детей — о новом взгляде на старую проблему контроля над астмой у детей (но теперь — через призму утилитарных индексов, характеризующих качество жизни, и об особенностях комбинированной фармакотерапии подростков с астмой (стр. 356).

Кроме того, несомненно, привлекут ваше внимание заметки о функциональных расстройствах органов пищеварения у детей (стр. 392), об особенностях состояния здоровья детей из семей вегетарианцев (стр. 415), о трудностях проведения дифференциальной диагностики боли в животе на догоспитальном этапе (стр. 402).

Не пропустите также информацию о настроениях населения в отношении вакцинации (стр. 400) и релизы с мероприятий, проводимых Союзом педиатров России (стр. 418).

Дорогие друзья! Читайте и наслаждайтесь и не обращайтесь внимания на грязь и слякоть за окном! Ведь погодные «неприятные всплески» преходящи, а наши знания и основанная на них клиническая практика — истинные ценность и богатство. Так преумножайте наше богатство, коллеги! И все у нас будет хорошо!

**С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заместитель директора НМИЦ здоровья детей по научной работе —
директор НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического
факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, советник ВОЗ,
член Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA),
Председатель Исполкома Союза педиатров России
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

Dear colleagues! Dear friends!

What is the frequency of antibiotic prescriptions in your practice? How often do you convince parents and colleagues that this is not the case, and antibiotics will not help? Please, count and find out by personal example that the prescriptions of anti-bacterial agents capture essential part of our practice. This means that the global concern over the extreme increase of antibiotic resistance has not yet hold your (no, our) personal and collective attention. It is a great pity that such being the case and not otherwise ... It seems to be the time to toll the alarm bell and this problem will certainly make the whole world kin or otherwise we will not survive ... Read about this on the pages 341–354.

This issue of the journal includes much more interesting materials. For example, the articles prepared by a group of our Siberian colleagues from Tomsk and dealing with population health: clinical and epidemiological features of connective tissue dysplasia, basic indicators of peripheral blood and sexual development (p. 366–385). The group of authors affiliated to the Scientific Research Medical Center of Children's Health present a new approach to the long-standing problem of asthma control in children (through the prism of health utility indices characterizing the life quality; the peculiarities of combined pharmacotherapy in adolescents with asthma (p. 356).

In addition, your attention will be undoubtedly drawn to the notes on functional disorders of the digestive system in children (page 392), health status aspects in children from vegetarian families (p. 415), difficulties of differential diagnosis of abdominal pain at the prehospital stage (p. 402).

Do not miss the information on the public opinion regarding vaccination (p. 400), and the press-releases from events by the Union of Pediatricians of Russia (p. 418).

Dear friends! Read and enjoy, do not pay attention to the dirt and slush outdoors. The weather «unpleasant outbursts» are transitory, and our knowledge and clinical practice based on it is the true value and wealth. So accumulate our wealfare, colleagues! Everything will be fine!

**Yours faithfully,
Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Deputy Director for Science of National Medical Research Center of Children's Health
Director of the Research Institute of Pediatrics of NMRCCH,
Head of the Pediatric Department 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),
The Chair of the Executive Committee of the Union of Pediatricians of Russia
Leyla Namazova-Baranova**

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, А.А. Баранов¹

¹ Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Антибиотикорезистентность в современном мире

Контактная информация:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, академик РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России — директор НИИ педиатрии, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-14

Статья поступила: 02.10.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

В статье поднимается актуальная не только для дальнейшего развития современной медицины, но и затрагивающая интересы человечества в целом и каждого жителя Земли в частности тема нерационального использования антибиотиков и растущей стремительными темпами антибиотикорезистентности. Разобраны причины эпидемии антибиотикорезистентности и подробно обсуждены все необходимые меры, для того, чтобы с этой проблемой справиться, приведены шокирующие данные по практически повсеместному нерациональному использованию антибиотиков и медицинскими работниками, и родителями, и наглядно продемонстрированы те изменения микробиома, которые следуют за применением антибактериальных препаратов, обуславливая, в свою очередь, развитие тяжелых хронических, в том числе инвалидизирующих и жизнеугрожающих болезней пациентов детского, а затем и взрослого возраста. В заключительной части статьи суммированы доказательные исследования в области применения фитопрепаратов, являющихся на сегодняшний день в ряде клинических ситуаций серьезной альтернативой антибиотикам

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, фитопрепараты, микробиом, дети.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (5): 341–354. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Антибиотикорезистентность (нечувствительность или устойчивость возбудителей инфекционных болезней к назначаемым для борьбы с ними антибиотикам) — тема, волнующая сегодня все человечество. О том, что в нашем распоряжении с каждым годом оказываются все более и более скромные возможности вести неравный бой не только с окружающими нас, но и населяющими нас микробами, прекрасно знают медицинские работники, ученые, представители фармацевтического бизнеса, политики и даже простые люди.

Потому что есть общеизвестные факты:

- за последние несколько десятилетий не было разработано ни одной новой молекулы антибиотика, соответственно, на рынке не появились новые лекарства для лечения инфекционно-воспалительных процессов (а все так называемые «новые» — это лишь измененные лекарственные формы или дозировки препаратов);
- фармацевтические компании не заинтересованы в производстве новых антибиотиков, потому что денег на разработку и выведение на рынки сбыта нового препарата с антибактериальным действием уходит огромное количество, и они не успевают восполняться, так как к каждому новому препарату

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Alexander A. Baranov¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

Antibiotic Resistance in Modern World

The article brings up the topic not only vital and urgent for further development of modern medical science, but also affecting the interests of mankind as a whole and of every inhabitant of the Earth in particular: that is the irrational use of antibiotics and antibiotic resistance which rate is growing rapidly. We investigate the reasons for the epidemic of antibiotic resistance and discuss in detail all the necessary measures in order to cope with this problem. The shocking data on the almost universal irrational use of antibiotics by both medical workers and parents is provided. We demonstrate the microbiome changes that follow antibacterial drugs application resulting in the development of severe chronic pediatric diseases which cause severe disability or life-threatening conditions in children with long-term results in adult age. In conclusion, we summarize the evidence-based research in phytomedicine that present the phytopreparations as a serious alternative to antibiotics in a number of clinical settings.

Key words: anti-bacterial agents, antibiotic resistance, phytopreparations, microbiome, children.

(For citation: Leyla S. Namazova-Baranova, Alexander A. Baranov. Antibiotic Resistance in Modern World. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 341–354. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782)

весьма быстро (примерно в течение года) формируется та самая нечувствительность (антибиотикорезистентность), то есть компаниям невыгодно, с точки зрения бизнеса, заниматься препаратами с антибактериальным действием;

- есть множество примеров, когда **антибиотики используются не по назначению**: в сельском хозяйстве — для **увеличения массы откармливаемых животных**, в медицине — когда **назначаются не по показаниям**, в обществе — когда **люди занимаются самолечением**, то есть приобретают в аптеке антибиотики не потому, что их выписали врачи в связи с какой-то реальной инфекционной проблемой бактериального происхождения, а потому что им самим, пациентам, так захотелось.

По поводу первых двух пунктов, прекрасным поводом для нивелирования ситуации, безусловно, могло бы стать «всемирное партнерство» в интересах здоровья людей, если бы, например, финансовые средства на разработку новых антибиотиков выделялись из бюджетов государств, прежде всего наиболее «богатых». Но на деле есть пока только один пример: в середине своего второго срока на посту Президента США Барак Обама запросил у Конгресса в рамках бюджета на 2016 год 1,2 млрд долларов на разработку новых антибиотиков и изучение фундаментальных основ антибиотикорезистентности. Но этот прецедент так и остался пока единственным примером в истории...

Обсуждая эту проблему, приходится констатировать, что если раньше людей надо было уговаривать принимать антибиотики, и объявление, появившееся на водоклонке в середине прошлого века, прекрасно это доказывает (рис. 1), то в наши дни «увлечение» антибиотиками стало подобно эпидемии, и с этим, безусловно, пришло время бороться «всем миром».

Очевидно, что проблема антибиотикорезистентности находится сегодня в фокусе внимания профессионалов. Количество научных исследований на эту тему растет в геометрической прогрессии. Если открыть базу данных PubMed, то можно увидеть — идет лавинообразный рост числа ежегодных публикаций, посвященных этой теме: в течение 20 лет это число выросло в 5 раз. Проблема только в одном. Несмотря на то, что детей в мире в среднем примерно треть от общей популяции, число статей

Рис. 1. Пример наружной рекламы антибиотиков, США, 50-е годы XX века

Fig. 1. Example of outdoor advertising of antibiotics, USA, 50th of the 20-th century

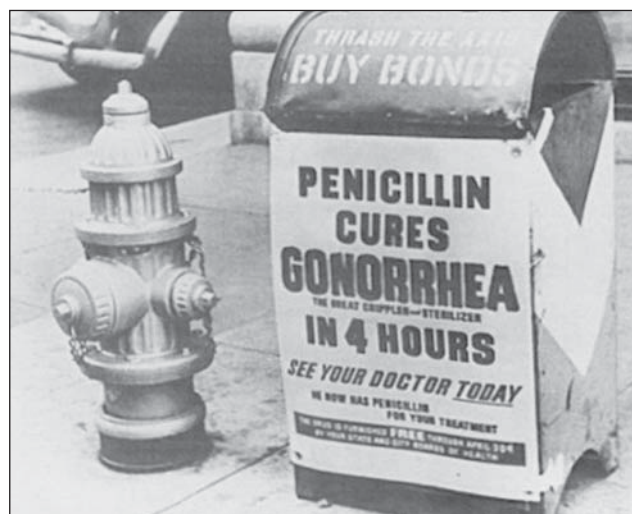
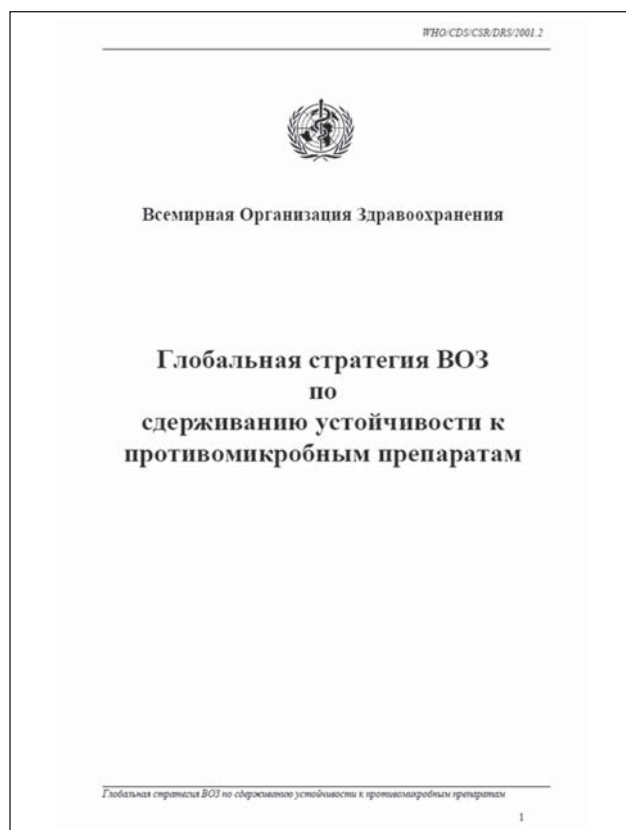


Рис. 2. Доклад «Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам» (Официальный сайт ВОЗ, 2001 г.)

Fig. 2. Report «WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance» (WHO official website, 2001)



по антибиотикорезистентности в педиатрии составляет примерно 1/10 часть от всех публикаций. Этот факт очередной дискриминации «детской темы» должен заставить нас, педиатров, работать еще активнее!

Надо сказать, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) давно бьет тревогу по поводу устойчивости микробов. Еще в 2001 г. была объявлена Глобальная стратегия ВОЗ в отношении сдерживания употребления в мире антибактериальных препаратов, и появился соответствующий доклад на эту тему (рис. 2).

Однако, за последующие 15 лет нерациональное использование антибиотиков не только не остановилось, но даже возросло, в связи с чем с ноября 2015 г. стали проводиться даже так называемые **всемирные недели правильного использования антибиотиков** [1], в ходе которых широкой публике представляются сведения о том, что такое антибиотикорезистентность, каковы ее причины, как она распространяется, а главное, что могут сделать лица, формирующие политику, работники сектора здравоохранения, сельского хозяйства и ПРОСТЫЕ ГРАЖДАНЕ, чтобы ее уменьшить!

ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ — В ФОКУСЕ ВНИМАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ

В мае 2015 г. Всемирная ассамблея здравоохранения утвердила Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам (включая антибиотики), который направлен на обеспечение профилактики (прежде всего за счет вакцинации) и лечения инфекционных болезней с помощью безопасных и эффективных лекарств. В этом **Плане 5 стратегических задач**, направленных:

- на **повышение информированности населения** и понимание проблемы устойчивости к противомикробным препаратам;
- **усиление эпиднадзора и поддержку научных исследований** в этой области;
- **сокращение числа случаев заражения инфекциями** (прежде всего за счет расширения иммунизационных программ);
- **оптимизацию использования антимикробных препаратов**, в том числе антибиотиков;
- **обеспечение устойчивых инвестиций** на цели противодействия резистентности микробов.

Главы государств, собравшиеся в сентябре 2016 г. на сессию Генеральной ассамблеи ООН приняли обязательство развернуть широкую и скоординированную деятельность по борьбе с антибиотикорезистентностью и подтвердили свою решимость разработать национальные планы действий по решению вопроса об антимикробной устойчивости. Кстати, упоминаемая ранее кампания «Неделя правильного использования антибиотиков» как раз инициирована ВОЗ в порядке решения первой задачи.

Согласно Глобальному плану профилактики и борьбы с антибиотикорезистентностью, в 2016 г. (так же, собственно, как и в 2001 г.) меры должны приниматься на всех уровнях общества [2, 3].

На уровне **лиц, формирующих политику**, необходимо:

- обеспечить принятие Национального плана борьбы с антимикробной устойчивостью;
- улучшить эпиднадзор за антибиотикоустойчивыми бактериями;
- усилить меры по профилактике инфекций и борьбе с ними (оптимизировать национальные календари вакцинации);
- регулировать и поощрять надлежащее использование антибиотиков и их обращение;
- предоставлять национальные данные по антибиотикорезистентности.

На уровне **сельскохозяйственного сектора**:

- вводить антибиотик животным только под ветеринарным контролем и только для лечения животных (не для профилактики болезней и не для стимулирования роста!);
- вакцинировать животных, чтобы избежать инфекций и использовать альтернативные антибиотикам препараты;
- продвигать и применять надлежащую практику на всех этапах производства и переработки продуктов;
- повышать биобезопасность на фермах, в том числе улучшая гигиену животных и предотвращая инфекции.

На уровне **систем здравоохранения**:

- инвестировать средства в научные исследования и разработку новых антибиотиков, вакцин, диагностик и других эффективных инструментов.

На уровне **медработников**:

- способствовать профилактике инфекций (соблюдение правил асептики/антисептики);
- назначать антибиотики строго в случае инфекции бактериальной этиологии в соответствии с современными протоколами ведения таких больных;
- информировать надзорные органы о выявленных случаях антибиотикорезистентности;
- информировать пациентов по вопросам антибиотикорезистентности и правильного применения антибиотиков;

- обучать пациентов по вопросам борьбы с инфекциями (необходимость вакцинации, мытья рук и других правил профилактики заражения).

На уровне **индивидуумов**:

- принимать антибиотики только по назначению врача;
- никогда не требовать антибиотика, если врач их не рекомендовал, в том числе не покупать их самостоятельно;
- всегда соблюдать рекомендации врача по приему антибиотиков;
- никогда не давать свои антибиотики другим лицам и не брать чужие или использовать оставшиеся антибиотики;
- предотвращать инфицирование, вовремя вакцинируясь, моя руки, используя безопасный секс и соблюдая правила приготовления и приема пищи.

В конце февраля 2017 г. ВОЗ опубликовала список из 12 наиболее антибиотикоустойчивых «приоритетных патогенов», разделенных на 3 группы (крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные) по уровню потребности в создании против них новых антибиотиков, который должен стать для всех стран ориентиром в проведении научно-исследовательских и конструкторских работ [4]. И собравшиеся весной 2017 г. в Берлине представители Большой двадцатки — эксперты в области здравоохранения — обсудили и поддержали данную инициативу. Министр здравоохранения Германии Г. Грое так прокомментировал повестку заседания: **«Системы здравоохранения наших стран нуждаются в новых эффективных антибиотиках. Мы должны предпринять новые совместные усилия сегодня, чтобы обеспечить более здоровое завтра!»**

А недавно уже новый Генеральный директор ВОЗ Тедрос Аданом Гебрейесус сделал заявление о том, что **«человечество может остаться без защиты из-за устойчивости бактерий к антибиотикам»** и что **«устойчивость к антимикробным препаратам является чрезвычайной проблемой для мирового здравоохранения, которая может стать угрозой прогрессу в современной медицине»**. В майском докладе ВОЗ (2017) говорится о том, что большинство имеющихся в настоящее время лекарств — это всего лишь **«модификации уже существующих классов антибиотиков»**, что, по сути, является лишь «краткосрочным решением» проблемы и ни в коем случае не освобождает человечество от следующих скоординированных шагов в этом направлении. И хотя ВОЗ открыто заявляет о необходимости дополнительных инвестиций в разработку новых противомикробных препаратов (например, только 800 млн долларов США следует ежегодно направлять на разработку новых лекарств для лечения туберкулеза, уносящегося по 250 000 жизней в год), но настоятельно подчеркивает, что только эффективных новых средств лечения инфекций уже недостаточно, и **призывает страны улучшить профилактические меры в секторе здравоохранения, а главное работать над информированностью населения** по вопросам рационального использования антибиотиков. Слова нового Генерального секретаря ВОЗ эхом повторяют ранее высказанные опасения европейского комиссара по вопросам здравоохранения Витениса Андрюкайтиса (Vytenis Andriukaitis): «Устойчивость к антибиотикам является одной из наиболее актуальных проблем общественного здравоохранения нашего времени, и **если не решить ее, мы можем вернуться в то время, когда даже самые простые медицинские операции были невозможны**, тем более транс-

плантация органов, химиотерапия при онкологии или интенсивной терапии».

Поддержал стратегию борьбы с антибиотикорезистентностью и Минздрав России. На портале нормативных актов размещен для обсуждения Проект распоряжения об утверждении Стратегии предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим, биологическим средствам на период до 2030 г. и дальнейшую перспективу [5]. Среди направлений комплексного подхода решения проблемы антибиотикорезистентности на первое место поставлено **просвещение населения по правильному применению антибиотиков, пропаганда вакцинации, повышение уровня знаний медработников, введение ограничений на бесконтрольное применение антибиотиков (рецептурный отпуск и запрет на использование в профилактических целях).**

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА К «СПЕКТАКЛЮ ЖИЗНИ»

Но, возможно, все не так плохо? И это просто очередной заговор мирового империализма, ВОЗ и каких-то мифических представителей «большой фармы»? А на самом деле все гораздо лучше? Или по-другому формулируя вопрос: есть ли научные данные, доказывающие, что опасения ВОЗ вовсе не напрасны, и что антибиотики совсем небезопасны для человека или его потомства, и что действительно антибиотикорезистентность играет свою драматическую роль в спектакле жизни жителей земли? И что отмечается ее неумолимый рост? И потому всем и каждому надо осознать эту угрозу и на своем уровне противостоять ей?

Безусловно, есть. Причем буквально за последние несколько лет эта тенденция стала устрашающе активной. Например, по данным Европейского агентства по контролю над заболеваниями (ECDC, 2016), резистентность клебсиеллы (*Klebsiella pneumoniae*) — возбудителя самых тяжелых бактериальных поражений легких у людей — только за три года (с 2012 по 2015 г.) выросла с 6,2 до 8,1%, причем эта устойчивость отмечается сразу с несколькими группами антибиотиков [6]. При этом речь идет именно о комбинированной резистентности, например к карбапенемам и колистину, что является чрезвычайно тревожным сигналом, означающим, что у медиков практически не остается средств реально спасти больного. Кроме того, неприятная тенденция отмечается и по антибиотикорезистентности кишечной палочки — также частой причины различных инфекционных осложнений.

Но земляне со свойственным им упорством, достоинством лучшего применения, продолжают жить, «зарыв голову в песок» в отношении вопросов антибиотикорезистентности. Об этом красноречиво свидетельствуют результаты опросов общественного мнения, проведенных недавно в 12 странах (Барбадосе, Вьетнаме, Египте, Индии, Индонезии, Китае, Мексике, Нигерии, Российской Федерации, Сербии, Судане, ЮАР), опубликованные на сайте ВОЗ [7]. Опросив около 10 000 человек с целью выявить их знания по вопросам антибиотикотерапии, антибиотикорезистентности и их возможных последствиях для человека, авторы получили неожиданные результаты. Оказалось, что человечество находится под властью мифов: 2/3 респондентов в целом слышали об антибиотикорезистентности, но 76% из них считают, что она развивается как индивидуальное «привыкание» организма конкретного пациента к конкретному антибиотику; другие 66% — что если пациент следует

указаниям врача, то он неуязвим для нечувствительных микробов, 44% связывают проблему антибиотикорезистентности только с теми пациентами, кто принимает антимикробные средства на регулярной основе.

Следует отдельно представить данные опроса россиян (online тест ВОЗ прошли чуть более 1000 человек). Так, 56% участников опроса принимали антибиотики за последние полгода, причем по назначению врача. **НО! Принимают антибиотики при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) и гриппе, где они абсолютно бесполезны, 2/3 (67%) опрошенных, а еще 1/4 россиян уверены, что прекращать прием этих препаратов можно сразу после улучшения самочувствия, то есть соблюдение курса, по их мнению, не нужно.** А ведь это, по сути, является прямой дорогой к росту нечувствительности к антибактериальным препаратам... Конечно, эти факты очень ярко свидетельствуют о том, сколь важна и актуальна просветительская работа с населением в отношении соблюдения правил приема антибиотиков и сдерживания антибиотикорезистентности.

Кстати, инфекционная заболеваемость в Российской Федерации многими инфекционными болезнями продолжает увеличиваться [8]. По данным Роспотребнадзора, в 2016 г. существенно выросла заболеваемость краснухой (в 2,8 раза по сравнению с предыдущим годом), эпидемическим паротитом (в 1,9 раза), коклюшем (в 1,9 раза), лихорадкой Ку (в 4 раза). На 14,7% выросла заболеваемость сальмонеллезом, на 5% — кишечными инфекциями неустановленной этиологии, на 4,7% — сибирским клещевым тифом, в 6 раз — трихинеллезом. В прошлом году зарегистрировано 50 новых случаев малярии и 79 — лихорадки Денге. И большинство этих болезней требуют лечения антибиотиками. А их эффективность в России падает. Как, впрочем, и в других странах.

В недавнем исследовании, опубликованном в Журнале общества педиатрических инфекционных болезней, американские ученые, проанализировав медицинские данные 94 000 детей в возрасте до 18 лет, госпитализированных в 48 больниц разных штатов Америки с диагнозом энтеробактериальной инфекции, обнаружили 700-кратный (!) рост этих инфекций, обусловленных устойчивостью к антибиотикам [9]. Исследователи описали, что доля резистентных к антибиотикам возбудителей выросла с 0,2% в 2007 г. до 1,5% в 2015. Причем более 75% этих резистентных микробов уже присутствовали в момент госпитализации, то есть инфекция не была нозокомиальной. При этом длительность госпитализации среди пациентов с резистентными возбудителями была на 20% дольше. Кстати, антибиотики не справляются сегодня и примерно с 1/4 пневмоний у взрослых, о чем свидетельствует анализ данных 252 000 пациентов, лечившихся амбулаторно в США в 2011–2015 гг. от внебольничной пневмонии [10].

К сожалению, проблемы нерациональной антибактериальной терапии наблюдаются и у детей, получавших терапию по поводу внебольничной пневмонии. А все потому, что педиатры выписывают не те антибиотики, которые прописаны в клинических рекомендациях. Так, по данным американских коллег, проанализировавших истории болезни более чем 10 000 детей, лечившихся в амбулаториях Пенсильвании и Нью-Джерси, лишь чуть более 1/3 (40,7%) получили рекомендованный амоксициллин. Зато макролиды были назначены в 42,5% случаев, а антибиотики широкого спектра действия — еще в 16,8% [11].

Кстати, клинические рекомендации все же влияют на выбор врача [12]. Так, до внедрения в 2011 г. в педиатрическую практику совместных клинических рекомендаций Общества инфекционистов и Общества детских инфекционистов Америки в 2009–2011 гг. менее 10% детей, госпитализированных с диагнозом пневмонии, получали лечение антибиотиками пенициллинового ряда, а после внедрения (в 2012–2015 гг.) — уже 27,6%. При этом в больницах, где занимались образованием врачей, это правильный выбор имел место в 29,5% случаев, где не занимались — в 20,1%. Похожее исследование выполнялось и в Российской Федерации. Однако, у нас показано большее влияние образования медработников по вопросам рациональной антибактериальной терапии. По данным российских исследователей, до проведения образовательных программ неправильное назначение антибиотиков имело место в 78–90% клинических ситуаций, после проведения тренингов с врачебным и медсестринским составом этот уровень упал до 20–30% [13]. Кстати, американцы назначают антибиотики для лечения вирусных инфекций в 30% случаев, в Российской Федерации и странах постсоветского пространства этот уровень доходит до 90% [14].

Особенно печально, что детей начинают лечить антибиотиками очень рано. В исследовании, проведенном коллективом ученых в 8 странах, было изучено применение антибиотиков детьми первых двух лет жизни. В течение 5 лет (с 2009 по 2014 г.) авторы наблюдали 2134 ребенка в Бангладеш, Бразилии, Индии, Непале, Пакистане, Перу, Танзании и ЮАР. За эти годы детям в среднем назначалось 4,9 курса антибиотика на ребенка в год, с максимальной частотой назначения пациентам, проживающим в странах Южной Азии. В том числе антибактериальные средства назначались при вирусных инфекциях: в 44,2% случаев вирусных гастроэнтеритов и 39,5% инфекций верхних дыхательных путей, то есть лечение осуществлялось не в соответствии с протоколами ведения больных [15].

Нерациональное использование антибиотиков всегда вызывает усиление антибиотикорезистентности. То, что антибиотикорезистентность буквально «следует по пятам» за назначением антибиотиков, и что ее можно спрогнозировать, прекрасно осветили в своей публикации израильские ученые [16]. Наблюдая в течение 5 лет два сообщества израильтян еврейского и арабского происхождения, фиксируя сезонные усиления и снижения назначения антибиотиков и следующую за ними с трехмесячным запаздыванием антибиотикорезистентность, авторы создали математическую модель, способную спрогнозировать будущую резистентность к разным группам антибактериальных средств.

Интересным, с научной точки зрения, но мало известным широкой медицинской и немедицинской общественности фактом является то, что резистентные бактерии разносят по миру путешественники. Шведские студенты, которые учились по обмену в Индии и Центральной Африке, не болели в поездке и не лечились антибиотиками, вернулись домой с устойчивостью микробиома кишечника к различным антибиотикам [17]. При проведении метагеномного анализа фекалий студентов было обнаружено 2,6-кратное увеличение числа генов устойчивости к сульфаниламидам и бета-лактамам и 7,7-кратное — к триметоприму после возвращения по сравнению с уровнем до поездки. Гены бета-лактамазы были до учебы за рубежом лишь у 1 учащегося, после — уже у 12. Этот феномен, скорее всего, является результатом

попадания в наш организм устойчивых к антибиотикам бактерий с пищей или водой.

Теперь становится понятным факт различия генов резистентности в микробиоме кишечника людей, проживающих в разных географических регионах мира, описанный в статье индийских коллег [18]. Проанализировав особенности кишечного микробиома и гены антибиотикорезистентности к 240 антибактериальным лекарствам у 275 индивидуумов из Америки (США), Европы (Дании, Испании, Италии, Франции) и Азии (Китая и Японии), ученые описали 4 кластера (названных ими резистотипами), характерных для жителей разных стран. Так, резистотип 1a был в основном характерен для европейцев и японцев, 1b — одинаково часто встречался у жителей Америки и Европы и чаще, чем в Азии, резистотип 1c был более характерен для американцев, а 2 — для китайцев и не имел распространения у жителей других регионов. Каждому резистотипу присуща своя чувствительность/резистентность к каждому из проанализированных антибактериальных препаратов, что может быть основой для принятия национальных стратегий по сдерживанию устойчивости к антибиотикам на страновом уровне.

Вообще тема кишечной микробиоты и ее влияния на здоровье человека обсуждается сегодня очень активно. Кстати, когда гарвардские ученые расшифровали геном микробов, населяющих кишечник человека, то обнаружили тысячи новых бактерий и других представителей этой «фауны», подавляющее большинство из которых человечеству пока даже неизвестны. Примечательно, что микробиом меняется не только с возрастом, он зависит от того, как человек появился на свет — в ходе естественных родов или путем кесарева сечения, как он вскармливался (грудным молоком или смесями), а также получал ли он антибиотики, особенно в раннем детстве (рис. 3, 4). А ведь именно изменение микробиома является сегодня основой не только соматических болезней, но и многих ментальных проблем. Но обо всем по порядку.

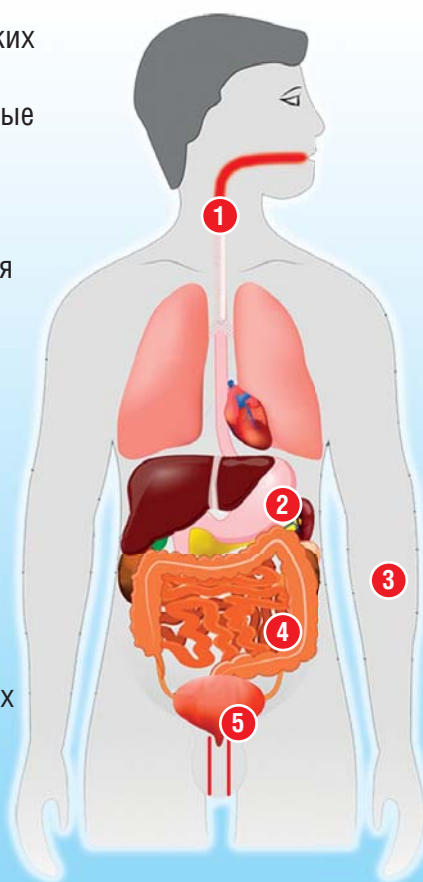
Итак, склонность к избыточной массе тела у детей дошкольников (что угрожает в последующем быстрым развитием ожирения) может быть следствием измененной в младенчестве кишечной микробиоты: к такому выводу пришли финские ученые [19]. Наблюдая за двумя когортами здоровых финских и нидерландских малышей, рожденных естественным путем, и анализируя связь между микробиотой в 3 месяца и индексом массы тела в возрасте 5–6 лет, ученые доказали, что есть прямая связь между изменениями состава бактерий кишечника под влиянием антибиотикотерапии и массой тела дошкольников. Бифидобактерии и стрептококки влияют соответственно позитивно и негативно на массу тела ребенка и могут являться ранними прогностическими маркерами будущих проблем. Таким образом, антибиотики, назначенные ребенку в самые первые месяцы жизни, драматически изменяют всю траекторию его последующего развития, приводят часто и быстро к развитию избыточной массы тела, а затем и ожирения, сахарного диабета, ранней артериальной гипертензии и всего остального букета проблем современных людей. А значит, профилируя раннее применение антибиотиков у детей, можно сохранить его здоровье на долгие годы.

Но, возможно, профилактикой различных проблем надо заниматься раньше, еще во время внутриутробной жизни? Что на данный момент известно науке о возможных эффектах антибиотиков, применяемых беременными женщинами?

Сегодня, когда у детей часто наблюдаются эпизоды бронхообструкции (в том числе на фоне респираторных

Бактерии, грибы и вирусы превосходят число человеческих клеток в организме в 10 раз. Микробы синтезируют основные питательные вещества, отражают воздействие патогенов и воздействуют на все процессы — от увеличения массы тела до, что вполне возможно, развития мозга.

Проект **Human Microbiome** осуществляет перепись микробов и упорядочивает геномы многих из них. Общий объем тела не учитывается, но считается, что в организме и на теле обитают более 1000 различных видов бактерий.



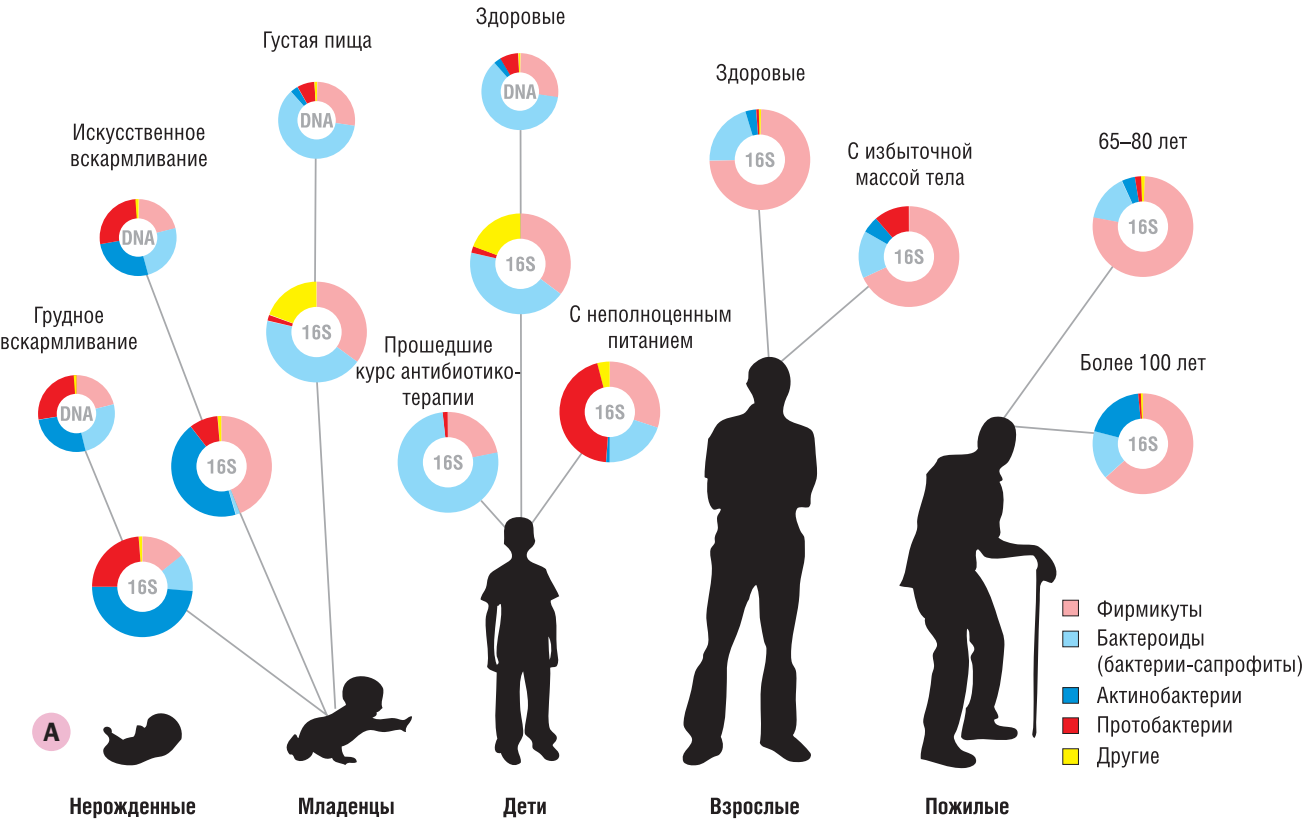
- 1 **более 600 видов** бактерий в полости рта, глотке и системе органов дыхания включают в том числе: *Propionibacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Moraxella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Dolosigranulum spp.*, *Haemophilus spp.*, *Rothia spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Tropheryma whippelii*.
- 2 **25 видов бактерий** в желудке, в том числе: *Helicobacter pylori*, *Streptococcus thermophiles*.
- 3 **среди 1000 видов бактерий**, населяющих кожные покровы, можно выделить *Pityrosporum ovale*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium jeikeium*, *Trichosporon*, *Staphylococcus haemolyticus*.
- 4 **среди 500–1000 видов бактерий**, обитающих в кишечном тракте, выделяют: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus gasseri*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Clostridium difficile*.
- 5 **60 видов бактерий**, среди которых выделяют *Ureaplasma parvum* и *Corynebacterium aurimucosum*.

инфекций), являющиеся подчас первыми проявлениями бронхиальной астмы, ученых особенно волнует вопрос их происхождения. Итальянскими учеными, наблюдавшими за 4000 новорожденных, отмечено, что прием антибиотиков в третьем триместре беременности их матерями по поводу инфекции мочеполовой системы прямо коррелировал с частотой респираторных инфекций у детей и появлением свистящих хрипов в легких в первые 18 месяцев жизни [20]. В основе этого явления, считают исследователи, лежит нарушение под влиянием приема антибиотиков кишечной микробиоты матерей, вызывающее изменение состояния здоровья их потомства. Это исследование подтверждает опубликованные ранее данные датского исследования [21]. Проанализировав национальные регистры, в которые было включено более 910 000 детей, родившихся в Дании с 1997 по 2010 г., авторы пришли к выводу о том, что, во-первых, прием матерями антибиотиков (по поводу разных инфекций, прежде всего респираторных) связан с повышенным риском развития астмы у их потомства, а, во-вторых, эта дозозависимая связь применения антибиотиков с развитием астмы у детей выходит за рамки временной связи с беременностью. То есть, нарушая в ходе антибактериальной терапии свою микробиоту, матери обрекают своих будущих детей на многие болезни. **Вот почему так важно диadu мать-дети наблюдать бригадой специалистов, включающей в обязательном порядке помимо акушера-гинеколога еще и педиатра, который не допустит назначения опасных для здоровья будущего человека антибиотиков без особых на то**

показаний! Кстати, есть данные и связи приема антибиотиков с повышенным риском самопроизвольного выкидыша [22]. В своем исследовании канадские ученые из Монреальского университета, изучавшие данные о 182 369 беременных женщин в возрасте 15–45 лет за период с 1998 по 2009 г., проживающих в провинции Квебек, установили, что применение антибиотиков увеличивало риск самопроизвольных абортов: макролидов (азитромицина и кларитромицина) — на 67%, хинолонов, тетрациклинов, сульфаниламидов — на 65%, метронидазола — на 70%.

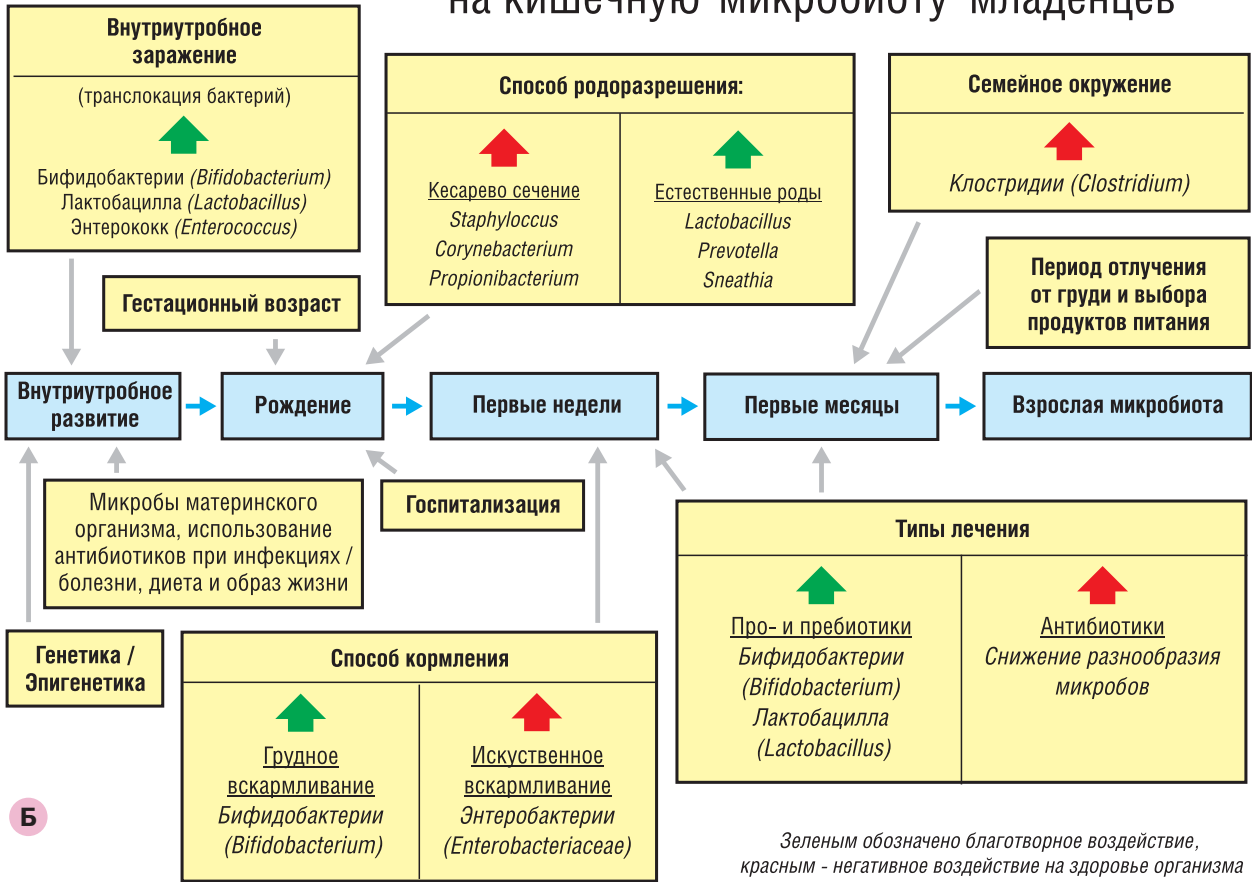
Столько научных фактов, свидетельствующих, что антибиотики, безусловно, могут спасти миллионы жизней, но в то же время способны и навредить, причем даже будущим поколениям, при неправильном их использовании! Это еще и еще раз ставит вопрос о рациональности применения антибактериальных средств, а также говорит о том, что, несмотря на все усилия, существует недостаток знаний в мировом медицинском сообществе относительно потенциально опасных сторон антибиотикотерапии. О нерациональном использовании антибиотиков, далеко от рекомендаций ВОЗ, и в основном в инъекционной форме, докладывают эфиопские коллеги [23]. По их данным, антибиотики прописывались эмпирически (чаще всего кристаллический пенициллин, гентамицин (!) и ампициллин (!), иногда в количестве до 5 наименований на пациента!), чаще всего при установлении диагнозов пневмонии, сепсиса и менингита. Им вторят педиатры «зеленого континента», зафиксировавшие существенно более частое назначение антибактериаль-

Рис. 4. Изменение человеческой микробиоты с возрастом и под влиянием факторов окружающей среды (А, Б)
Fig. 4. The characteristics of human microbiota change overtime in response to varying environmental conditions and life stages (A, B)



Авторы: Ottman, Smidt, de Vos and Belzer. распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution License

Влияние внешних факторов на кишечную микробиоту младенцев



Зеленым обозначено благотворное воздействие, красным - негативное воздействие на здоровье организма

ных препаратов австралийским детям раннего возраста по сравнению с другими странами [24]. Есть подобные данные и по Российской Федерации, и по другим странам СНГ [14, 25]. И можно лишь догадываться о масштабах назначения антибиотиков. В Украине с учетом того факта, что официальный уровень привитости детского населения, приведенный на сайте ВОЗ, не превышает 29% при необходимом >95%...

Справедливости ради следует еще раз упомянуть и недостаточную осведомленность о проблемах, связанных с излишним использованием антибиотиков, со стороны родительского сообщества. Так, в работе ливанских исследователей, использовавших результаты анонимного опроса 1037 родителей, подчеркивается, что **около 40% матерей и отцов по-прежнему считают антибиотики полезными при общей простуде (ОРВИ), а еще 36,2% ждут от них ускорения выздоровления в описанных случаях, при этом 37,9% уверены, что с их помощью можно лечить вирусные инфекции, а каждый пятый родитель уменьшает дозу препарата, если ребенку стало лучше** [26]. Интересные данные приведены в систематическом обзоре относительно знаний родителей из 20 стран по вопросам применения за последние 20 лет антибактериальных средств у детей с инфекциями нижних дыхательных путей [27]. В нем отмечено, что лучшие знания по этому вопросу демонстрировали люди, проживающие в странах с развитыми экономиками и относящиеся к более высокой социально-экономической группе, причем **подробное разъяснение доктора сути вопроса значительно улучшало приверженность семьи пациента сделанным рекомендациям** (в том числе если речь шла «о назначении антибиотиков»). Эти выводы косвенно подтверждают и результаты другого систематического обзора [28], из которого следует, что **письменные рекомендации для родителей имеют более высокий эффект**.

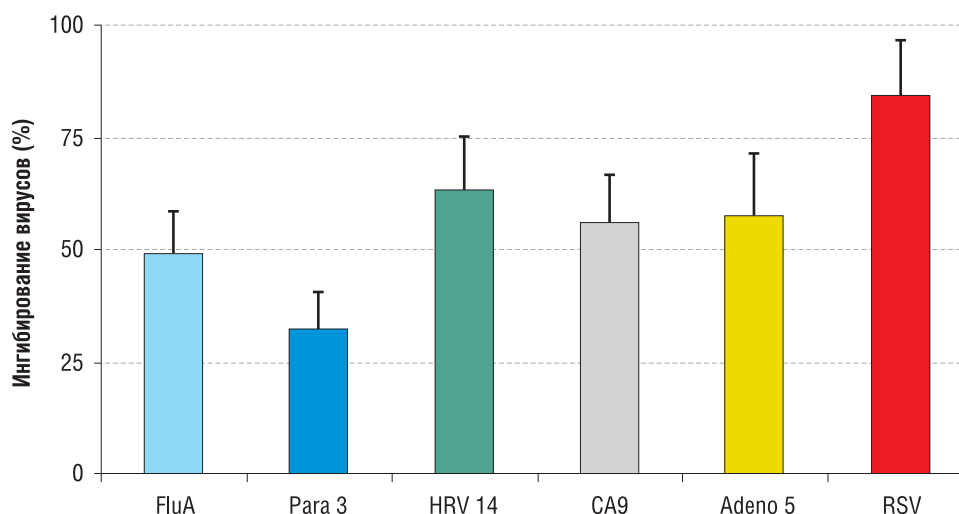
ВОЗМОЖНОСТИ «НАТУРАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»

Описанные факты вновь ставят вопрос **о личной ответственности каждого**, тем более что и в мире, и в России **появляется все больше приверженцев «натуральной медицины»**. Социологи, проводившие опрос 1600 человек в 137 населенных пунктах нашей страны, выяснили, что **более половины россиян доверяют «народной медицине»**. Однако, многие из опрошенных с трудом представляют разницу между препаратами, используемыми в китайской народной медицине, гомеопатическими средствами и лекарствами, представляющими «фитомедицину». О желании использовать «натуральные лекарства» заявляют жители и других стран мира. Это явление стало столь популярным, что и Американская медицинская ассоциация, и Американская академия педиатрии посчитали необходимым опубликовать на эту тему свои собственные «стейтменты». Так, Американская академия педиатрии опубликовала в 2017 г. обновленную версию клинических рекомендаций по интегративной педиатрии, пришедшей на смену документу 2008 г. [29]. Это связано с тем, что знания пациентов по этому вопросу значительно опережают информированность детских врачей. Так, в лечении более чем 10% детей США, в том числе с хроническими болезнями, использовались различные методы дополнительной или альтернативной медицины (от биодобавок до йоги), и педиатрам жизненно необходим документ, обобщающий дополнительные практики и раскрывающий их доказательную базу. Действительно, в отношении некоторых воздействий есть определен-

ные доказательства их эффективности при применении в отдельных клинических ситуациях, особенно хорошо подготовленными специалистами: например, йога улучшает психологическое состояние и уменьшает симптомы болезни у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, воспалительными заболеваниями кишечника и ювенильным идиопатическим артритом. Но есть и другая сторона проблемы: ведь многие дополнительные методы лечения, в том числе выдаваемые за безопасные «народные или натуральные средства», очень сложно оценить из-за минимального регулирования их оборота. Для биологических активных добавок или зарегистрированных как продукты питания некоторых «натуральных лекарств» процесс регулирования и американским Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), и Европейским медицинским агентством (Europe Medical Agency, EMA) существенно слабее, из-за чего, собственно, их и не регистрируют как лекарства. Соответственно, они не проходят клинических исследований на эффективность и безопасность перед выходом на рынок. А производители, в общем-то, вводят потребителя в заблуждение, потому что пишут только о благоприятном воздействии и «забывают» отметить потенциальные тяжелые эффекты, которые могут отмечаться при употреблении данных биологических активных добавок. Так, известны примеры серьезного влияния биодобавок со зверобоем на терапевтические дозы антикоагулянтов, блокаторов кальциевых каналов, дигоксина, бензодиаземина и т.д. При проведении официальных экспертиз препаратов аюрведической медицины в них нередко можно обнаружить токсины и даже тяжелые металлы, а в «натуральных» гомеопатических препаратах, например, применяемых при прорезывании зубов у младенцев, — токсические дозы белладонны, являющиеся причиной тяжелых отравлений у детей. Документы, разъясняющие потенциальные риски этих так называемых препаратов «народной медицины» остро необходимы современным педиатрам, ведь им нужно аргументированно объяснять родителям, уверенным, что сделанное из растений является абсолютно безвредным, что **«фитопрепарат» «фитопрепарату» рознь**, и что нужно быть особенно внимательными в выборе доказанно эффективных и безопасных «натуральных» лекарств для детей. Вторит Американской академии педиатрии и Национальный центр по комплементарному и интегративному здоровью, напоминая потребителям, что некоторые растительные препараты, относящиеся к «натуральным», могут ошибочно восприниматься как безопасные [30]. Ведь у всех у них есть побочные эффекты. И это не только различные аллергические реакции, вплоть до астмы, но и случаи гепатотоксичности (при применении в составе этих препаратов экстрактов из растения кава-кава), усиливающие риск кровотечения эффекты (при совместном применении препаратов на основе гинкго билоба и клюквы и препаратов варфарина или аспирина), а также ослабление действия противозачаточных лекарств, антидепрессантов и препаратов для лечения ВИЧ-инфекции на фоне приема биодобавок со зверобоем [31]. В конце их документа есть даже рекомендация воздержаться от такого рода «растительных препаратов» у детей и беременных женщин в связи с отсутствием соответствующих исследований на безопасность. Это должно заставить еще раз задуматься на тему о том, что именно знаний доказательных исследований по безопасности и эффективности фитопрепаратов, зарегистрированных как лекарственные средства, современным педиатрам и не хватает. А ведь

Рис. 5. Ингибирование вирусов при применении фитопрепарата в каплях

Fig. 5. Inhibition of viruses on application of phytopreparations in drops



такие исследования есть, и их в доказательной медицине накопилось уже немало. Правда, речь в них идет об ином **классе лекарственных препаратов растительного происхождения, сырье для которых выращивается в экологически чистых местах, а сбор, хранение сырья и производство самих терапевтических форм осуществляется в строгом соответствии с Правилами надлежащей практики**. Вот таких примеров действительно высококачественных настоящих фитопрепаратов в мире найти уже можно лишь единичные примеры, и они являются лучшей иллюстрацией того, что принципы доказательной медицины могут соблюдаться и в отношении фитолечевых средств.

Много лет назад предложив принцип **фитониринга (сочетанного применения натурального высококачественного растительного сырья и производства лекарств по самым высоким технологиям*)**, авторы идеи приложили множество усилий для того, чтобы получить доказательства высокой эффективности и безопасности своих продуктов в экспериментальных работах

* — интеллектуальная собственность немецкой компании «Бионорика»

и в клинических исследованиях. Для того чтобы иметь достаточные аргументы о возможности применения в виде комбинированной или монотерапии современных фитолечевых средств в наиболее часто встречающихся в педиатрии клинических ситуациях, в которых необоснованно широко и детские врачи и родители используют антибиотиков, были проведены исследования фитопрепаратов, предназначенных прежде всего для лечения острых или профилактики обострений хронических болезней верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов (ринита, синусита, отита, бронхита). Так, был доказан выраженный противовирусный эффект с ингибированием вирусов гриппа, парагриппа, а также адено-, рино- и РС-вирусов на 30–80% препарата BN01010-1016, 1085 (экстракт корня горечавки, цветов первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены, выпускаемого в виде драже и жидкой форме; Синупрет), а также сильное противовоспалительное действие в модели индуцированного каррагинаном воспаления (рис. 5, 6) [32, 33].

Фитопрепарат продемонстрировал также выраженный дозозависимый противовоспалительный эффект, сравнимый с действием индометацина и в отношении образования экссудата, и инфильтрации слизистой обо-

Рис. 6. Противовоспалительное действие фитопрепарата

Fig. 6. Anti-inflammatory effect of phytopreparation

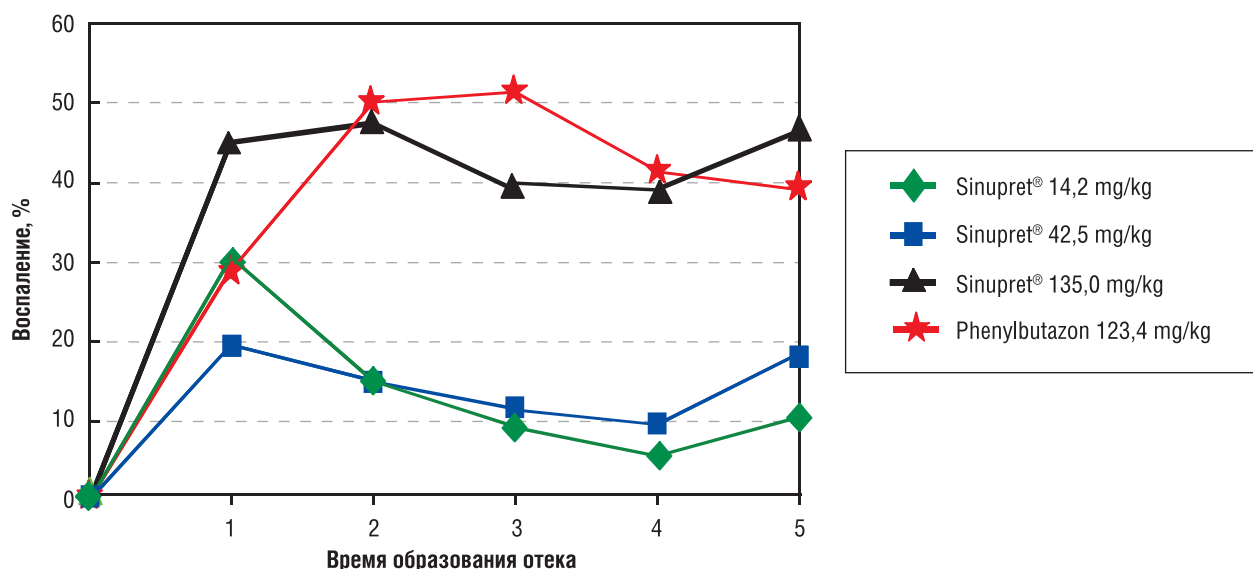


Рис. 7 А, Б. Дозозависимые противовоспалительные эффекты фитопрепарата: образование экссудата (А) и уменьшение инфильтрации полиморфноядерными нейтрофилами (Б)

Fig. 7 А, Б. Dose-dependent anti-inflammatory effects of the phytopreparation: exudate formation (a) and reduction in PMN infiltration (b) [PMN — polymorphonuclear neutrophils]

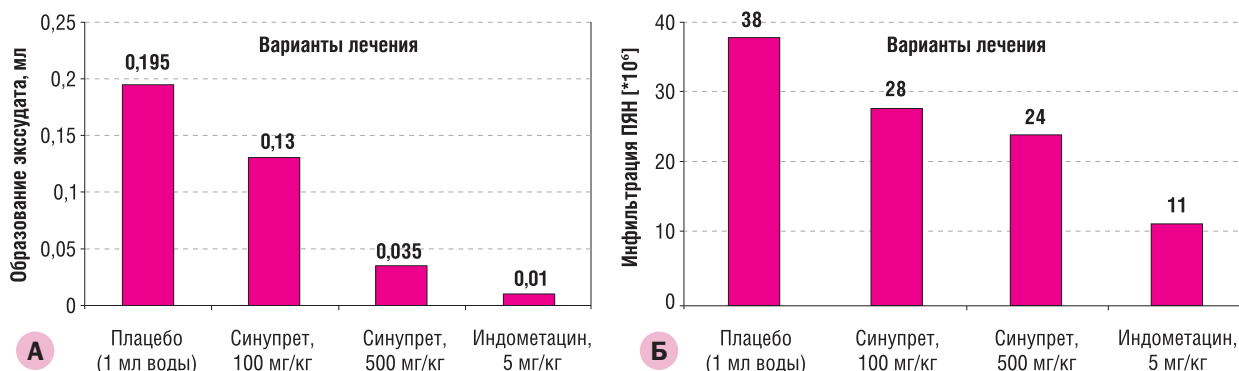
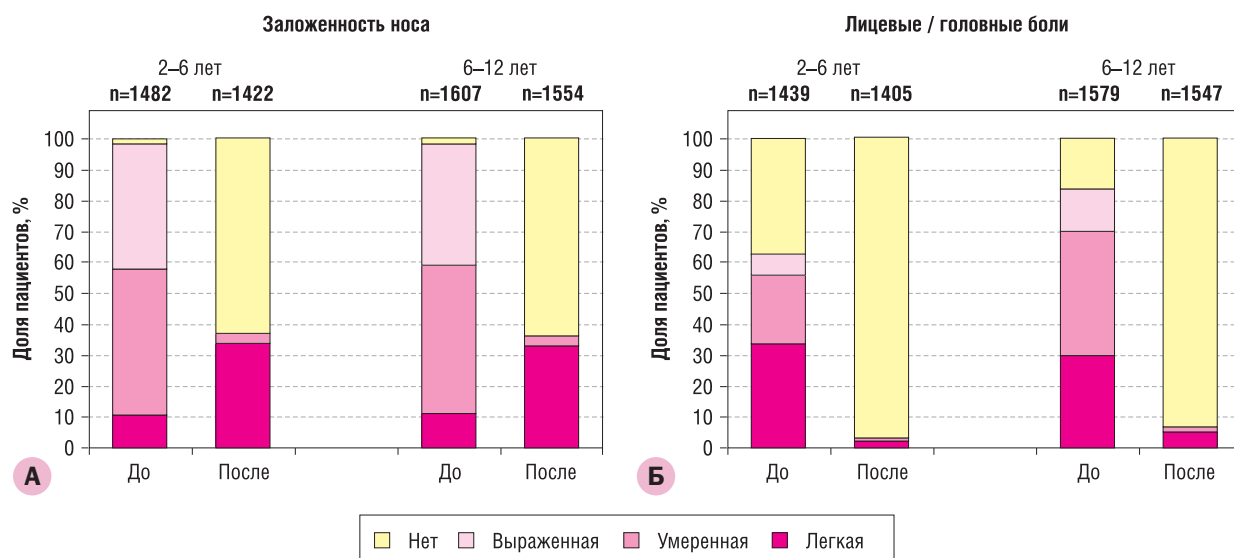


Рис. 8 А, Б. Клинической эффект фитопрепарата при риносинусите у детей

Рис. 8 А, Б. Clinical effect of the phytopreparation in rhinosinusitis in children



лочки полиморфноядерными нейтрофилами [34]. Эти экспериментальные данные в дальнейшем были подтверждены клиническими исследованиями, когда на большой группе (более 3100) детей в возрасте от 2 лет с риносинуситом была показана высокая эффективность препарата (очень хорошая и хорошая — у 88%, средняя — у 7%), в том числе выражавшаяся в быстром устранении заложенности носа и исчезновении лицевых/головных болей у пациентов 2–6 и 12 лет [35]. Немаловажным фактом является то, что применение препарата позволяет также снизить носительство патогенных бактерий, а значит, эффективно профилактировать ОРВИ даже у юных спортсменов, что особенно ценно в эпоху не прекращающихся в отношении россиян допинговых скандалов (рис. 7 А, Б; 8, 9).

Другой пример фитотерапии — препарат ВНО 1030/1035 (растительный препарат в виде капель, сиропа, таблеток, драже из коры дуба, корня алтея, листьев грецкого ореха, травы одуванчика лекарственного, тысячелистника, хвоща и цветков ромашки; Тонзилгон) — продемонстрировал и хорошее иммуномодулирующее действие в тестах *in vitro* [36], существенно ускоряя процессы фагоцитоза, активируя клетки-киллеры, увеличивая цитолитическую активность и усиливая выработку миндалинами интерферона, и *in vivo* — уменьшая количество эпи-

зодов ОРВИ у часто болеющих детей и облегчая течение эпизодов вирусных инфекций, протекающих с явлениями назофарингита и тонзиллита (рис. 10, 11) [37].

Рис. 9. Профилактика заболеваний верхних дыхательных путей у юных спортсменов, принимающих фитопрепарат

Fig. 9. Prevention of upper respiratory tract infections in young athletes taking phytopreparation

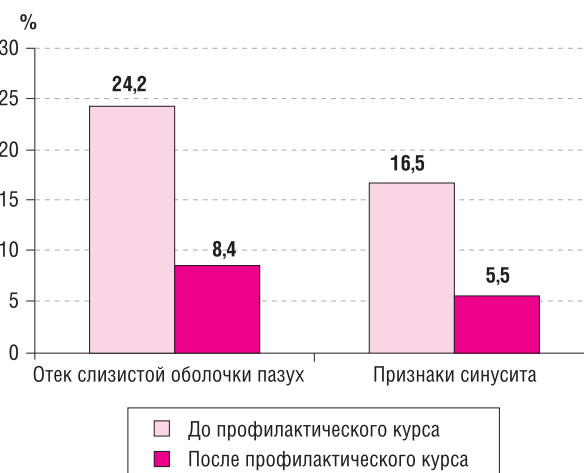


Рис. 10 А, Б. Иммуномодулирующее действие фитопрепарата *in vitro*

Fig. 10 A, B. Immunomodulatory effect of phytopreparation *in vitro*

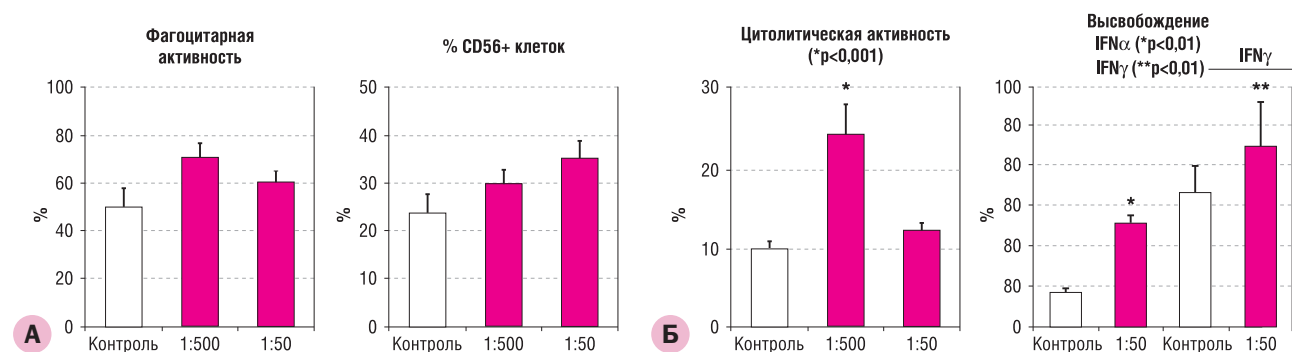
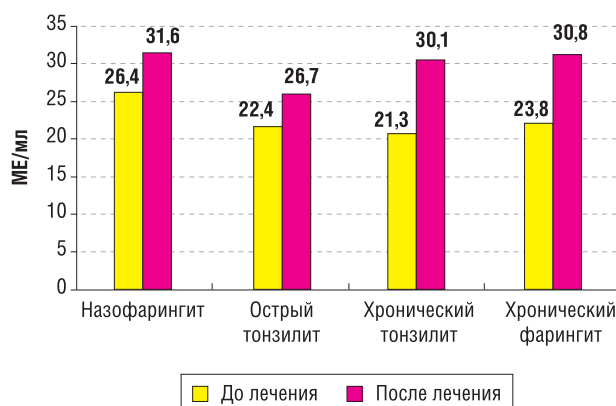


Рис. 11. Эффективность фитопрепарата у часто болеющих детей

Fig. 11. The effectiveness of the phytopreparation in children with recurrent respiratory infections



Ну и наконец, относительно препарата BNO 1202/1205 (жидкий экстракт тимьяна и листьев плюща в виде капель для приема внутрь или сиропа, а также таблетки из экстракта тимьяна, листьев плюща и цветков зверобоя; Бронхипрет), разработанного для лечения болезней детского возраста, протекающих с кашлем, прежде всего бронхитов. Было организовано несколько исследований, показавших, что применение препарата позволяет сократить длительность болезни и снизить частоту назначения антибиотиков при затяжном кашле у детей, протекающем более 2 недель [38]. Более того, было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с 3 рукавами E-BRO-PCT (антибиотик+плацебо, плацебо+фитопрепарат, антибиотик+фитопрепарат) эффективности и безопасности применения этого лекарственного средства в лечении острого бронхита у детей [39], показавшее, что назначение фитотерапии обосновано в любом случае: пациенты с острым бронхитом вирусной этиологии получают наибольшую пользу от лечения фитопрепаратом в виде монотерапии, а с острым бронхитом бактериального происхождения — в комбинации с антибиотиком (рис. 12, 13).

Кстати, в связи с широкими дискуссиями, особенно в педиатрической среде, относительно целесообразности применения антибиотиков при остром бронхите, был вновь инициирован Кохрейновский систематический обзор (2017), авторы которого включили 17 исследований с участием 5099 пациентов и вновь продемонстрировали ограниченность таких доказательств [40, 41].

С учетом вышеизложенного, а также весьма обнадеживающих предварительных результатов нового исследова-

ования (сравнивающего на большой когорте более чем 700 пациентов эффективность фитопрепарата для санирования мочевых путей и фосфомицина), можно говорить о зарождающейся новой концепции «эмпирического» лечения острых инфекций респираторного тракта (острого бронхита), ЛОР-органов (острого синусита) или мочевых путей (острого цистита) **без антибиотиков**, а лишь с использованием **фитопрепаратов** с доказанным для этих клинических ситуаций эффектом, но абсолютно безопасных. Тогда слово эмпирическая терапия не будет означать бездумного *a priori* назначения антибактериальных средств, а будет оправдывать свое название — лечение, назначаемое в случае неустановленного точно диагноза при подозрении на наличие данного заболевания (в сущности, с диагностической целью, *ex juvantibus*) — если лечение окажется эффективным, это подтвердит диагноз. Острый бронхит/синусит/цистит пройдет через несколько дней без антибиотиков под действием эмпи-

Рис. 12 А, Б. Клиническая эффективность фитопрепарата при затяжном кашле у детей

Fig. 12 A, B. Clinical efficacy of the phytopreparation for continued cough in children

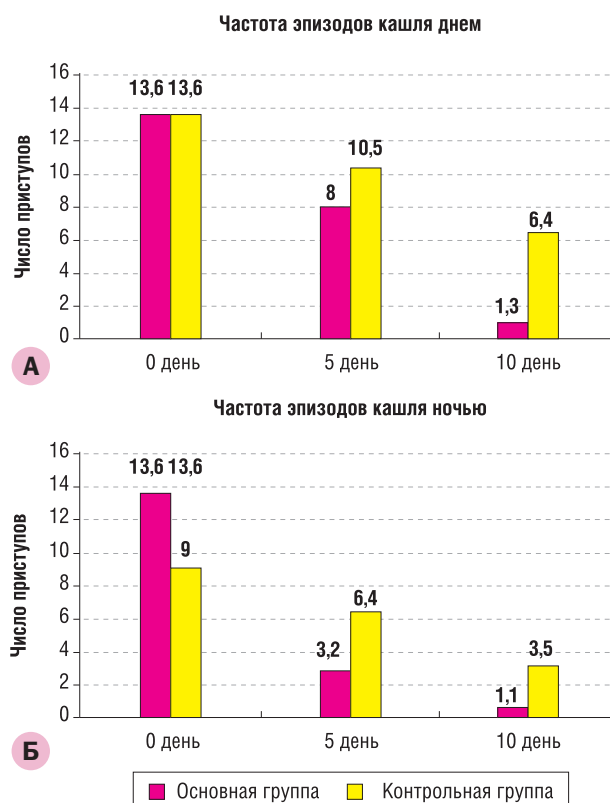
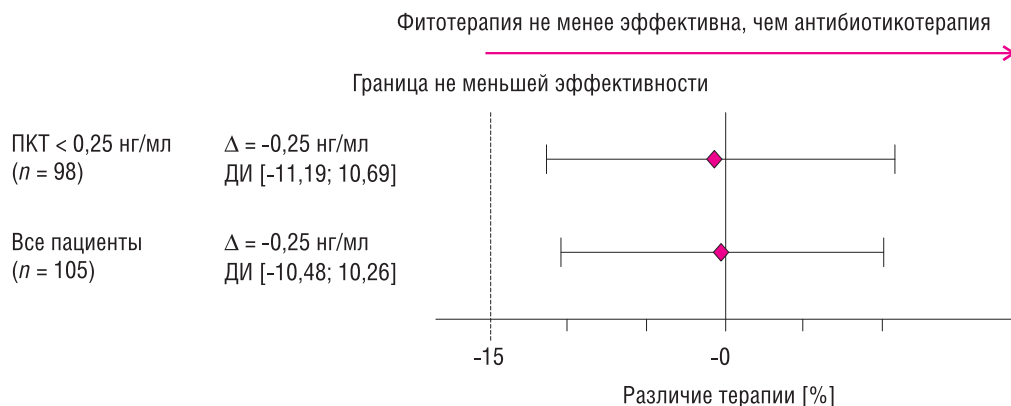


Рис. 13. Исследование эффективности и безопасности применения E-BRO-PCT в лечении острого бронхита у детей

Fig. 13. Survey on efficacy and safety of E-BRO-PCT administration in children with acute bronchitis



Примечание. Подгруппа пациентов с уровнем ПКТ < 0,25 нг/мл и все пациенты (популяция по протоколу) на 7-й день лечения. ПКТ — протокальцитонин, ДИ — доверительный интервал.

рической монофитотерапии, потому что его этиология, как было указано выше, является чаще всего вирусной. А если симптомы будут продолжаться, то этих нескольких дней как раз хватит для того, чтобы, получив результаты собранных при начале болезни микробиологических анализов, назначить этиотропную антибактериальную терапию. И тогда все встанет на свои места — больные будут лечиться эффективно, но безопасно, резко уменьшится число случаев нерационального использования антибиотиков, упадет антибиотикорезистентность.

ВМЕСТО ЭПИЛОГА

Возвращаясь же к современной концепции программирования здоровья человека в течение первых 1000 дней жизни, почеркнем еще раз: для преумножения благополучия нации нет на сегодня более важной цели, чем соблюдение этого правила в критически важные периоды детства — 270 дней внутриутробной и первых двух лет внеутробной жизни человека. Поэтому очевидны и цели для современной педиатрии: задача-минимум, как следует из представленного выше материала, — прожить эти 1000 дней без антибиотиков, задача-максимум — оставаться без них как можно дольше! В том числе вовремя вакцинируясь, соблюдая другие нехитрые правила профилактики и... принимая доказанно эффективные и безопасные лекарственные средства растительного происхождения!

Нам необходимо срочно добиться того, чтобы профессионалы строго следовали протоколам ведения болезней, а пациенты — выполняли назначения врача и не занимались самолечением. Для чего необходимо

поднимать уровень информированности медицинских работников, родителей, общества в целом и особенно масс-медиа. Потому что человечество прошло разные стадии эволюции отношения к антибиотикам — от опасливого неприятия до тотального злоупотребления... А ведь нам нужна всего лишь разумная достаточность!

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено на собственные средства авторов.

Статья опубликована при поддержке компании «Бионорика».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

А.А. Баранов — руководитель исследований РФФИ 13-04-12062 (2013-2015 гг.) и Государственного контракта № К-27-НИР/126 Минздрава России (2015 г.)

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

А.А. Баранов

<http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. who.int [интернет]. Инфографика Всемирной недели правильного использования антибиотиков [Infographics 2017. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/2017/infographics/ru/>. Ссылка активна на 03.10.2017.
2. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам [интернет]. Женева: ВОЗ; 2001. [WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2001. (In Russ.)] Доступно по: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/ru/. Ссылка активна на 03.10.2017.
3. ВОЗ. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам [интернет]. Женева:

ВОЗ; 2016. [WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. (In Russ.)] Доступно по: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254884/1/9789244509760-rus.pdf>. Ссылка активна на 03.10.2017.

4. who.int [интернет]. ВОЗ публикует список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков. [WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/ru/>. Ссылка активна на 03.10.2017.

5. Проект Распоряжения Правительства РФ «Об утверждении Стратегии предупреждения и преодоления устойчивости микро-

организмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу» (подготовлен Минздравом России 08.06.2017). [Project of the Order of the Government of the Russian Federation «Ob utverzhdenii Strategii preduprezhde-niya i preodoleniya ustoichivosti mikroorganizmov i vrednykh organizmov rastenii k lekarstvennym preparatam, khimicheskim i biologicheskim sredstvam na period do 2030 goda i dal'neishuyu perspektivu» (prepared by Ministry of Health dated June 08, 2017). (In Russ).] Доступно по: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/56615311/>. Ссылка активна на 03.10.2017.

6. ecdc.europa.eu [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Last-line antibiotics are failing — ECDC, 2016 [cited 2017 Oct 27]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/last-line-antibiotics-are-failing>.

7. who.int [интернет]. Обследование ВОЗ в странах свидетельствует о широко распространенном непонимании общественностью устойчивости к антибиотикам. [WHO multi-country survey reveals widespread public misunderstanding about antibiotic resistance. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/ru/>. Ссылка активна на 03.10.2017.

8. Россия «терроризирует» детские инфекции. Данные отчета по эпидемиологической ситуации в стране по итогам первой половины 2016 года. [Rossiyan «terroriziruyut» detskie infektsii. Dannye otcheta po epidemiologicheskoi situatsii v strane po itogam pervoy poloviny 2016 goda. (In Russ).] Доступно по: <http://www.univadis.ru/medical-news/183/Rossiyan-terroriziruyut-detskie-infektsii>. Ссылка активна на 03.10.2017.

9. Meropol SB, Haupt AA, Debanne SM. Incidence and outcomes of infections caused by multidrug-resistant enterobacteriaceae in children, 2007-2015. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;093. doi: 10.1093/jpids/piw093.

10. McKinnell J, Classi P, Blumberg P, et al. Clinical predictors of antibiotic failure in adult outpatients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:A2644.

11. Williams DJ, Hall M, Gerber JS, et al. Impact of a National Guideline on antibiotic selection for hospitalized pneumonia. *Pediatrics.* 2017;139(4):e20163231. doi: 10.1542/peds.2016-3231.

12. Handy LK, Bryan M, Gerber JS, et al. Variability in antibiotic prescribing for community-acquired pneumonia. *Pediatrics.* 2017;139(4):e20162331. doi: 10.1542/peds.2016-2331.

13. Мухортова С.А., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С., и др. Поддерживающий мониторинг больниц как технология повышения качества стационарной медицинской помощи // *Педиатрическая фармакология.* — 2017. — Т.14. — №3 — С. 192–197. [Mukhortova SA, Kulichenko TV, Namazova-Baranova LS, et al. Supportive supervision as a technology of improving the quality of hospital care delivery. *Pediatric pharmacology.* 2017;14(3):192–197. (In Russ).] doi: 15690/pf.v14i3.1744.

14. who.int [интернет]. Устойчивость к антибиотикам. Информационный бюллетень ВОЗ. — 2017. [Antibiotic resistance. Fact sheet. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/ru/>. Ссылка активна на 03.10.2017.

15. who.int [интернет]. Прием антибиотиков детьми младше двух лет в восьми странах: проспективное когортное исследование. Бюллетень ВОЗ. [Use of antibiotics in children younger than two years in eight countries: a prospective cohort study. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/bulletin/volumes/95/1/16-176123-ab/ru/>. Ссылка активна на 03.10.2017.

16. Blanquart F, Lehtinen S, Fraser C. An evolutionary model to predict the frequency of antibiotic resistance under seasonal antibiotic use, and an application to *Streptococcus pneumoniae*. *Proc Biol Sci.* 2017;284(1855):20170679. doi: 10.1098/rspb.2017.0679.

17. Bengtsson-Palme J, Angelin M, Huss M, et al. The human gut microbiome as a transporter of antibiotic resistance genes between

continents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6551–6560. doi: 10.1128/Aac.00933-15.

18. Ghosh TS, Gupta SS, Nair GB, Mande SS. In silico analysis of antibiotic resistance genes in the gut microflora of individuals from diverse geographies and age-groups. *PLoS One.* 2013;8(12):e83823. doi: 10.1371/journal.pone.0083823.

19. Korpela K, Zijlmans MAC, Kuitunen M, et al. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome.* 2017;5(1):26. doi: 10.1186/s40168-017-0245-y.

20. Popovic M, Rusconi F, Zugna D, et al. Prenatal exposure to antibiotics and wheezing in infancy: a birth cohort study. *Eur Respir J.* 2016;47(3):810–817. doi: 10.1183/13993003.00315-2015.

21. Stokholm J, Sevelsted A, Bennelykke K, Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(8):631–637. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70152-3.

22. Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *Can Med Assoc J.* 2017;189(17):e625–e633. doi: 10.1503/cmaj.161020.

23. Kebede HK, Gesesew HA, Woldehaimanot TE, Goro KK. Antimicrobial use in paediatric patients in a teaching hospital in Ethiopia. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173290. doi: 10.1371/journal.pone.0173290.

24. Anderson H, Vuillermin P, Jachno K, et al. Prevalence and determinants of antibiotic exposure in infants: A population-derived Australian birth cohort study. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(10):942–949. doi: 10.1111/jpc.13616.

25. Куличенко Т.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., и др. Влияние аудита и поддерживающего мониторинга на качество медицинской помощи в детских стационарах муниципального уровня здравоохранения (на примере Ростовской области) // *Педиатрическая фармакология.* — 2017. — Т.14. — №4 — С. 229–241. [Kulichenko TV, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. The influence of quality assurance and supportive supervision on the quality of medical care in children's hospitals of the municipal level of the Rostov region. *Pediatric pharmacology.* 2017;14(4):229–241. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i4.1754.

26. El Khoury G, Ramia E, Salameh P. Misconceptions and malpractices toward antibiotic use in childhood upper respiratory tract infections among a cohort of Lebanese parents. *Eval Health Prof.* 2017;163278716686809. doi: 10.1177/0163278716686809.

27. Cantarero-Arevalo L, Hallas MP, Kaas S. Parental knowledge of antibiotic use in children with respiratory infections: a systematic review. *Int J Pharm Pract.* 2017;25(1):31–49. doi: 10.1111/ijpp.12337.

28. O'Sullivan JW, Harvey RT, Glasziou PP, McCullough A. Written information for patients (or parents of child patients) to reduce the use of antibiotics for acute upper respiratory tract infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD011360. doi: 10.1002/14651858.CD011360.pub2.

29. McClafferty H, Vohra S, Bailey M, et al. Pediatric integrative medicine. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171961. doi: 10.1542/peds.2017-1961.

30. nccih.nih.gov [Internet]. National Center for Complementary and Integrative Health. Herbs at a Glance [cited 2017 Oct 9]. Available from: <https://nccih.nih.gov/health/herbsataglance.htm>.

31. Hoban CL, Byard RW, Musgrave IF. A comparison of patterns of spontaneous adverse drug reaction reporting with St. John's Wort and fluoxetine during the period 2000-2013. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(7):747–751. doi: 10.1111/1440-1681.12424.

32. Glatthaar-Saalmuller B, Rauchhaus U, Rode S, et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine.* 2011;19(1):1–7. doi: 10.1016/j.phymed.2011.10.010.

33. März RW, Ismail C, Popp MA. [Profile and effectiveness of a phytogetic combination preparation for treatment of sinusitis. (In German).] *Wien Med Wochenschr.* 1999;149(8–10):202–208.

34. Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, et al. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83(4):715–720. doi: 10.1016/j.fitote.2012.02.008.
35. Biebach K, Kramer A. [Sonderdruck aus pad. (In German).] *Praktische Padiatrie*. 2004;10:67–69.
36. Корнеева И.Т., Поляков С.Д., Катосова Л.К., Губанова С.Г. Профилактика заболеваний верхних дыхательных путей у юных спортсменов препаратами растительного происхождения // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т.9. — №5 — С. 92–97. [Korneeva IT, Polyakov SD, Katosova LK, Gubanova SG. Prevention of upper respiratory tract infections with herbal drugs in young athletes. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(5):92–97. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i5.462.
37. Wosikowski K, et al. Imupret inhibits respiratory syncytial virus replication and displays in vitro in vivo immunomodulatory properties. GA meeting; Münster, Germany; Sep 2013. Poster 48.
38. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей // *Детский доктор*. — 2001. — №4 — С. 25–29. [Smirnova GI. Opyt primeneniya Sinupreta i Tonzilgona N dlya profilaktiki i lecheniya ostrykh respiratornykh zabolevaniy u chasto boleyushchikh detei. *Detskii doktor*. 2001;(4):25–29. (In Russ).]
39. Нисевич Л.Л., Намазова Л.С., Волков К.С., и др. Всегда ли необходимы антибиотики для лечения затяжного кашля у детей? // *Педиатрическая фармакология*. — 2008. — Т.5. — №3 — С. 64–71. [Nisevich LL, Namazova LS, Volkov KS, et al. Are the antibiotics always necessary for the treatment of the chronic cough among children? *Pediatric pharmacology*. 2008;5(3):64–71. (In Russ).]
40. Намазова-Баранова Л.С., Котлярова М.С., Ровенская Ю.В., и др. Сравнение эффективности и безопасности фито- и антибиотикотерапии при лечении острого бронхита у детей: результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т.11. — №5 — С. 22–29. [Namazova-Baranova LS, Kotlyarova MS, Rovenskaya YV, et al. Comparative analysis of effectiveness and safety of phyto- and antibiotic therapy of acute bronchitis in children: results of a multicenter double blind randomized clinical trial. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(5):22–29. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i5.1161.
41. Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.

Анонс

Уважаемые коллеги, в следующем номере журнала мы продолжим тему антибиотикорезистентности. Наш постоянный и очень востребованный автор — профессор Светлана Владимировна Ильина (Иркутский государственный медицинский университет) подготовила статью **«Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать»**. В статье пойдет речь о том, что необоснованное (не по показаниям) применение антибиотиков не только увеличивает стоимость лечения и создает риск нежелательных побочных эффектов, но и ведет к росту резистентности микроорганизмов. Эта проблема является глобальной и от ее решения зависит, сможет ли человечество в дальнейшем эффективно бороться с бактериальной инфекцией. Вашему вниманию будет представлен обзор основных ситуаций нерационального применения антибиотиков в педиатрии и причин, по которым врачи назначают антибиотики, когда они не нужны. На основании анализа опубликованных результатов исследований по данной теме автор предлагает стратегии борьбы с избыточным назначением антибиотиков и представляет обобщенные правила рациональной антибиотикотерапии для врачей и пациентов.



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?

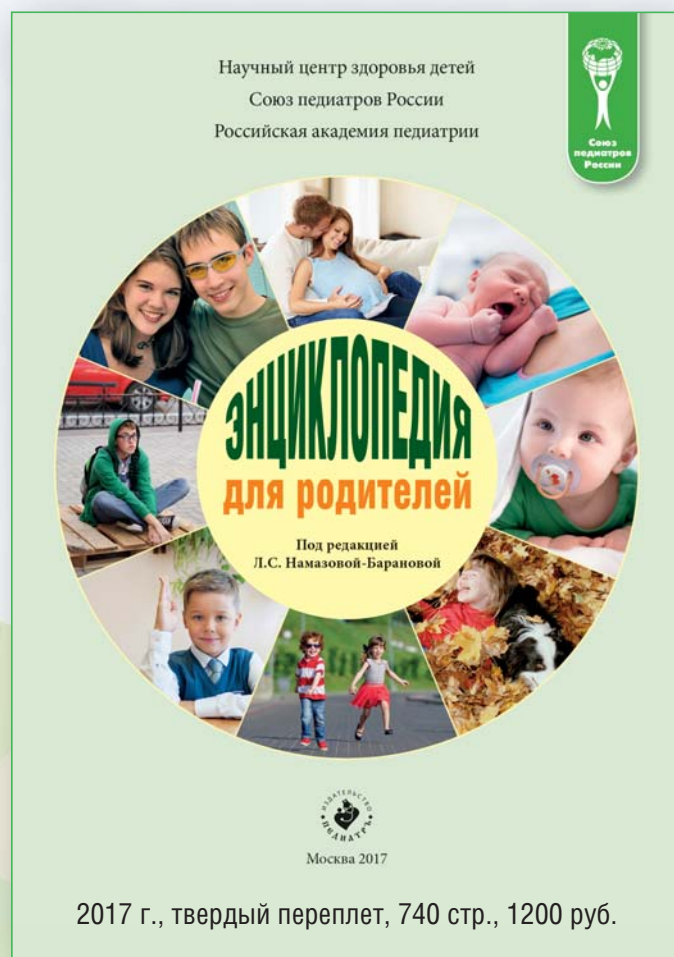
В энциклопедии также предусмотрены советы по оказанию первой помощи до обращения к врачу, изложены юридические и социальные аспекты «надлежащего родительства».

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.



Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, Е.А. Добрынина¹, И.В. Винярская¹,
А.А. Алексеева¹, В.В. Черников¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}

¹ Национальный медицинский исследовательский 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 имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Оценка качества жизни с помощью вопросника Health Utilities Index у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом

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 стационарозамещающих технологий 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: 04.09.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

Качество жизни (КЖ) — важный параметр, обеспечивающий дополнительную информацию об изменениях в состоянии здоровья. **Цель исследования** — изучить изменение КЖ пациентов с бронхиальной астмой (БА) тяжелого персистирующего течения на фоне лечения генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) омализумабом в дополнение к ежедневной базисной терапии. **Методы.** Оценка КЖ проводилась с помощью вопросников Health Utilities Index Mark 3 и Mark 2 (HUI3, HUI2) в двух точках (1-я точка и 2-я точка — через 6 мес) у 47 детей с тяжелым течением БА в возрасте 13 (7; 17) лет, из них 72% мальчиков. В этих же точках КЖ было оценено с использованием специализированного детского вопросника PAQLQ(S) (Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire).

Результаты. В зависимости от длительности терапии омализумабом все дети были разделены на 5 групп: 1-я — дети, которые в 1-й точке не получали лечение моноклональными антителами; во 2, 3, 4, 5-й группах оценка КЖ проводилась на фоне ГИБП в течение разного времени. У детей 1-й группы, у которых КЖ оценивалось до начала терапии ГИБП и через 6 мес, отмечалось статистически значимое изменение баллов по вопроснику Health Utilities Index: мультиатрибутные индексы HUI2 и HUI3 улучшились, соответственно, на 21,3 и 10,71% ($p=0,041$ и $0,086$); по данной классификационной системе HUI2 выявлено достоверное улучшение атрибута «эмоции», который положительно коррелировал с общим показателем и показателем «эмоциональная сфера» вопросника PAQLQ(S).

Заключение. Результаты исследования показали, что динамика качества жизни у детей с тяжелой персистирующей БА является важным дополнительным критерием в комплексной оценке эффективности применения таргетной биоинженерной терапии.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, качество жизни, омализумаб, Health Utilities Index, Mark 3 (HUI3), Mark 2 (HUI2), PAQLQ(S).

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., Винярская И.В., Алексеева А.А., Черников В.В., Селимзянова Л.Р. Оценка качества жизни с помощью вопросника Health Utilities Index у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (5): 356–365. doi: 10.15690/pf.v14i5.1783)

ОБОСНОВАНИЕ

Всемирная организация здравоохранения уделяет большое внимание развитию науки о качестве жизни (КЖ) [1]. Понятие «качество жизни» многогранно и включает в себя оценку пациентом собственного благополучия, его физический, психологический и социальный аспекты [1, 2], а также позволяет количественно оценить влияние на перечисленные составляющие болезней, травм и методик лечения [1].

Показатель КЖ является одним из критериев эффективности терапии, в том числе и при клинических исследованиях новых лекарственных средств и методов лечения. На основании полученных данных можно

сделать вывод о качестве оказываемой медицинской помощи, при этом в ряде случаев КЖ является основным — конечным — критерием оценки [3].

Анализ КЖ пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе с бронхиальной астмой (БА), помогает получить дополнительную информацию об изменениях в состоянии здоровья [4, 5]. Бронхиальная астма — одно из наиболее социально значимых заболеваний [6]. Отсутствие контроля над астмой приводит к значительному ограничению повседневной деятельности, большому количеству обращений за неотложной помощью или госпитализаций, пропуску занятий в школе и длительным больничным у родителей и, как следствие,

негативно сказывается на качестве жизни пациентов и членов их семей [7].

Пациентам с подтвержденной астмой тяжелого персистирующего течения, у которых не удается достичь контроля на фоне ежедневной базисной терапии высокими дозами комбинированных препаратов, рекомендовано назначение таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [8, 9].

В настоящее время в Российской Федерации для лечения тяжелой персистирующей БА у детей разрешено использование только одного ГИБП — омализумаба [10].

Оценка КЖ у детей с БА обеспечивает дополнительные данные об эффективности терапии, которые отражают не только выраженность симптомов и функцию легких, но также дают возможность оценить уровень психологического и социального благополучия [1].

Одним из современных инструментов для оценки КЖ является вопросник Health Utilities Index, который отражает не только общее состояние здоровья и КЖ пациента, но также степень нарушения функционирования определенных параметров, таких как ощущение, подвижность, эмоции, зрение, когнитивные способности, самообслуживание, боль [11, 12].

Цель исследования — оценить динамику КЖ с помощью вопросника Health Utilities Index у пациентов с атопической бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения, получающих дополнительно к ежедневной базисной терапии лечение генно-инженерным биологическим препаратом омализумабом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное исследование без группы сравнения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты в возрасте от 6 лет до 17 лет включительно с тяжелой персистирующей неконтролируемой атопической БА;
- применение омализумаба в дополнение к базисной терапии;
- высокая приверженность назначенной терапии;
- правильная техника использования ингаляторов.

Критерии не включения:

- любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению омализумаба;
- социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению обследований и лечения (отказ родителей от сотрудничества, низкая приверженность назначенной терапии и низкий уровень комплаенса);
- отсутствие возможности регулярного получения препарата;
- неправильная техника использования ингаляторов;
- недостаточное знание русского языка для заполнения вопросников по КЖ;
- интеллектуальные и психические нарушения.

Тяжелое (персистирующее неконтролируемое) течение БА устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Союза педиатров России и международными критериями GINA*-2017 в следующих случаях:

* В 1993 г. Национальный институт сердца, легких и крови (NIHLB, США) совместно со Всемирной организацией здравоохранения (WHO) создал рабочую группу, результатом деятельности которой явился многократно обновленный с тех пор доклад «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma, GINA), чтобы обеспечить внедрение результатов современных научных исследований в стандарты лечения бронхиальной астмы.

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹, Elena A. Dobrynina¹, Irina V. Vinyarskaya¹, Anna A. Alekseeva¹, Vladislav V. Chernikov¹, Lilia R. Selimsianova^{1, 3}

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

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

Assessing the Quality of Life Using the Health Utilities Index Questionnaire in Children With Severe Persistent Asthma During the Treatment With Omalizumab

Background. Quality of life (QoL) is an important parameter that provides additional information about changes in health status.

Objective. Our aim was to study the change in QoL of patients with severe persistent bronchial asthma (BA) during the treatment with genetically engineered biological preparation (GIBP) omalizumab in addition to daily background therapy. **Methods.** The QoL assessment was conducted using the Health Utilities Index Mark 3 and Mark 2 (HUI3, HUI2) questionnaires at two points (1st point and 2nd point — in 6 months) in 47 children with severe BA at the age of 13 (7; 17) years, 72% of them are boys. At the same points, QoL was evaluated using the PAQLQ (S) specialized pediatric questionnaire (Standardized Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire).

Results. Depending on the duration of omalizumab therapy, all children were divided into 5 groups: 1st group — children who did not receive treatment with monoclonal antibodies at the 1st point; in 2, 3, 4, 5-th groups, the QoL assessment was performed on GIBP treatment for different time. In children of the 1st group whose QoL was evaluated before starting GIBP therapy and in 6 months, a statistically significant change in scores on the Health Utilities Index questionnaire was noted: the multi-attribute indices HUI2 and HUI3 improved, respectively, by 21.3 and 10.71% ($p = 0.041$ and 0.086). According to the HUI2 classification system, a significant improvement in the emotion attribute was revealed, which positively correlated with the overall indicator and the emotion indicator of the PAQLQ (S) questionnaire. In the remaining groups, the indicators of the Health Utilities Index questionnaire did not change significantly. **Conclusion.** The study results showed that the dynamics of the quality of life in children with severe persistent BA is an important additional criterion in a comprehensive assessment of the efficacy of targeted bioengineering therapy.

Key words: children, bronchial asthma, quality of life, omalizumab, Health Utilities Index, Mark 3 (HUI3), Mark 2 (HUI2), PAQLQ(S).

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Dobrynina Elena A., Vinyarskaya Irina V., Alekseeva Alina A., Chernikov Vladislav V., Selimsianova Liliya R. Assessing the Quality of Life Using the Health Utilities Index Questionnaire in Children With Severe Persistent Asthma During the Treatment With Omalizumab. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2017; 14 (5): 356–365. doi: 10.15690/pf.v14i5.1783)

появление дневных симптомов астмы >2 раз/нед, ночных пробуждений, связанных с обострением БА, применение β_2 -агонистов короткого действия >2 раз/нед, а также ограничение активности пациента на фоне ежедневной базисной терапии высокими дозами комбинированных препаратов при условии высокой приверженности лечению и правильной техники ингаляции [8, 9].

Приверженными назначенной терапии считали больных, применявших от 80 до 100% объема рекомендованного лечения. Технику использования ингалятора считали правильной, если соблюдались последовательность использования ингалятора и сила вдоха.

Условия проведения

Исследование проведено на базе отделения стационарозамещающих технологий ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва).

Продолжительность исследования

Исследование проводили в период с октября 2016 по май 2017 г.

Медицинское вмешательство

При отсутствии контроля над БА тяжелого течения, согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России и установленным международным критериям GINA, рекомендовано назначение таргетной терапии ГИБП [8, 9]. В настоящем исследовании все больные получали омализумаб, который представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела иммуноглобулина G1 каппа (IgG1к), которые селективно связываются с IgE человека. Дозы и режим введения препарата рассчитывались в момент первой госпитализации в соответствии с инструкцией (в зависимости от уровня общего IgE и массы тела пациента на тот момент). Введение препарата осуществлялось подкожно 1 раз в 2 или 4 нед [10].

Исходы исследования

Основной исход:

- изменение динамики КЖ с помощью анкетирования вопросником Health Utilities Index в двух точках с разницей 6 мес.

Дополнительные исходы:

- изменение легочной функции по показателю объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁);
- уровень контроля над БА согласно результатам теста Asthma Control Test;
- изменение объема базисной терапии БА;
- изменение КЖ, оцененное с помощью специализированного вопросника PAQLQ(S) (Standardised Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire).

Методы исследования

Оценка качества жизни

Оценку КЖ проводили с использованием вопросника Health Utilities Index (HUI), версиям HUI23P2RU.15Q и HUI23S2RU.15Q [11, 12], и специализированного вопросника PAQLQ(S) [13]. Оценку качества жизни проводили исходно (при включении в исследование) и далее через 6 мес.

Health Utilities Index

Инструмент Health Utilities Index был разработан специальной группой исследователей по HUI в Университете Макмастера (McMaster University, Гамильтон, Канада). Надежность и валидность вопросника HUI подтверждена

более чем в 300 исследованиях, в том числе и в российских [14, 15]. В исследовании использовалась русскоязычная версия, которая была разработана и валидирована в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России [14, 15].

У вопросника HUI существует две версии — самооценка (self-assessment) и экспертное мнение (proxy-assessment). Первая предназначена для получения информации о состоянии здоровья детей в возрасте ≥ 12 лет на основании их собственных ответов. Proxy-версия представляет собой вариант для сбора информации о состоянии здоровья обследуемых в возрасте от 5 лет и старше по ответам родителей или доверенных лиц. Вопросник включает 15 вопросов о характеристиках качества жизни пациентов в предшествующие 2 нед жизни. Оценка результатов производится по авторской методике из двух классификационных систем — Health Utilities Index Mark 2 и Mark 3 (HUI2 и HUI3). Первая представлена 6 атрибутами (ощущение, подвижность, эмоции, когнитивные способности, самообслуживание, боль); вторая — 8 атрибутами (зрение, слух, речь, способность передвигаться, мелкая моторика, эмоции, когнитивные способности, боль). Атрибуты с одним и тем же названием в HUI2 и HUI3 предназначены для выявления разных составляющих КЖ. В классификационной системе HUI2 атрибут «эмоции» отражает тревоги, страхи, изменения настроения, а в HUI3 — ощущение респондентом чувства счастья/несчастья. «Когнитивные способности» в HUI2 отражают возможность обучения, а в HUI3 — способность решать повседневные проблемы. Параметр «боль» в HUI2 включает частоту и возможность ее контролировать, а в HUI3 — ее выраженность.

На основании данных вопросника HUI вычисляются следующие параметры:

- мультиатрибутный утилитарный индекс (индекс здоровья), который отражает общее состояние здоровья и КЖ в значениях шкалы от 0 до 1, где «0» соответствует наихудшему значению, а «1» — наилучшему;
- одноатрибутные индексы, которые оценивают КЖ (по шкале от 0 до 1) по каждому атрибуту в отдельности;
- уровни (степень) нарушения функционирования, где значения для каждого атрибута могут варьировать от 5–6 (тяжелое нарушение) до 1 (нормальное функционирование, отсутствие нарушений), определяя таким образом многоуровневое нарушение функционирования [14, 15].

Standardised Paediatric —

Asthma Quality Of Life Questionnaire PAQLQ(S)

Использовали (с разрешения разработчика) адаптированную русскоязычную версию вопросника PAQLQ(S) [13]. Вопросник содержит 23 вопроса, на которые пациент должен ответить самостоятельно. Вопросы нацелены на фиксацию состояния пациента за последние 7 сут по трем параметрам — ограничению активности, симптомам, эмоциональной сфере. Оценка результатов проводится в баллах от 1 до 7, где «1» — максимальное отрицательное влияние астмы на качество жизни, а «7» — отсутствие негативного влияния болезни (на конкретный параметр или КЖ в целом) [16]. Подсчет набранных баллов осуществляется путем получения среднего арифметического (как по каждому исследуемому параметру, так и по всему вопроснику в целом). Наименьшим клинически значимым изменением КЖ считали варьирование оценки более чем на 0,5 балла [13].

Оценка приверженности

Оценка приверженности проводилась на каждом визите пациента путем опроса и анализа дневников самоконтроля, проверки дозы счетчика на ингаляторе. Правильность техники ингаляции оценивалась с использованием тренировочного аппарата, с помощью которого определяются правильная последовательность использования ингалятора и сила вдоха.

Другие параметры эффективности терапии

Функцию внешнего дыхания определяли по показателю ОФВ₁, уровень контроля над заболеванием — по результатам теста по контролю над астмой (Asthma Control Test: версия АСТ — для пациентов старше 12 лет, версия С-АСТ — для детей от 6 до 12 лет); объем базисной терапии оценивался в эквивалентных суточных дозах (мкг) ингаляционного глюкокортикостероида. Высокой дозой в пересчете на флутиказона пропионат считалась доза более 500 мкг/сут.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ Научный центр здоровья детей (в настоящее время ФГАУ «НМИЦ здоровья детей») (протокол № 11 от 23.12.2014).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Анализ полученных данных выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS v. 14.0 (SPSS Inc., США). Для количественных параметров рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения, также указывали минимальные и максимальные значения. Сравнение парных значений (значения, зафиксированные до и на фоне медицинского вмешательства) в группах выполняли с помощью критериев Вилкоксона (при сравнении парных количественных признаков) и Мак-Немара (при сравнении качественных признаков). Для исследования связи между количественными переменными применялся корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 47 детей в возрасте 13,0±3,26 [min 7; max 17] лет с БА, атопической формы, тяжелого персистирующего течения, из них 34 (72%) мальчика.

Дети были разделены на 5 групп: такое распределение основано на нашем клиническом опыте применения омализумаба, а также на мировых данных длительных клинических наблюдений по оценке эффективности и безопасности терапии омализумабом в реальных условиях у различных групп пациентов [16, 17]. В 1-ю группу вошли

дети, которые не получали лечение моноклональными антителами к началу исследования. Во 2–5-й группах оценка КЖ проводилась на фоне использования ГИБП в течение разного времени. Вторая группа была выделена с учетом рекомендованной инструкцией временной точки оценки установленной клинической эффективности терапии омализумабом — дети, получавшие лечение от 16 нед до 6 мес. Третью группу составили пациенты, получавшие лечение ГИБП от 6 до 18 мес; в 4-ю группу вошли дети, находившиеся на терапии омализумабом от 19 до 35 мес, в 5-ю — более 36 мес (табл. 1).

Основные результаты исследования

В соответствии с возможностями использования вопросника Health Utilities Index и системой представления полученных данных на первом этапе проанализированы мультиатрибутивные индексы HUI2 и HUI3 для каждой группы пациентов.

Мультиатрибутивные индексы, характеризующие общее состояние здоровья детей, оказались ниже у больных 1-й группы, где 1-я точка оценки HUI2/3 была до назначения терапии омализумабом. У всех пациентов до назначения ГИБП отсутствовал контроль над астмой, что подтверждалось наличием дневных и ночных симптомов, потребностью в β₂-агонистах короткого действия чаще 2 раз/нед, а также ограничением физической активности и высокими дозами ежедневной базисной терапии. Через 6 мес была произведена повторная оценка мультиатрибутивных индексов. Полученные результаты оценки по системе HUI2 представлены в табл. 2, а результаты оценки HUI3 — в табл. 3.

При анализе табл. 2 и 3 выявлено улучшение показателя мультиатрибутивного индекса HUI2 у пациентов 1-й группы ($p=0,041$). При анализе мультиатрибутивных индексов HUI3 и HUI2 у детей 2, 3, 4, 5-й групп не выявлено существенных изменений. При анализе мультиатрибутивных индексов HUI2 в динамике выявлено выраженное улучшение показателей при сравнении исходных значений 1-й группы и 4-й и 5-й групп ($p=0,038$ и $0,017$ соответственно). Такая же положительная тенденция выявлена при анализе мультиатрибутивных индексов HUI3 в тех же группах сравнения: $p=0,017$ при сравнении исходных значений 1-й и 4-й группы и $p=0,014$ при сравнении исходных значений 1-й и 5-й группы. Отсутствие достоверных изменений при сравнении других групп в динамике еще раз подтверждает, что выраженное улучшение качества жизни уже было достигнуто. Следующим этапом оценки результатов использования вопросника HUI было определение одноатрибутивных утилитарных индексов — единого цифрового значения по каждому атрибуту, входящему в состав классификационных систем HUI2/3. Результаты оценки по системе HUI2 представлены в табл. 4, по системе HUI3 — в табл. 5.

Таблица 1. Разделение по группам

Table 1. Division in groups

Группа	Длительность терапии ГИБП	Кол-во человек (%)	Возраст, лет M±σ [min–max]	Мальчики (%)
1	До назначения терапии	13 (27,7)	12,23±2,56 [7–15]	9 (69,2)
2	16 нед – 6 мес	6 (12,8)	10,5±5,39 [10–15]	4 (66,7)
3	6–18 мес	7 (14,9)	12,57±3,05 [7–15]	4 (57,1)
4	19–35 мес	9 (19,1)	14,11±2,57 [10–17]	8 (88,9)
5	>36 мес	12 (25,5)	14,50±2,58 [11–17]	9 (75,0)

Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.

Note. GIBP — genetically engineered biological preparation.

Таблица 2. Мультиатрибутный индекс HUI2 у детей, больных бронхиальной астмой
Table 2. Multi-attribute HUI2 index in children with bronchial asthma

Группа	Длительность терапии ГИБП	HUI2 общий (M±σ) 1-я точка	HUI2 общий (M±σ) 2-я точка	p
1	До назначения терапии	0,75±0,17 (0,44–0,97)	0,84±0,15 (0,52–1)	0,041
2	16 нед – 6 мес	0,85±0,15 (0,62–0,97)	0,82±0,19 (0,49–1)	0,465
3	6–18 мес	0,86±0,10 (0,71–1)	0,86±0,09 (0,73–1)	0,344
4	19–35 мес	0,88±0,09 (0,7–1)	0,89±0,11 (0,73–1)	0,675
5	>36 мес	0,9±0,08 (0,72–1)	0,94±0,08 (0,75–1)	0,085

Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.
Note. GIBP — genetically engineered biological preparation.

Таблица 3. Мультиатрибутный индекс HUI3 у детей, больных бронхиальной астмой
Table 3. Multi-attribute HUI3 index in children with bronchial asthma

Группа	Длительность терапии ГИБП	HUI3 общий (M±σ) 1-я точка	HUI3 общий (M±σ) 2-я точка	p
1	До назначения терапии	0,59±0,28 (0,13–0,93)	0,75±0,22 (0,28–1)	0,086
2	16 нед – 6 мес	0,68±0,27 (0,33–1)	0,68±0,29 (0,32–1)	0,893
3	6–18 мес	0,73±0,15 (0,53–1)	0,81±0,17 (0,49–1)	0,248
4	19–35 мес	0,83±0,13 (0,54–0,93)	0,86±0,14 (0,67–1)	0,171
5	>36 мес	0,83±0,13 (0,64–1)	0,89±0,12 (0,6–1)	0,065

Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.
Note. GIBP — genetically engineered biological preparation.

Таблица 4. Одноатрибутные индексы детей, больных бронхиальной астмой, по классификационной системе HUI2
Table 4. One-attribute indices of children with bronchial asthma, according to the HUI2 classification system

Длительность терапии ГИБП	До начала терапии	16 нед – 6 мес	6–18 мес	19–35 мес	>36 мес
Параметры					
Ощущение (1-я точка)	0,87±-0,28	0,88±0,18	0,98±0,049	0,96±-0,12	0,96±-0,11
Ощущение (через 6 мес)	0,9±-0,15	0,75±-0,39	0,93±-0,13	0,96±-0,12	0,96±-0,11
Подвижность (1-я точка)	1±0	0,99±0,03	0,99±0,03	1±0	0,99±-0,02
Подвижность (через 6 мес)	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
Эмоции (1-я точка)	0,78±-0,18	0,93±0,08	0,86±0,13	0,92±-0,07	0,92±-0,07
Эмоции (через 6 мес)	0,88±-0,19*	0,93±-0,08	0,84±-0,12	0,89±-0,13	0,94±-0,07
Когнитивные способности (1-я точка)	0,89±-0,09	0,91±0,07	0,92±0,08	0,88±-0,05	0,92±-0,07
Когнитивные способности (через 6 мес)	0,92±-0,07	0,91±-0,07	0,92±-0,08	0,94±0,07	0,97±-0,06**
Самообслуживание (1-я точка)	0,97±0,07	1±0	1±0	0,97±-0,07	0,99±-0,4
Самообслуживание (через 6 мес)	0,98±-0,06	1±0	1±0	0,98±-0,05	1±0
Боль (1-я точка)	0,9±0,1	0,93±-0,09	0,95±-0,09	0,97±-0,03	0,98±-0,03
Боль (через 6 мес)	0,95±0,09	0,96±-0,02	0,99±-0,024	0,98±-0,03	1±0**

Примечание. * — $p<0,001$, ** — $p<0,05$ — сравнение между 1-й и 2-й точками.
Note. * — $p<0,001$, ** — $p<0,05$ — compared to the 1st and 2nd points.

Таблица 5. Одноатрибутные индексы детей, больных бронхиальной астмой, по классификационной системе HUI3
Table 5. One-attribute indices of children with bronchial asthma, according to the HUI3 classification system

Длительность терапии ГИБП	До начала терапии	16 нед – 6мес	6–18 мес	19–35 мес	>36 мес
Параметры					
Зрение (1-я точка)	0,98±0,02	0,89±-0,18	0,99±-0,2	1±0	1±0,1
Зрение (через 6 мес)	0,98±0,02	0,76±-0,4	0,95±-0,1	1±0	1±0,1
Слух (1-я точка)	0,92±0,28	1±0	1±0	1±0	1±0
Слух (через 6 мес)	0,96±-0,14	1±0	1±0	1±0	1±0
Речь (1-я точка)	0,93±-0,18	1±0	1±0	0,98±-0,06	0,97±-0,09
Речь (через 6 мес)	0,96±-0,1	1±0	0,97±-0,07	0,98±-0,06	0,99±-0,05

Таблица 5. Одноатрибутные индексы детей, больных бронхиальной астмой, по классификационной системе HUI3 (Окончание)

Table 5. One-attribute indices of children with bronchial asthma, according to the HUI3 classification system

Длительность терапии ГИБП	До начала терапии	16 нед – 6 мес	6–18 мес	19–35 мес	>36 мес
Параметры					
Способность передвигаться (1-я точка)	1±0	0,97±0,7	0,98±0,6	1±0	0,99±0,05
Способность передвигаться (через 6 мес)	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
Мелкая моторика (1-я точка)	0,98±0,04	1±0	1±0	1±0	1±0
Мелкая моторика (через 6 мес)	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
Эмоции (1-я точка)	0,81±0,26	0,94±0,04	0,91±0,09	0,95±0,5	0,93±0,1
Эмоции (через 6 мес)	0,88±0,18	0,96±0,5	0,88±0,11	0,94±0,09	0,93±0,07
Когнитивные способности (1-я точка)	0,80±0,2	0,81±0,26	0,83±0,16	0,88±0,11	0,93±0,09
Когнитивные способности (через 6 мес)	0,89±0,14	0,84±0,15	0,95±0,6	0,92±0,13	0,96±0,09
Боль (1-я точка)	0,86±0,15	0,86±0,21	0,89±0,12	0,94±0,07	0,94±0,07
Боль (через 6 мес)	0,92±0,01	0,87±0,19	0,94±0,04	0,96±0,04	0,97±0,04

Анализ оценки одноатрибутных индексов у детей, больных бронхиальной астмой, по классификационной системе HUI2 при сравнении показателей в динамике продемонстрировал улучшение исходных значений атрибута «эмоции» при сравнении 1-й группы с 4-й и 5-й группами ($p=0,026$ и $0,027$ соответственно). Такая же положительная тенденция выявлена при анализе атрибута «боль» при сравнении тех же групп: $p=0,047$ при сравнении исходных значений 1-й и 4-й группы и $p=0,039$ при сравнении исходных значений 1-й и 5-й группы. Отсутствие достоверных изменений во 2-й, 3-й и 4-й группах подтверждается ста-

билизацией состояния пациентов с БА на фоне длительной терапии омализумабом и связано с тем, что выраженное улучшение качества жизни уже было достигнуто.

По данным классификационной системы HUI2 выявлено улучшение атрибута «эмоции» у 1-й группы пациентов ($p=0,034$).

На следующем этапе была проведена оценка системы HUI2 с точки зрения степени нарушения функционирования, однако исследователи решили продемонстрировать только атрибуты, которые имели достоверное изменение (табл. 6).

Таблица 6. Оценка классификационной системы HUI2 с позиции степени нарушения функционирования

Table 6. Assessment of the HUI2 classification system from the perspective of the severity of functional failure

Параметры	Ощущение (1-я точка)	Ощущение (через 6 мес)	p	Подвижность (1-я точка)	Подвижность (через 6 мес)	p	Эмоции (1-я точка)	Эмоции (через 6 мес)	p	Когнитивные способности (1-я точка)	Когнитивные способности (через 6 мес)	p	Самообслуживание (1-я точка)	Самообслуживание (через 6 мес)	p	Боль (1-я точка)	Боль (через 6 мес)	p
Группы																		
До назначения терапии	0,87±0,08	0,9±0,04	0,916	1±0	1±0	1,000	0,78±0,05	0,88±0,05 *	0,034	0,89±0,03	0,92±0,02	0,102	0,97±0,02	0,98±0,02	0,564	0,9±0,03	0,95±0,02	0,084
16 нед – 6 мес	0,88±0,07	0,75±0,16	0,180	0,99±0,01	1±0	0,317	0,93±0,03	0,93±0,03	1,000	0,91±0,0	0,91±0,03	1,000	1±0	1±0	1,000	0,93±0,04	0,96±0,01	0,655
6–18 мес	0,98±0,02	0,93±0,05	0,317	0,99±0,01	1±0	0,317	0,86±0,05	0,84±0,05	0,317	0,92±0,03	0,92±0,03	1,000	1±0	1±0	1,000	0,95±0,03	0,99±0,01	0,480
19–35 мес	0,96±0,04	0,96±0,04	1,000	1±0	1±0	1,000	0,92±0,02	0,89±0,04	0,414	0,88±0,02	0,94±0,02	0,102	0,97±0,02	0,98±0,02	0,317	0,97±0,01	0,98±0,01	0,317
>36 мес	0,96±0,03	0,96±0,03	1,000	0,99±0,01	1±0	0,317	0,92±0,02	0,94±0,02	0,414	0,92±0,02	0,97±0,02**	0,046	0,99±0,01	1±0	0,317	0,98±0,01	1±0**	0,014

Примечание. * — $p<0,001$, ** — $p<0,05$ — сравнение между 1-й и 2-й точками. Жирным шрифтом указаны достоверные различия, подробно описанные в тексте.

Note. * — $p<0,001$, ** — $p<0,05$ — compared to the 1st and 2nd points. The bold type indicates significant differences detailed in the text.

При анализе аспекта «эмоции» с точки зрения оценки нарушений функционирования (рис. 1) отмечено сокращение степени нарушения данного атрибута. До терапии омализумабом у 2 (15,4%) детей отсутствовали нарушения со стороны параметра «эмоции», у 7 (53,8%) были зафиксированы легкие нарушения, у 3 (23,1%) — умеренные, у 1 (7,7%) — выраженные. Через 6 мес терапии ГИБП у 7 (53,8%) пациентов отсутствовали нарушения, у 4 (30,8%) отмечались легкие нарушения, у 1 (7,7%) — умеренные и выраженные нарушения атрибута «эмоции». Достоверных различий не выявлено ($p=0,238$).

При дальнейшем анализе данных классификационной системы HUI2 выявлено достоверное улучшение аспектов «когнитивные способности» и «боль» у группы детей, длительно получающих ГИБП ($p=0,046$ и $0,014$ соответственно). При анализе данных атрибутов с точки зрения оценки нарушений функционирования (рис. 2, 3) отмечено сокращение степени нарушения данных параметров.

На фоне терапии омализумабом более 36 мес при оценке атрибута «когнитивные способности» в 1-й точке у 5 (41,7%) детей отсутствовали нарушения данного параметра, у 7 (58,3%) — зафиксированы легкие нарушения; умеренные и выраженные нарушения отсутствовали. При повторном анализе через 6 мес у 9 (75%) пациентов отсутствовали нарушения, у 3 (25%) отмечались легкие нарушения. Умеренных и выраженных нарушений атрибута «когнитивные способности» не зафиксировано (см. рис. 2).

При анализе аспекта «боль» с точки зрения оценки нарушений функционирования в 1-й точке у 6 (50%) детей 5-й группы отсутствовали нарушения данного параметра, у 6 (50%) выявлены легкие нарушения; умеренные и выраженные нарушения отсутствовали. При повторном анализе через 6 мес у всех детей отсутствовали нарушения данного параметра (см. рис. 3).

Показатели улучшения в группе пациентов, получающих длительную таргетную терапию омализумабом

Рис. 1. Уровни (степень) нарушений по аспекту «эмоции» (HUI2) у детей 1-й группы

Fig. 1. Levels (degree) of failures in the emotion aspect (HUI2) in children of the 1st group

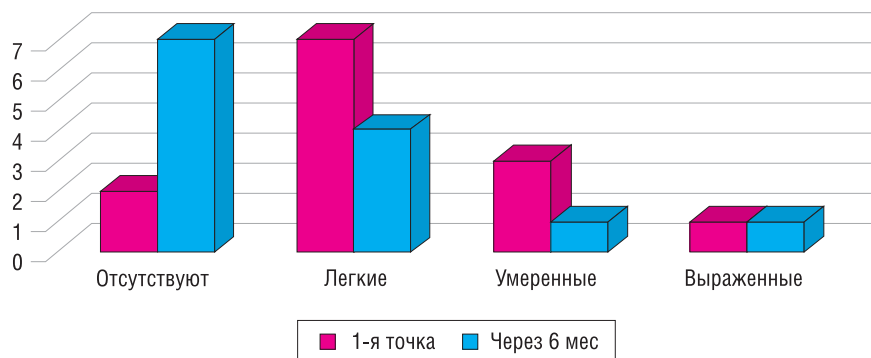


Рис. 2. Уровни (степень) нарушений по аспекту «когнитивные способности» (HUI2) у детей 5-й группы

Fig. 2. Levels (degree) of failures in the aspect of cognitive abilities (HUI2) in children of the 5th group

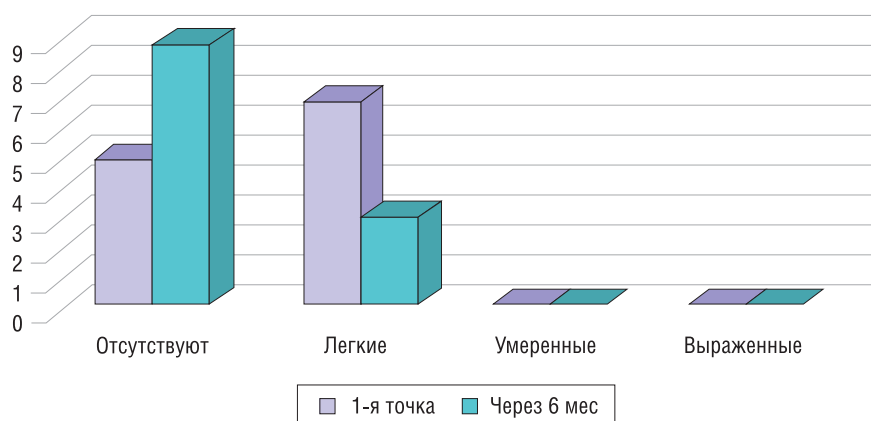


Рис. 3. Уровни (степень) нарушений по аспекту «боль» (HUI2) у детей 5-й группы

Fig. 3. Levels (degree) of failures in the pain aspect (HUI2) in children of the 5th group

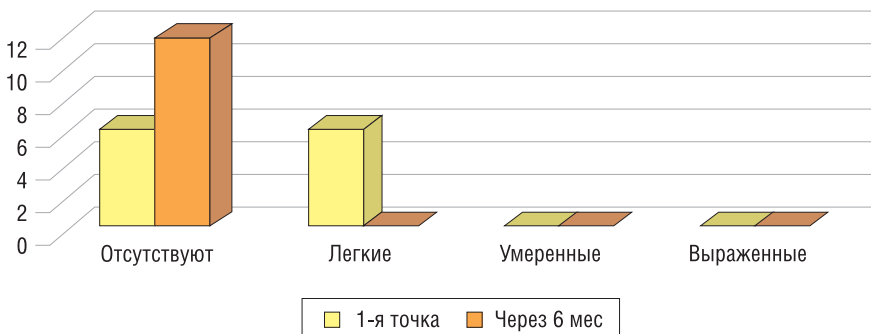


Таблица 7. Динамика показателей в 1-й группе пациентов на фоне терапии генно-инженерным биологическим препаратом
Table 7. Dynamics of indicators in the 1st group of patients in the course of therapy with genetically engineered biological preparation

Показатели	До назначения терапии ГИБП	Через 6 мес	p
АСТ-тест, баллы, М±δ	16±1,86	19,23±1,49	0,059
PAQLQ(S), баллы, М±δ	4,15±0,39	5,45±0,41	0,001
Ограничение активности, баллы, вопросник PAQLQ(S), М±δ	4,09±0,43	5,28±0,43	0,004
Выраженность симптомов, баллы, вопросник PAQLQ(S), М±δ	4,02±0,39	5,58±0,53	0,002
Эмоциональная сфера, баллы, вопросник PAQLQ(S), М±δ	4,34±0,44	5,71±0,41	0,006
ОФВ ₁ , % от должного, М±δ	97,74±4,33	96,85±4,29	0,972
Базисная терапия, мкг/сут по флутиказона пропионату, М±δ	634,62±60,81	611,54±68,91	0,317

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду.

Note. FEV₁ — forced expiratory volume in 1 second.

(более 36 мес), по системе HUI2 по атрибутам «когнитивные способности» и «боль» требуют дальнейшего анализа.

Анализ оценки одноатрибутных индексов у детей, больных бронхиальной астмой, по классификационной системе HUI3 при сравнении показателей в динамике продемонстрировал достоверное улучшение атрибута «зрение» при сравнении значений 1-й и 4-й групп в 1-й точке ($p=0,040$). Других достоверных изменений параметров по системе HUI3 не выявлено. Полученные данные необходимо более детально проанализировать.

Дополнительные результаты исследования

У пациентов 1-й группы через полгода от начала терапии омализумабом улучшился контроль над астмой (табл. 7): сократились количество дневных и ночных симптомов, потребность в β₂-агонистах короткого действия; улучшилась переносимость физической нагрузки. У всех детей 1-й группы улучшился показатель теста по контролю над астмой: средний балл АСТ-теста повысился на 20,2% ($p=0,059$); уменьшилась частота эпизодов затрудненного дыхания, сократилась потребность в использовании β₂-агонистов короткого действия, что подтвердилось повышением как общего среднего балла вопросника PAQLQ(S) на 31,3% ($p=0,001$), так и среднего балла по каждому его параметру в отдельности: «ограничение физической активности» — на 29% ($p=0,004$), «выраженность симптомов» — на 38,8% ($p=0,002$), «эмоциональная сфера» — на 31,6% ($p=0,006$).

При анализе ежедневной базисной терапии отмечена тенденция к сокращению дозы ИГКС по флутиказону пропионату ($p=0,317$).

Достигнутая положительная динамика состояния у детей 2, 3, 4 и 5-й групп (на фоне лечения ГИБП больше 16 нед. — рэперной точки оценки эффективности препарата омализумаб) стабильно сохранялась на протяжении всего курса лечения, что показано в сравнении как при анализе мультиатрибутных индексов HUI3 и HUI2, так и при анализе дополнительных критериев — результатов АСТ-теста, баллов по вопроснику PAQLQ(S), данных функции легких, объема базисной терапии, низкой потребности в короткодействующих β₂-агонистах и минимальном количестве симптомов астмы.

Полученные результаты связаны с тем, что выраженное улучшение качества жизни у пациентов данных групп (2, 3, 4 и 5-й) уже было достигнуто к началу исследования, а неизменность результатов еще раз подтвердила стабилизацию состояния пациентов.

Анализ корреляций

Улучшение атрибута «эмоции» по HUI2 положительно коррелировало с общим показателем и показателем «эмоциональная сфера» вопросника PAQLQ(S) ($r=0,450$, $p=0,0014$ и $r=0,385$, $p=0,0076$ соответственно), а также с параметром «ограничение активности» ($r=0,341$, $p=0,0192$).

Безопасность терапии

Не зарегистрировано ни одного системного нежелательного явления на фоне введения омализумаба. У 1/47 (2%) больного отмечались местные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте подкожной инъекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В Российской Федерации исследований по оценке динамики качества жизни у детей с БА тяжелого персистирующего течения, получающих дополнительно к ежедневной базисной терапии омализумаб в течение разного периода времени, по вопроснику HUI до этого момента не проводилось. Установлено, что у детей 1-й группы, у которых качество жизни оценивалось до начала и спустя 6 мес терапии ГИБП, отмечалось достоверно значимое изменение баллов по вопроснику Health Utilities Index: мультиатрибутные индексы HUI2 и HUI3 улучшились соответственно на 21,3 ($p=0,041$) и 10,71% ($p=0,086$). У данной группы детей при анализе классификационной системы HUI2 выявлено достоверное улучшение атрибута «эмоции», а также уменьшение степени нарушения по данному параметру при повторной оценке через полгода. Полученные данные соответствовали улучшению клинической симптоматики. На фоне терапии ГИБП в течение 6 мес уменьшилась частота дневных и ночных эпизодов затрудненного дыхания, сократилась потребность в использовании β₂-агонистов короткого действия. У всех детей отмечено улучшение контроля над астмой, что подтвердилось повышением результатов АСТ-теста. Через полгода терапии ГИБП у 3 детей АСТ-тест достиг 25 баллов, что соответствует контролируемой астме, еще у 3 — астма стала частично контролируемой (АСТ-тест — от 20 до 24 баллов), у остальных детей баллы соответствовали неконтролируемой астме, однако в среднем отмечалось улучшение общего балла на 4 пункта. У 1 ребенка был уменьшен объем ежедневной базисной терапии в 2 раза. В остальных группах показатели вопросников Health Utilities Index и PAQLQ(S), а также результаты теста по контролю над астмой суще-

ственно не изменились. Объем базисной терапии в течение исследуемых 6 мес оставался прежним. Полученные результаты связаны с тем, что выраженное улучшение качества жизни уже было достигнуто, а неизменность результатов говорит о стабилизации состояния пациентов.

Обсуждение основного результата исследования

Оценка качества жизни по мультиатрибутным и одноатрибутным индексам классификационных систем HUI2 и HUI3 активно используется среди пациентов детского возраста с различными хроническими заболеваниями.

В 2012 г. опубликовано канадское исследование, целью которого было проанализировать достоверность и надежность подхода «родитель-ребенок» в комплексной оценке качества жизни у детей с бронхиальной астмой [18]. Проведено сравнение качества жизни по Health Utilities Index и по вопроснику PedsQL (модуль «астма») у 91 ребенка в возрасте от 8 до 17 лет и 91 родителя. Результаты этого исследования обнаружили умеренную конвергентную достоверность мультиатрибутных индексов HUI2 и HUI3 с основными доменами PedsQL (диапазон $r=0,30-0,52$). При анализе атрибутов HUI2 и PedsQL также выявлена умеренная конвергентная валидность (диапазон $r=0,35-0,43$) с аналогичными параметрами и более слабая — с параметрами, оценивающими «боль» (диапазон $r=0,13-0,32$). Анализ атрибутов HUI3 показал более слабую конвергентную достоверность по сравнению с HUI2. Результаты данного исследования продемонстрировали умеренные и сильные характеристики соответствий мультиатрибутных индексов HUI2 и HUI3 и специализированных вопросников, что ценно и может обеспечить дополнительную независимую информацию о течении заболевания [18].

Согласно результатам исследования по оценке качества жизни с помощью HUI и HRQOL у детей, включенных в комплексную программу педиатрической паллиативной помощи во Флориде, выявлены низкие общие оценки мультиатрибутных индексов HUI2 и HUI3 (0,37 и 0,15 соответственно), которые подтвердились низким качеством жизни по HRQOL и средними и тяжелыми нарушениями в самообслуживании, ограничении движений и ощущениях, а также в познании. Полученные результаты помогут разработать новые стратегии развития комплексной паллиативной помощи детям [19].

С помощью утилитарных индексов в исследовании по профилактике факторов риска диабета 2-го типа оценивалось качество жизни у большой когорты школьников, страдающих ожирением. Выявлено, что дети с тяжелым ожирением (>99%) имели значительно более низкие показатели по утилитарным индексам в сравнении с детьми с нормальной массой тела (HUI2 $p=0,013$, HUI3 $p=0,025$). У тучных и детей с ожирением тяжелой степени были выявлены значительные функциональные нарушения по классификационной системе HUI2 по параметру «подвижность», а также более низкие баллы по классификационной системе HUI3 по атрибуту «речь» [20].

В 2017 г. были представлены результаты оценки качества жизни по вопроснику HRQL и мультиатрибутному индексу HUI у детей и подростков, страдающих острым лимфобластным лейкозом более 10 лет. У всех пациентов оценивался индекс массы тела. Анализ средних общих показателей качества жизни по вопросникам показал результаты, сопоставимые со среднестатистическими возрастными показателями канадской и американской популяций (0,88 и 0,83 против 0,86 и 0,85 по HUI2 и HUI3 соответственно). Однако, анализ общих минимальных баллов по мультиатрибутам (HUI2 0,23; HUI3 -0,09) выявил пациентов с выраженными изменениями таких аспектов, как слух, эмоции, когнитивные способности и боль, с точки зрения оценки функциональных нарушений. Однако, не было выявлено статистически значимых корреляций между HRQL и индексом массы тела, а также между HRQL и физической активностью [21].

Результаты приведенных выше исследований подтверждают, что определение HUI облегчает и помогает интерпретировать результаты качества жизни и HRQL у лиц с хроническими заболеваниями; HUI также может быть полезен для разработки стратегий профилактики обострений и улучшения тактики ведения больных с хроническими заболеваниями.

Ограничения исследования

В данное исследование были включены пациенты с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА, получавшие терапию омализумабом на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в период с октября 2016 по май 2017 г.

Еще одним ограничением является небольшой объем выборки. Включение большего количества пациентов позволило бы получить более достоверные данные, однако детей с тяжелой персистирующей БА, получающих терапию ГИБП, немного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание дополнительных инструментов для изучения качества жизни может существенно улучшить эффективность лечения и ускорить достижение контроля над болезнью, а также обеспечить комплексное наблюдение за состоянием детей с тяжелыми хроническими заболеваниями. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют, что лечение омализумабом дополнительно к ежедневной базисной терапии оказывает положительное влияние на качество жизни детей с атопической астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения.

Вопросник Health Utilities Index может использоваться в качестве одного из дополнительных инструментов мониторинга в комплексной оценке эффективности применения таргетной биоинженерной терапии у детей с тяжелой бронхиальной астмой персистирующего неконтролируемого течения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.А. Вишнёва

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

А.А. Алексеева

<http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Е.А. Добрынина

orcid.org/0000-0002-3696-3293

Л.Р. Селимзянова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. *Изучение качества жизни в педиатрии*. Серия: Социальная педиатрия. Вып. 10. — М.: Союз педиатров России; 2010. — 380 с. [Baranov AA, Al'bitskii VYu, Vinyarskaya IV. *Izuchenie kachestva zhizni v pediatrii*. Seriya: Sotsial'naya pediatriya. Issue. 10. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2010. 380 p. (In Russ).]
2. Post MW. Definitions of quality of life: what has happened and how to move on. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2014;20(3):167–180. doi: 10.1310/sci2003-167.
3. Wilson SR, Rand CS, Cabana MD, et al. Asthma outcomes: quality of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3 Suppl):S88–123. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.988.
4. van den Bemt L, Kooijman S, Linssen V, et al. How does asthma influence the daily life of children? Results of focus group interviews. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:5. doi: 10.1186/1477-7525-8-5.
5. Эфендиева К.Е. Влияние различных методов лечения на качество жизни детей, страдающих бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2005. 124 с. [Efendieva KE. *Vliyanie razlichnykh metodov lecheniya na kachestvo zhizni detei, stradayushchikh bronkhial'noi astmoi*. [dissertation] Moscow; 2005. 124 p. (In Russ).] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/vliyanie-razlichnykh-metodov-lecheniya-na-kachestvo-zhizni-detey-stradayushchikh-bronkhialnoy-astmoi>. Ссылка активна на 12.10.2017.
6. *Аллергия у детей: от теории — к практике*. Серия: Современная педиатрия: от теории — к практике / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.; 2011. — 668 с. [Allergiya u detei: ot teorii — k praktike. Seriya: Sovremennaya pediatriya: ot teorii — k praktike. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow; 2011. 668 p. (In Russ).]
7. globalasthmareport.org [Internet]. The global asthma report 2014 [cited 2017 Oct 19]. Available from: <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>.
8. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой*. — М.; 2016. — 33 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s bronkhial'noi astmoi. Moscow; 2016. 33 p. (In Russ).]
9. ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2017 [cited 2017 Oct 19]. Available from: www.ginasthma.org.
10. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. (In Russ).] Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=52c5f6b2-a88d-44f5-b254-b55843df3502&t. Ссылка активна на 03.09.2017.
11. Feeny D, Furlong W, Torrance GW, et al. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med Care*. 2002;40(2):113–128. doi: 10.1097/00005650-200202000-00006.
12. Torrance GW, Furlong W, Feeny D, Boyle M. Multi-attribute preference functions. *Health Utilities Index. Pharmacoeconomics*. 1995;7(6):503–520. doi: 10.2165/00019053-199507060-00005.
13. qoltech.co.uk [Internet]. PAQLQ(S) - Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire. [cited 2017 Sep 9]. Available from: https://www.qoltech.co.uk/paqlq_s.html.
14. Винярская И.В., Черников В.В., Терлецкая Р.Н., и др. Валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике. Этап II // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №4 — С. 20–25. [Vinyarskaya IV, Chernikov VV, Terletskaia RN, et al. Validation of the Russian version of a questionnaire for the assessment of utilitarian indices in pediatric practice. Stage II. *Current pediatrics*. 2014;13(4):20–25. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i4.1080.
15. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., и др. Создание и валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т.9. — №1 — С. 6–8. [Baranov AA, Albitskiy VYu, Vinyarskaya IV, et al. Development and validation of the Russian version of the questionnaire for the utilitarian indexes evaluation in pediatric practice. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(1):6–8. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i1.156.
16. Niven RM, Saralaya D, Chaudhuri R, et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ Open*. 2016;6(8):e011857. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011857.
17. Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Торшоева Р.М., и др. Анти-IgE-терапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: двухлетний опыт // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. — Т.7. — №3 — С. 57–65. [Kulichenko TV, Namazova-Baranova LS, Torshkoeva RM, et al. Anti-IgE therapy for severe asthma in children: two-year trial. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(3):57–65. (In Russ).]
18. Ungar WJ, Boydell K, Dell S, et al. A parent-child dyad approach to the assessment of health status and health-related quality of life in children with asthma. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(8):697–712. doi: 10.2165/11597890-000000000-00000.
19. Knapp C, Madden V, Revicki D, et al. Health status and health-related quality of life in a pediatric palliative care program. *J Palliat Med*. 2012;15(7):790–797. doi: 10.1089/jpm.2011.0504.
20. Trevino RP, Pham TH, Edelstein SL. Obesity and preference-weighted quality of life of ethnically diverse middle school children: the HEALTHY study. *J Obes*. 2013;2013:206074. doi: 10.1155/2013/206074.
21. Nayiager T, Anderson L, Cranston A, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence. *Qual Life Res*. 2017;26(5):1371–1377. doi: 10.1007/s11136-016-1462-8.

И.А. Деев¹, И.Л. Коломеец¹, Т.В. Саприна¹, О.С. Кобякова¹, Е.М. Камалтынова¹,
Е.С. Куликов¹, А.Н. Левко¹, К.В. Куликова¹, В.И. Юркова²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи,
Новосибирск, Российская Федерация

Половое развитие подростков в Томской области

Контактная информация:

Деев Иван Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-98-24, e-mail: prorektor.first@ssmu.ru

Статья поступила: 05.08.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

Половое развитие подростков — один из важных показателей благополучия населения, изучение которого в условиях мировой тенденции к изменению сроков наступления пубертатного периода может способствовать выявлению проблем общественного здравоохранения. **Цель исследования** — изучить основные показатели полового развития подростков и определить региональные особенности данной популяции. **Методы.** Оценка вторичных половых признаков проводилась врачами-специалистами по критериям Tanner. Ультразвуковое исследование органов репродуктивной системы осуществлялось при помощи переносного сканера Mindray M7. Анализ результатов проводили с учетом пола, условий проживания, физического развития. **Результаты.** Обследовано 7120 подростков в возрасте от 13 до 16 лет. Степень оволосения подмышечной впадины по критериям Tanner составила у юношей $2,4 \pm 0,7$, у девушек — $2,9 \pm 0,4$, степень лобкового оволосения — $2,0 \pm 0,9$ и $2,6 \pm 0,8$ соответственно. Показатель развития молочных желез по критериям Tanner у девушек составил $2,6 \pm 0,8$, менструальная функция по критериям Tanner — $2,4 \pm 0,8$. При этом у городских подростков выявлены более поздние сроки появления вторичных половых признаков в сравнении с жителями сельских районов. **Заключение.** У 8,1% девушек и 13,6% юношей зарегистрирована задержка полового развития. У городских юношей выявлена задержка роста гонад; среди женского населения наблюдалось опережение роста и развития матки и яичников в сравнении с сельскими подростками.

Ключевые слова: подростки, диспансеризация, половое развитие.

(Для цитирования: Деев И.А., Коломеец И.Л., Саприна Т.В., Кобякова О.С., Камалтынова Е.М., Куликов Е.С., Левко А.Н., Куликова К.В., Юркова В.И. Половое развитие подростков в Томской области. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (5): 366–372. doi: 10.15690/pf.v14i5.1784)

ОБОСНОВАНИЕ

Подростковый возраст — один из наиболее важных периодов развития человека в связи со сложными нейроэндокринными и другими биологическими изменениями, на фоне которых физическое и половое развитие максимально приближается к состоянию

взрослого организма [1–3]. Физиологический процесс полового созревания продолжается порядка 4–5 лет, однако с учетом различных генетических и молекулярных детерминант сроки могут изменяться, даже при условии однородности факторов внешней среды [1]. Мониторинг показателей, характеризующих половое развитие, необ-

Ivan A. Deev¹, Ivan L. Kolomeets¹, Tatiana V. Saprina¹, Olga S. Kobyakova¹, Elena M. Kamaltynova¹,
Evgeny S. Kulikov¹, Alena N. Levko¹, Kristina V. Kulikova¹, Viktoriya I. Yurkova¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² City Children's Clinical Emergency Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

Sexual Development of Adolescents in the Tomsk Region

Background. Sexual development of adolescents is one of the important indicators of the population well-being, the study of which, in the context of the world trend towards a change in the period of puberty, can contribute to the identification of public health problems. **Objective.** Our aim was to study the basic indicators of sexual development of adolescents and to determine the regional characteristics of this population. **Methods.** The evaluation of secondary sexual characteristics was carried out by specialists according to Tanner criteria. Ultrasound examination of organs of the reproductive system was carried out using a portable scanner Mindray M7. The analysis of the results was carried out taking into account the gender, living conditions, physical development. **Results.** We examined 7,120 adolescents aged from 13 to 16 years. The degree of axillary hair distribution by Tanner criteria was 2.4 ± 0.7 in young men, 2.9 ± 0.4 — in girls, pubic hair — 2.0 ± 0.9 and 2.6 ± 0.8 , respectively. The indicator of development of mammary glands by Tanner criteria in girls was 2.6 ± 0.8 , menstrual function by Tanner criteria — 2.4 ± 0.8 . Herewith, urban adolescents had later terms of appearance of the secondary sexual characteristics in comparison with the inhabitants of rural areas. **Conclusion.** We registered the delayed sexual development in 8.1% of girls and 13.6% of young men. Urban youths have experienced a delay in gonadal growth. Among the female population there was an outstripping growth and development of the uterus and ovaries in comparison with rural adolescents.

Key words: adolescents, clinical examination, sexual development.

(For citation: Deev Ivan A., Kolomeets Ivan L., Saprina Tatiana V., Kobyakova Olga S., Kamaltynova Elena M., Kulikov Evgeny S., Levko Alena N., Kulikova Kristina V., Yurkova Viktoriya I. Sexual Development of Adolescents in the Tomsk Region. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 366–372. doi: 10.15690/pf.v14i5.1784)

ходим для выявления проблем общественного здравоохранения, возникающих на фоне глобальной тенденции к изменению сроков наступления пубертатного периода. Так, на территории Северной Америки и в Европе возраст менархе у девочек снизился с 17 лет в XIX в. до 14 лет к середине XX в. [1, 4, 5]. Зарубежные авторы отмечают характерную тенденцию к снижению среднего срока наступления полового созревания и для мальчиков. Для юношей, проживающих на территории Соединенных Штатов Америки, развитие наружных половых органов достигало стадии G5 по критериям Tanner¹ к 17,3 годам в 1951 г. и к 15,8 годам — в 2002 [6–8]. По данным Научного центра здоровья детей (Москва), у девочек возраст менархе в 1930-е годы составлял 14,9 лет, в 1960-х годах — 13,0 лет, а в 2010 г. — 13,3 года [9].

На основании данных крупного эпидемиологического исследования Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)², выполненного в 2003 г., разработаны нормативы физического и полового развития представителей различных этнических групп североамериканской популяции, которые в настоящее время используются как референтные в большинстве стран мира, включая Россию [5]. С учетом международных регламентирующих документов, определивших критериями начала полового созревания 2-ю стадию развития молочных желез у девочек и 2-ю стадию развития наружных половых органов у мальчиков, экспертами NHANES был определен средний возраст начала пубертатного периода: для девочек европеоидной расы — 10,4 (10,1–10,7) года, негроидной расы — 9,5 (9,1–9,8) года; для юношей — 10,0 (9,6–10,4) лет и 9,2 (8,62–9,64) года соответственно [10–12]. В то же время результаты исследований, проведенных в различных географических регионах планеты, демонстрируют значительные отличия, которые характеризуются как региональные особенности. Так, например, на территории Турции и в Иране средний возраст определения начала полового созревания составил 10,2 года, в Китае — 9 лет, наиболее ранние сроки начала полового созревания отмечены на Карибских островах — 8,8 года [5, 13, 14]. В Дании средний возраст для мальчиков составил 11 лет, в Турции — 11,8 года, в Китае — 10,6 года: возраст начала пубертатного периода выше в сравнении с данными, представленными экспертами NHANES [14–16].

Согласно результатам исследований, проведенных на территории Европы и Северной Америки, были отмечены различия в возрасте начала пубертатного периода среди популяции одной расовой группы. Так, период начала менархе у девушек на территории Западной Европы составил 13,0 лет, в Дании — от 13,0 до 13,4 лет; в Норвегии и Швеции — 13,2 года, на территории Северной Америки — от 12,6 до 12,9 лет, в европейской части России — 13,3 года [6, 9, 17]. Для девочек негроидной расы, проживающих на территории

Южной Африки, показан более поздний возраст начала первой менструации в сравнении с девочками европеоидной расы [6].

Результаты проведенных на территории России исследований также продемонстрировали различия в зависимости от регионов проживания. Так, в большей части европейских городов страны популяция подростков характеризуется возрастными периодами, соответствующими нормальным или опережающими референсными значениями, в то время как для детей Сибири и Дальнего Востока характерно более позднее начало полового созревания [3, 18, 19].

Целью данного исследования было изучение основных показателей полового развития и определение региональных особенностей популяции подростков.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Когортное исследование.

Критерии соответствия

В исследование включались данные подростков в возрасте от 13 до 16 лет, имевших подписанное родителями или законными опекунами информированное согласие, при отсутствии негативной реакции на проведение обследования.

Условия проведения

По результатам проведения углубленной диспансеризации детей в возрасте от 13 до 16 лет, проведенной в рамках распоряжения Департамента здравоохранения Томской области (№ 299 от 18.07.2011), сформирована база данных для анализа с включением информации по 7120 подросткам. Все подростки проходили осмотр врачами-специалистами (педиатр, детский хирург, ортопед-травматолог, детский уролог-androлог, офтальмолог, детский эндокринолог), оценку основных показателей общего анализа крови и мочи, измерение антропометрических показателей, ультразвуковые и функциональные исследования.

Методы исследования

Оценка вторичных половых признаков проводилась у всех подростков детским эндокринологом и педиатром, у юношей дополнительно фиксировался результат осмотра врачом детским урологом-androлогом. Данные фиксировались в таблицу по критериям Tanner [10–12].

Ультразвуковое исследование органов репродуктивной системы проводили при помощи переносного сканера Mindray M7 (Mindray, Китай) с портативной системой цветной доплерографии.

Для исследования репродуктивных органов юношей использовали линейный датчик с рабочей частотой 7,5 МГц. Особое значение отводилось измерению размеров гонад: длина (мм) определялась при поперечном сканировании; перпендикулярно через центр длинной оси измеряли короткую ось — толщину (мм); объем рассчитывали по формуле: $V(\text{мм}^3) = 0,52 \times h \times d^2$, где h — длина яичка, d — толщина яичка [20].

Исследование репродуктивных органов у девушек проводили конвексным и, по требованию, линейным датчиком частотой 3,5–7,5 МГц трансабдоминально. Матку и яичники визуализировали через «акустическое окно» мочевого пузыря, наполненного естественным путем. Каждой девушке определяли положение матки и яичников, структуру, длину (мм) и ширину (мм). Максимальную длину матки определяли при продольном сканировании,

¹ Шкала Таннера, или Стадии Таннера (англ. *Tanner scale*, или *Tanner stages*), разработана в 1969 г. британским педиатром Джеймсом Таннером. Шкала описывает половое созревание детей, подростков и взрослых. Стадии Таннера основаны на физическом наблюдении изменений внешних первичных и вторичных половых признаков.

² Национальное обследование здоровья и питания — это исследовательская программа, проводимая Национальным центром статистики здоровья (NCHS, США) для оценки состояния здоровья и питания взрослых и детей, а также с целью отслеживания изменений с течением времени. Программа предусматривает интервью, физическое обследование и лабораторные тесты.

ширину — при поперечном. Для визуализации яичников и определения размеров датчик поворачивали до 90° вправо и влево от продольной оси [21].

Статистический анализ

Анализ данных проводили при помощи пакета программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США) и программного продукта StatCalc 6.0. Для сравнения частоты качественных признаков использовали критерий Пирсона χ^2 , для количественных и полуколичественных признаков в независимых выборках — U-критерий Манна–Уитни. Качественные признаки представлены в виде абсолютной частоты с указанием доли (в %), количественные — с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения. Связь между признаками оценивали путем вычисления коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В исследование были включены данные 7120 подростков (49,9% — юноши), из них 48,2% проживали в городах с населением более 100 тыс. человек. Средний возраст составил 14,0 лет, средний рост — $163,1 \pm 0,09$ см ($165,3 \pm 0,2$ см у юношей и $160,9 \pm 0,1$ см у девушек; $p < 0,001$). Средняя масса тела подростков, включенных в выборку, составила $54,0 \pm 0,1$ кг ($55,28 \pm 0,2$ кг у юношей и $52,72 \pm 0,17$ кг у девушек; $p < 0,0001$). Среднее значение индекса массы тела — $20,2 \pm 0,04$ кг/м² ($20,3 \pm 0,1$ кг/м² у девушек и $20,1 \pm 0,1$ кг/м² у юношей; $p < 0,0001$) [22].

Основные результаты исследования

У включенных в исследование юношей среднее значение оволосения подмышечной впадины (от лат. *Axillaris*; Ax) по критериям Tanner составило $2,44 \pm 0,66$, у девушек — $2,88 \pm 0,36$. При этом у жителей мужского пола городской местности в сравнении с данными подростков, проживающих в селе, зарегистрировано более низкое развитие данного вторичного полового признака (табл. 1). Почти у 60% сельских юношей регистрировали максимальную степень развития Ax в сравнении с городской популяцией (59,7%; рис. 1). Данная тенденция была нехарактерна для девочек-подростков (см. табл. 1). На момент включения в исследование у 1111/1181 (94,1%) городских девушек регистрировали Ax 3-й ста-

дии, что было достоверно больше в сравнении с сельскими подростками — 1030/1231 (83,7%; см. рис. 1). Респонденты — и юноши, и девушки — в возрасте 16 лет в сравнении с 13-летними имели более высокую степень оволосения подмышечной области ($r = 0,045$, $p = 0,017$ и $r = 0,057$, $p = 0,005$ соответственно), данная тенденция сохранялась вне зависимости от региона проживания.

Степень лобкового оволосения (от лат. *Pubarche*; P) у юношей составляла $1,99 \pm 0,86$, у девушек — $2,63 \pm 0,82$. Более высокое значение данного критерия выявлено у лиц мужского пола, проживающих в сельских муниципальных районах, что было нехарактерно для девочек-подростков (см. табл. 1; рис. 2). Юноши старшего возраста независимо от региона проживания имели более высокую степень лобкового оволосения ($r = 0,095$, $p < 0,001$), при этом данная тенденция была нехарактерна для подростков женского пола ($r = 0,008$, $p = 0,68$).

Показатель развития молочных желез (от лат. *Mamma*; Ma) по критериям Tanner у девушек составил $2,62 \pm 0,82$, при этом у городских подростков регистрировались более высокие значения данного параметра в сравнении со сверстницами, проживающими в сельских муниципальных районах (см. табл. 1). На момент включения в исследование у 195/2412 (8,1%) девушек было зарегистрировано отсутствие развития железистой ткани — у 59 (4,9%) городских и 136 (11,1%) сельских жительниц ($p = 0,0001$; рис. 3). Девушки старшего возраста имели более высокую степень развития ($r = 0,057$, $p = 0,005$) независимо от региона проживания.

Менструальная функция (от лат. *Mensis*; Me) по критериям Tanner в исследуемой выборке девочек-подростков составила $2,42 \pm 0,78$: у жителей городской местности — $2,56 \pm 0,63$, сельской — $2,28 \pm 0,87$; $p < 0,001$ (см. табл. 1). При этом более 60% девушек, проживающих в городе, на момент включения имели регулярные менструации, что достоверно превышало долю сельских сверстниц с аналогичным развитием данного полового признака (55,9%, $p = 0,04$), при этом исследуемый параметр не имел ассоциации с возрастом пациенток (см. рис. 3; табл. 1).

Средний размер правого яичка, как по длине, так и по толщине, был достоверно больше среди юношей, проживающих в условиях города, в сравнении с сельскими детьми. Подобная тенденция была характерна и для левой гонады — больше у городских респондентов (табл. 2). При этом отмечена тенденция к большему

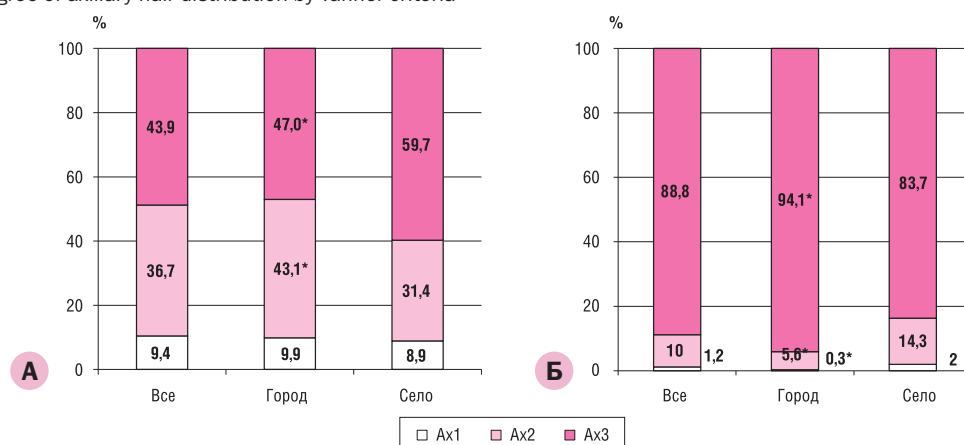
Таблица 1. Показатели развития вторичных половых признаков у подростков Томской области

Table 1. Indicators of the development of secondary sexual characteristics in adolescents of the Tomsk region

Показатель	n	Ax	P	Ma	Me
Юноши					
Всего	2875	$2,44 \pm 0,66$	$1,99 \pm 0,86$	-	-
Город	1312	$2,37 \pm 0,66$	$1,87 \pm 0,86$	-	-
Село	1563	$2,51 \pm 0,66$	$2,11 \pm 0,84$	-	-
p (город/село)		0,001	0,001	-	-
Девушки					
Всего	2412	$2,88 \pm 0,36$	$2,63 \pm 0,82$	$2,62 \pm 0,82$	$2,42 \pm 0,78$
Город	1181	$2,94 \pm 0,26$	$2,73 \pm 0,89$	$2,72 \pm 0,88$	$2,56 \pm 0,63$
Село	1231	$2,82 \pm 0,44$	$2,53 \pm 0,73$	$2,53 \pm 0,75$	$2,28 \pm 0,87$
p (город/село)	-	0,0001	0,0001	0,003	0,0001

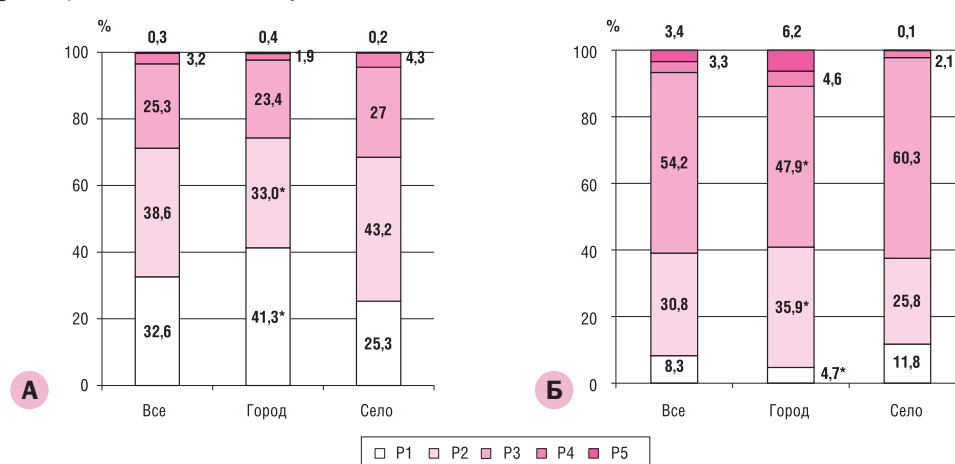
Примечание. n — число подростков, прошедших осмотр; Ax — оволосение подмышечной впадины, P — лобковое оволосение, Ma — развитие молочных желез, Me — менструальная функция.

Note. n — number of examined adolescents; Ax — axillary hair distribution, P — pubic hair distribution, Ma — development of mammary glands, Me — menstrual function.

Рис. 1. Степень оволосения подмышечной впадины по критериям Tanner**Fig. 1.** The degree of axillary hair distribution by Tanner criteria

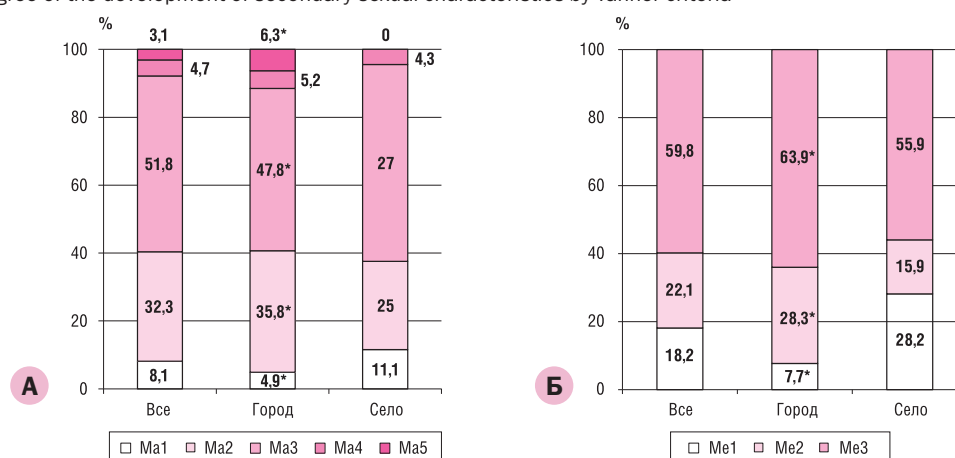
Примечание. А — юноши, Б — девушки. * — $p < 0,05$ при сравнении жителей городской и сельской местности. Ax1–3 — оволосение подмышечной впадины 1–3-й стадии.

Note. A — boys, B — girls. * — $p < 0.05$ when comparing urban and rural residents. Ax1–3 — axillary hair distribution of the 1st–3rd stage.

Рис. 2. Степень оволосения лобка по критериям Tanner**Fig. 2.** The degree of pubic hair distribution by Tanner criteria

Примечание. А — юноши, Б — девушки. * — $p < 0,05$ при сравнении жителей городской и сельской местности. P1–5 — оволосение лобка 1–5-й стадии.

Note. A — boys, B — girls. * — $p < 0.05$ when comparing urban and rural residents. P1–5 — pubic hair distribution of the 1st–5th stage.

Рис. 3. Степень развития вторичных половых признаков по критериям Tanner**Fig. 3.** The degree of the development of secondary sexual characteristics by Tanner criteria

Примечание. А — молочные железы, Б — менструальная функция. * — $p < 0,05$ при сравнении жителей городской и сельской местности. Ma1–5 — развитие молочных желез 1–5-й стадии, Me1–3 — менструальная функция 1–3-й стадии.

Note. A — mammary glands, B — menstrual function. * — $p < 0.05$ when comparing urban and rural residents. Ma1–5 — development of mammary glands of the 1st–5th stage, Me1–3 — menstrual function of the 1st–3rd stage.

Таблица 2. Размеры яичек у юношей по данным ультразвукового исследования**Table 2.** The size of the testicles in young men according to ultrasound

Показатель	п	Правое яичко			Левое яичко		
		Длина, мм	Толщина, мм	Объем, см ³	Длина, мм	Толщина, мм	Объем, см ³
Всего	3254	34,89±7,30	34,89±7,30	9,10±5,02	34,41±7,43	22,18±6,69	8,97±5,06
Город	1672	35,18±8,36	23,75±6,78	9,95±4,60	34,73±8,26	23,96±9,99	9,95±4,69
Село	1582	34,59±5,98	20,65±5,84	8,21±5,29	34,06±6,44	20,29±5,80	7,94±5,23
p	-	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

объему правой и левой гонады у юношей, проживающих в городском регионе, в сравнении с сельским (см. табл. 2).

Наибольшие размеры длины и толщины тела матки выявлены у девочек-подростков сельских муниципальных районов (табл. 3), при этом для девушек всех возрастных групп, включенных в исследование, были характерны сопоставимые показатели длины и толщины тела матки ($r=0,007$, $p=0,689$) вне зависимости от региона проживания. Размеры яичников у сельских девочек были больше в сравнении с городскими, при этом выявлена положительная ассоциация размеров яичников с возрастом респондентов (справа — $r=0,005$, $p=0,006$; слева — $r=0,049$, $p=0,009$; см. табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

Относительно связей между половым созреванием и показателями, характеризующими физическое раз-

витие, методом ранговой корреляции по Спирмену были выявлены положительные ассоциации степени развития вторичных половых признаков и размера половых гонад с индексом массы тела, массой и длиной тела — как для юношей, так и для девушек (табл. 4). Также установлено, что для лиц женского пола, имевших максимальные значения при оценке вторичных половых признаков по критериям Tanner, было характерно определение более низких показателей гемоглобина в периферической крови (см. табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования, у 195 девочек на момент включения зафиксировано развитие молочных желез, соответствующее 1-й степени: следовательно, 8,1% девочек-подростков имели задержку пубертатного созревания, что соответствует данным, опубликованным отечественными авторами на территории Московского,

Таблица 3. Размер тела матки и яичников у девушек по данным ультразвукового исследования**Table 3.** The size of the body of uterus and ovaries in girls according to ultrasound

Показатель	п	Тело матки		Правый яичник		Левый яичник	
		Длина, мм	Толщина, мм	Длина, мм	Толщина, мм	Длина, мм	Толщина, мм
Всего	2816	39,19±6,79	30,53±7,03	29,23±6,92	21,17±5,31	28,74±7,71	20,94±5,23
Город	1151	37,67±5,63	37,67±5,63	28,04±5,74	20,38±5,28	27,28±5,93	20,25±5,26
Село	1665	40,59±7,46	30,80±6,85	30,11±7,56	21,75±5,26	29,75±8,59	21,42±5,15
p	-	0,0001	0,001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Таблица 4. Ассоциации основных параметров полового развития подростков с показателями физического развития и периферической крови**Table 4.** Association of basic parameters of sexual development of adolescents with values of physical development and peripheral blood

Показатель	Масса тела	Рост	Индекс массы тела	Гемоглобин	Лейкоциты
Юноши					
Ах	0,192**	0,276**	0,074**	0,123**	0,021
P	0,184**	0,259**	0,074**	0,198**	0,024
Объем правого яичка	0,253**	0,322**	0,131**	0,118**	0,074**
Объем левого яичка	0,249**	0,314**	0,127**	0,106**	0,082**
Девушки					
Ma	0,204*	0,108**	0,180**	-0,102**	0,131**
Ах	0,108**	0,075**	0,091**	-0,059*	0,132**
P	0,153**	0,085**	0,135**	-0,063*	0,158**
Me	0,139**	0,123**	0,105**	-0,043*	0,095**
Размер тела матки	0,112*	0,065**	0,09**	0,014	0,065**
Размер правого яичника	0,021	0,024	0,019	0,067**	0,001
Размер левого яичника	0,024	0,017	0,025	0,064**	0,011

Примечание. * — $p<0,001$, ** — $p<0,0001$. Ах — оволосение подмышечной впадины, P — лобковое оволосение, Ma — развитие молочных желез, Me — менструальная функция.

Note. * — $p<0,001$, ** — $p<0,0001$. Ах — axillary hair distribution, P — pubic hair distribution, Ma — development of mammary glands, Me — menstrual function.

Приволжского регионов, Восточной Сибири и Дальнего Востока. Все включенные респонденты женского пола к 13 годам не имели задержки формирования менструальной функции, что соответствует данным зарубежных и отечественных исследований [6, 9, 17]. Средние размеры тела матки и яичников, определенные с помощью ультразвукового исследования, были ниже референсных значений, указанных в национальных и международных руководствах, а также данных, опубликованных отечественными авторами [12, 21, 23].

Среди всех мальчиков, включенных в исследование, средний объем гонад соответствовал степени развития, характеризующей начало пубертатного периода в возрастной группе 13–16 лет. Однако, у 13,6% юношей к моменту включения в исследование регистрировался размер гонад меньше референсных значений, что указывало на задержку пубертатного созревания. Также средние показатели развития яичек у подростков Томской области были меньше в сравнении с данными, опубликованными ранее как отечественными, так и зарубежными авторами [20, 24, 25]. Показатели развития вторичных половых признаков были сопоставимы с данными исследований в центральных и приморских районах России [9, 26].

Согласно опубликованным результатам ряда проведенных исследований, существует взаимосвязь между возрастом наступления полового созревания и уровнем урбанизации, в котором проживает популяция. Так, для территорий Восточной и Северной Европы, Африки показаны более раннее наступление менархе у девочек и формирование вторичных половых признаков среди жителей урбанизированных районов в сравнении с сельскими подростками [6, 26, 27]. Вероятно, дети, проживающие в городе, имеют более сбалансированный рацион питания, медико-социальное просвещение и ряд других воздействующих на них социально-экономических факторов, на фоне которых происходит равномерное нарастание физического и полового развития [6, 27, 28]. Подобные данные также были получены в нашем исследовании: у подростков с наибольшими значениями длины и массы тела были определены высокие показатели развития вторичных половых признаков и размеры гонад в сравнении с остальными сверстниками. При этом нельзя исключать и воздействия факторов внешней среды на эндокринную систему. Так, существует гипотеза, что изменение экологии и попадание гормонально активных соединений в окружающую среду оказывают значительное влияние на здоровье человека и могут

способствовать формированию более раннего полового созревания, чему в большей степени подвержены жители урбанизированных районов [29–31].

Ограничение исследования

В ряде случаев исследование проводилось на базе общеобразовательных и специализированных учебных заведений, не имеющих оборудованных для данных нужд помещений. В отдаленных и труднодоступных населенных пунктах профилактические медицинские осмотры проводились поэтапно, в зависимости от возможности транспортировки врачей-специалистов и медицинского оборудования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о более поздних сроках появления вторичных половых признаков, задержке роста гонад у городских мальчиков в сравнении с жителями села. У женского населения выявлена обратная зависимость — опережение роста и развития матки и яичников среди городских девочек.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено без финансовой поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ORCID

И.А. Деев

<http://orcid.org/0000-0002-4449-4810>

И.Л. Коломеец

<http://orcid.org/0000-0001-5828-231X>

Т.В. Саприна

<http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>

О.С. Кобякова

<http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

Е.М. Камалтынова

<http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>

Е.С. Куликов

<http://orcid.org/0000-0002-0088-9204>

А.Н. Левко

<http://orcid.org/0000-0003-0313-0698>

К.В. Куликова

<http://orcid.org/0000-0001-8926-5918>

В.И. Юркова

<http://orcid.org/0000-0002-1913-0759>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668–693. doi: 10.1210/er.2002-0019.
2. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, et al. Premature adrenarche — a common condition with Variable presentation. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(4):221–231. doi: 10.1159/000369458.
3. Выставкина В.Ф., Гаврюшкина М.Ю., Пятунина О.И., и др. Возрастная динамика морфологических показателей подростков 11–15 лет Юго-Восточной зоны Алтайского края // *Мир науки, культуры, образования*. — 2015. — №3 — С. 30–34. [Vystavkina VF, Gavryushkina MYu, Pyatunina OI, et al. Age dynamics of morphological characteristics of teenagers (11–15 year old) from south-eastern part of Altai region. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniâ.* 2015;(3):30–34. (In Russ).]
4. Boyne MS, Thame M, Osmond C, et al. Growth, body composition, and the onset of puberty: longitudinal observations in Afro-

- Caribbean children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3194–3200. doi: 10.1210/jc.2010-0080.
5. US Department of Health and Human Services. *Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994*. [CD-ROM]. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
6. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics.* 2008;121 Suppl 3:S172–S191. doi: 10.1542/peds.2007-1813D.
7. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics.* 2002;110(5):911–919. doi: 10.1542/peds.110.5.911.
8. Sun S, Schubert C, Chumlea C, et al. Is sexual maturity occurring earlier among US children? *Pediatr Res.* 2003;54(5):777. doi: 10.1016/j.jadohealth.2004.10.009.

9. Кучма В.Р., Скоблина Н.А., Бокарева Н.А., Милушкина О.Ю. Особенности полового созревания современных московских школьников // *Российский педиатрический журнал*. — 2012. — №6 — С. 44–47. [Kuchma VR, Skoblina NA, Bokareva NA, Milushkina OYu. OFeatures of sexual maturation (puberty) in modern Moscow schoolchildren. *Russian journal of pediatrics*. 2012;(6):44–47. (In Russ).]
10. World Health Organization Expert Committee. *Physical status, the use and interpretation of anthropometry*. Geneva, Switzerland: WHO; 1995. pp. 263–311.
11. Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications; 1962.
12. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 1072 с. [Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Ed by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1072 p. (In Russ).]
13. Rabbani A, Khodai S, Mohammad K, et al. Pubertal development in a random sample of 4,020 urban Iranian girls. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(7):681–687. doi: 10.1515/jpem.2008.21.7.681.
14. Chen Y, Zhang YT, Chen C, et al. [Update on pubertal development among primary school students in Shanghai, 2014. (In Chinese).] *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2016;50(11):971–975. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.11.010.
15. Juul A, Teilmann G, Scheike T, et al. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl*. 2006;29(1):247–290. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00556.x.
16. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, et al. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(10):951–961. doi: 10.1515/jpem.2008.21.10.951.
17. Peixoto G.C., Silva M.A., Lima G.L. et al. Use of Non-invasive Methods for Evaluating the Testicular Biometry in Collared Peccaries (*Pecari tajacu* Linnaeus, 1758). *Anat Histol Embryol*. 2016 Feb;45(1):60–6. doi: 10.1111/ah.12171.
18. Половое развитие детей: норма и патология / Под ред. И.И. Дедова, Т.В. Семичевой, В.А. Петерковой. — М.: Колор ИТ Студио; 2002. — 232 с. [Polovoe razvitie detei: norma i patologiya. Ed by I.I. Dedov, T.V. Semicheva, V.A. Peterkova. Moscow: Kolor IT Studio; 2002. 232 p. (In Russ).]
19. Попова И.В., Токарев А.Н., Лежнина И.В., и др. Современные тенденции полового развития детей // *Вятский медицинский вестник*. — 2011. — №3–4 — С. 44–49. [Popova IV, Tokarev AN, Lezhnina IV, et al. Sovremennye tendentsii polovogo razvitiya detei. *Medical newsletter of Vyatka*. 2011;(3–4):44–49. (In Russ).]
20. Детская ультразвуковая диагностика. Том 5. Андрология. Эндокринология. Частные вопросы / Под ред. М.И. Пыкова. — М.: Видар-М; 2016. — 360 с. [Detskaya ul'trazvukovaya diagnostika. Vol. 5. Andrologiya. Endokrinologiya. Chastnye voprosy. Ed by M.I. Pykov. Moscow: Vidar-M; 2016. 360 p. (In Russ).]
21. Детская ультразвуковая диагностика. Учебник. Том 4. Гинекология / Под ред. М.И. Пыкова. — М.: Видар-М; 2016. — 472 с. [Detskaya ul'trazvukovaya diagnostika. Uchebnik. Vol. 4. Ginekologiya. Ed by M.I. Pykov. Moscow: Vidar-M; 2016. 472 p. (In Russ).]
22. Деев И.А., Коломеец И.Л., Камалтынова Е.М., и др. Особенности основных показателей физического развития подростков в Томской области // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2015. — Т.14. — №6 — С. 40–47. [Deyev IA, Kolomeyets IL, Kamaltynova YeM, et al. Features of the main indicators of the physical development of teenagers in the Tomsk region. *Bulletin of Siberian medicine*. 2015;14(6):40–47. (In Russ).]
23. Цуканова И.А., Дикке Г.Б., Усынина Н.М. Особенности физического и полового развития девочек-подростков города Томска // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. — 2004. — Т.1. — №2 — С. 286–288. [Tsukanova IA, Dikke GB, Usynina NM. Osobennosti fizicheskogo i polovogo razvitiya devochek-podrostkov goroda Tomsk. *Biulleten VSNTS CO RAMN*. 2004;1(2):286–288. (In Russ).]
24. Peixoto GCX, Silva MA, Lima GL, et al. Use of non-invasive methods for evaluating the testicular biometry in collared peccaries (*Pecari tajacu* Linnaeus, 1758). *Anat Histol Embryol*. 2016;45(1):60–66. doi: 10.1111/ah.12171.
25. Kunde M, Kunze C, Surov A, et al. [Evaluation of testicular volume in 0-to 18-year-old boys by sonography. (In German).] *Urologe A*. 2015;54(12):1772–1778. doi: 10.1007/s00120-015-3810-7.
26. Крукович Е.А., Лучанинова В.Н., Нагирная Л.Н. Особенности полового развития подростков Приморского края // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2006. — №1 — С. 37–41. [Krukovih EV, Luchaninova VN, Nagirnay LN. Features of sexual development of the teenagers of Primorye territory. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2006;(1):37–41. (In Russ).]
27. Kruger R, Kruger HS, MacIntyre UE. The determinants of overweight and obesity among 10- to 15-year-old schoolchildren in the North West Province, South Africa - the THUSA BANA (Transition and Health during Urbanisation of South Africans; BANA, children) study. *Public Health Nutr*. 2006;9(3):351–358. doi: 10.1079/Phn2006849.
28. O'Connell A, Gavin A, Kelly C, et al. The mean age at menarche of Irish girls in 2006. *Ir Med J*. 2009;102(3):76–79.
29. Daston GP, Cook JC, Kavlock RJ. Uncertainties for endocrine disruptors: our view on progress. *Toxicol Sci*. 2003;74(2):245–252. doi: 10.1093/toxsci/kfg015.
30. Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008;121 Suppl 3:S167–S171. doi: 10.1542/peds.2007-1813C.
31. Stoker TE, Parks LG, Gray LE, Cooper RL. Endocrine-disrupting chemicals: prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid function in the male rat. A focus on the EDSTAC recommendations. *Crit Rev Toxicol*. 2000;30(2):197–252. doi: 10.1080/10408440091159194.

Г.Ю. Калаева¹, О.И. Хохлова¹, И.А. Деев², Ю.Г. Самойлова²¹ Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров, Ленинск-Кузнецкий, Российская Федерация² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков

Контактная информация:

Калаева Ганна Юрьевна, врач-педиатр детской поликлиники при Областном клиническом центре охраны здоровья шахтеров

Адрес: 652509, Ленинск-Кузнецкий, 7-й микрорайон, д. 9, тел.: +7 (3845) 69-52-18, e-mail: gannas.ru@mail.ru

Статья поступила: 05.08.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

Раннее выявление дисплазии соединительной ткани (ДСТ) затруднено, так как используемые критерии диагностики сложны, субъективны. **Цель исследования** — изучить распространенность и клиническую характеристику ДСТ у подростков при помощи скринингового вопросника. **Методы.** В исследование включали учеников в возрасте 10–14 лет. Для скрининга использовали вопросник, предназначенный для выявления 7 признаков ДСТ (тонкая кожа, гиперэластичность кожи, келоидные рубцы, голубые склеры, мягкие ушные раковины, арахнодактилия, гипермобильность суставов), содержащий 12 вопросов, иллюстрированных рисунками с разъяснениями для родителей. Группу условно здоровых (без ДСТ) составили подростки с суммой баллов до 12, а группу с ДСТ — с суммой баллов 13 и более. Физическое развитие оценивали по центильным таблицам, индексам Кетле и Варги. Состояние здоровья оценивали по данным амбулаторных карт. **Результаты.** В исследование было включено 1560 учеников — 808 (51,8%) девочек и 752 (48,2%) мальчика. Признаки ДСТ были установлены у 965 (61,9%) детей. У подростков с признаками ДСТ чаще, чем у детей без ДСТ, встречались мягкие ушные раковины (788; 81,7% против 277; 46,6%), гиперэластичная кожа (685; 71% против 93; 15,6%), гипермобильность суставов (665; 68,9% против 203; 34,1%), голубые склеры (665; 68,9% против 184; 30,9%) и арахнодактилия (534; 55,3% против 57; 9,6%). Дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела отмечено у 430 (44,6%) подростков с ДСТ. По сравнению с группой условно здоровых, у большего числа подростков с ДСТ отмечалось наличие заболеваний костно-мышечной системы (сколиоз, плоскостопие), миопии, вегетососудистой дистонии, заболеваний органов пищеварения. **Заключение.** Установлена высокая распространенность признаков ДСТ среди подростков (учеников) в возрасте 10–14 лет.

Ключевые слова: подростки, дисплазия соединительной ткани, вопросник, факторы риска.

(Для цитирования: Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Самойлова Ю.Г. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (5): 373–379. doi: 10.15690/pf.v14i5.1785)

373

Ganna Y. Kalaeva¹, Olga I. Khokhlova¹, Ivan A. Deev², Julia G. Samoilova²¹ Regional Clinical Center of the Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russian Federation² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

The Incidence and Clinical Characteristics of the Connective Tissue Dysplasia in Adolescents

Early detection of the connective tissue dysplasia (CTD) is hampered as the used diagnostic criteria are complex and subjective. The aim of the study is to examine the incidence and clinical profile of the adolescent CTD by means of the screening checklist. **Methods.** The study included the pupils at the age of 10–14 years. The questionnaire designed to reveal the 7 CTD's signs (thin skin, skin hyperelasticity, keloid cicatrix, blue sclera, soft auricles, arachnodactylia, joints hypermobility), containing 12 illustrated questions with explanation for the parents, was performed as a screening method. The conditionally healthy group (the absence of CTD) consisted of the adolescents with below 12 points total and CTD group was presented by the adolescents with 13 and more points. The physical development was appreciated according to the centile tables, Quetelet index and Vargui index. The health status analysis was based on the out-patient medical records. **Results.** 1560 pupils were the participants of the study: 752 boys (48.2%) and 808 girls (51.8%). CTD signs were observed in 965 (61.9%) children. The adolescents with CTD's signs demonstrated the following characters more often than the adolescents without CTD's signs: soft auricles — 788 (81.7%) against 277 (46.6%), skin hyperelasticity — 685 (71%) against 93 (15.6%), joints hypermobility — 665 (68.9%) against 203 (34.1%), blue sclera — 665 (68.9%) against 184 (30.9%), arachnodactylia — 534 (55.3%) against 57 (9.6%). The disharmonious physical development because of the underweight body took place in 430 (52.3%) adolescents with CTD. Compared to the conditionally healthy group the most of the adolescents with CTD had the pathology of the musculoskeletal system (scoliosis, flatfoot), myopia, vegetative-vascular dystonia, digestive apparatus diseases. The CTD is associated with greater probability of the development of above mentioned pathologies, that can be indicative of the contribution of the anomalies of the connective tissue development into the etiopathogenesis of the these diseases. **Conclusion.** It is established that there is the high prevalence of the CTD signs among the adolescents (pupils) at the age of 10–14 years.

Key words: adolescents, connective tissue dysplasia, checklist, risk factors.

(For citation: GannaY. Kalaeva, Olga I. Khokhlova, Ivan A. Deev, Julia G. Samoilova. The Incidence and Clinical Characteristics of the Connective Tissue Dysplasia in Adolescents. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 373–379. doi: 10.15690/pf.v14i5.1785)

ОБОСНОВАНИЕ

Соединительная ткань представляет собой сложно организованную систему, аномалии ее развития (дисплазии) характеризуются выраженным полиморфизмом морфологических нарушений и клинических проявлений, способствуют формированию разнообразных вторичных (ассоциированных) патологий внутренних органов и систем [1, 2]. Этим обусловлен повышенный интерес врачей различных специальностей к проблеме дисплазий соединительной ткани (ДСТ).

Известно, что максимальный прирост признаков ДСТ отмечается в возрасте 10–14 лет. Это объясняется манифестацией признаков дисплазии, связанной с увеличением общей массы соединительной ткани, в периоде интенсивного роста организма [3]. Несостоятельность соединительной ткани приводит в этом возрастном периоде к нарушению структуры и функциональным расстройствам различных органов (кожа, опорно-двигательный аппарат, орган зрения, сердечно-сосудистая и нервная системы), способствуя формированию заболеваний взрослых [4]. В этой связи раннее выявление ДСТ может иметь высокую практическую и социальную значимость. Имеющиеся в настоящее время критерии и алгоритмы диагностики ДСТ трудоемки, зачастую субъективны, что делает их малоприменимыми для скрининга и, соответственно, обуславливает существенную вариабельность данных по распространенности ДСТ у детей и подростков [2, 5]. Результаты, полученные исследователями в разных регионах России с использованием различных методологических подходов, невозможно сопоставить между собой, при этом зачастую полученные сведения недостаточно полно отражают суть проблемы. Все вышеизложенное послужило поводом для разработки способа скрининга ДСТ у подростков, адаптированного для широкого круга лиц.

Цель исследования — изучить распространенность и клиническую характеристику ДСТ у подростков с использованием скринингового вопросника.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование с анкетированием.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- подростки в возрасте 10–14 лет;
- информированное согласие, подписанное одним из родителей;
- вопросник заполнен в полном объеме (ответы «да» или «нет» на все 12 вопросов).

Критерии не включения: соответствие только одному из критериев включения.

Условия проведения

Проводили анкетирование всех присутствовавших в день опроса учеников трех общеобразовательных средних школ г. Ленинска-Кузнецкого Кемеровской области. Период проведения анкетирования — 01.04 – 01.06.2016 гг. Вопросник раздавали в школах, ученики заполняли его в домашних условиях вместе с родителями.

Исходы исследования

Определяли распространенность ДСТ и факторы, ассоциированные с наличием ДСТ у детей и подростков в возрасте 10–14 лет.

Методы регистрации исходов

Оценка признаков ДСТ

Анкетирование участников исследования выполнялось с помощью диагностического вопросника, разработанного нами ранее (табл. 1) [6]. Вопросник содержит 12 вопросов с наглядными рисунками, а также инструкцию по заполнению. Каждому положительному ответу присваивалась оценка от 1 до 5 баллов. По сумме баллов определяли наличие (≥ 13 баллов) или отсутствие (≤ 12 баллов) ДСТ. Согласно ранее полученным дан-

Таблица 1. Вопросник для скрининга дисплазии соединительной ткани у детей и подростков

Table 1. Questionnaire for screening connective tissue dysplasia in children and adolescents

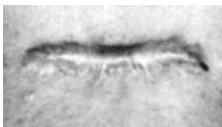
Вопрос	Рисунок	Ответ «Да»	Ответ «Нет»
Имеются ли у ребенка видимая сосудистая сеть (на груди, спине, конечностях), тонкая кожа	-	4	0
Возможно ли безболезненное оттягивание кожи на 2–3 см в области тыла кисти		5	0
Имеются ли грубые, выступающие рубцы после перенесенных операций или травм		3	0
Получается ли свернуть ушные раковины в трубочку	-	3	0
Какого цвета склеры у глазных яблок: • голубоватые • белые, желтоватые	-	4 0	0 0
Может ли ребенок: • уложить большой палец любой кисти поперек ладони так, чтобы он выступал за край ладони		2	0

Таблица 1. Вопросник для скрининга дисплазии соединительной ткани у детей и подростков (Продолжение)

Table 1. Questionnaire for screening connective tissue dysplasia in children and adolescents

Вопрос	Рисунок	Ответ «Да»	Ответ «Нет»
обхватить запястье кистью другой руки так, чтобы при этом мизинец и большой палец соприкасались		5	0
отвести мизинец правой руки назад (с помощью другой руки) так, чтобы получился с кистью прямой угол		1	0
отвести мизинец левой руки назад (с помощью другой руки) так, чтобы получился с кистью прямой угол		1	0
согнуть кисть правой руки и коснуться большим пальцем до предплечья (с помощью другой руки)		1	0
согнуть кисть левой руки и коснуться большим пальцем до предплечья (с помощью другой руки)		1	0
коснуться ладонями пола при наклоне туловища вперед (при прямых ногах)		1	0
Сумма баллов			

Примечание. Собственный материал, впервые опубликованный в журнале Высшей аттестационной комиссии [6].

Note. Own material first published in the journal of the Higher Attestation Commission [6].

ным, оценка ≥ 13 баллов позволяет установить наличие диспластического фенотипа с чувствительностью 82% и специфичностью 79% [6].

В вопросник включены такие признаки ДСТ, как тонкая кожа (вопрос 1), гиперэластичность кожных покровов (вопрос 2), келоидные рубцы (вопрос 3), мягкие ушные раковины (вопрос 4), голубые склеры (вопрос 5), арахнодактилия (наличие положительных результатов одновременно на 6-й и 7-й вопросы) и гипермобильность суставов (8–12-й вопросы).

Антропометрические показатели

При опросе просили родителей предоставить сведения о массе тела и росте ребенка. Условия стандартизации приводимых данных не оговаривались. Физическое развитие оценивали с помощью таблиц перцентильных величин массы тела при различной длине тела среди детей и подростков одного возраста и пола. Нормальными считали вариации в пределах 25-го и 75-го центилей [7]. Гармоничность физического развития оценивали по индексам Кетле ($IK = \text{масса тела, кг} / \text{длина тела, м}^2$) и Варги ($IB = (\text{масса тела, г} / \text{рост, см}^2) - (\text{возраст, лет} / 100)$). Избыточной считали массу тела при IK в пределах 25–29,9 кг/м^2 , ожирение — при $IK \geq 30 \text{ кг/м}^2$ [2]. При значении IB в пределах 1,51–1,70 регистрировали умеренное снижение массы тела, при $IB \leq 1,50$ — выраженный дефицит массы тела [2].

Анализ медицинской документации

Наличие у подростков заболеваний устанавливали на основании данных амбулаторных карт, находящихся в регистратуре детской поликлиники.

Этическая экспертиза

Заключение комитета по этике и доказательности медицинских научных исследований ФГБЛПУ «НКЦ ОЗШ»

№ 110 от 29 ноября 2009 г.: цель, задачи, методология протокола исследования не противоречат нравственно-этическим нормам, правовым нормативным рекомендациям документам.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Выборка сформирована случайным образом (проведено анкетирование детей трех школ г. Ленинска-Кузнецкого, расположенных в разных районах города; анкеты раздавались ученикам по принципу присутствия на занятиях в день анкетирования). Анализ данных выполнен с помощью пакета статистической программы IBM SPSS Statistics 20.0. Описание количественных переменных выполнено с указанием среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Категориальные данные приведены в виде групповых долей с вычислением процентов. Для сравнения количественных признаков в сравниваемых группах (дети с/без ДСТ) использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок с введением поправки Бонферрони при множественных сравнениях. Межгрупповое сравнение категориальных данных проводили с помощью критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы менее 5). Связь независимых переменных с наличием ДСТ (зависимая переменная) оценивали путем расчета отношения шансов (odds ratio, OR) и 95% доверительного интервала (confidence interval, CI).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование приняли участие 1560 учеников (51,8% девочки), средний возраст $11,9 \pm 1,40$ лет. При распределении по гендерному признаку значения среднего возраста у мальчиков и девочек были сопостави-

Таблица 2. Клиническая характеристика групп подростков, включенных в исследование (собственные данные)**Table 2.** Clinical characteristics of the adolescent groups included in the study (own data)

Показатели	Дети с ДСТ, n=965	Дети без ДСТ, n=595	p
Возраст, лет	12,1±1,48	11,9±1,45	0,003
Мальчики, абс. (%)	439 (45,5)	313 (52,6)	0,006
Девочки, абс. (%)	526 (54,5)	282 (47,4)	0,006
Рост, см	153,9±11,67 (n=869)	152,4 ±11,47 (n= 514)	0,023
Вес, кг	45,2 ±12,07 (n=858)	45,3 ±12,36 (n=511)	0,796
Индекс Кетле, кг/м ²	18,7±3,29 (n=822)	19,3±3,43 (n=481)	0,001
Избыток массы тела, абс. (%)	27/822 (3,3)	30/481 (6,2)	OR 0,7 95% CI 0,53–0,89
Ожирение, абс. (%)	5/822 (0,6)	5/481 (1,0)	OR 0,7 95% CI 0,40–0,37
Индекс Варги	1,7±0,33 (n=822)	1,8±0,34 (n=481)	0,001
Дефицит массы тела, абс. (%)	243/822 (29,6)	121/481 (25,2)	OR 1,2 95% CI 0,98–1,36
Выраженный дефицит массы тела, абс. (%)	187/822 (22,8)	83/481 (17,3)	OR 1,3 95% CI 1,03–1,52

Примечание. ДСТ — дисплазия соединительной ткани.

Note. CTD — connective tissue dysplasia.

мы, при этом различий данного параметра в зависимости от пола не было. Подростки 10, 11, 12, 13 и 14 лет не отличались по количеству человек и соотношению по полу.

Основные результаты исследования

На основании результатов анкетирования суммарная оценка ≥ 13 баллов была получена для 965 (61,9%) человек. Соответственно, без ДСТ (условно здоровые) было 595 (38,1%) школьников. Средняя сумма баллов по вопроснику составила 18,9±4,19 в группе с ДСТ и 7,7±3,56 в группе условно здоровых ($p=0,001$): использован критерий Манна–Уитни. В группе детей и подростков с ДСТ преобладали девочки, а в группе без ДСТ — мальчики ($p=0,006$) (табл. 2).

Анализ антропометрических показателей выявил статистически значимые различия между группами по росту и массо-ростовым индексам, отражающим пропорциональность телосложения (Кетле, Варги): в среднем подростки с ДСТ более высокие и худощавые. Кроме того, обращает на себя внимание высокая доля подростков с дефицитом ($p=0,008$) и выраженным дефицитом ($p=0,018$) массы тела. У подростков без ДСТ чаще, чем при ДСТ, отмечался избыток массы тела (в 3,9% случаев; $p=0,012$).

Среди отдельных признаков в группе с ДСТ чаще встречались мягкие ушные раковины, гиперэластичная кожа, гипермобильность суставов, голубые склеры и арахнодактилия (табл. 3), при этом арахнодактилия и гиперэластичность кожи встречались в 5,8 и 4,5 раза чаще у детей с ДСТ, чем в группе условно здоровых ($p<0,001$). Подростки без ДСТ отмечали наличие мягких ушных раковин и гипермобильности суставов чаще других признаков ДСТ.

В результате анализа 1211 медицинских амбулаторных карт у существенно большего числа подростков с ДСТ, по сравнению с группой условно здоровых, наблюдались нарушения осанки и/или сколиотическая деформация позвоночника I степени и плоскостопие, патология органа зрения (миопия) ($p=0,001$), вегетососудистая дистония ($p=0,001$), заболевания органов пищеварения (хронический гастродуоденит, холецистит, дискинезии желчевыводящих путей) ($p=0,003$) (табл. 4).

Дополнительные результаты исследования

При оценке половозрастной распространенности ДСТ установлено увеличение частоты ее встречаемости в более старшем возрасте (в среднем на 8,7%; $p=0,004$) (табл. 5). Также среди 13–14-летних было больше подростков с арахнодактилией, а с гипермобильностью

Таблица 3. Структура признаков ДСТ у подростков (собственные данные)**Table 3.** Structure of CTD signs in adolescents (own data)

Признаки	Дети с ДСТ, n=965, абс. (%)	Дети без ДСТ, n=595, абс. (%)	p
Тонкая кожа	292 (30,3)	41 (6,9)	χ^2 1df=119,71; $p<0,001$
Гиперэластичная кожа	685 (71, 0)	93 (15,6)	χ^2 1df=451,11; $p<0,001$
Келоидные рубцы	197 (20,4)	55 (9,2)	χ^2 1df=33,91; $p<0,001$
Голубые склеры	665 (68,9)	184 (30,9)	χ^2 1df=214,12; $p<0,001$
Мягкие ушные раковины	788 (81,7)	277 (46,6)	χ^2 1df=209,36; $p<0,001$
Арахнодактилия	534 (55,3)	57 (9,6)	χ^2 1df=327,47; $p<0,001$
Гипермобильность суставов	665 (68,9)	203 (34,1)	χ^2 1df=180,53; $p<0,001$

Примечание. ДСТ — дисплазия соединительной ткани.

Note. CTD — connective tissue dysplasia.

Таблица 4. Сопутствующие заболевания (по данным амбулаторных карт) у подростков с ДСТ**Table 4.** Concomitant diseases (according to outpatient cards) in adolescents with CTD

Патология	Дети с ДСТ, абс. (%)	Дети без ДСТ, абс. (%)	OR (95% CI)
Сколиоз (n=750/461)	253 (33,7)	68 (14,8)	2,3 (1,8–2,9)
Плоскостопие	126 (16,8)	46 (10,0)	1,7 (1,23–2,31)
Вегетососудистая дистония	101 (13,5)	33 (7,2)	1,9 (1,29–2,74)
Миопия	146 (19,5)	54 (11,7)	1,7 (1,24–2,22)
Заболевания органов пищеварения	229 (30,5)	104 (22,6)	1,4 (1,11–1,65)
Дискинезия желчевыводящих путей	110 (14,7)	38 (8,2)	1,8 (1,25–2,53)
Частые острые респираторные вирусные инфекции	104 (13,9)	43 (9,3)	1,5 (1,06–2,08)

Примечание. ДСТ — дисплазия соединительной ткани.

Note. CTD — connective tissue dysplasia.

Таблица 5. Возрастные особенности подростков, включенных в исследование (собственные данные)**Table 5.** Age features of adolescents included in the study (own data)

Признаки	Возраст, лет				
	10 n=306	11 n=327	12 n=306	13 n=328	14 n=293
Мальчики, абс. (%)	152 (49,7)	154 (47,1)	141 (46,1)	160 (48,8)	145 (49,5)
Девочки, абс. (%)	154 (50,3)	173 (52,9)	165 (53,9)	168 (51,2)	148 (50,5)
Наличие ДСТ, абс. (%)	180 (58,8)	186 (56,9)	186 (60,8)	219 (66,8)	194 (66,2)
Нормальная масса тела, абс. (%)	89 (35,3)	111 (40,5)	114 (44,4)	132 (50,4)	156 (60,5)
Избыток массы тела, абс. (%)	5 (2,0)	17 (6,2)	11 (4,3)	17 (6,5)	17 (6,6)
Ожирение, абс. (%)	-	-	1 (0,4)	4 (1,5)	5 (1,9)
Дефицит массы тела, абс. (%)	158 (62,7)	146 (53,3)	132 (51,4)	113 (43,1)	85 (32,9)
Выраженный дефицит массы тела, абс. (%)	71 (28,2)	70 (25,6)	66 (25,7)	38 (14,5)	25 (9,7)
Тонкая кожа, абс. (%)	72 (23,5)	48 (14,7)	75 (24,5)	83 (25,3)	55 (18,8)
Гиперэластичная кожа, абс. (%)	138 (45,1)	154 (47,1)	148 (48,4)	178 (54,3)	160 (54,6)
Келоидные рубцы, абс. (%)	39 (12,7)	47 (14,4)	53 (17,3)	64 (19,5)	49 (16,7)
Голубые склеры, абс. (%)	169 (55,2)	168 (51,4)	161 (52,6)	178 (54,3)	173 (59,0)
Мягкие ушные раковины, абс. (%)	211 (69,0)	210 (64,2)	222 (72,5)	218 (66,5)	204 (69,6)
Арахнодактилия, абс. (%)	97 (31,7)	105 (32,1)	112 (36,6)	150 (45,7)	127 (43,3)
Гипермобильность суставов, абс. (%)	193 (63,1)	190 (58,1)	161 (52,6)	175 (53,4)	149 (50,9)

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группами. ДСТ — дисплазия соединительной ткани.

Note. Statistically significant differences between groups are singled out in bold. CTD — connective tissue dysplasia.

суставов, наоборот, меньше ($p=0,003$). При этом дисгармоничное развитие за счет дефицита массы тела более характерным было для младшего подросткового возраста, в то время как избыток массы тела — для более старшего возраста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В результате проведенного исследования ДСТ установлена практически у 2/3 школьников в возрасте 10–14 лет. У подростков с ДСТ чаще наблюдались болезни костно-мышечной системы (сколиоз, плоскостопие), миопия, вегетососудистая дистония, заболевания органов пищеварения.

Обсуждение основного результата исследования

В рамках проведенного исследования ДСТ выявлена у 965 (61,9%) подростков. В настоящее время точных данных о распространенности ДСТ у детей и подростков

не существует [8]. Известно, что в подростковом возрасте отдельные признаки ДСТ могут встречаться с частотой от 14 до 85% [9, 10]. Однако, в зарубежной литературе ДСТ описывают у 8–39% детей школьного возраста [11]. Наиболее патогномичными признаками для подростков с ДСТ оказались арахнодактилия и гиперэластичность кожи. Поскольку известно, что при нарушениях соединительной ткани в первую очередь страдают структуры с высоким содержанием коллагена (кожа и ткани скелета) [12], то полученные данные свидетельствуют о правильности стратификации подростков на группы и, соответственно, о достаточной диагностической эффективности разработанного способа скрининга ДСТ.

В ходе исследования обнаружено, что арахнодактилия характерна для подростков 13–14 лет. Высокая частота встречаемости арахнодактилии у подростков в старшем возрасте представляется закономерной, так как многие авторы называют данный маркер ключевым элементом в диагностике наследственных нарушений соединительной ткани [13].

Что касается гипермобильности суставов, то до сих пор остается нерешенным вопрос, является ли верхний предел амплитуды движений суставов у детей вариантом нормы или же одним из признаков нарушения соединительной ткани [14]. Вероятно, у части обследованных детей имела место физиологическая преходящая гипермобильность суставов. Существует мнение, что при отсутствии жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата избыточная подвижность суставов у детей может рассматриваться как особенность конституции либо как возрастная или этническая норма [15]. В то же время подростков с гипермобильностью суставов относят к группе высокого риска по развитию воспалительных и дегенеративных артропатий и остеопороза [16]. Кроме того, данное нарушение может выступать фактором риска развития деформаций позвоночника и плоскостопия.

Известно, что физическое развитие является одним из ведущих показателей состояния здоровья подрастающего поколения, в свою очередь состояние здоровья и развитие общества во многом определяются уровнем популяционного здоровья подростков [17, 18]. В результате исследования выявлено, что для подростков с ДСТ характерно дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела, чаще наблюдаемое в младшем подростковом возрасте, тогда как у условно здоровых подростков, наоборот, — за счет избытка массы тела, причем характерного для старшего подросткового возраста. Хорошо известны многочисленные вредные последствия для здоровья избыточной массы тела и ожирения [19, 20]. Однако, и дефицит веса также связан с негативными последствиями для здоровья. Так, результаты когортного проспективного исследования И.В. Викторовой с соавт. показали, что сниженный индекс массы тела (менее 18,5) является одним из наиболее информативных признаков ДСТ [21]. Также описаны случаи нарушения пищевого поведения и значительной потери веса при синдроме Элерса–Данло гипермобильного типа, что часто связывают с обусловленными ДСТ проблемами пищеварения, изменениями восприятия запаха и вкуса, поэтому астенический тип телосложения с недостаточной массой тела считается одним из признаков ДСТ [2, 22].

В результате анализа медицинских амбулаторных карт установлено, что у подростков с ДСТ чаще встречались болезни костно-мышечной системы (сколиоз, плоскостопие), миопия, вегетососудистая дистония и заболевания органов пищеварения (преимущественно гепатобилиарной системы). Однако, частота заболеваний у подростков значительно ниже в сравнении с выявленными нами ранее в ходе активного углубленного обследования 110 подростков и, по-видимому, не отражает истинной картины [23].

В этой связи ранняя диагностика ДСТ будет способствовать своевременной реабилитации, направленной

на предотвращение соединительнотканной несостоятельности и развития ассоциированных заболеваний.

Ограничения исследования

Для скрининга ДСТ использовали разработанный, апробированный нами вопросник [6]. Исследование проводили в трех общеобразовательных школах г. Ленинска-Кузнецкого (12,1% человек от общего количества учеников всех школ города). Анкеты раздавали присутствующим ученикам в день анкетирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлена высокая распространенность ДСТ у подростков, а именно наличие таких признаков, как гиперэластичная кожа, голубые склеры, мягкие ушные раковины, арахнодактилия и гипермобильность суставов. Наличие ДСТ у подростков сопровождается дисгармоничным физическим развитием за счет дефицита массы тела, в том числе выраженного. У большего числа подростков с ДСТ, по сравнению с группой условно здоровых, отмечается наличие болезней костно-мышечной системы (сколиоз, плоскостопие), миопии, вегетососудистой дистонии, заболеваний органов пищеварения. Наличие ДСТ ассоциировано с большей вероятностью развития вышеуказанных патологических состояний, что может свидетельствовать о вкладе аномалий развития соединительной ткани в этиопатогенез данных заболеваний. Результат проведенного скринингового исследования позволяет сформировать прицельные диспансерные, профилактические и реабилитационные мероприятия.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не предполагало финансирования, полностью выполнено по инициативе и на средства авторов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Выражение признательности

Авторы выражают признательность медицинским работникам (фельдшерам) общеобразовательных школ № 1, № 8, № 19 г. Ленинска-Кузнецкого за помощь в организации самотестирования.

ORCID

Г.Ю. Калаева

<http://orcid.org/0000-0001-6110-0329>

О.И. Хохлова

<http://orcid.org/0000-0003-3069-5686>

И.А. Деев

<http://orcid.org/0000-0002-4449-4810>

Ю.Г. Самойлова

<http://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П. Дисплазия соединительной ткани у детей как конституциональная основа полиорганных нарушений: вопросы классификации, критерии диагностики // *Вопросы практической педиатрии*. — 2011. — Т.6. — №5 — С. 59–65. [Arsent'ev VG, Shabalov NP. Connective tissue dysplasia in children as a constitutional basis for multiple organ disorders: classification issues, diagnostic criteria. *Problems of practical pediatrics*. 2011;6(5):59–65. (In Russ).]
2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. — СПб; 2009. — 704 с. [Kadurina TI, Gorbunova VN. *Displaziya soedinitel'noi tkani*. Rukovodstvo dlya vrachei. St. Petersburg; 2009. 704 p. (In Russ).]
3. Генова О.А. Распространенность и некоторые клинко-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Хабаровск; 2011. — 24 с. [Genova OA. *Rasprostranennost'*

i nekotorye kliniko-patogeneticheskie aspekty nedifferentsirovannoi displaziei soedinitel'noi tkani u podrostkov. [dissertation abstract] Khabarovsk; 2011. 24 p. (In Russ.)]

4. Adesina AF, Peterside O, Anochie I, Akani NA. Weight status of adolescents in secondary schools in port Harcourt using Body Mass Index (BMI). *Ital J Pediatr.* 2012;38:31. doi: 10.1186/1824-7288-38-31.

5. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н., и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект российских рекомендаций // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* — 2015. — Т.10. — №1 — С. 5–35. [Kadurina TI, Gnusaev SF, Abbakumova LN, et al. Hereditary and multivariate connective tissue disorders in children Algorithm of diagnosis. Management tactics. *Medical news of the North Caucasus.* 2015;10(1):5–35. (In Russ.)] doi: 10.14300/mnnc.2015.10001.

6. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А. Способ скрининга дисплазии соединительной ткани у подростков // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2016. — Т.15. — №2 — С. 35–44. [Kalaeva GY, Khokhlova OI, Deev IA. Screening method of the dysplasia of the connective tissue in adolescents. *Bulletin of Siberian medicine.* 2016;15(2):35–44. (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2016-2-35-44.

7. Оценка основных антропометрических данных полового созревания и артериального давления у детей: методические рекомендации / Под ред. Н.М. Воронцова. — Л.; 1984. — 43 с. [Otsenka osnovnykh antropometricheskikh dannykh polovogo sozrevaniya i arterial'nogo davleniya u detei: metodicheskie rekomendatsii. Ed by N.M. Vorontsova. Leningrad; 1984. 43 p. (In Russ.)]

8. Арсентьев В.Г., Арзуманова Т.И., Асеев М.В., и др. Полиорганные нарушения при дисплазии соединительной ткани у детей и подростков // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* — 2009. — Т.87. — №1 — С. 137–138. [Arsent'ev VG, Arzumanova TI, Aseev MV, et al. Poliorgannye narusheniya pri displazii soedinitel'noi tkani u detei i podrostkov. *Pediatriia.* 2009;87(1):137–138. (In Russ.)]

9. Нечайкина С.А., Мальмберг С.А. Неврологические синдромы при дисплазии соединительной ткани у детей и подходы к лечению // *Клиническая неврология.* — 2011. — №3 — С. 8. [Nechaikina SA, Mal'mberg SA. Nevrologicheskie sindromy pri displazii soedinitel'noi tkani u detei i podkhody k lecheniyu. *Klinicheskaya neurologiya.* 2011;(3):8. (In Russ.)]

10. Сичинава И.В., Шишов А.Я., Белоусова Н.А. Особенности проявлений гастродуоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* — 2012. — Т.91. — №4 — С. 6–10. [Sichinava IV, Shishov AY, Belousova NA. Osobennosti proyavlenii gastroduodenal'noi patologii u detei s displaziei soedinitel'noi tkani. *Pediatriia.* 2012;91(4):6–10. (In Russ.)]

11. Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children. *J Pediatr.* 2011;158(1):119–123. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.021.

12. Иванова Е.А., Плотникова О.В., Готов А.В., Демченко В.Г. Профилактика потерь здоровья у лиц подросткового возраста с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани // *Казанский медицинский журнал.* — 2012. — Т.93. — №1 — С. 93–97. [Ivanova EA, Plotnikova OV, Glotov AV, Demchenko VG. Prevention of health losses in adolescents with phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia. *Kazan Med Zh.* 2012;93(1):93–97. (In Russ.)]

13. Grahame R, Hakim AJ. Arachnodactyly — a key to diagnosing heritable disorders of connective tissue. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(6):358–364. doi: 10.1038/nrrheum.2013.24.

14. Викторова И.А., Киселева Д.С., Савостеева И.С., и др. Особенности гипермобильности суставов у детей. В сб. науч-

ных трудов конференции с международным участием «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы» / Под общей ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. — Тверь; 2013. [Viktorova IA, Kiseleva DS, Savosteeva IS, et al. Osobennosti gipermobil'nosti sustavov u detei. In: (Conference proceedings) *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noi tkani. Dostizheniya i perspektivy.* Ed by S.F. Gnusaev, T.I. Kadurina, E.A. Nikolaeva. Tver; 2013. (In Russ.)]

15. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов. В сб. научных трудов конференции с международным участием «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы» / Под общей ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. — Тверь; 2013. [Kadurina TI, Abbakumova LN. *Pediatricheskie aspekty diagnostiki sindroma gipermobil'nosti sustavov.* In: (Conference proceedings) *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noi tkani. Dostizheniya i perspektivy.* Ed by S.F. Gnusaev, T.I. Kadurina, E.A. Nikolaeva. Tver; 2013. (In Russ.)]

16. Davies K, Copeman A, Davies K. The spectrum of pediatric and adolescent rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(2):179–200. doi: 10.1016/j.berh.2005.12.002.

17. Кретова И.Г., Русакова Н.В., Березин И.И., и др. Состояние здоровья учащихся образовательных учреждений разного типа г. Самары // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* — 2011. — Т.90. — №1 — С. 125–129. [Kretova IG, Rusakova NV, Berezin II, et al. Sostoyanie zdorov'ya uchashchikhsya obrazovatel'nykh uchrezhdenii raznogo tipa g. Samary. *Pediatriia.* 2011;90(1):125–129. (In Russ.)]

18. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г. Сохранение и укрепление здоровья подростков — залог стабильного развития общества и государства (состояние проблемы) // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2014. — Т.69. — №5–6 — С. 65–70. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Il'in AG. Maintenance and health promotion of adolescent — pledge of sustainable development of society and state (current status of the issue). *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2014;69(5–6):65–70. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v69i5-6.1046.

19. Деев И.А., Коломеец И.Л., Камалтынова Е.М., и др. Особенности основных показателей физического развития подростков в Томской области // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2015. — Т.14. — №6 — С. 40–47. [Deev IA, Kolomeets IL, Kamaltynova EM, et al. Osobennosti osnovnykh pokazatelei fizicheskogo razvitiya podrostkov v Tomskoi oblasti. *Bulletin of Siberian medicine.* 2015;14(6):40–47. (In Russ.)]

20. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev.* 2012;13(11):985–1000. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01015.x.

21. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Конев В.П., и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани // *Российские медицинские вести.* — 2009. — Т.14. — №1 — С. 76–85. [Viktorova IA, Nechaeva GI, Konev VP, et al. Clinical and prognostic criteria of connective tissue dysplasia. *Rossiiskie meditsinskie vesti.* 2009;14(1):76–85. (In Russ.)]

22. Baeza-Velasco C, Van den Bossche T, Grossin D, Hamonet C. Difficulty eating and significant weight loss in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Eat Weight Disord.* 2016;21(2):175–183. doi: 10.1007/s40519-015-0232-x.

23. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2014. — Т.59. — №5 — С. 52–58. [Kalayeva GYu, Khokhlova OI. Undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2014;59(5):52–58. (In Russ.)]

И.А. Деев¹, И.Л. Коломеец¹, Е.М. Камалтынова¹, Е.С. Куликов¹,
А.Н. Левко¹, К.В. Куликова¹, В.И. Юркова²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи,
Новосибирск, Российская Федерация

Характеристика основных показателей периферической крови у подростков в Томской области

Контактная информация:

Деев Иван Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-98-24, e-mail: prorektor.first@ssmu.ru

Статья поступила: 05.08.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

Подростковый период характеризуется особенностями роста и развития организма, когда в условиях гормональной перестройки под воздействием факторов внешней среды увеличивается риск формирования ряда заболеваний.

Цель исследования — определить референсные значения основных показателей периферической крови и распространенность анемии у подростков, проживающих на территории Томской области. **Методы.** Изучали результаты диспансеризации детей в возрасте от 13 до 16 лет. Для определения основных показателей общего анализа крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов) использовался автоматический гематологический анализатор. Оценка физического развития проводилась стандартными методами. Анализ результатов проводили с учетом пола, условий проживания, веса, роста и индекса массы тела. **Результаты.** Проанализированы показатели периферической крови 7120 подростков. Значения показателей соответствовали условным возрастным нормам. Уровень гемоглобина и количество эритроцитов ассоциированы с массой тела, ростом и индексом массы тела респондентов. Анемия различной степени тяжести была зарегистрирована у 618/7120 (8,7%) подростков. Чаще анемию верифицировали у жителей сельских районов (OR 1,52; CI 95% 1,28–1,80), а также у лиц женского пола (OR 2,62; CI 95% 2,18–3,15). **Заключение.** Установлены региональные особенности показателей периферической крови и степень распространенности анемии у подростков Томской области.

Ключевые слова: подростки, диспансеризация, общий анализ крови, анемия.

(Для цитирования: Деев И.А., Коломеец И.Л., Камалтынова Е.М., Куликов Е.С., Левко А.Н., Куликова К.В., Юркова В.И. Характеристика основных показателей периферической крови у подростков в Томской области. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (5): 380–385. doi: 10.15690/pf.v14i5.1786)

380

Ivan A. Deev¹, Ivan L. Kolomeets¹, Elena M. Kamaltynova¹, Evgenii S. Kulikov¹,
Alena N. Levko¹, Kristina V. Kulikova¹, Viktoriya I. Jurkova²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² City Children's Clinical Hospital of Emergency Care, Novosibirsk, Russian Federation

Characteristics of the Main Indicators of Peripheral Blood in Adolescents in the Tomsk Region

Background. The adolescent period is characterized by the features of growth and development of the organism when the risk of a number of diseases increases under the conditions of hormonal adjustment and under the influence of environmental factors.

Objective. Our aim was to determine the reference values of the main values of peripheral blood and the prevalence of anemia in adolescents residing in the territory of the Tomsk region. **Methods.** We studied the results of medical examination of children aged from 13 to 16 years. To determine the main values of the general blood test (erythrocytes, hemoglobin, leukocytes, erythrocyte sedimentation rate), an automatic hematological analyzer was used. Evaluation of physical development was carried out by standard methods. The analysis of the results was carried out considering the sex, living conditions, weight, height, and body mass index. **Results.** We analyzed the values of peripheral blood of 7,120 adolescents. Rated values corresponded to the conventional age norms. The hemoglobin level and the number of erythrocytes are associated with the body weight, height, and body mass index of the respondents. Anemia of varying severity was recorded in 618/7,120 (8.7%) adolescents. More often anemia was verified in rural areas (OR 1.52; CI 95% 1.28–1.80) as well as in females (OR 2.62; CI 95% 2.18–3.15). **Conclusion.** Regional features of peripheral blood values and the prevalence of anemia in adolescents of the Tomsk region have been determined.

Key words: adolescents, clinical examination, general blood test, anemia.

(For citation: Deev Ivan A., Kolomeets Ivan L., Kamaltynova Elena M., Kulikov Evgeny S., Levko Alena N., Kulikova Kristina V., Yurkova Viktoriya I. Characteristics of the Main Values of Peripheral Blood in Adolescents in the Tomsk Region. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 380–385. doi: 10.15690/pf.v14i5.1786)

ОБОСНОВАНИЕ

Анализ показателей периферической крови — один из самых распространенных методов диагностики, применяемый для обследования пациентов как в рутинной практике врача, так и в научных исследованиях. Гематологические данные используются в оценке здоровья детей и диагностике заболеваний на ранних этапах развития, что подчеркивает актуальность определения референсных значений. Следует, однако, отметить, что опубликованные на сегодняшний день международные регламентирующие документы нормативов показателей гемограммы отражают данные, характерные для популяций Европы и Северной Америки [1–3]. При этом в отечественной научной литературе представлены данные единичных крупных исследований [4, 5].

При определении референсных значений показателей периферической крови, как правило, учитываются возрастные и гендерные особенности. Вместе с тем не принимаются во внимание этнические, антропометрические, генетические, географические и другие особенности, которые также могут оказывать влияние на параметры гемограммы [6, 7]. Например, ряд исследований, проведенных на территории Африки, продемонстрировал отличия отдельных показателей гемограммы от норм, применяемых в Европе и Северной Америке. Так, у здоровых жителей африканского континента отмечены более низкие уровни гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, тромбоцитов и нейтрофилов. При этом уровень моноцитов и эозинофилов превышал соответствующие значения в сравнении с аналогичными показателями в западных странах. Наряду с этим выявлены существенные различия значений гематологических показателей разных субпопуляций жителей Африки, связанные с климатом, областью проживания, этнической принадлежностью [8–10]. По результатам ряда исследований, проведенных в странах Азии, также получены данные, указывающие на более низкие референсные значения показателей периферической крови в сравнении с нормами, принятыми в западных странах [6, 9, 11].

Целью настоящего исследования было определить референсные значения основных показателей периферической крови и степень распространенности анемии среди подростков, проживающих на территории Томской области.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Когортное исследование.

Критерии соответствия

В исследование включены данные подростков (возраст 13–16 лет), прошедших плановую диспансеризацию в школе и предоставивших письменное согласие родителей на проведение обследования.

Источники данных

Диспансеризация проводилась в 2015 г. в соответствии с распоряжением Департамента здравоохранения Томской области. Основные осмотры детей проводили на базе общеобразовательных учебных заведений: всего было обследовано 7120 подростков из 215 школ. В ходе диспансеризации подростки были осмотрены врачами-специалистами (детский хирург, кардиолог, невролог, ортопед, уролог, офтальмолог, оториноларинголог): определяли показатели общего анализа крови (лейкоциты, скорость оседания эритроцитов, эритроциты, гемоглобин) и мочи (удельный вес, pH, уровень глюкозы и белка, лейкоциты, эритроциты); выполнены антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность головы и груди), а также ряд инструментальных и функциональных исследований (ультразвуковое исследование, электрокардиограмма). Результаты обследования школьников заносили в диспансерные карты, информация дублировалась в электронную базу данных.

Методы исследования

Общий анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе Hemolux 19 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай). С этой целью врач-специалист или медицинская сестра, имеющая соответствующий навык и сертификат, всем включенным в исследование подросткам проводили взятие 2–4 мл венозной крови из периферической (кубитальной) вены с использованием вакуумных пластиковых пробирок.

В качестве критериев анемии использовали референсные значения уровня гемоглобина, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (табл. 1) [12].

Статистический анализ

Анализ данных выполнен при помощи пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий согласия Пирсона χ^2 , количественных и полуколичественных признаков в независимых выборках. Описание количественных признаков выполнено с указанием среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Вероятность обнаружения анемии определяли с помощью вычисления отношения шансов (odds ratio, OR) и 95% доверительного интервала (confidence interval, CI). Связи между признаками оценивали путем вычисления коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r). Для исключения систематических ошибок, связанных со вмешивающимися факторами при анализе причинно-следственных связей, сформированы достаточные по объему группы (>1000 школьников в каждой).

Таблица 1. Распределение уровня гемоглобина для диагностики анемии и оценки ее тяжести (ВОЗ, 2008)

Table 1. Hemoglobin distribution for the diagnosis of anemia and evaluation of its severity (WHO, 2008)

Пол / Возрастные группы	Нормальный уровень гемоглобина, г/л	Степени анемии при уровне гемоглобина, г/л		
		Легкая	Умеренная (средняя)	Острая (тяжелая)
Дети, 12–14 лет	Более 120	110–119	80–109	Менее 80
Женщины (не беременные), 15 лет и старше	Более 120	110–119	80–109	Менее 80
Женщины (беременные), 15 лет и старше	Более 110	100–109	70–99	Менее 70
Мужчины, 15 лет и старше	Более 130	100–129	80–109	Менее 80

Таблица 2. Показатели периферической крови у подростков
Table 2. Peripheral blood values in adolescents

Показатель	Все	Городская популяция	Сельская популяция	p*
Уровень гемоглобина (г/л)				
Все	135,67±13,19	136,84±13,43	134,58±12,89	0,001
Юноши	139,43±13,35	141,49±13,46	137,48±12,95	0,001
Девушки	131,93±11,93	132,16±11,66	131,71±12,17	0,937
p**	0,001	0,001	0,001	-
Уровень эритроцитов (×10 ¹² /л)				
Все	4,64±0,59	4,77±0,54	4,52±0,62	0,001
Юноши	4,76±0,60	4,91±0,52	4,62±0,63	0,001
Девушки	4,52±0,57	4,63±0,52	4,42±0,59	0,542
p**	0,001	0,001	0,001	-
Уровень лейкоцитов (×10 ⁹ /л)				
Все	6,82±1,91	7,11±1,98	6,55±1,79	0,001
Юноши	6,62±1,79	6,88±1,93	6,36±1,61	0,001
Девушки	7,02±1,99	7,34±2,01	6,72±1,94	0,001
p**	0,001	0,001	0,001	-
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)				
Все	5,75±3,99	5,67±3,57	5,83±4,34	0,001
Юноши	5,47±3,77	5,52±3,55	5,42±3,97	0,001
Девушки	6,04±4,17	5,82±3,58	6,23±4,63	0,054
p**	0,001	0,001	0,001	-

Примечание. * — рассчитано при сравнении групп подростков, проживающих в городе и сельской местности; ** — рассчитано при сравнении групп юношей и девушек.

Note. * — calculated when comparing groups of adolescents living in the city and rural areas; ** — calculated when comparing groups of boys and girls.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

Всего в исследование были включены данные 7120 подростков (49,9% — юноши), из них 48,2% проживали в городе. Средний возраст подростков составил 14,0±0,3 года, средний рост — 163,1±8,2 см (у юношей 165,3±9,1 см, у девушек 160,9±6,6 см; $p<0,001$), средняя масса тела — 53,9±11,2 кг (у юношей 55,3±12,1 кг, у девушек 52,7±9,9 кг; $p<0,001$), среднее значение индекса массы тела — 20,2±3,4 кг/м² (у юношей 20,1±3,4 кг/м², у девушек 20,3±3,4 кг/м²; $p<0,001$) [13].

Основные результаты исследования

Уровень гемоглобина в исследуемой популяции составил 135,7±13,2 г/л, при этом показатель был выше

у юношей в сравнении с девушками и в целом у жителей города в сравнении с сельскими подростками ($p<0,001$; табл. 2). Результаты представлены в виде центильных рядов (табл. 3). Согласно данным, разница между наименьшим и наибольшим значением составила 51 г/л (от 110 до 161), при этом у юношей разница достигала 50 г/л (115–165), в то время как у девушек данные величины отличались на 45 г/л (107–152).

Согласно полученным данным, 9,5% детей пубертатного возраста имели анемию различной степени тяжести, при этом доля юношей, страдающих анемией, составила 5,3% (из них легкой степени — 99,4%), доля девушек — 14,0% (из них легкой степени — 97,03%) (табл. 4).

Распространенность анемии среди городских жителей составила 7,5% (3,3% юноши, 12,1% девушки), у сель-

Таблица 3. Центильные величины уровня гемоглобина (г/л) у подростков
Table 3. Centile values of hemoglobin (g/L) in adolescents

Центильный ряд	3	10	15	25	50	75	85	90	97
Томская область									
Все (n=7120)	110	120	123	128	136	144	149	152	161
Юноши (n=3555)	115	123	126	131	139	148	152	156	165
Девушки (n=3565)	107	118	121	125	132	140	143	146	152
Городская популяция подростков									
Все (n=3435)	112	121	124	128	136	145	150	154	163
Юноши (n=1723)	119	125	128	132	141	150	155	158	167
Девушки (n=1712)	110	119	121	125	132	140	143	146	153
Сельская популяция подростков									
Все (n=3685)	109	119	122	127	135	143	147	150	159
Юноши (n=1832)	112	121	124	129	138	146	150	153	162
Девушки (n=1853)	106	116	120	125	133	140	143	146	151

Таблица 4. Распределение подростков по показателям уровня гемоглобина**Table 4.** Distribution of hemoglobin concentration among adolescents

Показатель	Нормальный уровень гемоглобина, п (%)*	Степени анемии		
		Легкая, п (%)**	Средняя, п (%)**	Тяжелая, п (%)**
Все	6497 (91,3)	603 (97,5)	11 (1,8)	4 (0,7)
Юноши	3370 (94,8)	178 (98,8)	1 (0,6)	1 (0,6)
Девушки	3127 (87,7)	425 (97,1)	10 (2,2)	3 (0,7)

Примечание. * — процентное соотношение всех включенных в исследование, ** — процентное соотношение всех подростков, имеющих анемию.

Note. * — percentage ratio of all the enrolled in the study, ** — percentage ratio of all adolescents with anemia.

Таблица 5. Ассоциации основных параметров физического развития подростков и показателей периферической крови**Table 5.** Association of basic parameters of physical development of adolescents and peripheral blood values

Показатель	Масса тела		Рост		Индекс массы тела	
	r	p	r	p	r	p
Уровень гемоглобина (г/л)						
Все	0,148	0,001	0,217	0,001	0,045	0,001
Юноши	0,215	0,001	0,247	0,001	0,125	0,001
Девушки	0,015	0,373	0,024	0,148	-0,005	0,779
Уровень эритроцитов						
Все	0,111	0,001	0,164	0,001	0,029	0,014
Юноши	0,152	0,001	0,169	0,001	0,089	0,001
Девушки	0,012	0,465	0,027	0,113	-0,006	0,737
Уровень лейкоцитов						
Все	0,045	0,001	0,017	0,157	0,057	0,001
Юноши	0,032	0,055	0,019	0,258	0,025	0,145
Девушки	0,084	0,001	0,017	0,304	0,081	0,001
Скорость оседания эритроцитов						
Все	-0,032	0,007	-0,057	0,001	0,001	0,985
Юноши	-0,056	0,001	-0,071	0,001	-0,028	0,102
Девушки	0,016	0,339	0,009	0,593	0,021	0,219

ских — 11,4% (7,3% юноши, 15,8% девушки). Риск анемии более чем в 1,5 раза выше был зарегистрирован у подростков сельской местности в сравнении с жителями, проживающими в городских условиях (OR 1,52; CI 95% 1,28–1,80; $p=0,0001$).

Среднее значение количества эритроцитов в периферической крови составило $4,6 \pm 0,6 \times 10^{12}/л$. Данный лабораторный показатель был достоверно выше среди подростков, проживающих в городских условиях, в сравнении с сельскими детьми, а также у юношей в сравнении с девушками (см. табл. 2).

У включенных в исследование пациентов средний уровень лейкоцитов составил $6,8 \pm 1,9 \times 10^9/л$. По данному показателю выявлены гендерные различия: юноши имели более низкие показатели в сравнении с девушками. У жителей города в сравнении с популяцией, проживающей в сельской местности, зарегистрированы более высокие показатели уровня лейкоцитов периферической крови (см. табл. 2).

Средняя скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у обследованных подростков составила $5,8 \pm 3,9$ мм/ч. Получены статистически достоверные различия данного показателя у детей разного пола. Более высокие значения СОЭ выявлены у жителей сельских муниципальных районов, при этом данная тенденция была характерна только для юношей и не была выявлена у девушек (см. табл. 2).

Дополнительные результаты исследования

Стратификация уровня гемоглобина по основным показателям физического развития показала, что высокий рост положительно коррелирует с уровнем гемоглобина. Однако, данная тенденция установлена только в популяции юношей. Увеличение массы тела и значения массоростового коэффициента также имели положительную корреляцию с показателями гемоглобина (табл. 5).

У подростков содержание эритроцитов в периферической крови имело положительную ассоциацию с высокими значениями массы тела, роста и индекса массы тела (см. табл. 5).

У всех включенных в исследование респондентов большая масса тела была ассоциирована с более высоким значением уровня лейкоцитов для популяции в целом, при стратификации по гендерному признаку подобная ассоциация установлена только у девушек (см. табл. 5).

Подростки с более высоким ростом и большей массой тела имели более низкие значения СОЭ, при этом данная тенденция установлена только для юношей (см. табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании представлены характеристики основных показателей периферической крови подрост-

ков Томской области в зависимости от пола, места проживания и физического развития. Среднее количество лейкоцитов, определенное в нашем исследовании, было ниже референсных значений, указанных в национальном и международном стандарте, но при этом полученные данные были сопоставимы с результатами большинства отечественных исследований, а также данными, опубликованными некоторыми зарубежными авторами [6, 9, 14].

Более высокие показатели уровня эритроцитов и гемоглобина имели юноши, в то время как у девушек был зарегистрирован высокий уровень лейкоцитов и СОЭ. Данные гендерные различия соответствовали национальным нормативным документам и результатам исследований, проведенных в различных странах Европы, Азии и Африки [10, 15, 16].

В рамках данной работы выявлены особенности, характерные для подростков, проживающих в городских условиях: более высокие значения уровня гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови, что положительно ассоциировано с высоким уровнем физического развития детей. Данные, свидетельствующие об уровне гемоглобина в зависимости от пола респондентов и условий проживания (городская и сельская местность), представлены в виде центильных рядов. Согласно результатам проведенных в последнее время исследований, имеется взаимосвязь между частотой верификации снижения уровня гемоглобина и эритроцитов со степенью урбанизации региона проживания. Так, в ряде исследований показано, что среди подростков, проживающих в сельских регионах страны, распространенность анемии в 2 и более раза выше в сравнении с городскими сверстниками. В то же время на территории других стран отмечается обратная зависимость: в регионах с высоким уровнем социально-экономического развития у детей регистрируются более низкие показатели гемоглобина [16–18]. Опубликованы результаты исследований, согласно которым дети, проживающие в условиях повышенного содержания углекислого газа, имели более низкие значения гемоглобина и эритроцитов, что, возможно, частично объясняет отличия показателей гемограммы для подростков Томской области (дети, проживающие в сельской местности, чаще находятся в домах, в которых для обогрева и приготовления пищи используется печное отопление) [19, 20].

Анализ данных, полученных в ходе проведения диспансерных осмотров на территории Томской области, показал, что каждый десятый подросток возрастной группы 13–17 лет страдает анемией различной степени тяжести, что сопоставимо с официальными данными мировой и российской статистики. Так, заболеваемость анемией в ряде стран Европы и Северной Америки охватывает от 10 до 19% населения в зависимости от возраста и пола, в то время как в развивающихся странах этот показатель достигает 57% [1, 21, 22]. По данным Федеральной службы государственной статистики, первичная заболеваемость анемией среди детей от 0 до

14 лет с 1995 до 2014 г. увеличилась в 1,65 раза (с 201,1 до 332,2 тыс. человек), среди подростков 15–17 лет — с 14,9 до 33,9 тыс. человек (более чем в 2,2 раза) [16, 23]. При этом выявлены региональные особенности распределения уровня гемоглобина: так, среди жителей сельских районов анемия верифицирована в 1,5 раза чаще. По данным зарубежных авторов, снижение уровня гемоглобина в возрастной группе детей до 14 лет зарегистрировано у 5,9–48,1% подростков в зависимости от географического и экономического региона. На территории Российской Федерации данный показатель фиксировался различными авторами на уровне от 4 до 76% в зависимости от региона проживания [12, 14, 24]. При этом большинство авторов отмечают, что анемия более распространена среди лиц женского пола по сравнению с юношами [25–27].

Сопоставление показателей крови и уровня физической подготовки не подтвердило ассоциации недостаточности питания с развитием анемии для данной возрастной группы (OR 0,81; CI 95% 0,49–1,35; $p=0,380$). Напротив, избыток массы тела был ассоциирован со снижением гемоглобина (OR 1,34; CI 95% 1,08–1,67; $p=0,007$), что, возможно, с большей вероятностью отражает диетические традиции населения, региональные особенности содержания железа в продуктах питания или обмен данного элемента в организме подростков Томской области.

Ограничение исследования

Исследование проводилось на базе общеобразовательных и специализированных учебных заведений, не имеющих оборудованных для данных нужд помещений. В отдаленных и труднодоступных населенных пунктах диспансеризация проводилась поэтапно, в зависимости от возможности транспортировки врачей-специалистов и медицинского оборудования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные показатели периферической крови у подростков Томской области находятся в пределах условных возрастных нормативных значений. Распространенность анемии в данной возрастной категории сопоставима с данными ряда стран Европы и Северной Америки. Установлена ассоциация уровня гемоглобина с полом обследованных детей, условиями проживания и уровнем физического развития.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Определение авторства

Все авторы внесли существенный вклад в работу, ее доработку или исправление, окончательное утверждение для публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO/CDC. *Assessing the iron status of populations*. 2nd ed. Geneva: WHO; 2007. [cited 2016 Dec 12]. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf.
2. Karita E, Ketter N, Price MA, et al. CLSI-derived hematology and biochemistry reference intervals for healthy adults in eastern and southern Africa. *PLoS One*. 2009;4(2):e4401. doi: 10.1371/journal.pone.0004401.
3. Bain B. *Blood cells: a practical guide*. 2nd ed. London: Blackwell Science Ltd; 1995. pp. 148–152.
4. Гольдберг Е.Д., Тарлова Р.М. Картина крови здоровых детей // *Лабораторное дело*. — 1972. — №5 — С. 261–264. [Gol'dberg ED, Tarlova PM. Kartina krovi zdorovykh detei. *Lab Delo*. 1972;(5):261–264. (In Russ).]
5. Тур А.Ф., Шабалов Н.П. *Кровь здоровых детей разных возрастов*. — Л.: Медицина; 1970. — 190 с. [Tur AF, Shabalov NP. *Krov'*

zdorovykh detei raznykh vozrastov. Leningrad: Meditsina; 1970. 190 p. (In Russ.)]

6. Usman K, Syed ZA, Rao AA. Reference range values of haematological parameters in healthy Pakistani adults. *Pak J Physiol.* 2007;3(1):19–22.
7. Haileamlak A, Muluneh AT, Alemseged F, et al. Hematoimmunological profile at Gilgel Gibe field research center, southwest Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2012;22(S):39–50.
8. Saathoff E, Schneider P, Kleinfeldt V, et al. Laboratory reference values for healthy adults from southern Tanzania. *Trop Med Int Health.* 2008;13(5):612–625. doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02047.x.
9. Roshan TM, Rosline H, Ahmed SA, et al. Hematological reference values of healthy Malaysian population. *Int J Lab Hematol.* 2009;31(5):505–512. doi: 10.1111/j.1751-553X.2008.01068.x.
10. Okebe J, Mwesigwa J, Agbla SC, et al. Seasonal variation in haematological and biochemical reference values for healthy young children in The Gambia. *BMC Pediatr.* 2016;16:5. doi: 10.1186/s12887-016-0545-6.
11. Swaminathan S, Hanna LE, Raja A, et al. Age-related changes in blood lymphocyte subsets of south Indian children. *Natl Med J India.* 2003;16(5):249–252.
12. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, editors. *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia.* Geneva: WHO; 2008. [cited 2016 Apr 7]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/9789241596657_eng.pdf.
13. Деев И.А., Коломеец И.Л., Камалтынова Е.М., и др. Особенности основных показателей физического развития подростков в Томской области // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2015. — Т.14. — №6 — С. 40–47. [Deyev IA, Kolomeyets IL, Kamaltynova YeM, et al. Features of the main indicators of the physical development of teenagers in the Tomsk region. *Bulletin of Siberian medicine.* 2015;14(6):40–47. (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2015-14-6-40-47.
14. Русова Т.В., Ратманова Г.А., Козлова О.Б., и др. Диагностика железодефицитной анемии у детей // *Земский врач.* — 2011. — №5 — С. 13–16. [Rusova TV, Ratmanova GA, Kozlova OB, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in children. *Zemskii vrach.* 2011;(5):13–16. (In Russ.)]
15. Zeh C, Amornkul PN, Inzaule S, et al. Population-based biochemistry, immunologic and hematological reference values for adolescents and young adults in a rural population in Western Kenya. *PLoS One.* 2011;6(6):e21040. doi: 10.1371/journal.pone.0021040.
16. *Здравоохранение в России. 2015.* Статистический сборник Росстат. — М.; 2015. — 174 с. [Zdravookhranenie v Rossii. 2015. Statisticheskii sbornik Rosstat. Moscow; 2015. 174 p. (In Russ.)]
17. Soekarjo DD, Pee Sd S, Kusin JA, et al. Effectiveness of weekly vitamin A (10,000 IU) and iron (60 mg) supplementation for adolescent boys and girls through schools in rural and urban East Java, Indonesia. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(6):927–937. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601914.
18. Işık Balcı Y, Karabulut A, Gürses D, Ethem Çövüt I. Prevalence and risk factors of anemia among adolescents in Denizli, Turkey. *Iran J Pediatr.* 2012;22(1):77–81.
19. Osei-Bimpong A, McLean R, Bhonda E, Lewis SM. The use of the white cell count and haemoglobin in combination as an effective screen to predict the normality of the full blood count. *Int J Lab Hematol.* 2012;34(1):91–97. doi: 10.1111/j.1751-553X.2011.01365.x.
20. Padhy PK, Padhi BK. Effects of biomass combustion smoke on hematological and antioxidant profile among children (8-13 years) in India. *Inhal Toxicol.* 2009;21(8):705–711. doi: 10.1080/08958370802448961.
21. Silva FC, Vitale MS, Quaglia EC, Braga JAP; Medeiros EHGR. [Anemia proportion according to pubertal stage using two diagnostic criteria. (In Portuguese).] *Rev Nutr Campinas.* 2007;20(3):297–306. doi: 10.1590/s1415-52732007000300008.
22. Nelson M, White J, Rhodes C. Haemoglobin, ferritin, and iron intakes in British children aged 12-14 years: a preliminary investigation. *Br J Nutr.* 1993;70(1):147–155. doi: 10.1079/bjn19930112.
23. *Дети в России. 2009.* Статистический сборник ЮНИСЕФ, Росстат. — М.: Статистика России; 2009. — 121 с. [Deti v Rossii. 2009. Statisticheskii sbornik YuNISEF, Rosstat. Moscow: Statistika Rossii; 2009. 121 p. (In Russ.)]
24. Beard JL. Iron requirements in adolescent females. *J Nutr.* 2000;130(2S Suppl):440S–442S.
25. Тарасова И.С., Чернов В.М., Красильникова М.В., и др. Железодефицитные состояния у подростков: частотные характеристики, клинические проявления и возможные причины // *Гематология и трансфузиология.* — 2006. — Т.51. — №3 — С. 32–37. [Tarasova IS, Chernov VM, Krasilnikova MV, et al. Iron deficiency in adolescents: incidence, clinical manifestations and possible causes. *Gematol Transfuziol.* 2006;51(3):32–37. (In Russ.)]
26. Pansuwan A, Fucharoen G, Fucharoen S, et al. Anemia, iron deficiency and thalassemia among adolescents in Northeast Thailand: results from two independent surveys. *Acta Haematol.* 2011;125(4):186–192. doi: 10.1159/000322666.
27. Al-Sharbatti SS, Al-Ward NJ, Al-Timimi DJ. Anemia among adolescents. *Saudi Med J.* 2003;24(2):189–194.

Е.А. Добрынина¹, Е.А. Вишнёва¹, А.А. Алексеева¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 2},
Ю.Г. Левина¹, В.Г. Калугина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

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

Современные стратегии терапии персистирующей бронхиальной астмы у подростков

Контактная информация:

Добрынина Елена Андреевна, врач аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва Ломоносовский пр-т, д. 2 стр. 3, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: elenadobrynina@gmail.com

Статья поступила: 04.10.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

Бронхиальная астма остается одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний. У детей наибольшая распространенность и заболеваемость астмой отмечается в подростковом возрасте. Трудности достижения и поддержания контроля над болезнью у подростков обусловлены особенностями их социально-психологической адаптации, низкой приверженностью к терапии и плохим взаимодействием между врачом и пациентом. Для достижения максимального контроля над болезнью у детей и подростков, страдающих среднетяжелой бронхиальной астмой, согласно современным руководствам, следует использовать комбинированные препараты. В ряде согласительных документов по астме с 3-й степени лечения принята концепция использования единого ингалятора, который применяется и в качестве базисной терапии, и для купирования обострений. В большом количестве исследований продемонстрирован успешный опыт применения подобной тактики, в том числе у подростков в условиях реальной клинической практики. Доказано, что данный подход повышает приверженность к терапии, снижает риск обострений и улучшает контроль над заболеванием. Однако, необходимы дальнейшие исследования, т.к. терапия в режиме единого ингалятора имеет возрастные ограничения.

Ключевые слова: подростки, персистирующая бронхиальная астма, базисная терапия, комбинированная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, будесонид, формотерол, SMART-терапия, эффективность, безопасность.

(Для цитирования: Добрынина Е.А., Вишнёва Е.А., Алексеева А.А., Селимзянова Л.Р., Левина Ю.Г., Калугина В.Г. Современные возможности терапии персистирующей бронхиальной астмы у различных возрастных групп пациентов. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (5): 386–391. doi: 10.15690/pf.v14i5.1787)

386

Elena A. Dobrynina¹, Elena A. Vishneva¹, Alina A. Alexeeva², Liliya R. Selimzianova¹,
Yuliya G. Levina², Vera G. Kalugina¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Modern Strategies for the Therapy of Persistent Bronchial Asthma in Adolescents

Bronchial asthma remains one of the most common non-infectious diseases. In children, the highest prevalence and incidence of asthma is observed in adolescence. Difficulties in achieving and maintaining control over the disease in adolescents are due to the peculiarities of their socio-psychological adaptation, low adherence to therapy, and poor doctor-patient interaction. To achieve maximum control over the disease in children and adolescents suffering from moderate bronchial asthma, according to current guidelines, combined drugs should be used. A number of conciliation documents on asthma adopted the concept of using a single inhaler from the third stage of treatment, which is used both as a basic therapy and for relieving exacerbations. A large number of studies have demonstrated successful experience with the use of such tactics, including in adolescents in real clinical practice. It is proved that this approach increases adherence to therapy, reduces the risk of exacerbations, and improves the control over the disease. However, further research is needed, because therapy with a single inhaler has age limits.

Key words: adolescents, persistent bronchial asthma, basic therapy, combination therapy, inhaled glucocorticosteroids, budesonide, formoterol, SMART-therapy, efficacy, safety.

(For citation: Dobrynina Elena A., Vishneva Elena A., Alexeeva Alina A., Selimzianova Liliya R., Levina Yuliya G., Kalugina Vera G. Modern Strategies for the Therapy of Persistent Bronchial Asthma in Adolescents. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 386–391. doi: 10.15690/pf.v14i5.1787)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В последние годы отмечается рост числа больных, страдающих бронхиальной астмой (БА). Заболевание остается одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний во всем мире [1, 2]. К 2025 г. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует до 400 млн человек в мире, имеющих БА [3]. В 3-й фазе Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии в детском возрасте (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) также выявлен рост заболеваемости БА в мире среди детей в возрасте 6–7 лет (11,1–11,6%) и подростков 13–14 лет (13,2–13,7%) [4]. При анализе данных, опубликованных Центром по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), в США в 2013 г. астмой страдали 22 млн человек, из них 6,1 млн — пациенты в возрасте до 19 лет (4,2% — дети от 0 до 4 лет, 9,9% — 5–14 лет, 8,6% — 15–19 лет). По данным 2015 г., количество больных астмой достигло 24,6 млн, из них 6,2 млн — пациенты в возрасте до 19 лет (4,7% — дети от 0 до 4 лет, 9,8% — 5–14 лет, 10,2% — 15–19 лет) [5].

Похожие тенденции отмечены и в Российской Федерации. В 2008 г. в рамках протокола Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN) было проведено исследование с целью определения распространенности астмы в популяции подростков при помощи стандартизированного вопросника и последующего клинического скрининга для подтверждения диагноза. В исследование были включены данные 2490 подростков (1480 респондентов проживали в Москве, 1010 — в Томске) [6]. Накопленная заболеваемость БА, которая определялась как совокупность всех случаев болезни, зарегистрированных в течение последнего года и в предшествующий период наблюдения, по поводу которых могло и не быть обращений в текущем году, отмечалась у 19,9% всех респондентов, включенных в исследование. Анализ распространенности клинически диагностированной БА показал, что только 7,2% подростков имеют врачебно-верифицированный диагноз (в 2,7 раз меньше в сравнении с накопленной заболеваемостью астмы). По результатам выборочного углубленного обследования подростков, на 2-м этапе исследования у 5,7% детей из группы, имеющих астмаподобные симптомы, и у 4,9% детей, не имеющих, согласно ответам в вопросниках, симптомов болезни, был верифицирован диагноз астмы (в среднем по группе показатель составил 5,1%). По данным Минздрава России, официальная заболеваемость БА в 2008 г. по г. Москве составила 2,8%. Таким образом, установлено, что распространенность симптомов БА оказалась в 2 раза выше данных официальной статистики [6]. В 2012 г. показатель заболеваемости БА детей в возрасте 0–14 лет составил 1145, в группе 15–17-летних — 1921 на 100 тыс. населения соответствующего возраста [7]. В 2014 г. заболеваемость БА детей в указанных возрастных группах составила 1043 и 2008 случаев на 100 тыс. детского населения соответственно [8].

Подростковый возраст, согласно определению Всемирной организации здравоохранения, охватывает период от 10 до 19 лет [9]. Необходимо помнить, что это один из критических переходных периодов жизни. Дети в подростковом возрасте особенно уязвимы с точки зрения социально-психологической адаптации. Из-за особенностей психозомоциональной сферы подростка (инфантильность, невротичность, тревожность) неред-

ко возникают трудности контроля над заболеванием, связанные с низкой приверженностью к проводимой терапии.

ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ПРЕПЯТСТВИЯ К ИХ ДОСТИЖЕНИЮ

Несмотря на наличие согласительных документов, руководств и эффективных препаратов для лечения БА, у многих пациентов не удается достичь хорошего контроля заболевания [10, 11]. Одними из главных причин персистирования симптомов астмы являются отсутствие или низкая степень приверженности к назначенной терапии и низкий уровень взаимодействия между врачом и пациентом [12, 13]. Необходимо помнить, что истинная приверженность подразумевает не только соблюдение режима дозирования лекарства, но и правильную технику ингаляции.

Не существует четких пороговых критериев для определения плохой приверженности, однако оптимальным ее уровнем считается диапазон соблюдения объема рекомендованного лечения от 80 до 100% [14].

P. Santos и соавт. в исследовании, проведенном в Бразилии, подтвердили, что риск обострений БА заметно снижается при приверженности терапии более 80% [15]. Важность этого наблюдения продиктована тем, что у детей и подростков приверженность к приему ежедневной ингаляционной базисной терапии, по данным электронного мониторинга, не превышает 50% [16]. По другим данным, приверженность к использованию ингаляционных глюкокортикостероидов в подростковом возрасте составляет от 25 до 35%, в возрасте 16–17 лет — менее 30% [17].

Приверженность больных БА к лечению зависит от многих факторов, которые могут быть умышленными (сознательный отказ от рекомендаций), неумышленными (плохие рекомендации со стороны врача или недостаточная осведомленность как пациентов, так и родителей) и непреднамеренными (такие как забывчивость, отсутствие режима дня, трудности с использованием ингалятора, сложный режим дозирования, непонимание инструкции и высокая стоимость препарата, а также отрицание заболевания, отсутствие мотивации и боязнь побочных эффектов) [18]. В подростковом возрасте из-за особенностей психозомоциональной сферы наиболее частыми факторами, влияющими на режим использования ингалятора, могут быть следующие:

- отрицание заболевания и непонимание цели лекарственной терапии подростком;
- ошибочное понимание природы астмы (астма воспринимается как эпизодическое состояние, а не как хронический процесс);
- препараты для базисной терапии используют по потребности;
- повышенная занятость/высокая учебная нагрузка [18].

Основной целью лечения астмы, согласно Глобальной инициативе по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma, GINA, 2014–2017 гг.) и клиническим рекомендациям Союза педиатров России, является достижение и поддержание контроля над заболеванием [19, 20]. Контроль — это динамический критерий, который включает не только купирование симптомов болезни при применении адекватной базисной терапии, но и оценку потенциального риска обострений [19, 20]. Одной из причин отсутствия контроля над астмой является низкий уровень приверженности назначенной терапии [11]. Наличие ежедневных симптомов приводит к ограничению не только повседневной активности, но и может

Таблица. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы (адаптировано из GINA, 2017) [19]

Table. Step-down therapy of bronchial asthma (adapted from GINA, 2017) [19]

Фармакотерапия	Степень				
	1	2	3	4	5
Предпочтительная базисная терапия	-	Низкие дозы ИГКС	ИГКС/ДДБА в низкой дозе	ИГКС/ДДБА средние / высокие дозы	ИГКС/ДДБА средние / высокие дозы + решить вопрос о назначении ГИБП
Другие варианты базисной терапии	Рассмотреть низкие дозы ИГКС	АЛТР Теофиллин в низкой дозе	Средние / высокие дозы ИГКС Низкие дозы ИГКС + АЛТР (или теофиллин)*	ИГКС высокие дозы + АЛТР (или теофиллин)*	ИГКС высокие дозы + АЛТР (или теофиллин)* + низкие дозы системных ГКС
Препараты «скорой помощи»	Симптоматическая терапия β_2 -агонистами короткого действия по потребности		β_2 -агонисты короткого действия по потребности или ИГКС/формотерол в низкой дозе**		

Примечание. * — для детей в возрасте 6–11 лет теофиллин не рекомендуется и предпочтительно назначение ИГКС в соответствующих дозировках; ** — если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или бекламетазон/формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т.е. в режиме единого ингалятора (данный режим одобрен для лиц старше 18 лет). ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты, АЛТР — антилейкотриеновый препарат, ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.

Note. * — for children aged 6–11 years, theophylline is not recommended and the appointment of IGCS in appropriate dosages is preferable; ** — if a patient receives therapy with fixed combinations of budesonide/formoterol or beclomethasone/formoterol in low doses, the same drugs may be used to relieve symptoms, i.e. in the single inhaler mode (this mode is approved for persons over 18 years). IGCS — inhaled glucocorticosteroids, LABA — long-acting β_2 -agonists, ALTR — antileukotriene drug, GIBP — genetically engineered biological preparation.

оказывать негативное влияние на эмоциональную сферу. Частые обострения, госпитализации и, как следствие, пропуски школьных занятий ухудшают успеваемость, снижают адаптацию, коммуникации со сверстниками и приводят к снижению качества жизни не только подростков, но и их семей [21].

Объем необходимой фармакотерапии подбирается путем ступенчатого подхода в зависимости от достигнутого уровня контроля над симптомами (табл.).

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПОДРОСТКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

Степень тяжести БА можно оценить на основании объема терапии, который необходим для достижения контроля над симптомами и обострениями. Астму легкого течения контролируют назначением терапии, соответствующей 1-й или 2-й ступени; среднетяжелого течения — 3-й ступени. Для контроля тяжелой БА требуется терапия препаратами, соответствующими 4-й или 5-й ступени.

Лекарственные средства подразделяют в зависимости от цели их назначения — препараты «скорой помощи» и средства ежедневной противовоспалительной терапии (базисная терапия) [19, 20]. Для лечения БА среднетяжелого течения в качестве начальной базисной терапии предпочтительно использовать низкие дозы комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с длительно действующим β_2 -агонистом (ИГКС/ДДБА) и короткодействующим β_2 -агонистом (КДБА) как препарат «скорой помощи». Многие клинические исследования показали, что использование комбинированных препаратов приводит к лучшему контролю над симптомами астмы, уменьшению обострений и улучшению функции легких, чем использование только монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами [19, 20].

Согласно современным международным руководствам по БА (GINA, 2017) и рекомендациям Агентства

по контролю за продуктами питания и препаратами (Food and Drug Administration, FDA), использование ДДБА в качестве ежедневной монотерапии у детей запрещено. Это связано с повышенным риском развития тяжелых обострений или серьезных нежелательных явлений, поэтому длительно действующие β_2 -агонисты должны применяться только в комбинации с ИГКС [20].

В последнее время для лечения астмы персистирующего течения активно используется режим единого ингалятора (Single inhaler Therapy, SiT-терапия). Данная стратегия отражена в современных международных руководствах по БА [19]. Однако, такой режим дозирования, согласно рекомендациям и инструкции к препаратам, может быть использован только у лиц старше 18 лет, которые получают терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или бекламетазон/формотерол [19, 22]. Необходимо помнить, что SiT-терапия должна применяться у высокоприверженных лечению пациентов, т.к. данный подход подразумевает, что сам пациент в зависимости от выраженности клинической симптоматики за счет применения по требованию фиксированной комбинации ИГКС/формотерол увеличивает объем ежедневной базисной терапии.

В Российской Федерации зарегистрирован только один комбинированный препарат (формотерол/будесонид; Симбикорт, ASTRAZENCA, Швеция), который можно использовать в режиме единого ингалятора (**S**ymbicort **M**aintenance and **R**eliever **T**herapy, SMART-терапия) как в качестве базисной терапии, так и для купирования симптомов. Применение данной комбинации ИГКС в сочетании с ДДБА (формотерол/будесонид) в качестве средства «скорой помощи» стало возможным благодаря фармакологическим особенностям молекулы формотерола: препарат имеет очень быстрое (спустя 1–3 мин) начало действия, направленное на расширение дыхательных путей, в дополнение к длительной (12 ч) бронходилатации. К сожалению, подобная стратегия лечения небезопасна для других комбинированных лекарственных препаратов, в состав которых входит салметерол, не

обладающий таким же быстрым бронходилатирующим действием [23].

Эффективность и безопасность SMART-терапии у взрослых пациентов подтверждена в большом количестве международных исследований. К сожалению, исследований, в которые были включены подростки, немного. Так, в 2013 г. в Cochrane Database of Systematic Reviews был опубликован обзор о ранее проведенных исследованиях с использованием SMART-терапии у подростков [24]. В обзор были включены 13 исследований, в которых приняли участие 224 ребенка и 13 152 подростка и взрослых. Всем назначалась базисная терапия комбинацией формотерол/будесонид, которую также использовали и по требованию для купирования симптомов астмы. Во всех исследованиях была группа сравнения, в которой пациенты получали ежедневную противовоспалительную терапию фиксированными дозами ИГКС [24]. В группе, которую составляли взрослые и подростки, доза ежедневной терапии формотеролом/будесонидом в большинстве случаев составляла 160/4,5 мкг по 1 ингаляции дважды в день, в группе детей — 80/4,5 мкг по 1 ингаляции вечером. Эффективность терапии в исследованиях оценивалась по стандартным параметрам: потребность в назначении системных ГКС *per os*, уровень контроля над астмой, качество жизни, частота обострений, количество госпитализаций; также регистрировались все нежелательные эффекты [24]. Все включенные в обзор исследования продемонстрировали высокий профиль безопасности. При оценке количества госпитализаций, связанных с обострением астмы, в группе, в которой были подростки, получавшие SMART-терапию, только 9 человек обратились в отделение неотложной помощи, или были госпитализированы, или получили курс ГКС *per os*; в группе сравнения, где базисная терапия велась фиксированными дозами ИГКС, 21 пациенту потребовалась дополнительная медицинская помощь [24]. При анализе обострений астмы, которые требовали назначений ГКС *per os*, в группе детей выявлено, что у пациентов, получавших SMART-терапию, суммарное количество дней применения оральных ГКС было в 4,5 раза ниже, чем в группе сравнения (32 и 141 сут соответственно) [24].

В 2005 г. были опубликованы результаты 12-месячного международного многоцентрового рандомизированного исследования COSMOS, в котором приняли участие как взрослые, так и подростки старше 16 лет ($n=2143$). Проводилось сравнение в условиях реальной клинической практики базисной терапии комбинацией будесонид/формотерол в режиме SiT-терапии и салметерол/флутиказона пропионат в сочетании с сальбутамолом по требованию [25]. В 2012 г. опубликованы результаты субисследования COSMOS, в котором проведен анализ результатов терапии 404 подростков в возрасте 16–18 лет из Китая, Кореи, Тайваня и Таиланда. Анализировалась терапия будесонидом/формотеролом в дозе 160/4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день в режиме единого ингалятора в сравнении с салметеролом/флутиказона пропионатом в дозе 50/250 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день в качестве базисной терапии в сочетании с сальбутамолом по требованию. При анализе обострений в группе SMART-терапии было зарегистрировано 0,16 случаев на 1 пациента в год, а в группе, использовавшей салметерол/флутиказона пропионат, — 0,26. По сравнению с исходными данными в обеих группах выявлено клинически значимое улучшение в достижении контроля над астмой, улучшении качества жизни и показателей спирометрии (объем

форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха, ОФВ₁) [26]. Исследование продемонстрировало, что использование режима единого ингалятора так же эффективно в достижении лучшего контроля над астмой, как и стандартный подход. Применение SMART-терапии значительно снижает и риск будущих обострений БА [24, 27].

В Новой Зеландии проведено 24-недельное исследование, в которое были включены пациенты ($n=303$) в возрасте 16–65 лет с недавним обострением астмы. Пациенты были рандомизированы в группы SMART-терапии (будесонид/формотерол в дозе 200/6 мкг по 1 ингаляции 2 раза/сут, такую же дозировку использовали и по требованию; $n=151$) и контроля (такой же объем базисной терапии в сочетании с сальбутамолом в дозе 100 мкг по 1 ингаляции по требованию; $n=152$) [28]. В группе SMART-терапии выявлено меньшее количество ежедневных обострений, отмечалась меньшая (в 1,5 раза) потребность в системных ГКС и меньшее количество тяжелых обострений, требовавших госпитализации. Вместе с тем у пациентов в группе SMART-терапии объем ежедневной базисной терапии был в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения (944 и 684 мкг/сут по будесониду соответственно).

В 2016 г. были опубликованы результаты 2 случаев успешного использования SMART-терапии у детей и подростков в бельгийском педиатрическом отделении пульмонологии. Авторы предполагают, что режим единого ингалятора может использоваться у некоторых детей и подростков, и может уменьшить проблемы с приверженностью терапии [29].

В 2017 г. группой австралийских ученых были проанализированы данные трех клинических исследований ($n=1239$) продолжительностью от 6 до 12 мес, в которые были включены пациенты старше 12 лет с персистирующей неконтролируемой астмой. Пациенты получали базисную терапию в виде комбинированного препарата будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора или монотерапию будесонидом. У всех пациентов оценивались тяжесть и частота обострений, функция легких и использование препаратов «скорой помощи» [30]. В обеих группах (по сравнению с исходными показателями) выявлено повышение ОФВ₁ и достижение контроля (сокращение ежедневных симптомов болезни и, как следствие, сокращение потребности в препаратах «скорой помощи»), более выраженные в группе единого ингалятора. Выявлено также, что назначение комбинированного препарата будесонид/формотерол в качестве базисной терапии и препарата «скорой помощи» более эффективно [30]. Данное исследование продемонстрировало, что у пациентов старше 12 лет с астмой более эффективно использование SMART-терапии по сравнению с назначением будесонида в сочетании с короткодействующим β_2 -агонистом при персистирующей неконтролируемой астме.

В настоящее время завершается анализ результатов двойного слепого плацебоконтролируемого исследования SYGMA (**S**Ymbicort **G**iven as needed in **M**ild **A**sthma), в котором приняли участие пациенты из 25 стран, в том числе подростки старше 12 лет с установленным диагнозом астмы более 6 мес, получавшие ежедневную базисную терапию ИГКС. В 2017 г. опубликованы первые результаты фазы III данного исследования. Исследование SYGMA было разделено на 2 части — SYGMA1 и SYGMA2. Основной целью исследования SYGMA1 было продемонстрировать преимущества использования комбинации будесонид/формотерол по сравнению с тербу-

талином при купировании обострений и в достижении контроля астмы, а также сопоставимую эффективность использования будесонида/формотерола для купирования симптомов астмы по сравнению с ежедневными ингаляциями будесонида в сочетании с тербуталином по требованию [30].

В SYGMA1 (планировалось набрать 3750 участников) пациенты рандомизированы на 3 группы: пациенты 1-й группы в качестве базисной терапии получали плацебо 2 раза в день и будесонид/формотерол в дозе 160/4,5 мкг по 1 ингаляции по требованию; во 2-й группе пациенты в качестве базисной терапии также получали плацебо 2 раза в день, а по требованию — тербуталин (по 0,4 мг); в 3-й группе пациентам в качестве базисной терапии был назначен будесонид в дозе 200 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день, по требованию — тербуталин (по 0,4 мг) [30].

Основной целью исследования SYGMA2 было продемонстрировать эффективность применения комбинации будесонид/формотерол по требованию при сравнении со стандартной базисной терапией ИГКС — будесонидом в сочетании с короткодействующим β_2 -агонистом тербуталином [28]. В SYGMA2 планировалось набрать 4114 пациентов, которые в зависимости от рандомизации получали в качестве базисной терапии плацебо по 1 ингаляции 2 раза в день, а по требованию — будесонид/формотерол в дозе 160/4,5 мкг, или будесонид в дозе 200 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день, а по требованию — тербуталин (по 0,4 мг).

Ожидается, что результаты данного исследования определят перспективы использования SMART-терапии в повседневной практике у подростков старше 12 лет для достижения лучшего контроля над астмой и снижения частоты обострений и количества госпитализаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

SMART-терапия удобна для использования в повседневной жизни, т.к. с помощью одного ингалятора обе-

спечиваются ежедневная противовоспалительная терапия и купирование острых симптомов. Данный подход может быть применен только у приверженных к лечению пациентов, которые соблюдают не только режим дозирования, но и следуют правильной технике ингаляций. Согласно инструкции, режим единого ингалятора одобрен только для лиц старше 18 лет. Использование SMART-терапии так же эффективно в достижении лучшего контроля над астмой, как и стандартный подход, однако применение режима единого ингалятора значительно снижает риск будущих обострений и улучшает контроль над заболеванием. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность SMART-терапии не только у пациентов старше 18 лет, но и у подростков. SMART-терапия астмы удобна и понятна, ее использование повышает приверженность и качество жизни не только пациента, но его окружения. Однако, использование режима одного ингалятора у пациентов подросткового возраста требует дальнейших исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании ASTRAZENEC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Е.А. Добрынина

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

Е.А. Вишнёва

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

А.А. Алексеева

<http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Л.Р. Селимзянова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. eaaci.org [Internet]. Akdis CA, Agache I, et al. *Global atlas of allergy*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014. 406 p. [cited 2017 May 17]. Available from: <http://www.eaaci.org/globalatlas/GlobalAtlasAllergy.pdf>.
2. who.int [Internet]. World Health Organization. Asthma [cited 2017 May 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>.
3. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):12. doi: 10.1186/1939-4551-7-12.
4. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758–766. doi: 10.1136/thx.2006.070169.
5. cdc.gov. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Most Recent Asthma Data [cited 2017 May 17]. Available from: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.
6. Аллергия у детей: от теории — к практике / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России; 2011. — 668 с. [Allergiya u detei: ot teorii — k praktike. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 668 p. (In Russ.)]
7. Статистическая информация Министерства здравоохранения РФ. [Statisticheskaya informatsiya Ministerstva zdравookhraneniya RF. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya> Ссылка активна на 04.09.2017.

8. Статистическая информация Министерства здравоохранения РФ. [Statisticheskaya informatsiya Ministerstva zdравookhraneniya RF. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014>. Ссылка активна 01.09.2017.
9. who.int [Internet]. World Health Organization. Adolescent health [cited 2017 May 17]. Available from: http://www.who.int/topics/adolescent_health/en/.
10. Pijnenburg MW, Baraldi E, Brand PL, et al. Monitoring asthma in children. *Eur Respir J*. 2015;45(4):906–925. doi: 10.1183/09031936.00088814.
11. Новик Г.А., Вишневая 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.
12. Вишневая Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., и др. Новые методы взаимодействия врача и пациента в достижении контроля над болезнью. / Сборник тезисов XVIII Съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (2017 г.). [CD-ROM]. — М.: ПедиатрЪ; 2017. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. Novye metody vzaimodeystviya vracha i patsienta v dostizhenii kontrolya nad boleznyu. (Conference proceedigs) XVIII S'ezd pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye prob-

лемы педиатрии», 2017. Moscow: «Paediatrician» Publishers LLC; 2017. (In Russ).]

13. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., и др. Бронхиальная астма у детей. Достижение контроля и предотвращение обострений // *Фарматека*. — 2014. — №1 — С. 33–39. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. Bronkhial'naya astma u detei. Dostizhenie kontrolya i predotvrashchenie obostrenii. *Farmateka*. 2014;(1):33–39. (In Russ).]
14. Foster JM, Smith L, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Identifying patient-specific beliefs and behaviours for conversations about adherence in asthma. *Intern Med J*. 2012;42(6):e136–e144. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02541.x.
15. Santos Pde M, D'Oliveira AJr, Noblat Lde A, et al. Predictors of adherence to treatment in patients with severe asthma treated at a referral center in Bahia, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):995–1002.
16. De Simoni A, Horne R, Fleming L, et al. What do adolescents with asthma really think about adherence to inhalers? Insights from a qualitative analysis of a UK online forum. *BMJ Open*. 2017;7(6):e015245. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015245.
17. Morton RW, Everard ML, Elphick HE. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room. *Arch Dis Child*. 2014;99(10):949–953. doi: 10.1136/archdischild-2014-306243.
18. Klok T, Kaptein AA, Brand PLP. Non-adherence in children with asthma reviewed: The need for improvement of asthma care and medical education. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(3):197–205. doi: 10.1111/pai.12362.
19. ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2017. [cited 2017 May 17]. Available from: <http://ginasthma.org/>.
20. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой. — М.; 2016. — 33 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s bronkhial'noi astmoi. Moscow; 2016. 33 p. (In Russ).]
21. van den Bemt L, Kooijman S, Linssen V, et al. How does asthma influence the daily life of children? Results of focus group interviews. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:5. doi: 10.1186/1477-7525-8-5.
22. Государственный реестр лекарственных средств. Безопасность лекарственных препаратов. [Gosudarstvennyi reestr

lekarstvennykh sredstv. Bezopasnost' lekarstvennykh preparatov. (In Russ).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Ссылка активна на 01.09.2017.

23. aaia.ca [Internet]. Allergy/Asthma Information Association. A new treatment strategy for asthma — single inhaler maintenance and reliever therapy (SMART) [cited 2017 May 17]. Available from: http://www.aaia.ca/en/new_treatment_strategy_for_asthma.htm.
24. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD007313. doi: 10.1002/14651858.CD007313.pub3.
25. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005;26(5):819–828. doi: 10.1183/09031936.05.00028305.
26. Vogelmeier C, Naya I, Ekelund J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged ≥16 years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study. *Clin Drug Investig*. 2012;32(7):439–449. doi: 10.2165/11598840-000000000-00000.
27. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):32–42. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70007-9.
28. de Bilderling G, Smal D, Bradatan E. [Formoterol-budesonide combination for maintenance and relief in children and adolescents with asthma. (In French).] *Rev Med Liege*. 2016;71(12):546–550.
29. Jenkins CR, Eriksson G, Bateman ED, et al. Efficacy of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy compared with higher-dose budesonide as step-up from low-dose inhaled corticosteroid treatment. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):65. doi: 10.1186/s12890-017-0401-y.
30. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Zhong N, et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*. 2017;18(1):12. doi: 10.1186/s13063-016-1731-4.



Симуляционно-тренинговый центр Национального научно-практического центра здоровья детей

Национальный научно-практический центр здоровья детей — уникальный педиатрический центр с инновационной технологической и научной инфраструктурой, являющийся крупнейшим образовательным центром послевузовского профессионального образования детских врачей (педиатров и детских хирургов) России и стран СНГ.

В 2013 г. на базе Центра открыт современный высокоспециализированный компьютеризированный симуляционно-тренинговый центр. Центр оснащен современным оборудованием: роботы-симуляторы (PediaSIM, BabySIM), виртуальные симуляторы (ЛапСим, ВиртуОрт), педиатрические манекены (НьюБОРН, ВиртуБэби, ТравмаКинд

и др.), респираторный тренажер (ТестЧест), медицинские видеотренажеры для лапароскопии, муляжи и фантомы для отработки практических навыков различной сложности. Пять учебных классов снабжены видеокамерами и объединены в сеть, изображение из них транслируется в зал дебрифинга. В ходе тренингов манекены-имитаторы высочайшего уровня позволяют создать множество приближенных к реальности клинических ситуаций, овладеть мануальными навыками оказания базовой и экстренной медицинской помощи детям в возрасте до 5 лет, смоделировать принципы оказания экстренной посиндромной терапии.

Более подробная информация по адресу: simcenter@nczd.ru

DOI: 10.15690/pf.v14i5.1788

Е.Г. Макарова¹, С.Е. Украинцев^{1, 2}¹ ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: отдаленные последствия и современные возможности предупреждения и коррекции

Контактная информация:

Макарова Евгения Георгиевна, кандидат медицинских наук, медицинский научный советник ООО «Нестле Россия»

Адрес: 115054, Москва, Павелецкая площадь, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 725-70-00, e-mail: evgeniya.makarova@ru.nestle.com

Статья поступила: 14.09.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

В статье обсуждаются современные представления о генезе наиболее распространенных вариантов функциональных расстройств органов пищеварения у детей, в том числе их долгосрочные негативные последствия для здоровья ребенка. Представлены данные о роли кишечной микробиоты в формировании функциональных расстройств органов пищеварения, а также современные подходы к их предупреждению и коррекции с помощью пробиотиков с доказанной эффективностью.

Ключевые слова: функциональные расстройства органов пищеварения, младенцы, колики, пробиотики, *Lactobacillus reuteri*.

(Для цитирования): Макарова Е.Г., Украинцев С.Е. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: отдаленные последствия и современные возможности предупреждения и коррекции. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (5): 392–399. doi: 10.15690/pf.v14i5.1788)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на то, что о существовании функциональных расстройств органов пищеварения (ФРОП) каждый педиатр помнит со студенческой скамьи, в последние десятилетия представление о природе данной группы состояний претерпело значительные изменения. Принимая во внимание новые факты о том, что ФРОП не всегда проходят бесследно, а могут приводить в будущем к серьезным отклонениям в состоянии здоровья ребенка, становится очевидной обоснованность ранней и эффективной профилактики или коррекции этих состояний.

Историческая справка

Ученые разных стран, как российские, так и зарубежные, стали выделять ФРОП в отдельную группу только в 60-х годах прошлого века. Однако, подходы к диагностике данных состояний имели принципиальные отличия. Отечественная медицина ставила во главу угла инструментальные методы оценки состояния желудочно-кишечного тракта, и диагноз выставлялся только в случае отсутствия органических изменений, в то время как у зарубежных исследователей в основу диагностики ФРОП были заложены клинические методы и оценка жалоб пациента. Единая классификация ФРОП отсутствовала.

Evgeniya G. Makarova¹, Sergei E. Ukraintsev^{1, 2}¹ Nestle Russia, Moscow, Russian Federation² National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Functional Gastrointestinal Disorders in Infants: Long-Term Consequences and Modern Approaches for Prevention and Treatment

The article discusses modern ideas about the genesis of the most common variants of functional gastrointestinal disorders (FGID) in infants, and their ability to lead to long-term negative consequences for the health of the child. The article provides data on role of intestinal microbiota in development of FGID in infants and current approaches to prevention and correction using probiotics with proven effectiveness.

Key words: functional gastrointestinal disorders, infants, colic, probiotics, *Lactobacillus reuteri*.

(For citation): Makarova Evgeniya G., Ukraintsev Sergei E. Functional Gastrointestinal Disorders in Infants: Long-Term Consequences and Modern Approaches for Prevention and Treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 392–399. doi: 10.15690/pf.v14i5.1788)

В конце 80-х годов прошлого века группой ведущих гастроэнтерологов мира была создана общественная организация «Римский фонд», основными задачами которой были в том числе изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе ФРОП, разработка и внедрение на их основе классификации, алгоритмов диагностики, профилактики и лечения данных состояний. С этой целью для диагностики ФРОП были последовательно выпущены в свет (в 1994, 1999–2000, 2006, 2016 гг.) четыре версии Римских критериев. При разработке Римских критериев III были использованы уже не консенсусы экспертов, а подходы, основанные на принципах доказательной медицины, что и стало их существенным отличием от предыдущих версий. Таким образом, Римские критерии III стали основополагающими диагностическими параметрами в работе клиницистов и исследователей всего мира. Презентация итоговой — IV — версии Римских критериев, в которой были приняты новые определения ФРОП, состоялась 22 мая 2016 г. в рамках 52-й Американской гастроэнтерологической недели (Сан-Диего, США).

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Терминология

Определение

Само определение понятия ФРОП неоднократно изменялось в зависимости от объема новой научной информации и имеющихся научных доказательств теории развития этих состояний. Так, например, по определению D. Drossman [1, 2], ФРОП представляют собой «разнообразную комбинацию симптомов без структурных или биохимических нарушений» функции самого органа, а согласно Римским критериям III, это «нарушения гастроинтестинального функционирования» (disorder of gastrointestinal functioning). Римские критерии IV определяют ФРОП как «расстройства взаимодействия оси кишка–головной мозг» (disorders of gut-brain interaction). Следовательно, с позиций современной медицины определение ФРОП будет звучать следующим образом: это устойчивые комплексы гастроинтестинальных симптомов, которые возникают в связи с нарушением моторики, висцеральной гиперчувствительности, изменениями состояния мукозального иммунитета и воспалительного ответа в результате нарушения состава микробиоты и изменений регулирования «оси кишечник–мозг» [3].

Что такое «ось кишечник–мозг» и почему нарушается взаимодействие в этой оси?

Термин «кишечно-мозговая ось», или «gut-brain axis», стал активно звучать в научной литературе сравнительно недавно, хотя первые шаги по изучению взаимодействия центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта были сделаны более 100 лет назад в известных работах И.П. Павлова. Согласно классической теории, коммуникация мозга и желудочно-кишечного тракта осуществляется посредством автономной или энтеральной нервной системы, представляющей собой второе по сложности скопление нейронов в организме человека после головного мозга. И с этих позиций взаимодействия рассматривалось как «вертикальная ось контроля» работы кишечника посредством вегетативной нервной системы [3].

Однако, проводившиеся в течение последних лет исследования связей между мозгом и кишечником выявили сложную коммуникационную систему, обеспечивающую не только гомеостаз желудочно-кишечно-

го тракта, но и оказывающую воздействие на эмоции и когнитивные функции ребенка. Эта сложная система коммуникации получила название «ось кишечник–мозг» [4]. Ее роль заключается в том, чтобы контролировать и интегрировать функции кишечника, а также связывать эмоциональные и когнитивные центры мозга с функциями кишечника, такими как иммунный ответ, кишечная проницаемость, нейроэндокринная регуляция. Таким образом, ось кишечник–мозг — это система двустороннего взаимодействия между кишечником и мозгом, в основе которого лежат нейроэндокринные и иммунологические механизмы, тесно связанные между собой. Эта двунаправленная ось включает в себя центральную нервную систему (головной и спинной мозг), автономную нервную систему, энтеральную нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Известно, что симпатический и парасимпатический отделы автономной нервной системы управляют как эфферентными (от центральной нервной системы к кишечной стенке), так и афферентными (из просвета и от стенки кишки в центральную нервную систему) сигналами. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось — это часть лимбической системы, которая координирует адаптивные реакции организма на стрессорные воздействия [5], а также задействована в процессах памяти и эмоциональных реакциях. Внешние и внутренние стимулы (стресс, инфекция, повышение уровня провоспалительных цитокинов и пр.) активируют эту систему, что приводит к высвобождению кортизола из надпочечников. Таким образом, и нейронные, и гормональные линии связи позволяют мозгу влиять на деятельность функциональных эффекторных клеток кишечника. Эти же клетки, с другой стороны, находятся под влиянием микробиоты кишечника [6], чья роль во взаимодействиях мозга и кишечника оценена лишь недавно.

Отдаленные последствия ФРОП

Изменения в определении ФРОП как состояний, связанных с нарушением работы оси кишечник–мозг, находят свое подтверждение и обоснование в работах, описывающих долгосрочное влияние ФРОП на состояние здоровья в будущем. В последние годы не только в отечественной, но и в зарубежной литературе появляется все больше данных о том, что длительное течение ФРОП может обуславливать структурные нарушения в органах желудочно-кишечного тракта, а также оказывать негативное влияние на состояние будущего здоровья в целом.

Так, в работе отечественных авторов [7] была показана связь младенческих колик в первые месяцы жизни с развитием синдрома раздраженного кишечника в возрасте старше 10 лет. Подобная закономерность установлена и в проспективном исследовании зарубежных коллег [8]: у 28% детей, переживших младенческие кишечные колики на первом году жизни, в возрасте 13 лет имели место ФРОП. В то же время среди детей, не страдавших коликами, ФРОП в подростковом возрасте наблюдались всего в 6% случаев. В работе F. Savino и соавт. [9] рецидивирующие абдоминальные боли в возрасте 10 лет встречались в 10 раз, а аллергические заболевания (аллергический ринит и конъюнктивит, atopическая экзема, астматический бронхит, пищевая аллергия) — в 4–6 раз чаще у пациентов, перенесших колики, по сравнению с детьми, не страдавшими от данного состояния на первом году жизни.

По данным ретроспективного исследования S. Romanello и соавт. [10], в анамнезе пациентов, стра-

дающих мигренью в возрасте 6–18 лет ($n=208$), достоверно чаще, чем в группе контроля ($n=471$), встречались указания на перенесенные колики на первом году жизни ($OR^1 6,61$; 95% $CI^2 4,38-10,00$). В настоящее время развитие мигрени и младенческих колик связывают с нарушением баланса серотонина и мелатонина. Гормоны оказывают противоположное воздействие на мускулатуру кишечника: серотонин вызывает ее сокращение, а мелатонин — расслабление. В первые месяцы жизни существует дисбаланс в системе серотонин–мелатонин, что может приводить к усиленной перистальтике и возникновению боли, которые являются основными симптомами младенческих колик.

По данным С. Canivet и соавт. [11], у детей в возрасте 4 лет, имевших младенческие колики, достоверно чаще встречались проблемы сна, кормления. У них отмечались более частые негативные эмоции по шкалам темперамента и психосоматических проблем. Для этой категории детей характерны плохое настроение во время еды, более частое стационарное лечение, жалобы на боли в животе.

В работе Р. Rautava и соавт. [12] установлена взаимосвязь между перенесенными на первом году жизни коликами и нарушениями сна (сложности при засыпании, частые пробуждения) у детей в возрасте 3 лет. Известно, что нарушения сна связаны с тревожностью, депрессией и трудностями адаптации и входят в состав диагностических критериев этих состояний. В научной литературе имеются данные о том, что существует взаимосвязь между нарушением сна и синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Так, в работе D. Wolke и соавт. [13] указывается, что у детей, имевших колики в младенчестве, в возрасте 8–10 лет достоверно чаще встречаются гиперактивность и нарушения поведения. Кроме того, в проспективном когортном исследовании, включившем 561 респондента, показано достоверное снижение общего и вербального коэффициента интеллектуального развития в возрасте 5 лет у детей с пролонгированным плачем и нарушениями сна на первом году жизни [14].

В пролонгированном проспективном исследовании ($n=4427$), выполненном в Германии, обнаружена связь между когнитивным развитием и продолжительным плачем, нарушениями сна и кормления [15]. Авторы полагают, что продолжительный плач, нарушения сна и кормления в возрасте 5 мес у девочек являются предиктором более низкого уровня когнитивного развития в 56 мес, а у мальчиков — в 20 мес.

Результаты когортного исследования показали, что среди детей школьного возраста, которые на первом году жизни госпитализировались по причине длительных эпизодов плача, отмечена более высокая распространенность проблем психического здоровья и психических расстройств по сравнению с другими группами населения [16].

Срыгивания также могут иметь неблагоприятные последствия для здоровья ребенка. В первую очередь, следствием регулярных срыгиваний могут стать заболевания ЛОР-органов, развитие аспирационной пневмонии или бронхолита. Это обуславливает высокую обращаемость по поводу респираторных заболеваний у данной категории детей. Большинство детей школьного возраста, наблюдающихся по поводу рефлюкс-эзофагита, имеют в анамнезе указания на наличие срыгиваний в младенчестве [17]. Результаты австралийского когорт-

ного исследования показали, что упорные срыгивания (более 90 дней) у детей на протяжении первых 2 лет жизни ассоциированы с гастроэзофагеальным рефлюксом в возрасте 9 лет [18].

Принимая во внимание тот факт, что нерегулярное опорожнение кишечника при функциональных запорах может стать причиной хронической интоксикации и сенсibilизации организма, своевременная коррекция данных состояний является крайне важной. По данным V. Loening-Baucke [19], эффективность и благоприятный прогноз лечения запоров у детей раннего возраста повышается, если лечение было начато в возрасте до 2 лет.

Авторы ряда исследований проводят параллели между ФРОП в раннем возрасте и аутизмом [20–22]. Результаты метаанализа В. McElhanon и соавт. [23] показали более высокую распространенность гастроинтестинальных нарушений, в частности диареи ($OR 3,63$; 95% $CI 1,82-7,23$), запора ($OR 3,86$; 95% $CI 2,23-6,71$) и абдоминальной боли ($OR 2,45$; 95% $CI 1,19-5,07$), у детей с расстройствами аутистического спектра по сравнению с контрольной группой. Однако, высокая методологическая гетерогенность включенных в метаанализ исследований не позволяет сделать однозначных выводов о наличии закономерной связи данных состояний и требует проведения дальнейших исследований.

Таким образом, ФРОП могут оказывать влияние на будущее здоровье ребенка. В связи с этим своевременная коррекция данных состояний представляется важной и актуальной. Для разработки и внедрения эффективных программ профилактики и коррекции ФРОП необходимо понимание механизмов, лежащих в основе нарушения коммуникации в оси кишечник–мозг. На сегодняшний день существуют клинические и экспериментальные доказательства того, что кишечная микробиота оказывает важное влияние на работу этой оси, взаимодействуя не только локально с кишечными клетками и энтеральной нервной системой, но также непосредственно с центральной нервной системой через нейроэндокринные и метаболические пути. В публикациях последних лет показана роль нарушений состава микробиоты в развитии тревожно-депрессивных расстройств и аутизма [24–27].

Нарушения состава микробиоты присутствуют и при ФРОП, которые сопровождаются расстройствами настроения и связаны с нарушением функционирования оси кишечник–мозг [28–30]. Наиболее ярким примером может служить вклад различных изменений состава микробиоты (нарушение состава и разнообразия, избыточный бактериальный рост, постинфекционные изменения состава микробиоты, применение пробиотиков и местных антибиотиков) в развитие младенческих кишечных колик. В исследованиях на животных было показано, что фенотип висцеральной гиперчувствительности, характерный для синдрома раздраженного кишечника, может быть передан через микробиоту пациентов с синдромом раздраженного кишечника к крысам, выращенным в стерильных условиях [31].

Влияние микробиоты на модуляцию афферентных сенсорных нервов

Влияние микробиоты на кишечно-мозговую ось может осуществляться посредством модуляции афферентных сенсорных нервов. Например, *Lactobacillus reuteri* ингибирует кальцийзависимое открытие калиевых каналов, способствуя нормализации моторики кишечника и повышению порога восприятия боли [32]. Кроме того, микро-

¹ OR (от odds ratio) — отношение шансов.

² CI (от confidence interval) — доверительный интервал.

биота может влиять на активность энтеральной нервной системы путем образования молекул (таких как гамма-аминомасляная кислота, серотонин, мелатонин, гистамин и ацетилхолин [33]), которые могут действовать как локальные нейротрансмиттеры, а также путем создания биологически активной формы катехоламинов в просвете кишечника [34]. Известно, что лактобактерии используют нитрат и нитрит для образования оксида азота [35] и сероводорода, которые модулируют моторику кишечника путем взаимодействия с ванилоидными рецепторами (которые также задействованы в процессах восприятия боли) на капсаицинчувствительных нервных волокнах [36], что в итоге приводит к нормализации моторной функции кишечника и снижению болевой чувствительности — одного из проявлений и измеряемого в исследованиях эквивалента тяжести течения младенческих кишечных колик. Моторная функция кишечника регулируется и посредством других механизмов, в частности через нейромедиаторы, основным из которых является серотонин.

Роль микробиоты в синтезе серотонина

Особый интерес представляет роль кишечной микробиоты в обмене серотонина. Серотонин — это нейромедиатор и гормон, который принимает участие в регуляции памяти, сна, пищевого поведения и эмоциональных реакциях. Большая часть серотонина образуется в энтерохромаффинных клетках кишечника и только 10% — в серотонинергических нейронах эпифиза после проникновения триптофана через гематоэнцефалический барьер путем активного транспорта. Однако, из триптофана может образовываться не только серотонин. Выделяют три пути биосинтеза из триптофана — кинурениновый, серотониновый и индолный. На равновесие в данной системе могут оказывать влияние как уровень стресса (и, следовательно, кортизола), так и состояние кишечной микробиоты. Некоторые виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан, превращая его в серотонин. Повышенный вследствие стрессового воздействия уровень кортикостероидов активирует фермент триптофанпирролазу, которая переводит обмен триптофана на кинурениновый путь, что приводит к снижению синтеза серотонина. Повышенный уровень кинуренина обычно отмечается у пациентов, страдающих от депрессии и синдрома тревожности, а также у пациентов с болезнью Альцгеймера и мигренью. В то же время прием определенных пробиотиков связан с более низким уровнем кинуренина и повышением уровня серотонина [37–39].

Низкомолекулярные метаболиты бактерий

Еще одним механизмом влияния микробиоты на ось кишечник–мозг являются низкомолекулярные метаболиты кишечных бактерий. Одним из основных продуктов метаболизма последних являются короткоцепочечные жирные кислоты, такие как масляная, пропионовая и уксусная. Эти жирные кислоты способны стимулировать симпатическую нервную систему [40] и высвобождение серотонина в слизистых оболочках [41], оказывать влияние на память и процессы обучения [42, 43].

Влияние микробиоты на состояние мукозального иммунитета

Микробиота способна оказывать влияние на состояние мукозального иммунитета. Влияние микробиоты на иммунную активацию может быть частично опосредовано протеазами. Повышенная концентрация про-

теаз была обнаружена в образцах фекалий пациентов с синдромом раздраженного кишечника, вызванным определенными видами микроорганизмов, живущих в кишечнике [44, 45]. Предполагается, что аномальная микробиота активирует иммунные реакции слизистой оболочки, которые повышают проницаемость эпителия, активируют ноцицептивные сенсорные пути, индуцирующие висцеральную боль, и приводят к нарушению работы энтеральной нервной системы [46, 47].

Микробиота и энтероэндокринные механизмы влияния на нервную систему

Взаимодействие микробиоты и кишечного-мозгового оси может также происходить путем высвобождения биологически активных пептидов из энтероэндокринных клеток, расположенных в кишечных криптах (либеркиновых кишечных железах) [48]. Изменение состава кишечной микробиоты влияет на выработку таких гормонов и гормоноподобных веществ, как глюкагонподобный пептид-1, пептид YY, грелин и лептин, галанин. Так, галанин (нейропептид, который обнаруживается в клетках центральной и периферической нервной системы, а также кишечника) стимулирует активность центральной ветви гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (то есть высвобождение кортиколиберина и адренокортикотропного гормона), таким образом усиливая секрецию глюкокортикоидов из коры надпочечников. Галанин также способен стимулировать секрецию кортизола непосредственно из адренокортикальных клеток и высвобождение норадреналина из мозгового вещества надпочечников [49]. Грелин (гормон, стимулирующий потребление пищи, который секретируется клетками желудка и тонкого кишечника) обладает выраженным эффектом высвобождения адренокортикотропного гормона и кортизола у людей и, вероятно, участвует в модуляции реакции гипоталамуса на стресс и изменения в питании или метаболизме [50].

Таким образом, имеются убедительные данные о том, что кишечная микробиота играет важную роль в двусторонних взаимодействиях между кишечником и нервной системой. Учитывая, что большинство механизмов взаимодействия являются штаммоспецифичными, существуют перспективы использования определенных пробиотических штаммов в качестве новой стратегии коррекции неврологических расстройств и ФРОП.

Предупреждение и коррекция ФРОП

Учитывая важную роль нарушений состава кишечной микробиоты в генезе ФРОП, ключевое значение в предупреждении и коррекции этих состояний у детей принадлежит диетотерапии с применением продуктов функционального питания, содержащих пробиотические штаммы микроорганизмов.

В настоящее время большой интерес как у исследователей, так и у практикующих врачей вызывают сведения о роли определенных штаммов лактобактерий, а именно *L. reuteri* 17938, в коррекции ФРОП (колики, срыгивания, запоры) у детей грудного возраста. Это обусловлено в первую очередь наличием клинических данных об эффективности данного штамма как при коликах [51], так и при срыгиваниях [52] и запорах [53], при абдоминальной боли [54] и в профилактике кишечных инфекций [55]. *L. reuteri* — это один из видов лактобактерий, который соответствует всем требованиям безопасности, предъявляемым к пробиотикам. Этот микроорганизм в норме заселяет желудочно-кишечный тракт человека; был выделен из грудного молока, устойчив к действию

соляной кислоты желудка [56]. В начале XX в. *L. reuteri* была занесена в научную классификацию кисломолочных бактерий, хотя тогда ее ошибочно распределили как *Lactobacterium fermentum*. В 1960-х годах немецкий микробиолог Г. Реутер (Gerhard Reuter) начал отличать *L. reuteri* от *L. fermentum*. Ученый переклассифицировал вид в *Lactobacterium fermentum* биотип II. В итоге в 1980 г. Kandler с соотр. идентифицировали *L. reuteri* как отдельный вид: они нашли значительные отличия между *L. reuteri* и другими биотипами *L. fermentum* и предложили определить ей правильную видовую принадлежность. Исследователи назвали вид *reuteri* в честь ее первооткрывателя: с этого времени *L. reuteri* была признана отдельным видом в роде *Lactobacillus*.

Особенности механизма влияния *L. reuteri*

Клиническая эффективность штамма основана на особенностях механизма влияния *L. reuteri* на состояние желудочно-кишечного тракта и различные звенья развития ФРОП.

1. Влияние на состояние кишечной микробиоты у детей.

Как типичный пробиотик *L. reuteri* конкурирует с потенциальными патогенами за питательные вещества и места прикрепления к слизистой оболочке кишечника.

Кроме того, благодаря процессу гетероферментации *L. reuteri* преобразует сахара пищи в уксусную и молочную кислоты, которые создают низкую pH в среде кишечника. Кислая среда ингибирует рост потенциально патогенных микроорганизмов и создает благоприятные условия для лакто- и бифидобактерий.

Отличительной особенностью штамма является способность *L. reuteri* к продукции белка реутерина, оказывающего ингибирующее действие на условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, не влияя при этом на нормальных представителей микробиоты. Реутерин вызывает окислительный стресс в клетках патогенных микроорганизмов путем модификации тиоловых групп в белках. Стимулом к продукции реутерина является контакт *L. reuteri* с определенными штаммами бактерий (например, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*) [57]. Как известно, эти штаммы являются продуцентами кишечных газов, следовательно, их избыточный рост может стать причиной метеоризма, который может быть одной из причин избыточного плача у младенцев. В работе F. Savino и соавт. [51] прием младенцами *L. reuteri* в течение 21 дня приводил к увеличению количества лактобактерий при одновременном уменьшении относительного содержания *E. coli* в кишечнике и снижению газообразования по сравнению с группой плацебо.

2. Влияние на иммунный ответ.

Как известно, изменения состава кишечной микробиоты сопровождаются процессом воспаления, одним из маркеров которого выступает повышенный уровень кальпротектина. В работах отечественных авторов было отмечено снижение уровня кальпротектина у детей с ФРОП на фоне приема *L. reuteri* в течение 28 дней [58]. В исследованиях с участием здоровых взрослых добровольцев показано, что прием *L. reuteri* приводил к модуляции локальных популяций иммунных клеток, в частности значительному увеличению Т-хелперных клеток в повздошных областях кишки [59]. Прием беременными женщинами *L. reuteri* в течение 4 нед существенно повышал в молозиве уровень противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 и приводил к снижению провоспалительного трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β 2) по сравнению с группой контроля [60].

3. Оптимизация моторной функции кишечника.

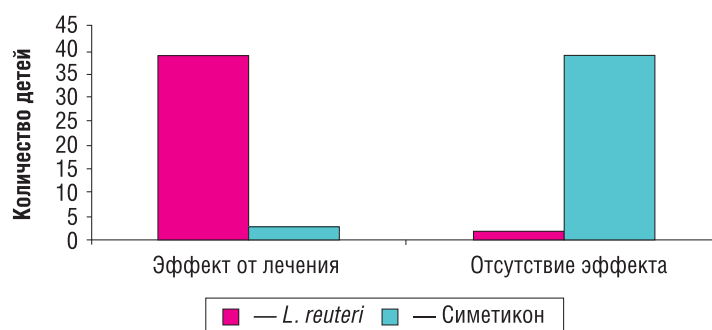
Расстройства моторной функции кишечника при ФРОП могут быть результатом незрелости энтеральной нервной системы. Влияние *L. reuteri* на созревание энтеральных нейронов и установление нормальной моторики желудочно-кишечного тракта было продемонстрировано в экспериментальных работах на животных. В качестве примера можно привести исследование G. Degonda и соавт. [61]. Известно, что одним из проявлений задержки внутриутробного развития (ЗВУР) является незрелость нейронов энтеральной нервной системы. Под наблюдением авторов было три группы животных. Контрольную группу составили животные без ЗВУР, не получающие пробиотик. В основную группу вошли животные со ЗВУР, которые получали *L. reuteri* (со 2-го по 14-й день жизни), в группу сравнения — животные со ЗВУР, не принимающие пробиотик. В качестве маркеров зрелости энтеральной нервной системы использовали уровень экспрессии генов нейротрофических факторов и дифференцировки нейронов энтеральной нервной системы. Степень зрелости моторной функции оценивали по силе сократительного ответа кишечной стенки в ответ на повышение уровня ацетилхолина и электрическую стимуляцию. К 14-му дню наблюдения уровень экспрессии генов нейротрофических факторов в группе сравнения был значительно выше, что отражало действие компенсаторных механизмов. Сократительный ответ на ацетилхолин и электростимуляцию был значительно снижен по сравнению с группой контроля. В основной группе применение *L. reuteri* способствовало восстановлению экспрессии генов нейротрофических факторов до значений контрольной группы, в то время как уровень экспрессии генов дифференцировки нейронов был значительно выше, чем в группах контроля и сравнения. На фоне приема пробиотика было отмечено повышение сократительного ответа на ацетилхолин (только в тощей кишке) и электростимуляцию (в тощей и толстой кишке). Данная работа является показательным примером того, как *L. reuteri* способствует постнатальному созреванию нейронов энтеральной нервной системы и оптимизации моторной функции кишечника [61].

4. Влияние на висцеральную боль и гиперчувствительность.

В восприятии боли участвуют две системы — ноцицептивная и антиноцицептивная. Ноцицептивная система, ответственная за прием, передачу болевых стимулов, а также реакцию на них, начинает функционировать внутриутробно и является достаточно зрелой у новорожденного ребенка. А ее антагонист — антиноцицептивная система, отвечающая за подавление болевых ощущений, — начинает формироваться позднее. Этот феномен, при котором система восприятия боли не является уравновешенной, может лежать в основе возникновения гиперчувствительности, когда минимальные стимулы приводят к выраженному и повышенному возбуждению сенсорных нейронов. Влияние *L. reuteri* на восприятие висцеральной боли и уменьшение явлений гиперчувствительности было продемонстрировано в эксперименте T. Kamiya и соавт. [62]. Типичным ответом на болевой стимул является снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Авторами работы было отмечено, что прием *L. reuteri* в течение 9 дней предотвращал снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления даже в ответ на растяжение толстой кишки, чего не наблюдалось в группе плацебо [62].

Уникальные свойства *L. reuteri* находят применение в клинической практике при коррекции ФРОП

Рис. 1. Эффективность лечения колик *L. reuteri* в сравнении с симетиконом
Fig. 1. The efficacy of colic treatment by *L. reuteri* in comparison with simethicone



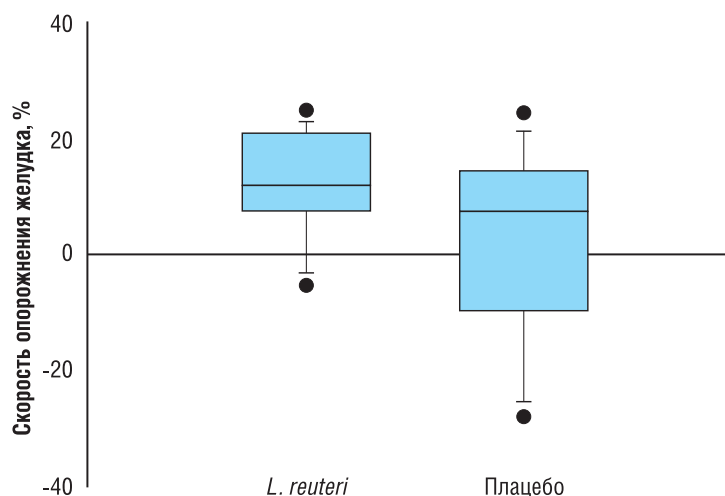
как у взрослых пациентов (синдром раздраженного кишечника), так и у детей первого года жизни. В работе F. Savino и соавт. [63] была установлена высокая эффективность штамма *L. reuteri* в коррекции младенческих колик по сравнению с традиционной терапией симетиконом. Эффект выражался в уменьшении на 50% и более продолжительности времени плача как эквивалента младенческих колик у 95% детей, получавших *L. reuteri*, и только у 7% детей, использовавших симетикон (рис. 1).

В 2016 г. был представлен метаанализ нового поколения, в котором были объединены и проанализированы индивидуальные данные пациентов (а не исследований) в отношении терапевтической эффективности *L. reuteri* штамм DSM 17938 при младенческих коликах [64]. Полученные результаты подтвердили высокую эффективность *L. reuteri* DSM 17938 в сокращении времени плача и коррекции младенческих колик у детей по сравнению с плацебо.

В основе лечебного эффекта *L. reuteri* при синдроме младенческих колик лежит ее комплексное воздействие на ключевые факторы развития этого состояния — нарушение состава микробиоты и воспаление, нарушение моторики и восприятия боли [56].

Рис. 2. Оценка клинической эффективности *L. reuteri* в коррекции срыгиваний по сравнению с плацебо (адаптировано по Indrio F., Riezzo G., Raimondi F., et al, 2011 [52]).

Fig. 2. Clinical efficacy of *L. reuteri* in regurgitation correction compared with placebo (adapted by Indrio F., Riezzo G., Raimondi F., et al, 2011).



Примечание. Дельта рассчитывалась как выраженная в процентном соотношении разница в опорожнении желудка до и после завершения диеты с использованием *L. reuteri*/плацебо. Статистический анализ при помощи критерия Манна–Уитни показал достоверную разницу между группами *L. reuteri*/плацебо ($p=0,001$).

Note. The delta was calculated as a percentage difference in gastric emptying before and after completion of the diet with *L. reuteri*/placebo. Statistical analysis using the Mann-Whitney test showed a significant difference between the *L. reuteri*/placebo groups ($p=0.001$).

В работе по оценке клинической эффективности *L. reuteri* при ФРОП, проведенной под руководством профессора Е. Корниенко [56], было показано, что *L. reuteri* как в составе смеси, так и в каплях способствовали устранению симптомов расстройств пищеварения, одновременной коррекции нарушений микробиоценоза и устранению признаков воспаления в кишечнике. В исследование было включено 102 ребенка в возрасте от 1 до 6 мес. Основную группу составили 62 ребенка с установленным в соответствии с Римскими критериями III диагнозом ФРОП. У всех (100%) детей основной группы наблюдались младенческие срыгивания, у 44 (71%) — младенческие колики, у 3 (4,9%) — функциональные запоры, у 44 (71%) — сочетание различных вариантов ФРОП. В зависимости от вида вскармливания дети основной группы получали в течение 28 дней пробиотический штамм *L. reuteri* либо в каплях (по 5 капель в день), либо в составе детской смеси, содержащей *L. reuteri*. Авторами отмечена положительная динамика в состоянии пациентов, которая выражалась снижением частоты младенческих колик, срыгиваний, уменьшением частоты стула зеленого цвета и с примесью слизи, выраженности вздутия живота.

На основании результатов проведенных международных научных исследований штамму *L. reuteri* DSM 17938 присвоена степень доказательности 1a в отношении профилактики и 1b — в коррекции младенческих кишечных колик [65].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006;15(3):237–241.
- Drossman DA, Richer JE, Talley N, editors. *The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment. A multinational consensus.* Boston: Little, Brown & Co; 1994. 370 p.
- Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. — М.; 2005. — 36 с. [Bel'mer SV, Gasilina TV, Khavkin AI, Eiberman AS. *Funktsional'nye narusheniya organov pishchevareniya u detei.* Moscow; 2005. 36 p. (In Russ).]
- Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(5):306–314. doi: 10.1038/nrgastro.2009.35.
- Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002;53(4):865–871. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00429-4.
- Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1500–1512. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.037.
- Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2004. — Т.3. — №2 — С. 30–34. [Khavkin AI, Zhihareva NS. Different approaches to treatment of irritable bowel syndrome in children. *Current pediatrics.* 2004;3(2):30–34. (In Russ).]
- Partty A, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Infant distress and development of functional gastrointestinal disorders in childhood: is there a connection? *JAMA Pediatr.* 2013;167(10):977–978. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.99.
- Savino F, Castagno E, Bretto R, et al. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(449):129–132. doi: 10.1080/08035320510043691.
- Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, et al. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA.* 2013;309(15):1607–1612. doi: 10.1001/jama.2013.747.
- Canivet C, Jakobsson I, Hagander B. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more "emotional". *Acta Paediatr.* 2000;89(1):13–17. doi: 10.1080/080352500750028988.
- Rautava P, Lehtonen L, Helenius H, Sillanpaa M. Infantile colic: child and family three years later. *Pediatrics.* 1995;96(1 Pt 1):43–47.
- Wolke D, Rizzo P, Woods S. Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood. *Pediatrics.* 2002;109(6):1054–1060. doi: 10.1542/peds.109.6.1054.
- Rao MR, Brenner RA, Schisterman EF, et al. Long term cognitive development in children with prolonged crying. *Arch Dis Child.* 2004;89(11):989–992. doi: 10.1136/adc.2003.039198.
- Wolke D, Schmid G, Schreier A, Meyer R. Crying and feeding problems in infancy and cognitive outcome in preschool children born at risk: a prospective population study. *J Dev Behav Pediatr.* 2009;30(3):226–238. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181a85973.
- Brown M, Heine RG, Jordan B. Health and well-being in school-age children following persistent crying in infancy. *J Paediatr Child Health.* 2009;45(5):254–262. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01487.x.
- Сорвачева Т.Н., Пашкевич В.В. Функциональные нарушения ЖКТ у грудных детей: методы коррекции // *Лечащий врач.* — 2006. — №4 — С. 40–46. [Sorvacheva TN, Pashkevich VV. *Funktsional'nye narusheniya ZhKT u grudnykh detei: metody korrektsii. Practitioner.* 2006;(4):40–46. (In Russ).]
- Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics.* 2002;109(6):1061–1067. doi: 10.1542/peds.109.6.1061.
- Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. *Gut.* 1993;34(10):1400–1404. doi: 10.1136/gut.34.10.1400.
- Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism.* 2003;7(2):165–171. doi: 10.1177/1362361303007002004.
- Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27(2):S120–S127. doi: 10.1097/00004703-200604002-00010.
- Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I, et al. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27(2 Suppl):S128–S136. doi: 10.1097/00004703-200604002-00011.
- McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(5):872–883. doi: 10.1542/peds.2013-3995.
- Foster J, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305–312. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005.
- Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1155–1162. doi: 10.1111/nmo.12378.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ФРОП рассматриваются как нарушения коммуникации в оси кишечник–мозг. Учитывая, что работа оси начинается очень рано, также возможно и раннее развитие нарушений в ее работе, типичным проявлением которых в раннем возрасте являются ФРОП, которые в свою очередь могут приводить к неблагоприятным эффектам в отношении здоровья ребенка в будущем. Применение продуктов детского питания, содержащих пробиотические штаммы с доказанной эффективностью (*L. reuteri* DSM 17938), позволит предупредить или провести своевременную коррекцию ФРОП у детей грудного возраста и избежать возникновения неблагоприятных отдаленных последствий этих состояний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке ООО «Нестле Россия».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е.Г. Макарова и С.Е. Украинцев являются сотрудниками компании ООО «Нестле Россия».

ORCID

Е.Г. Макарова

<http://orcid.org/0000-0002-1082-8632>

С.Е. Украинцев

<http://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

26. Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms? *Bioessays*. 2014;36(10):933–939. doi: 10.1002/bies.201400075.
27. Song YL, Liu CX, Finegold SA. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(11):6459–6465. doi: 10.1128/Aem.70.11.6459-6465.2004.
28. Simren M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159–176. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302167.
29. Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med*. 2011;62:381–396. doi: 10.1146/annurev-med-012309-103958.
30. Berrill JW, Gallacher J, Hood K, et al. An observational study of cognitive function in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(11):918–E704. doi: 10.1111/nmo.12219.
31. Crouzet L, Gaultier E, Del'Homme C, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(4):e272–e282. doi: 10.1111/nmo.12103.
32. Kunze WA, Mao YK, Wang BX, et al. Lactobacillus reuteri enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8b):2261–2270. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00686.x.
33. Iyer LM, Aravind L, Coon SL, et al. Evolution of cell-cell signaling in animals: did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? *Trends Genet*. 2004;20(7):292–299. doi: 10.1016/j.tig.2004.05.007.
34. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(11):G1288–1295. doi: 10.1152/ajpgi.00341.2012.
35. Sobko T, Huang LY, Midtvedt T, et al. Generation of NO by probiotic bacteria in the gastrointestinal tract. *Free Radic Biol Med*. 2006;41(6):985–991. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.06.020.
36. Schicho R, Krueger D, Zeller F, et al. Hydrogen sulfide is a novel prosecretory neuromodulator in the guinea-pig and human colon. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1542–1552. doi: 10.1053/j.gastro.2006.08.035.
37. Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses*. 2003;61(5-6):519–525. doi: 10.1016/S0306-9877(03)00207-X.
38. Appel E, Kolman O, Kazimirsky G, et al. Regulation of GDNF expression in cultured astrocytes by inflammatory stimuli. *Neuroreport*. 1997;8(15):3309–3312. doi: 10.1097/00001756-199710200-00023.
39. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003;54(1):70–75. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00181-1.
40. Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(19):8030–8035. doi: 10.1073/pnas.1016088108.
41. Grider JR, Piliand BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(1):G429–G437. doi: 10.1152/ajpgi.00376.2006.
42. Vecsey CG, Hawk JD, Lattal KM, et al. Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity via CREB: CBP-dependent transcriptional activation. *J Neurosci*. 2007;27(23):6128–6140. doi: 10.1523/Jneurosci.0296-07.2007.
43. Stefanko DP, Barrett RM, Ly AR, et al. Modulation of long-term memory for object recognition via HDAC inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(23):9447–9452. doi: 10.1073/pnas.0903964106.
44. Gece K, Roka R, Ferrier L, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut*. 2008;57(5):591–599. doi: 10.1136/gut.2007.140210.
45. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Ferrier L, et al. Fecal protease activity is associated with compositional alterations in the intestinal microbiota. *PLoS One*. 2013;8(10):e78017. doi: 10.1371/journal.pone.0078017.
46. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(6):2003–2014. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.075.
47. Theodorou V, Ait Belgnaoui A, Agostini S, Eutamene H. Effect of commensals and probiotics on visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2014;5(3):430–436. doi: 10.4161/gmic.29796.
48. Uribe A, Alam M, Johansson O, et al. Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1259–1269. doi: 10.1016/0016-5085(94)90526-6.
49. Tortorella C, Neri G, Nussdorfer GG. Galanin in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (Review). *Int J Mol Med*. 2007;19(4):639–647. doi: 10.3892/ijmm.19.4.639.
50. Giordano R, Pellegrino M, Picu A, et al. Neuroregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in humans: effects of GABA-, mineralocorticoid-, and GH-Secretagogue-receptor modulation. *Scientific World Journal*. 2006;6:1–11. doi: 10.1100/tsw.2006.09.
51. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126(3):e526–e533. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
52. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. Lactobacillus reuteri accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(4):417–422. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02425.x.
53. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, et al. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr*. 2010;157(4):598–602. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066.
54. Romano C, Ferrau V, Cavataio F, et al. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health*. 2014;50(10):E68–71. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x.
55. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: Comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005;115(1):5–9. doi: 10.1542/peds.2004-1815.
56. Корниенко Е.А., Вагеманс Н.В., Нетребенко О.К. Младенческие кишечные колики: современные представления о механизмах развития и новые возможности терапии // *Современная педиатрия*. — 2010. — №5 — С. 176–183. [Kornienko EA, Vagemans NV, Netrebenko OK. Infant intestinal colics: the modern view about mechanisms of development and new abilities of treatment. *Sovremennaya pediatriya*. 2010;(5):176–183. (In Russ).]
57. Schaefer L, Auchtung T, Hermans K, et al. The antimicrobial compound reuterin (3-hydroxypropionaldehyde) induces oxidative stress via interaction with thiol groups. *Microbiology*. 2010;156(Pt 6):1589–1599. doi: 10.1099/mic.0.035642-0.
58. Нетребенко О.К., Корниенко Е.А., Кубалова С.С. Использование пробиотиков у детей с младенческими коликами // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т.93. — №4 — С. 86–93. [Netrebenko OK, Kornienko EA, Kubalova SS. Ispol'zovanie probiotikov u detei s mladencheskimi kolikami. *Pediatriia*. 2014;93(4):86–93. (In Russ).]
59. Valeur N, Engel P, Carbajal N, et al. Colonization and immunomodulation by Lactobacillus reuteri ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(2):1176–1181. doi: 10.1128/Aem.70.2.1176-1181.2004.
60. Jakobsson T, Abrahamsson T, Blörgsten B, et al. The effect of oral supplementation of Lactobacillus reuteri, on the immunologic composition of breast milk: OP4-05. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(5):624. doi: 10.1097/00005176-200505000-00042.
61. Gabriela Bergonzelli Degonda (Bussigny), Magali Faure (Forel), Nicole Kusy (Montet). Lactobacillus Reuteri DSM 17938 for the Development of the Enteric Nervous System Patent Application (Application #20140363409); EP20110196138 20111230; Dec 11, 2014.
62. Kamiya T, Wang L, Forsythe P, et al. Inhibitory effects of Lactobacillus reuteri on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut*. 2006;55(2):191–196. doi: 10.1136/gut.2005.070987.
63. Savino F, Pelle E, Palumeri E et al. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e124–130. doi: 10.1542/peds.2006-1222.
64. wpengine.net [Internet]. Cabana MD, Chau K, D'Amico FJ, et al. Is Lactobacillus reuteri DSM 17938 effective for the treatment of infant colic? Results from an International Individual Participant Data Meta-Analysis (IPDMA). Murdoch Childrens Research Institute and The Royal Children's Hospital Centre for Community Child Health [cited 2017 Aug 29]. Available from: <http://4cau4jsaler1zglkq3wnmje1.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2016/06/group-1-approved.pdf>.
65. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatric Drugs*. 2015;17(3):199–216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6.

Аналитический обзор компании MAR CONSULT: «Почти 40% взрослого населения скептически настроены к вакцинации»

В сентябре 2017 года компанией MAR CONSULT был проведен опрос, который помог прояснить отношение населения Москвы и Московской области к вакцинации (рис. 1). В опросе приняли участие

500 жителей Москвы и Московской области в возрасте от 16 лет и старше.

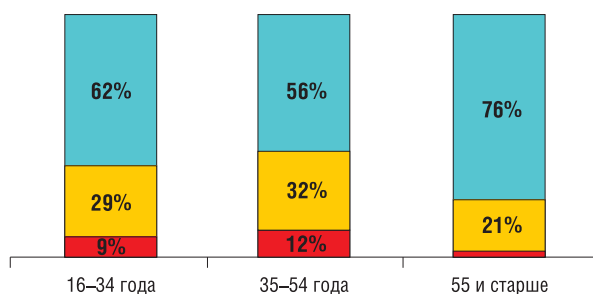
Так, по результатам опроса, 12% опрошенных категорически против вакцинации, полагая, что прививки

Рис. 1. Отношение жителей Москвы и Московской области к вакцинации

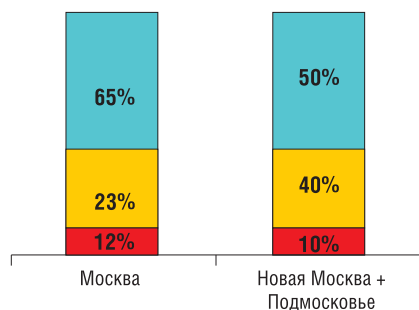
Fig. 1. The attitude of Moscow and Moscow region residents towards vaccination



Отношение к вакцинации в разных возрастных группах



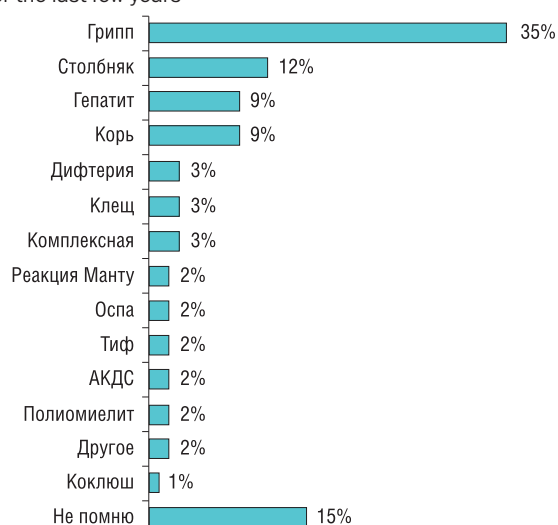
Отношение к вакцинации в зависимости от места проживания



Данные MAR CONSULT

Рис. 2. Заболевания, от которых прививались респонденты в течение последних лет

Fig. 2. Diseases which respondents have been vaccinated from over the last few years



Данные MAR CONSULT

вредят здоровью ребенка. Почти 1/3 «проголосовала» против некоторых обязательных прививок. В том, что прививки необходимо делать в обязательном порядке в соответствии с календарем прививок, убеждены 6 из 10 опрошенных: в большей степени такой позиции придерживаются люди старшего поколения (от 55 лет) — 76% и москвичи — 65% (среди жителей области — 50%).

Не смогли вспомнить, когда последний раз делали прививку, 61% опрошенных. Интересно то, что именно среди этих людей больше всего противников вакцинации — 79%. За последние два года прошли вакцинацию 16% респондентов, 1/4 часть опрошенных вакцинировалась несколько лет назад. Те, кто делал прививки в течение последних нескольких лет, вакцинировались от гриппа — 35%, столбняка — 12%, гепатита — 9%, кори — 9% и реже от других заболеваний (рис. 2)*.

* Другие обзоры по результатам опросов медицинских работников вы можете найти на сайте: <http://marconsult.ru/reviews/>

**Analytical Review of MAR CONSULT: Almost 40%
of the Adult Population are Sceptical About Vaccination**

«Почти 40% взрослого населения скептически настроены по отношению к вакцинации: четверть не считает нужным делать детям все прививки, предусмотренные национальным календарем, а каждый десятый считает,

что прививки в целом подрывают здоровье ребенка. Процент внушительный», — прокомментировала руководитель Департамента исследований в медицине и фармацевтике MAR CONSULT Ксения Медведева.

DOI: 10.15690/pf.v14i5.1789

Комментарий специалиста

М.В. Федосеенко^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья, отдела стандартизации и клинической фармакологии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: titovamarina@mail.ru

Статья поступила: 14.09.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

(Для цитирования: Федосеенко М.В. Комментарий специалиста. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (5): 401. doi: 10.15690/pf.v14i5.1789)

Результаты опроса, проведенного исследовательской компанией MAR CONSULT с целью установления отношения к вакцинации населения Москвы и Московской области, вызвали у меня противоречивые чувства. С одной стороны, не столь значимое число отрицательно настроенных граждан к профилактическим прививкам — всего 12%, однако не ясно, почему выводом исследования стал категоричный итог — скептическое отношение к вакцинации 40% (!) жителей столицы и области. Налицо «жонглирование» цифрами и заигрывание с либерально настроенной прослойкой активных антивакцинальщиков.

Возможной причиной могли стать и серьезные проблемы в дизайне исследования — некорректная оценка полученных результатов опроса. За скептицизм к вакцинации в целом принимался ответ респондентов об отрицательном мнении в отношении лишь некоторых обязательных прививок, возможно, даже какой-то одной позиции (например, против гепатита В). Кроме того, при анализе отношения к вакцинации детей, на мой взгляд, необходимо было дополнительно учесть раздельную оценку участников опроса, имеющих и не имеющих детей.

Изучив более детально результаты опроса, причины отношения разных групп населения становятся ясны. В частности, наиболее положительно настроенными к вакцинации оказались люди старше 55 лет (76%), поскольку они еще помнят эпидемию дифтерии 1990-х годов и степень опасности других инфекционных заболеваний, против которых и проводится иммунизация. Напротив, настороженное и даже отрицательное восприятие прививок среди 40% молодых людей объясняется низким уровнем медицинской культуры и отсутствием знаний о вакцинопредотвращении

тимых инфекциях, что обусловлено в том числе значительными пробелами в санитарно-просветительской работе медицинских работников в настоящее время.

Кроме того, налицо недостатки профилактической работы современного здравоохранения, заключающиеся в крайне низком уровне вакцинации взрослого населения, что особенно заметно среди населения Московской области. Всего лишь 1/4 респондентов сумели вспомнить о проведенной вакцинации за последние 2 года! Такое положение дел совершенно недопустимо, поскольку эти люди являются восприимчивой категорией общества и поддерживают высокий риск развития эпидемических вспышек инфекционных заболеваний (корь, коклюш), наиболее опасных для ослабленных пациентов, младенцев и пожилых. Однако, не могут не радовать результаты анализа наиболее «востребованных» прививок у взрослых, которыми стали вакцины от гриппа. И в этом, на мой взгляд, основная заслуга успешно внедряемых Департаментом здравоохранения Москвы в последние годы новых форм вакцинопрофилактики — мобильных прививочных пунктов, разворачиваемых в местах наибольшего пассажиропотока с целью достижения максимального охвата прививками.

В то же время хочется отметить, что согласно другому опросу россиян, проведенному в сентябре 2017 г. Всероссийским центром изучения общественного мнения (ВЦИОМ), преобладающее большинство россиян поддерживают вакцинацию детей. А именно: 83% родителей признают необходимость профилактических прививок. При этом в исследовании приняло участие значительно большее число респондентов — 1800 россиян в возрасте от 18 лет. Низкий уровень негативно настроенных к вакцинации граждан (10%) соответствует таковому результату исследования, проведенного MAR CONSULT.

Marina V. Fedoseenko^{1, 2}

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

Expert Commentary

(For citation: Marina V. Fedoseenko. Expert Commentary. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 401. doi: 10.15690/pf.v14i5.1789)

Е.А. Романова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.Ю. Дьяконова¹,
А.Ю. Романов⁴, К.С. Межидов⁵, Ж.И. Дохшукаева¹

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

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

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

⁴ Энгельсская станция скорой медицинской помощи, Энгельс, Российская Федерация

⁵ Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки, Грозный, Российская Федерация

Сравнительная характеристика результатов эвакуации в лечебные учреждения и исходов лечения детей, обратившихся за скорой помощью по поводу острых болей в животе, на примере станции скорой медицинской помощи среднего муниципального образования

Контактная информация:

Романова Екатерина Алексеевна, аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, врач детский хирург отделения неотложной и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-90, e-mail: bnmng13@yandex.ru

Статья поступила: 04.08.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

Обоснование. Несмотря на активное развитие диагностических возможностей, проблемы постановки диагноза на догоспитальном этапе при болях в животе остаются нерешенными. **Цель исследования** — провести анализ результатов эвакуации в лечебные учреждения, а также исходов лечения (консервативных и хирургических) госпитализированных детей, обратившихся за скорой помощью по поводу острых болей в животе, для выявления возможных недостатков в существующем диагностическом алгоритме и его оптимизации. **Методы.** Результаты исходов лечения детей с острой болью в животе на догоспитальном этапе и эвакуации в лечебные учреждения выездными бригадами за период 2014–2015 гг. представлены на примере станции скорой медицинской помощи среднего муниципального образования. **Результаты.** Затруднения маршрутизации детей в лечебные учреждения нужного профиля (хирургического или соматического) обусловлены сложностями дифференциальной диагностики заболевания у детей с острой болью в животе на догоспитальном этапе. **Заключение.** Главная задача врачей первичного звена и службы скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе, от решения которых зависят направление диагностического поиска, своевременность и адекватность последующих лечебных мероприятий, — дать верную оценку абдоминальному болевому синдрому.

Ключевые слова: диагностика на догоспитальном этапе, острая боль в животе, профиль стационара, маршрутизация детей.

(Для цитирования: Романова Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Дьяконова Е.Ю., Романов А.Ю., К.С. Межидов, Ж.И. Дохшукаева. Сравнительная характеристика результатов эвакуации в лечебные учреждения и исходов лечения госпитализированных детей, обратившихся за скорой помощью по поводу острых болей в животе, на примере станции скорой медицинской помощи среднего муниципального образования. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (5): 402–407. doi: 10.15690/pf.v14i5.1790)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врачу скорой медицинской помощи, а чаще даже фельдшеру, приезжающим на вызов и при этом имеющим ограниченные временные и диагностические возможности, зачастую сложно принять решение о необхо-

димости госпитализации или динамического наблюдения пациента с болью в животе. Своевременная и точная диагностика данной группы заболеваний является неотложной задачей и остается актуальной и в настоящее время.

По различным данным, до 10–15% всех обращений за скорой медицинской помощью по поводу внезапных заболеваний регистрируются с синдромальным диагнозом «острый живот» [1–3] — пограничным состоянием, требующим в зависимости от этиологии экстренной хирургической помощи или консервативного лечения.

Острый живот — симптомокомплекс, отражающий патологическое состояние организма, при котором произошло серьезное повреждение органов брюшной полости с раздражением брюшины. Характерны резкие сильные боли в животе и патологическое напряжение брюшной стенки [4, 5].

Несмотря на многочисленные монографии, публикации в медицинской периодике и создание клинических рекомендаций, при ведении таких пациентов по-прежнему высока частота диагностических и тактических ошибок, которые приводят не только к более тяжелому течению болезни с развитием осложнений, но и к летальным исходам [1, 6].

Актуальность данной проблемы обусловила **цель нашего исследования** — провести анализ результатов эвакуации в лечебные учреждения, а также исходов лечения (консервативных и хирургических) госпитализированных детей, обратившихся за скорой помощью по поводу острых болей в животе, для выявления возможных недостатков в существующем диагностическом алгоритме и его оптимизации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное исследование.

Исследуемый период составил 2 года (с января 2014 по декабрь 2015 г.).

Проведен анализ результатов эвакуации в лечебные учреждения и исходов лечения (консервативных и хирургических) госпитализированных детей (в возрасте от 0 до 18 лет), обратившихся за скорой помощью по поводу острых болей в животе, на примере станции скорой медицинской помощи среднего муниципального образования. Все вызовы населения в городе осуществляются через единую диспетчерскую службу. Сотрудники скорой медицинской помощи предполагаемый диагноз отражают в индивидуальной карте вызова и кодируют по МКБ-10. В результате имеет место условное разделение госпитализированных пациентов на 2 группы по нозологии: 1-я группа — с хирургическим профилем заболевания, 2-я группа — с соматическим (табл. 1, 2). В зависимости от нозологии выполнялась эвакуация детей в приемное отделение профильного стационара (соматического или хирургического), где проводилась дальнейшая сортировка больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из числа обратившихся за скорой помощью по поводу острых болей в животе (общее количество вызовов — 36 100) госпитализировано 2883 (8%) ребенка, из них 1195/2883 (41,4%) мальчиков и 1688/2883 (58,6%)

403

Ekaterina A. Romanova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3},
Elena Yu. Dyakonova¹, Aleksey Yu. Romanov⁴, Kazbek S. Mezhdov⁵, Zharadat I. Dohshukaeva¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

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

⁴ Engels Emergency Medical Setting, Engels, Russian Federation

⁵ E.P. Glinka Republican Children's Clinical Hospital, Grozny, Russian Federation

Comparative Characteristics of the Results of Evacuation to Healthcare Facilities and Treatment Outcomes of Children Who Applied for First Aid With Acute Abdominal Pains. The Case of an Emergency Medical Setting of an Average Municipal Entity

Background. Despite the active development of diagnostic capabilities, the problems of diagnosis at the pre-hospital stage with abdominal pain remain unresolved. **Objective.** Our aim was to analyze the results of evacuation to healthcare facilities as well as treatment outcomes (conservative and surgical) of hospitalized children who applied for first aid with acute abdominal pain, in order to identify possible shortcomings in the existing diagnostic algorithm and its optimization. **Methods.** The results of treatment outcomes for children with acute abdominal pain at the pre-hospital stage and evacuation to healthcare facilities by visiting teams for the period 2014–2015. are presented by the example of the State Institution «Engels Emergency Medical Setting». **Results.** Difficulties in routing children to the necessary healthcare facilities (surgical or somatic) are due to the complexities of differential diagnosis of the disease in children with acute abdominal pain at the pre-hospital stage. **Conclusion.** The main task of the primary care and emergency physician at the pre-hospital stage, whose decision determines the direction of the diagnostic search, timeliness and adequacy of the subsequent treatment measures, is to give a correct assessment of abdominal pain syndrome.

Key words: pre-hospital diagnostics, acute abdominal pain, hospital profile, routing of children.

(For citation: Romanova Ekaterina A., Namazova-Baranova Leyla S., Dyakonova Elena Yu., Romanov Aleksey Yu., Kazbek S. Mezhdov, Zharadat I. Dohshukaeva. Comparative Characteristics of the Results of Evacuation to Healthcare Facilities and Treatment Outcomes of Hospitalized Children Who Applied for First Aid With Acute Abdominal Pains. The Case of an Emergency Medical Setting of an Average Municipal Entity. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 402–407. doi: 10.15690/pf.v14i5.1790)

девочек. Дети с хирургической патологией (1-я группа) составили большинство (2094; 72,6%), с соматическим профилем заболевания (2-я группа) оказалось 789 (27,4%) пациентов (табл. 1, 2). На рис. 1 и 2 приведены результаты исходов оказания помощи детям выездными бригадами хирургического и соматического профиля. Зарегистрированы случаи повторных вызовов (в течение суток после первого обращения) к детям, оставленным дома в связи с отказом родителей от госпитализации.

Из группы детей хирургического профиля основным

направляющим диагнозом стало подозрение на острый аппендицит (2008 вызовов из 2094), что составляет 96% всех вызовов с подозрением на острый живот. Однако, имеют место и такие патологии, как желудочно-кишечное кровотечение (31/2094; 1,5%), воспалительные болезни женских тазовых органов (25/2094; 1,2%), инвагинация (29/2094; 1,4%). Зарегистрирован один вызов к пациенту с осложненной формой острого аппендицита (перитонит): диагноз поставлен бригадой скорой медицинской помощи, ребенок доставлен в приемное отделение хирургического стационара, госпита-

Таблица 1. Нозологии соматического профиля, установленные у детей в период 2014–2015 гг.
Table 1. Nosology of the somatic profile established in children in the period 2014–2015

Код по МКБ-10	Год					
	2014			2015		
	Отказ от госпитализации	Доставлены в стационар	Оказана помощь на месте	Отказ от госпитализации	Доставлены в стационар	Оказана помощь на месте
K31 Другие болезни желудка и двенадцатиперстной кишки	8			13		
	5	3	0	1	5	7
K31.3 Пилороспазм, не классифицированный в других рубриках	2			5		
	0	2	0	1	4	0
K58.9 Синдром раздраженного кишечника без диареи	153			159		
	2	27	124	3	21	135
K92.8 Другие уточненные болезни органов пищеварения	0			1		
	0	0	0	0	1	0
K25 Язва желудка	1			0		
	0	1	0	0	0	0
K27.9 Пептическая язва, не уточненная как острая или хроническая без кровотечения или прободения	2			1		
	1	1	0	1	0	0
K29.7 Гастрит неуточненный	251			186		
	6	151	94	0	84	104
K31.9 Болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки неуточненная	6			0		
	0	2	4	0	0	0
K26 Язва двенадцатиперстной кишки	0			1		
	0	0	0	0	1	0

Таблица 2. Нозологии хирургического профиля, установленные у детей в период 2014–2015 гг.
Table 2. Nosology of the surgical profile established in children in 2014–2015.

Код по МКБ-10	Год					
	2014			2015		
	Отказ от госпитализации	Доставлены в стационар	Оказана помощь на месте	Отказ от госпитализации	Доставлены в стационар	Оказана помощь на месте
K35 Острый аппендицит	787			127		
	5	746	36	0	124	3
K35.0 Острый аппендицит с генерализованным перитонитом	6			1		
	0	4	2	0	1	0
K35.3 Острый аппендицит с локальным перитонитом	0			1		
	0	0	0	0	1	0

Таблица 2. Нозологии хирургического профиля, установленные у детей в период 2014–2015 гг. (Окончание)
Table 2. Nosology of the surgical profile established in children in 2014–2015.

Код по МКБ-10	Год					
	2014			2015		
	Отказ от госпитализации	Доставлены в стационар	Оказана помощь на месте	Отказ от госпитализации	Доставлены в стационар	Оказана помощь на месте
K35.8 Острый аппендицит, другой или неуточненный	0			827		
	0	0	0	3	808	16
K35.9 Острый аппендицит неуточненный	239			0		
	5	227	7	0	0	0
K36.0 Другие формы аппендицита	1			16		
	0	1	0	0	16	0
K37.0 Аппендицит неуточненный	2			0		
	0	2	0	0	0	0
K38.0 Гиперплазия аппендикса	0			1		
	0	0	0	0	1	0
K92.2 Желудочно-кишечное кровотечение неуточненное	18			13		
	1	8	9	0	13	0
N70.0 Острый сальпингит и оофорит	4			11		
	2	2	0	0	11	0
N70.9 Сальпингит и оофорит неуточненные	2			8		
	0	2	0	3	5	0
K65 Перитонит	0			1		
	0	0	0	0	1	0
K56.1 Инвагинация	11			18		
	0	11	0	0	17	1

лизирован и прооперирован; также выявлено, что к этому ребенку накануне был осуществлен выезд бригады скорой медицинской помощи, однако мать ребенка от госпитализации отказалась.

Из группы детей соматического профиля (n=789) в приемное отделение хирургического стационара было доставлено 340 детей, в соматический стационар — 449. Однако, 212/449 детей из приемного отделения соматического стационара, у которых нельзя было

полностью исключить острую хирургическую патологию в связи с невозможностью сбора полного анамнеза (возраст ребенка и отсутствие законного представителя), небольшой давностью заболевания, стертой клинической картиной, были направлены в приемное отделение хирургического стационара и госпитализированы.

Так, за изучаемый период (2 года) зарегистрировано 312 вызовов, где бригадой скорой медицинской помощи поставлен предварительный диагноз «Синдром раздра-

Рис. 1. Исход оказания помощи выездными врачебными бригадами детям соматического профиля
Fig. 1. The outcome of the assistance of visiting medical teams to children of a somatic profile

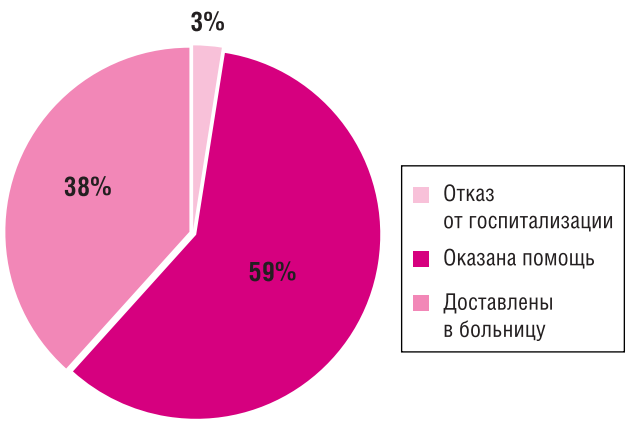
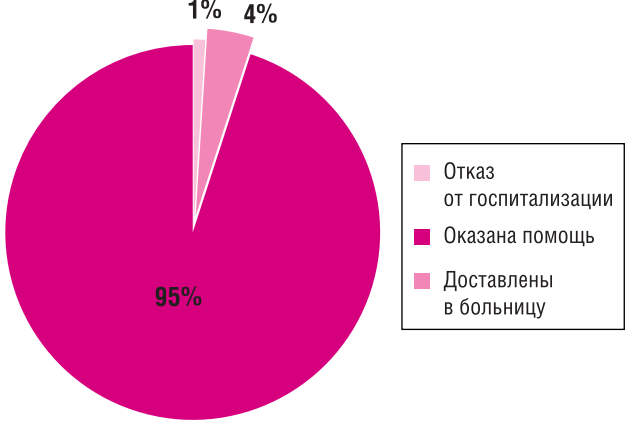


Рис. 2. Исход оказания помощи выездными врачебными бригадами детям хирургического профиля
Fig. 2. The outcome of the assistance of visiting medical teams to children of a surgical profile



женной кишки», из них 48 (15,4%) пациентов доставлены в больницу, 6 (1,9%) госпитализированы в хирургический стационар, 1 (0,3%) ребенок прооперирован.

В ходе обработки данных обращает на себя внимание, что в группе детей с соматической патологией диагноз не вызывал сомнений в большинстве случаев (465/789; 59%), и чаще помощь оказывалась на месте. А в группе детей с хирургической патологией практически все (95%) были доставлены в приемное отделение хирургического стационара. За анализируемый период количество повторных вызовов составило 79/2094 (3,8%) случаев: 8 детей нуждались в проведении оперативного лечения. Необходимо отметить, что в структуре повторных вызовов также отмечались отказы от госпитализации.

Также было отмечено, что наибольшее количество вызовов при подозрении на острую хирургическую патологию брюшной полости у детей (1468/2883; 50,9%) приходится на группу детей в возрасте от 3 до 7 лет. Кроме того, традиционно считается, что для детей этой возрастной категории наиболее характерна желудочно-кишечная этиология возникновения болей, в связи с чем такие пациенты зачастую направляются к педиатрам, и хирургическая патология пропускается. Наиболее значимой остается проблема постановки диагноза у детей младше 3 лет из-за негативной реакции на осмотр, невозможности объяснить свое состояние и показать четкую локализацию боли: в нашем анализе на данную группу детей пришелся 791/2883 (27,4%) вызов.

В приемное отделение хирургического стационара доставлены 1972 пациента, из них большая часть (1148; 58,2%) госпитализирована, отпущены домой 344 (17,4%), 480 (24,3%) пациентов отправлены в соматический стационар.

Из госпитализированных в хирургический стационар детей (1148 пациентов) прооперированы всего 172 ребенка, или 15%, что составляет около 6% из числа обратившихся (2883 пациента) за скорой помощью по поводу острых болей в животе. Большую часть составили дети с деструктивными формами аппендицита, однако более 40% — дети с осложненными формами, одна из главных причин которых была несвоевременная госпитализация (рис. 3).

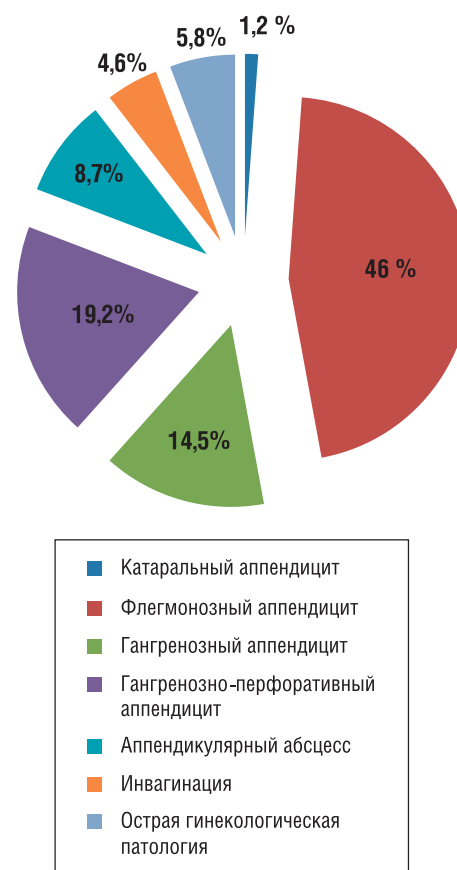
В результате проведенного анализа выявлены недостатки в существующем диагностическом алгоритме. Значимые причины ошибок на догоспитальном этапе — несвоевременная госпитализация, связанная с отказом родителей, трудности оценки состояния пациента, неукомплектованность специализированных (педиатрических) врачебных бригад скорой медицинской помощи в регионах, ограниченная возможность дифференциальной диагностики. По мнению других авторов, диагностические ошибки зависят от недостатков организации обследования, отсутствия современной аппаратуры для исследования и лечения, недостаточно разработанной диагностики того или иного заболевания [7, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время диагностика острых болей в животе остается нерешенной и потому актуальной задачей: в результате проведенного анализа очевидны сложности постановки диагноза и правильности выбора профильного учреждения для эвакуации пациента.

Отсутствие возможности проведения инструментальных методов обследования и осуществления динамического наблюдения за пациентом на дого-

Рис. 3. Заболевания, приведшие к хирургическому лечению
Fig. 3. Diseases that led to surgical treatment



спитальном этапе с целью дифференциальной диагностики и последующей адекватной его маршрутизации в профильное лечебное учреждение требует оптимизации диагностического алгоритма ведения детей с острой болью в животе. Внедрение лабораторных экспресс-тестов на догоспитальном этапе позволит исключить соматическую этиологию заболевания и своевременно доставить пациента в хирургический стационар или, напротив, избежать напрасной госпитализации. С целью минимизации диагностических ошибок на догоспитальном этапе на вызов к детям с острой болью в животе всегда должна выезжать специализированная врачебная бригада скорой медицинской помощи, а повторные вызовы должны сопровождаться обязательной госпитализацией с целью динамического наблюдения в условиях хирургического стационара.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Е.А. Романова

<http://orcid.org/0000-0003-1260-180X>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.Ю. Дьяконова

<http://orcid.org/0000-0002-8563-6002>

А.Ю. Романов

<http://orcid.org/0000-0001-7999-0470>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Феськов А.Э. Дифференциальная диагностика хирургической абдоминальной патологии на догоспитальном этапе // *Медицина неотложных состояний*. — 2006. — №6 — С. 15–21. [Fes'kov AE. Differentsial'naya diagnostika khirurgicheskoi abdominal'noi patologii na dogospital'nom etape. *Emergency medicine*. 2006;(6):15–21. (In Russ).]
2. Карасева О.В. Острый живот в практике педиатра // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т.8. — №5 — С. 21–27. [Karaseva OV. Aute abdominal pain in pediatric practice. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):21–27. (In Russ).]
3. Ranji SR, Goldman LE, Simel DL, Shojania KG. Do opiates affect the clinical evaluation of patients with acute abdominal pain? *JAMA*. 2006;296(14):1764–1774. doi: 10.1001/jama.296.14.1764.
4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Боли в животе. — М.: МЕДпресс-информ; 2012. — 112 с. [Ivashkin VT, Sheptulin AA. *Boli v zhivote*. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 112 p. (In Russ).]
5. Manterola C, Astudillo P, Losada H, et al. Analgesia in patients with acute abdominal pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD005660. doi: 10.1002/14651858.CD005660.pub2.

6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2015. — Т.25. — №4 — С. 71–80. [Ivashkin VT, Mayev IV, Kucheryavy YuA, et al. Management of abdominal pain: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2015;25(4):71–80. (In Russ).]
7. Брискин Б.С., Верткин А.Л., Вовк Е.И., Маматаев Р.К. Догоспитальная помощь при хирургических заболеваниях органов брюшной полости: острая абдоминальная боль // *Лечащий врач*. — 2002 — №6–2. [Briskin BS, Vertkin AL, Vovk EI, Mamataev RK. Dogospital'naya pomoshch' pri khirurgicheskikh zabolevaniyakh organov bryushnoi polosti: ostraya abdominal'naya bol'. *Practitioner*. 2002;(6–2). (In Russ).] Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2002/06/4529524/> Ссылка активна на 13.08.2017.
8. Давиденко В.Б. Синдром «острого живота» у детей // *Медицина неотложных состояний*. — 2006. — №6 — С. 109–111. [Davidenko VB. Sindrom «ostrogo zhivota» y detei. *Emergency medicine*. 2006;(6):109–111. (In Russ).]

Симуляционно-тренинговый центр Национального научно-практического центра здоровья детей

407



Тематические курсы: *

- базовая и расширенная сердечно-легочная реанимация (основы тренинга PALS);
- нарушения сердечного ритма и антиаритмическая терапия;
- острая дыхательная недостаточность и респираторная терапия;
- первая помощь при неотложных состояниях в педиатрии;
- оказание помощи при травмах у детей;
- эндоскопическая хирургия;
- отработка навыков наложения детских швов и основ десмургии.

Преподаватели-тренеры:

- высококвалифицированные специалисты Центра, ежедневно оказывающие неотложную помощь (педиатрическую, хирургическую, реанимационную) детям,
- профессионалы, имеющие специализацию в неонатологии, анестезиологии-реаниматологии, пульмонологии, аллергологии, нефрологии, хирургии, ортопедии и др.

В рамках программы подготовки национальных кадров стран-участниц российского проекта по реализации Мускокской инициативы в 2014 году на базе Центра проведено 5 обучающих научно-практических семинаров.

* — с выдачей сертификатов государственного (российского и международного) образца.

Более подробная информация по адресу: simcenter@nczd.ru

www.nczd.ru



Н.И. Аверьянова¹, Н.Ю. Коломеец¹, В.В. Козлова², Т.И. Рудавина¹¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация² Детская клиническая больница им. П.И. Пичугина, Пермь, Российская Федерация

Исследование антимикробных эффектов фитотерапии при лечении пиелонефрита у детей

Контактная информация:

Аверьянова Наталья Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Адрес: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, тел.: +7 (342) 210-17-96, e-mail: pdb-averyanova@rambler.ru

Статья поступила: 17.02.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

Обоснование. Совершенствование методов лечения и профилактики рецидивов пиелонефрита у детей является актуальной задачей педиатрии. Особый интерес вызывает изучение антибактериальных возможностей растительных лекарственных препаратов (РЛП). **Цель исследования** — изучение антимикробных свойств комбинированной фитотерапии *in vitro*. **Методы.** *In vitro* было выполнено два микробиологических исследования. Одно из них проведено микрометодом тестирования серийных разведений 62 урокультур, относящихся к родам *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus* и *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, изолированных из мочи детей в острой фазе пиелонефрита в диагностически значимой концентрации. Антибактериальное действие РЛП определяли микрометодом серийных разведений. Для исключения антибактериального действия присутствующего в фитопрепарате спирта ставили ряд аналогичных разведений с 19,5% раствором этилового спирта. Одновременно проводили контроль стерильности компонентов реакции. Во втором исследовании было изучено изменение концентрации микробной суспензии *Escherichia coli*, выделенной также до начала лечения из мочи детей, при инкубации вместе с различными концентрациями фитопрепарата и разной длительности экспозиции. **Результаты.** Исследования антимикробной активности РЛП *in vitro* показали антимикробный эффект РЛП в отношении 58% исследуемых урокультур. Наибольшая чувствительность к препарату выявлена у родов *Klebsiella* (80%), *Staphylococcus* (77%) и *E. coli* (51,5%). Исследования изменений концентрации микробной суспензии *E. coli* показали 100% активность неразведенного РЛП при 24-часовой экспозиции (проба D). Достоверное снижение роста возбудителя получено и при 24-часовой экспозиции с РЛП в его разведении 1:1. **Заключение.** Микробиологические исследования продемонстрировали и подтвердили антибактериальные свойства РЛП.

Ключевые слова: пиелонефрит, комбинированная фитотерапия, растительный лекарственный препарат, Канефрон Н, антимикробный эффект, дети.

(Для цитирования: Аверьянова Н.И., Коломеец Н.Ю., Козлова В.В., Рудавина Т.И. Исследование антимикробных эффектов фитотерапии при лечении пиелонефрита у детей. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (5): 408–410. doi: 10.15690/pf.v14i5.1791)

Natal'ya I. Averyanova¹, Nadezhda Yu. Kolomeets¹, Vladislava V. Kozlova², Tat'yana I. Rudavina¹¹ Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation² Children's Clinical Hospital. P.I. Pichugina, Perm, Russian Federation

Study on Antimicrobial Effects of Phytotherapy in the Treatment of Children with Pyelonephritis

Background. Improvement of treatment methods and relapse prevention of pyelonephritis in children is relevant to pediatrics. The study of the antibacterial possibilities of herbal medicines (HM) provoke great interest for researches. **The aim** of the survey was to investigate the antimicrobial properties of combined phytotherapy *in vitro*. **Methods.** Two microbiological researches were performed *in vitro*. One of them was conducted using the microtechnique for serial dilution-antibiotic sensitivity testing of 62 cultures (genera *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus* and *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*) isolated in significantly diagnostic concentration from the urine of children in the acute phase of pyelonephritis. The antibacterial effect of RLP was detected using the microtechnique for serial dilution. To exclude the antibacterial effect of the alcohol present in the phytopreparations, a number of analogous dilutions were placed in 19.5% solution of ethyl alcohol. At the same time, the sterility of the reaction components was monitored. The second research studied the concentration changes of the microbial suspension of *Escherichia coli* isolated from the urine of children before the treatment onset with incubation of different concentrations of phytopreparations and at a different exposure periods. **Results.** Studies on the antimicrobial activity of HM *in vitro* demonstrated the antimicrobial effect of HM on 58% of the examined cultures. The highest drug sensitivity was revealed in the genera *Klebsiella* (80%), *Staphylococcus* (77%), and *E. coli* (51.5%). Studies on the concentration changes of microbial suspension of *E. coli* detected 100% activity of undiluted HM at a 24-hour exposure period (sample D). A significant decrease in the pathogen growth was also obtained with HM with the dilution ratio 1:1 at a 24-hour exposure period. **Conclusion.** The microbiological analyses demonstrated and confirmed the antibacterial characteristics of HM.

Key words: pyelonephritis, combined phytotherapy, herbal medicine, Kanefron H, antimicrobial effect, children.

(For citation: Natal'ya I. Averyanova, Nadezhda Yu. Kolomeets, Vladislava V. Kozlova, Tat'yana I. Rudavina. Study on Antimicrobial Effects of Phytotherapy in the Treatment of Children with Pyelonephritis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 408–410. doi: 10.15690/pf.v14i5.1791)

ОБОСНОВАНИЕ

Микробно-воспалительные заболевания мочевой системы — одни из наиболее распространенных патологий детского возраста, а склонность воспалительного процесса к рецидивированию и прогрессированию с формированием нефросклероза свидетельствует об актуальности этой проблемы [1–3]. Известно, что во всем мире наблюдается рост антибиотикорезистентности уропатогенной микрофлоры: нередко назначение антибактериальных химиопрепаратов, которым принадлежит ведущая роль в терапии пиелонефрита, оказывается недостаточным или неподходящим для полной ликвидации инфекционно-воспалительного процесса и предотвращения рецидивов [4–7]. В связи с этим все большее внимание исследователей и практических врачей привлекает использование препаратов растительного происхождения [8, 9]. Не вызывает сомнений тот факт, что при болезнях мочевыводящих путей врачу-педиатру необходимо помнить о состоянии функции почек, которая может страдать у ребенка не только при гломерулярной патологии, но и при инфекционно-воспалительных заболеваниях [10].

Существует ряд публикаций, свидетельствующих об эффективности комбинированного фитопрепарата Канефрон Н (Bionorica SE, Германия) при лечении инфекций мочевыводящих путей. В состав этого растительного лекарственного препарата (РЛП) входят экстракты травы золототысячника, корней любистока и листьев розмарина. Многочисленными исследованиями доказаны диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, снижающее кристаллизацию мочи действие фитопрепарата [11–14].

Цель данной работы — исследование антимикробных свойств растительного лекарственного препарата при лечении пиелонефрита у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С целью изучения антимикробных свойств РЛП проведено два микробиологических исследования в опытах *in vitro*. Первое исследование проведено микрометодом тестирования серийных разведений 62 урокультур, относящихся к родам *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus* и *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, изолированных из мочи детей в острой фазе пиелонефрита в диагностически значимой концентрации [15]. Суточные бульонные культуры микроорганизмов в концентрации 1×10^6 колониеобразующих единиц в 1,0 мл (КОЕ/мл) исследованы согласно руководству Национального комитета по клиническим стандартам 1993 г. (National Committee for Clinical Standards¹, США).

Стандартизация культур проводилась по оптической плотности. Предварительно в эксперименте было определено, что концентрации 1×10^6 КОЕ/мл соответствует оптическая плотность 0,010–0,012 для грамотрицательных и 0,012–0,014 для грамположительных микроорганизмов.

Антибактериальное действие РЛП в отношении штаммов, выделенных от больных, определяли микрометодом серийных разведений [15]. Готовили серии двойных разведений комбинированного фитопрепарата (объем 100 мкл) в лунках планшета для иммунологических реакций, используя для разведения 100 мкл мясопептонного бульона. Культуру вносили в лунки планшета в объеме 10 мкл и инкубировали в термостате в течение 18–24 ч

при температуре 37°C. По истечении срока инкубации осуществляли регистрацию результатов. Отсутствие роста в лунках планшета расценивали как проявление антибактериального действия РЛП в отношении тестируемой культуры в соответствующем разведении препарата. Для исключения антибактериального действия присутствующего в фитопрепарате спирта ставили ряд аналогичных разведений с 19,5% раствором этилового спирта. Одновременно проводили контроль стерильности компонентов реакции.

Во втором исследовании было изучено изменение концентрации микробной суспензии *Escherichia coli*, выделенной также до начала лечения из мочи детей, при инкубации вместе с различными концентрациями РЛП и разной длительности экспозиции. С этой целью из суточной агаровой культуры *E. coli* готовили взвесь в концентрации 1×10^6 КОЕ/мл на мясопептонном бульоне, затем использовали следующие соотношения разведений РЛП и культуры:

- А — 0,33 мл РЛП доводили до объема 3 мл изотоническим раствором натрия хлорида и добавляли 0,33 мл взвеси *E. coli* в концентрации 1×10^6 КОЕ/мл;
- В — 1,0 мл РЛП + 2,0 мл изотонического раствора натрия хлорида и 0,33 мл взвеси культуры в концентрации 1×10^6 КОЕ/мл;
- С — 1,5 мл РЛП + 1,5 мл изотонического раствора натрия хлорида и 0,33 мл взвеси культуры в концентрации 1×10^6 КОЕ/мл;
- Д — 3,0 мл РЛП + 0,33 мл взвеси культуры в концентрации 1×10^6 КОЕ/мл.

Контролем служила смесь изотонического раствора натрия хлорида 3 мл и 0,33 мл взвеси культуры в концентрации 1×10^6 КОЕ/мл.

Суспензии тщательно перемешивали и инкубировали при температуре 37°C. Посев содержимого из опытной и контрольной пробирок проводили по 0,01 мл на чашку Петри с кровяным агаром. Первый посев осуществляли сразу после добавления бактериальной взвеси в пробирки с РЛП, второй — через 4 ч, третий — через 24 ч. Чашки инкубировали в термостате в течение суток, после чего производили подсчет выросших на поверхности агара колоний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования антимикробной активности РЛП в опытах *in vitro* в отношении 62 культур уропатогенных микроорганизмов, относящихся к родам *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus* и *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, выделенных до начала лечения в диагностически значимых концентрациях из мочи находящихся под наблюдением детей с острой фазой пиелонефрита, показали, что антимикробный эффект РЛП выявлен в отношении 36 (58%) урокультур. Наибольшая чувствительность к препарату отмечена у представителей родов *Klebsiella* (80%), далее следуют *Staphylococcus* (77%) и *E. coli* (51,5%).

Исследование изменения концентрации микробной суспензии *E. coli*, выделенной также до начала лечения из мочи больных детей, при инкубации с разными разведениями фитопрепарата при разной экспозиции продемонстрировало полное отсутствие роста *E. coli* при совместной инкубации с неразведенным РЛП в течение 24 ч. Другими словами, полученные результаты свидетельствуют о стопроцентной активности неразведенного РЛП при 24-часовой экспозиции (проба Д).

Достоверное снижение роста возбудителя получено и при 24-часовой экспозиции с РЛП в его разведении 1:1

¹ В настоящее время известен как Институт клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI).

изотоническим раствором натрия хлорида (проба С). При экспозиции в течение 4 ч достоверное снижение роста *E. coli* наблюдалось только в пробе D (неразведенный фитопрепарат). Проведенное исследование свидетельствует об эффективном дозо- и времязависимом действии препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные микробиологические исследования показали наличие антибактериальных свойств у РЛП. Растительный лекарственный препарат продемонстрировал антимикробную активность не только в отношении основного возбудителя инфекции мочевыводящих путей — *E. coli*, но и в отношении ряда других микроорганизмов, высеянных из мочи пациентов в диагностических титрах. Выявленная микробиологическая активность позволяет рекомендовать РЛП с целью профилактики рецидивов в период между обострениями пиелонефрита.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено на собственные средства авторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коровина Н.А., Захарова И.И., Мумладзе Э.Б., и др. *Диагностика пиелонефрита у детей*. — М.: 2011. — 44 с. [Korovina NA, Zakharova II, Mumladze EB, et al. *Diagnostika pielonefrita u detei*. Moscow; 2011. 44 p. (In Russ).]
2. Игнатова М.А. *Детская нефрология*. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и допол. — М.: МИА; 2011. — 696 с. [Ignatova MA. *Detskaya nefrologiya*. Rukovodstvo dlya vrachei. 3rd ed. Moscow: MIA; 2011. 696 p. (In Russ).]
3. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. *Клиническая нефрология детского возраста*. — СПб.: 2008. — 600 с. [Papayan AV, Savenkova ND. *Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta*. St. Petersburg; 2008. 600 p. (In Russ).]
4. Мальцев С.М., Михайлова Т.В., Мустакимова Д.Р., Винокурова С.С. Состояние парциальных функций почек при хроническом пиелонефрите у детей и новые возможности противорецидивной терапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2011. — Т.56. — №4 — С. 72–76. [Maltsev SM, Mikhailova TV, Mustakimova DR, Vinokurova SS. Renal partial functions in children with chronic pyelonephritis and new possibilities of antirecurrent therapy. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011;56(4):72–76. (In Russ).]
5. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Инфекция мочевой системы у детей: патогенетические сдвиги и их коррекция с целью профилактики обострений // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т.10. — №4 — С. 100–104. [Kirillov VI, Bogdanova NA. Urinary infection in children: pathogenetical disorders and their correction for the prophylaxis of exacerbation. *Current pediatrics*. 2011;10(4):100–104. (In Russ).]
6. Эрман М.В. Лечение инфекции мочевой системы у детей (клиническая лекция) // *Клиническая нефрология*. — 2011. — №4 — С. 16–19. [Erman MB. Lechenie infektsii mochevoi sistemy u detei (klinicheskaya leksiya). *Klinicheskaya nefrologiya*. 2011;(4):16–19. (In Russ).]
7. Honderlick P, Callen P, Gravis J, Vignon D. [Uncomplicated urinary tract infections, what about fosfomycin and nitrofurantoin in 2006? (In French).] *Pathol Biol (Paris)*. 2006;54(8–9):462–466. doi: 10.1016/j.patbio.2006.07.016.
8. Косарева П.В. *Экспериментальное обоснование новых способов патогенетической коррекции пиелонефрита у детей*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Челябинск; 2010. — 37 с. [Kosareva PV. *Ekspperimental'noe obosnovanie novykh sposobov patogeneticheskoi korrektsii pielonefrita u detei*. [dissertation abstract] Chelyabinsk; 2010. 37 p. (In Russ).]
9. Козлова В.В. Клинико-этиопатогенетические особенности пиелонефрита у детей и пути повышения эффективности лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь; 2007. — 26 с. [Kozlova V.V. *Kliniko-etiotopogeneticheskie osobennosti pielonefrita u*

Статья опубликована при поддержке компании «Бионорика»

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы благодарят всех сотрудников микробиологической лаборатории и нефрологического отделения Детской клинической больницы имени П.И. Пичугина (Пермь) за всестороннюю помощь и поддержку в проведении данного исследования.

ORCID

Н.И. Аверьянова

<http://orcid.org/0000-0001-7738-9876>

Н.Ю. Коломеец

<http://orcid.org/0000-0003-2636-9191>

В.В. Козлова

<http://orcid.org/0000-0003-0847-211X>

Т.И. Рудавина

<http://orcid.org/0000-0003-9699-7623>

detei i puti povysheniya effektivnosti lecheniya. [dissertation abstract] Perm; 2007. 26 p. (In Russ).]

10. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В., Непринцева Н.В. Система самозащиты почки: современный взгляд на механизмы, определяющие течение и исход гломерулонефрита (обзор литературы) // *Нефрология и диализ*. — 2013. — Т.15. — №3 — С. 174–183. [Bobkova IN, Chebotareva NV, Kozlovskaya LV, Neprintseva NV. Kidney self-defense system: modern view on the mechanisms defining a current and an outcome of glomerulonephritis: Review. *Nephrology and dialysis*. 2013;15(3):174–183. (In Russ).]

11. Неймарк А.И., Сульдина А.П., Батанина И.А. Применение препарата Канефрон®Н в комплексном лечении хронического пиелонефрита // *Российский медицинский журнал*. — 2014. — №6 — С. 23–26. [Neimark AI, Sul'dina AP, Batanina IA. The application of Canephron in complex treatment of chronic pyelonephritis. *Russian medical journal*. 2014;(6):23–26. (In Russ).]

12. Фомин В.В. Инфекции мочевых путей при сахарном диабете и метаболическом синдроме: возможности терапии комбинированным фитопрепаратом // *Клиническая нефрология*. — 2013. — №4 — С. 53–56. [Fomin VV. Urinary tract infections in diabetes mellitus and metabolic syndrome: role of combined phytotherapy. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2013;(4):53–56. (In Russ).]

13. Борисов В.В., Гордовская Н.Б., Шилов Е.М. Фитотерапия Канефроном в нефрологической практике: настоящее и перспективы (клиническая лекция) // *Клиническая нефрология*. — 2010. — №6 — С. 39–42. [Borisov VV, Gordovskaya NB, Shilov EM. Fitoterapiya Kanefronom v nefrologicheskoi praktike: nastoyashchee i perspektivy (klinicheskaya leksiya). *Klinicheskaya nefrologiya*. 2010;(6):39–42. (In Russ).]

14. Симантовская Т.П., Соболев М.Н., Степанченко И.П. Опыт применения Канефрона®Н в реабилитации и лечении детей с заболеваниями мочевыводящей системы. Материалы II Российского конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». Москва, 21–23 октября 2002 г. [Simantovskaya TP, Sobol' MN, Stepanchenko IP. Opyt primeneniya Kanefrona®N v reabilitatsii i lechenii detei s zabolevaniyami mochevyvodyashchei sistemy. Materialy II Rossiiskogo kongressa «Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya v detskoj nefrologii i urologii». Moscow; 2002 Oct 21–23. (In Russ).]

15. Аверьянова Н.И., Косарева П.В., Иванова Н.В. Изучение антимикробной активности препарата Канефрон®Н в отношении культур микроорганизмов in vitro. Сборник тезисов V Российского конгресса по детской нефрологии. Воронеж, 19–21 сентября 2006 г. [Aver'yanova NI, Kosareva PV, Ivanova NV. *Izuchenie antimikrobnnoi aktivnosti preparata Kanefron®N v otnoshenii kul'tur mikroorganizmov in vitro*. Sbornik tezisov V Rossiiskogo kongressa po detskoj nefrologii. Voronezh; 2006 Sep 19–21. (In Russ).]

ОТ РЕДАКЦИИ:

А.А. Модестов

Ведущий рубрики — главный научный сотрудник научного отдела Организация сестринского дела в педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации

Автор статьи А.М. Милованова работает медицинской сестрой в отделении нефрологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России. В 2016 г. она ознакомилась с опытом работы медицинских сестер отделения нефрологии и трансплантации Университетского госпиталя города Хельсинки — одного из передовых центров, оказывающих медицинскую помощь детям с различными тяжелыми состояниями, в том числе с терминальной почечной недостаточностью. Представляем опыт медицинских сестер в сфере проведения перитонеального диализа, который довелось наблюдать в Университетском госпитале, как пример организации работы среднего медицинского персонала в отделении заместительной почечной терапии.

А.М. Милованова*

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Роль медицинской сестры в проведении перитонеального диализа при хронической почечной недостаточности у детей

Контактная информация:

Милованова Анастасия Михайловна, медицинская сестра нефрологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-49, e-mail: anastasia.elrune@gmail.com

Статья поступила: 21.09.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

Заместительная почечная терапия — единственный метод лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности до осуществления трансплантации почки, если таковая возможна. В последние годы у детей возросла частота применения амбулаторного перитонеального диализа, проводимого как в стационаре, так и в домашних условиях. Эффективность диализа и минимизация осложнений, в первую очередь перитонита, зависят не только от выбранной врачом программы, но и во многом от правильного выполнения процедуры и соблюдения правил асептики и антисептики лицами, осуществляющими диализ (медицинской сестрой и матерью). Статья знакомит с основными принципами диализа: демонстрируя роль медицинской сестры в проведении процедуры, автор обосновывает необходимость совершенствования знаний в области заместительной почечной терапии, чтобы грамотно и доступно объяснить матери суть диализа и научить ее самостоятельному выполнению процедуры.

Ключевые слова: почечная недостаточность, диализ, гемодиализ, перитонеальный диализ, дети, медицинская сестра.

(Для цитирования: Милованова А.М. Роль медицинской сестры в проведении перитонеального диализа при хронической почечной недостаточности у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (5): 411–414. doi: 10.15690/pf.v14i5.1792)

Медицинская сестра — незаменимый помощник врача в осуществлении ухода за пациентами, проведении манипуляций, обучении родителей. Роль медицинской сестры отделения диализа сочетает в себе все перечисленные обязанности, однако особенно важна ее компетенция в обучении родителей и контроле правильности выполнения перитонеального диализа на дому.

Терминальная хроническая почечная недостаточность представляет собой конечную стадию хронической болезни почек, при которой скорость клубочковой фильтрации снижается ниже 15 мл/1,73 м²/мин. Это состояние значительного снижения функции почек требует заместительной почечной терапии и в последующем — трансплантации почки. Частота терминаль-

ной хронической почечной недостаточности в детском возрасте составляет 4–7 случаев на 1 млн детского населения [1, 2]. Следовательно, в нашей стране примерно на 30 млн детского населения ежегодно должно выявляться около 120–210 детей, нуждающихся в заместительной почечной терапии [3].

До появления в середине прошлого века различных методов заместительной почечной терапии пациенты с терминальной хронической почечной недостаточностью были обречены. Теперь, благодаря применению диализа в педиатрической клинике, дети получили возможность дождаться трансплантации почки, а с применением аппаратного перитонеального диализа — жить полноценной жизнью, практически без ограничений и неудобств.

* — статья подготовлена при поддержке научного отдела Организация сестринского дела в педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Процесс диализа — это движение молекул через полупроницаемую мембрану в двух направлениях. Когда кровь соприкасается с искусственной мембраной вне тела, процесс называется гемодиализом или гемофильтрацией; когда обмен молекул происходит через перитонеальную мембрану — это перитонеальный диализ.

Любой вид заместительной почечной терапии является сложной манипуляцией и требует слаженной совместной работы врача и медицинской сестры, а также индивидуального подхода к каждому конкретному пациенту.

Врач определяет необходимость заместительной почечной терапии при хронической почечной недостаточности, учитывая не только выраженность гиперазотемии (уровень креатинина крови более 500 мкмоль/л, снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/1,73 м²/мин), но и невозможность консервативной медикаментозной терапии таких симптомов, как олигурия/анурия, артериальная гипертензия, гиперволемия, метаболический ацидоз, электролитные нарушения и их клинические проявления, а также клинические проявления уремии — тошнота, рвота, анорексия, головная боль, потеря веса, летаргия [4].

Принцип перитонеального диализа основан на обмене так называемых средних молекул, характеризующих объем выделительной функции, а также воды и электролитов опосредованно через перитонеальную мембрану, представляющую собой гетерогенную полупроницаемую структуру тканевых элементов, состоящую из эндотелия, базальной мембраны капилляра, интерстициальной ткани и мезотелиальной клеточной поверхности брюшины. Через микроскопические поры перитонеальной мембраны осуществляется транспорт растворенных веществ по механизму диффузии в соответствии с концентрационным градиентом. Возможен также перенос жидкости по механизму ультрафильтрации, в основе которого — разность гидростатического либо осмотического давления.

По сравнению с гемодиализом, осуществляемым через кровь, перитонеальный диализ имеет ряд преимуществ: метод сравнительно прост в осуществлении; обмен; отсутствует необходимость сосудистого доступа, что позволяет использовать его у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями и нестабильной гемодинамикой; регрессирование почечных функций

замедляется. Кроме того, метод не связан с кровью и не вызывает снижения показателей красной крови вследствие пусть небольшой, но кровопотери, связанной с распределением крови по проводящим линиям при гемодиализе. Перитонеальный диализ можно применять у детей любого возраста, начиная с периода новорожденности [5].

Несмотря на явные преимущества, перитонеальный диализ имеет и ряд недостатков, наиболее значимыми из которых являются технические сложности, связанные с необходимостью постоянного ухода за перитонеальным катетером, а в домашних условиях — в некоторых случаях с необходимостью перепланировки квартиры для осуществления автоматизированного диализа. Большое значение имеют косметические дефекты, особенно по достижении ребенком подросткового возраста. Недостатки, связанные с ограничением повседневной активности ребенка, теряют свою актуальность с появлением различных приспособлений для защиты катетера от воздействия неблагоприятных факторов, например воды, что делает возможными купание и занятие водными видами спорта.

Для перитонеального диализа принципиальны три важнейшие составляющие:

- жизнеспособная брюшная полость, покрытая функционирующей (способной осуществлять обмен) мембраной;
- катетер для доступа в перитонеальную полость, установленный чрескожным, хирургическим или перитонеоскопическим путем;
- диализирующая жидкость.

В настоящее время выпускают лактатсодержащие и бикарбонатные диализирующие растворы, отличающиеся основным анионом. В детской практике используют в основном бикарбонатные растворы, которые в меньшей степени негативно влияют на перитонеальную мембрану и вызывают меньше субъективно неприятных ощущений, связанных с более агрессивной по отношению к перитонеуму кислотностью. Контейнер с бикарбонатным раствором разделен на два отсека: раствор бикарбоната отделен от других электролитов, в том числе кальция и магния, способных вызвать преципитацию карбонатов.

Растворы также отличаются кислотностью, содержанием глюкозы, кальция и магния. Выбор раствора осуществляется врачом и зависит от индивидуальных

Anastasiya M. Milovanova

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

The Role of a Nurse in Conducting Peritoneal Dialysis for Chronic Renal Failure in Children

Replacement renal therapy is the only method for treating the terminal stage of chronic renal failure before kidney transplantation, if such one is possible. In recent years, the frequency of outpatient peritoneal dialysis, conducted both in a hospital and at home, has increased for this purpose in children. The efficacy of dialysis and minimization of complications, especially peritonitis, depend not only on the program chosen by a doctor but also on the correct execution of the procedure and the observance of aseptic and antiseptic rules by persons performing dialysis (nurse and mother). The article introduces the basic principles of dialysis: demonstrating the role of a nurse in the procedure, the author justifies the need to improve knowledge in the field of renal replacement therapy in order to intelligently and easily explain the essence of dialysis to a mother and teach her how to perform the procedure independently.

Key words: renal failure, dialysis, hemodialysis, peritoneal dialysis, children, nurse.

(For citation: Milovanova Anastasiya M. The Role of a Nurse in Conducting Peritoneal Dialysis for Chronic Renal Failure in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 411–414. doi: 10.15690/pf.v14i5.1792)

особенностей каждого пациента — скорости обмена и состояния перитонеальной мембраны.

Различают два принципиальных метода осуществления перитонеального диализа:

- постоянный амбулаторный, для которого необходимы только соединительные трубки и контейнеры с растворами, а заполнение и опорожнение контейнеров осуществляется под действием гравитации;
- автоматизированный, при котором обмены осуществляет специальный аппарат — циклер, что значительно упрощает работу медицинского персонала.

Существующие виды перитонеального диализа отличаются длительностью циклов, их количеством в течение суток и преимущественным временем суток, во время которого осуществляются обмены. Следует отметить, что процедуры постоянного аппаратного, ночного прерывистого и приливного перитонеального диализа проводятся с применением циклеров в автоматическом режиме и требуют гораздо меньше манипуляций от медицинской сестры, однако все же наиболее популярной формой остается постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD), обладающий такими преимуществами, как низкая стоимость и простота в использовании.

Перед осуществлением процедуры перитонеального диализа во избежание осложнений необходимо оценить пригодность раствора, а именно целостность упаковки, срок годности, его внешний вид. Дезинфекция рук, а также строгое соблюдение принципов асептики при присоединении системы к катетеру пациента также играют немаловажную роль. Четкая фиксация объемов залитой и выделенной жидкости важна для дальнейшего расчета водного баланса и оценки дозы диализа.

Возможность использования циклера для осуществления обменов упрощает работу медицинской сестры и сводит ее к правильному подключению пациента и отключению по окончании одного/нескольких циклов. Объемы введенной и выделенной жидкости, а также программа диализа каждого конкретного пациента фиксируется на индивидуальной диализной карте, которая вставляется в аппарат, что обеспечивает возможность проведения процедуры в домашних условиях родителями ребенка, прошедшими специализированное обучение.

Рис. 1. Циклер — аппарат для проведения автоматизированного перитонеального диализа

Fig. 1. A cycler is a device for carrying out automated peritoneal dialysis



Оценка адекватности перитонеального диализа осуществляется врачом с помощью проведения суточного анализа диализатора, суточной мочи (если у ребенка нет анурии) и сопоставления этих показателей с показателями анализа крови.

Как и при любой медицинской манипуляции, при проведении перитонеального диализа возможно появление осложнений. Наиболее частые из них — инфекционные осложнения (перитонит, инфицирование наружного выхода и туннеля катетера), недостаточная доза диализа, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, а также патологические состояния, связанные с увеличением внутрибрюшного давления (грыжи).

Безусловно, перитонеальный диализ является манипуляцией, значительно меняющей установленный уклад жизни пациента, однако существуют режимы, при которых циклы обмена растворов происходят преимущественно ночью, а днем ребенок ведет привычный образ жизни. В таком случае наиболее удобно проводить процедуру дома при условии полноценного обучения родителей данной манипуляции. В Финляндии такое обучение осуществляют медицинские сестры, используя при этом манекен и симуляционные комнаты, оснащенные необходимыми аппаратурой и материалами. В России сопоставимые возможности для обучения родителей уходу за ребенком имеются в симуляционном центре ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (рис. 1, 2).

Таким образом, условия обучения приближены к настоящим: с родителями прорабатываются не только принципы осуществления процедуры перитонеального диализа, но и экстренные ситуации, требующие быстрого распознавания и госпитализации в стационар. При обучении родителей важны навыки медицинской сестры проводить перитонеальный диализ, внимательность при осуществлении контроля знаний, полученных родителями, и умение предоставить содержательные ответы на многочисленные вопросы, что при формальном выполнении может послужить причиной серьезных ошибок родителей во время осуществления диализа на дому.

Для медицинской сестры, работающей в отделении заместительной почечной терапии, важны не только

Рис. 2. Манекен для обучения родителей перитонеальному диализу

Fig. 2. Mannequin for teaching peritoneal dialysis to parents



детальные знания последовательности действий при манипуляции, но и мотивация, нацеленность на результат, что способствует самосовершенствованию и развитию профессиональных навыков.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

А.М. Милованова

<http://orcid.org/0000-0003-1615-2044>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбулаторная нефрология / Под ред. А.А. Баранова, Т.В. Сергеева. 2-е изд. испр. и доп. Серия: Амбулаторная педиатрия. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 198 с. [Ambulatoreynaya nefrologiya. Ed by A.A. Baranov, T.V. Sergeeva. 2nd ed. Seriya: Ambulatoreynaya pediatriya. Moscow: Pediatriy; 2016. 198 p. (In Russ).]
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [Internet]. Kidney International Supplements. 2012;2(1):1–141. [cited 2017 Sep 13]. Available from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines.
3. Панкратенко Т.Е., Музуров А.Л. Зверев Д.В., и др. Заместительная почечная терапия у детей раннего возраста с острой и хронической почечной недостаточностью // Нефрология

и диализ. — 2012. — Т.14. — №1 — С. 48–56. [Pankratenko TE, Muzurov AL, Zverev DV, et al. Renal replacement therapy in babies with acute and chronic renal failure. *Nephrology and dialysis*. 2012;14(1):48–56. (In Russ).]

4. Детская нефрология. Практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литтерра, 2010. — 400 с. [Detskaya nefrologiya. Prakticheskoe rukovodstvo. Ed by E. Loimann, A.N. Tsygin, A.A. Sarkisyan. Moscow: Litterra; 2010. 400 p. (In Russ).]

5. Ahmad S. *Manual of clinical dialysis*. 2nd ed. Springer-Verlag US; 2009. doi: 10.1007/978-0-387-09651-3.

АНОНС



В издательстве «ПедиатрЪ» в свет выходит адаптированная для родителей книга из серии «Вакцинация для всех»

Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А.

Вакцинация для всех: пособие для родителей. М.: ПедиатрЪ, 2017

Эта книга для тех, кто хочет знать больше о том, как иммунная система человека защищает его от инфекций, о сходстве и различии иммунного ответа на инфекцию и на прививку, о контроле качества вакцин, о правовых последствиях отказа от прививок (не только в России, но и в других странах).

Перед вакцинацией ребенка его родителей, помимо глобальных вопросов необходимости прививок и их безопасности, волнует множество чисто практических моментов: как готовить ребенка к прививке, как наблюдать после нее, какие прививки нужно сделать перед поездкой в отпуск. В книге можно найти практические советы, как вести себя в случае возникновения у ребенка реакции на прививку, какую реакцию можно считать нормальной, а в каких случаях нужно обращаться за медицинской помощью. Кроме того, в книге содержится информация об инфекционных заболеваниях, предупреждаемых вакцинацией: риск заражения в настоящее время, опасности, связанные с болезнью, сроки и схемы прививок, противопоказания к ним и возможные побочные реакции.

**Если вы хотите знать о прививках больше —
эта книга для вас!**

Д.С. Ясаков

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

Дефицит витамина B₁₂ у детей-вегетарианцев

Контактная информация:

Ясаков Дмитрий Сергеевич, младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: dmyasakov@mail.ru

Статья поступила: 12.10.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

Ключевые слова: дети, питание, рацион, диета, педиатрия, вегетарианство, веганство, дефицит, кобаламин, B₁₂**(Для цитирования:** Ясаков Д.С. Дефицит витамина B₁₂ у детей-вегетарианцев. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (5): 415–416. doi: 10.15690/pf.v14i5.1793)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Популярность вегетарианских диет в России в последнее время неуклонно растет. Следование нетрадиционным типам питания означает в разной степени исключение из рациона продуктов животного происхождения и, в случае неправильно сбалансированного рациона, чревато возникновением дефицита макро- и микронутриентов [1]. Так, отказ или неадекватно низкое потребление белка животного происхождения при отсутствии должной саплементации может привести к дефициту витамина B₁₂, а впоследствии — к B₁₂-дефицитной анемии [2]. Таким образом, в связи с высокой потребностью обеспечения нормального физического, неврологического и когнитивного развития поддержание нормального уровня витамина B₁₂ особенно актуально для нетрадиционно питающихся детей.

Цель исследования — оценить частоту дефицита витамина B₁₂ у детей-вегетарианцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Обследовано 118 детей в возрасте от 4 мес до 17 лет, находящихся на различных типах нетрадиционного питания: 11 пескетарианцев, 19 лакто-ово-вегетарианцев, 75 лакто-вегетарианцев, 1 ово-вегетарианец, 11 веганов и 1 сыроед*. У всех детей проведено исследование крови на уровень обеспеченности витамином B₁₂.

* — пескетарианство — отсутствие в рационе мяса с сохранением в питании рыбы и морепродуктов; лакто-ово-вегетарианство — отсутствие в рационе мяса, рыбы и морепродуктов с сохранением в питании молочных продуктов и яиц; лакто-вегетарианство — отсутствие в рационе мяса, рыбы, морепродуктов и яиц с сохранением в питании молочных продуктов; ово-вегетарианство — отсутствие в рационе мяса, рыбы, морепродуктов и молочных продуктов с сохранением в питании яиц; веганство — употребление в пищу только продуктов растительного происхождения; сыроедение — употребление в пищу только термически не обработанных продуктов питания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 82 детей (69,5%) отмечался нормальный уровень содержания витамина B₁₂ в сыворотке крови, из них у 47 уровни кобаламина находились у нижней границы нормы (до 390,2 пг/мл). При этом лишь 12 (10,2%) детей из всех исследуемых получали саплементацию витамином B₁₂.

Дефицит витамина B₁₂ (50,2–208 пг/мл) выявлен у 35 (29,7%) детей, в числе которых 4 пескетарианца, 2 лакто-ово-вегетарианца, 22 лакто-вегетарианца и 7 веганов. Все дети с дефицитом кобаламина получали рацион с отсутствием или редким (до 2–3 раз в неделю) потреблением животного белка и не получали саплементации витамином B₁₂. В этой же группе оказались 11 детей, находящихся на грудном вскармливании, от матерей-вегетарианок. При обследовании матерей выявлен крайне низкий уровень витамина B₁₂ в сыворотке крови, что было также связано с ограниченными рационами и отсутствием саплементации.

Как показал анализ, подавляющее большинство родителей не были осведомлены о необходимости саплементации витаминами при соблюдении ограничивающих диет.

ВЫВОДЫ

Дефицит витамина B₁₂ с высокой частотой выявляется среди детей-вегетарианцев, проживающих в России. Как показало наше исследование, это связано с крайне низкой осведомленностью родителей в вопросах планирования адекватного рациона и необходимости саплементации. Кроме того, в Российской Федерации отсутствуют

Dmitry S. Yasakov

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Vitamin B₁₂ Deficiency in Vegetarian Children

Key words: children, nutrition, ration, diet, pediatrics, vegetarianism, veganism, deficiency, cobalamin, B12**(For citation:** Yasakov Dmitry S. Vitamin B₁₂ Deficiency in Vegetarian Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 415–416. doi: 10.15690/pf.v14i5.1793)

национальные рекомендации по данной проблеме. В связи с этим остаются актуальными продолжение исследований, формирование позиции Союза педиатров России и создание отечественных рекомендаций.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Ясаков Д.С.

<http://orcid.org/0000-0003-1330-2828>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Foster M, Chu A, Petocz P, Samman S. Effect of vegetarian diets on zinc status: a systematic review and meta-analysis of studies in humans. *J Sci Food Agric*. 2013;93(10):2362–2371. doi: 10.1002/jsfa.6179.

2. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(12):1970–1980. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.025.

АНОНС

416

Грудное вскармливание детей: культурно-историческое наследие

Под ред И.Н. Захаровой и Л.С. Намазовой-Барановой,
М.: ПедиатрЪ, 2017

«... есть в этом невероятном процессе под названием «Жизнь Женщины» какая-то историческая несправедливость... Как будто в какой-то момент времени мужчины перестали восторгаться этим чудом, забыли, что у каждого из них есть мать... А как иначе можно объяснить тот факт, что стихов о прекрасных девушках — нераспустившихся или распустившихся цветках — миллионы, а воспевающих красоту беременных или кормящих Женщин — единицы?! Как принять тот факт, что беременные и кормящие женщины так несправедливо редко становились объектом восхищения живописцев? Правда, справедливости ради следует отметить, что практически всегда это были великие Художники, оставившие свое нетленное наследие в Искусстве...

Поразмыслив на грустную тему, мы, авторы данной книги, решили исправить эту ситуацию — вернуться, что называется, к истокам, к самому началу, поэтому посвятили свое новое творение грудному вскармливанию...

История использования человечеством женского молока насчитывает как минимум не одно тысячелетие. Но именно анализируя разные исторические периоды, культуры и традиции, мы вновь и вновь убеждались в невероятности и одновременно будничности этого процесса, когда человечество на каждом этапе своего развития вновь и вновь «наступало на одни и те же грабли» ложных идей в отношении грудного вскармливания, а потом веками расплачивалось за свои заблуждения высокой младенческой смертностью и тяжелыми болезнями потомства...

Но нет будущего без прошлого! И мы очень надеемся, что, прочитав эту книгу, а может, и дав ее почитать своим пациенткам, а главное их мужьям и отцам, вы сможете узнать не только сухие исторические факты или открыть для себя интересные детали отдельных культур и национальных обрядов, но и вновь переполниться чувством восхищения и благодарности к Женщине-Матери...»

Л.С. Намазова-Баранова



И.Г. Гордеева

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

Проявление лактазной недостаточности у детей с муковисцидозом

Контактная информация:

Гордеева Ирина Григорьевна, аспирант, младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: Irifeen@yandex.ru

Статья поступила: 19.10.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

(Для цитирования: Гордеева И.Г. Проявление лактазной недостаточности у детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (5): 417. doi: 10.15690/pf.v14i5.1794)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Муковисцидоз (МВ) — тяжелое врожденное заболевание, в основе патогенеза которого лежит нарушение секреторной деятельности экзокринных желез, что ведет к патологическим изменениям со стороны дыхательной и пищеварительной систем. Важным компонентом лечения является заместительная ферментотерапия, эффективность которой определяет состояние ребенка.

Лактаза — фермент, который вырабатывается в щеточной кайме тонкого кишечника и не зависит от функции экзокринных желез. Дефицит фермента (гиполактазия) может быть генетически обусловлен или возникать вторично на фоне заболеваний тонкого кишечника.

В последние годы отмечается увеличение числа детей с генетически подтвержденной лактазной недостаточностью, являющейся случайной диагностической находкой и никак не проявляющейся клинически. В связи с этим представляло интерес изучить распространенность лактазной недостаточности у детей с МВ и оценить возможный вклад ее в формирование клинических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Цель исследования — изучение частоты мальабсорбции лактозы у детей с муковисцидозом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 70 детей с МВ в возрасте от 1 года до 17 лет 11 мес без клинических признаков лактазной недостаточности, из них 35 девочек и 35 мальчиков. Всем детям методом быстрого определения непереносимости лактозы (Lactose Intolerance Quick Test), который является «золотым стандартом» в лабораторной диагностике, было выполнено исследование биоптатов слизистой оболочки тощей кишки, взятых при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). ЭГДС проводилась по медицин-

ским показаниям в рамках плана обследования и лечения основного заболевания. Для сравнения в возрастных категориях дети были разделены на группы 3–5 лет ($n=19$), 5–7 лет ($n=15$), 7–10 лет ($n=17$), 10–17 лет ($n=19$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных детей преобладала (95%) легочно-кишечная форма МВ. Исследование методом Lactose Intolerance Quick Test позволило выявить тяжелую гиполактазию у 21 (30%), умеренную — у 17 (24%), нормолактазию — у 32 (46%) детей из общего числа обследованных.

Тяжелая лактазная недостаточность в группах имела следующее распределение: 3–5 лет — у 7/19 (37%), 5–7 лет — у 2/15 (13%), 7–10 лет — у 4/17 (24%), 10–17 лет — у 8/19 (42%) детей. Умеренная лактазная недостаточность имела место в 6/19 (32%), 5/15 (33%), 3/17 (18%) и 3/19 (16%) случаях, нормолактазия — в 6/19 (32%), 8/15 (53%), 10/17 (59%) и 8/19 (42%) случаях соответственно.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что роль лактазной недостаточности в течении и терапии МВ недооценена. Это обуславливает целесообразность дальнейшего изучения данного вопроса для оптимизации лечения и улучшения качества жизни пациентов с подбором индивидуальной диетотерапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

И.Г. Гордеева <http://orcid.org/0000-00016658-0624>

Irina G. Gordeeva

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Lactase Deficiency in Children With Cystic Fibrosis

(For citation: Gordeeva Irina G. Lactase Deficiency in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 417. doi: 10.15690/pf.v14i5.1794)

Медицинскому образованию в Мордовии — 50 лет!

50 Years of Medical Education in Mordovia!

8–9 сентября 2017 г. в Саранске прошли юбилейные мероприятия, посвященные 50-летию высшего медицинского образования в Республике Мордовия, в рамках которых состоялись научно-практические конференции — Межрегиональная Поволжская «Инновационное образование — будущее медицины» и «Современные технологии диагностики и лечения социально значимых болезней»

Организаторами конференций выступили Министерство здравоохранения Республики Мордовия, Союз педиатров России, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ (НМИЦ здоровья детей), Российская академия педиатрии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва». В работе конференции приняли участие более 400 специалистов практического здравоохранения и медицинских образовательных учреждений Республики Мордовия, Пензенской и Ульяновской областей. Мероприятие было аккредитовано на портале непрерывного медицинского образования в объеме 12 кредитных единиц.

Программа конференции охватывала практически все аспекты педиатрии. Вниманию аудитории были представлены 33 доклада. На пленарном заседании рассматривались вопросы взаимодействия медицинской науки и практического здравоохранения. В своем приветственном слове ректор Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва С.М. Вдовин отметил вклад вуза в развитие здравоохранения региона.

Со словами приветствия к участникам конференции обратился почетный Председатель Исполкома Союза педиатров России, директор НМИЦ здоровья детей академик РАН А.А. Баранов. В выступлении были отмечены



Выступает Почетный Председатель Исполкома Союза педиатров России академик РАН А.А. Баранов

перемены, произошедшие в республике за полвека, а также заметный вклад ученых института в снижение ключевого показателя системы здравоохранения — младенческой смертности. Александр Александрович подчеркнул, что от представителей медицинской науки и практики ждут дальнейших совместных исследований в сфере медицинской реабилитации.

В докладе первого проректора Самарского государственного медицинского университета профессора Ю.В. Щукина рассматривались вопросы взаимодействия вузов-участников кластера «Нижневолжский» в организа-



Докладчик — директор медицинского института Мордовского государственного университета член-корр. РАН Л.А. Балыкова

ции проведения первичной и специализированной аккредитации своих выпускников и практикующих врачей.

Директор медицинского института Мордовского государственного университета член-корреспондент РАН Л.А. Балыкова рассказала об истории медицинского образования в Мордовии, сложившихся связях медицинского института с системой здравоохранения республики, о перспективных проектах в области педиатрии, фармакологии, онкологии.

Выступление заместителя Министра здравоохранения Республики Мордовия Е.А. Степановой раскрыло результаты внедрения новых технологий оказания первичной и специализированной медицинской помощи населению региона, в том числе трехуровневой системы оказания лечебно-диагностической помощи матерям и детям.

Вопросам питания детей и его роли в формировании здоровья подрастающего поколения было посвящено первое пленарное заседание конференции, которое открыли ведущие специалисты НМИЦ здоровья детей. В сообщении руководителя отдела детского питания профессора Т.Э. Боровик говорилось, что характер питания ребенка во время беременности и на протяжении первых 2 лет жизни определяет его иммунный и метаболический статус, а в более старшем возрасте — интеллектуальный потенциал. Новейшие научные данные о необходимости грудного молока для детей первого года жизни и основные подходы к питанию детей с нарушениями пищевого поведения были представлены в выступлениях научного сотрудника С.Е. Украинцева. Руководитель отделения для недоношенных детей И.А. Беляева сделала доклад о значимости пробиотиков в питании детей раннего возраста. Большой интерес участников конференции вызвало выступление заведующей отделом профилактической педиатрии доктора медицинских наук С.Г. Макаровой, представившей Национальную программу по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России.

Огромный интерес педиатрической общественности Республики Мордовия в связи с высокой распространенностью и трудностями установления контроля над патологией вызвал симпозиум, посвященный аллергическим заболеваниям у детей. В лекциях заместителя директора НМИЦ здоровья детей по научной работе — директора НИИ педиатрии, академика РАН, Председателя Исполкома Союза педиатров России Лейлы Сеймуровны Намазовой-Барановой «Здоровый образ жизни: что могут сделать государство и общество для будущего нации?» и «Бронхиальная астма: особенности диагностики и лечения» рассматривались основные принципы и новые возможности профилактической работы врача-педиатра на современном этапе, в том числе вопросы иммунопрофилактики различных заболеваний, а также аспекты взаимодействия врача первичного звена и специалиста-аллерголога в организации оказания помощи пациентам с atopическими заболеваниями. Своей актуальностью привлекли внимание участников симпозиума и другие выступления ученых Центра. Так, сложный вопрос вакцинации детей с хронической патологией осветила в своем докладе старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики кандидат медицинских наук М.В. Федосеенко. Вопросам профилактики аллергических заболеваний у детей раннего возраста был посвящен доклад доктора медицинских наук С.Г. Макаровой. Основные проблемы состояния здоровья детского населения Российской Федерации в целом и более подробно — в Приволжском федеральном округе, выявленные по результатам диспансеризации, осветила заместитель директора по научной работе Е.В. Антонова.

Заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей профессор Н.Н. Мурашкин провел несколько клинических разборов диагностически сложных случаев atopического дерматита, а заведующий кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета профессор Д.В. Печкуров рассказал об особенностях функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни с пищевой аллергией.

Проблемам профилактики в детской нефрологии были посвящены лекции главного научного сотрудника нефрологического отделения НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей доктора медицинских наук О.В. Комаровой и заведующей кафедрой педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии профессора А.И. Сафиной. Сотрудники кафедры педиатрии Национального исследовательского Мордовского государственного университета Е.С. Самошкина и Л.И. Дзюбич представили совместные программы



Аншлаг на лекциях



Во время лекции

Минздрава Республики Мордовия и регионального отделения Союза педиатров России по этапной реабилитации детей с хронической патологией, а С.А. Ивянский — по фармакологической коррекции дисфункциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов. Зав. кафедрой госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета профессор Л.И. Мазур и заместитель главного врача по детству Самарской городской клинической поликлиники № 15 С.А. Пыркова поделились собственным опытом организации многоуровневой системы профилактики на базе семейного центра здоровья в г. Самаре.

Живой интерес аудитории вызвала секция, посвященная вопросам детской кардиологии, построенная в рамках диалога специалистов. В своем докладе зав. отделом инструментальной диагностики НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей доктор медицинских наук О.В. Кожевникова подробно осветила новые факторы риска развития артериальной гипертензии у детей. В лекциях руководителя Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий ФМБА России профессора Л.М. Макарова, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии НижГМА профессора Е.Ф. Лукушкиной, а также директора медицинского института Сыктывкарского государственного университета доцента Н.Н. Кораблёвой подробно рассматривались проблемы жизнеугрожаемых состояний и внезапной сердечной смерти у детей разного возраста, особое внимание было уделено роли врача педиатра участкового в оказании помощи пациентам с болезнью Кавасаки и нарушениями сердечного ритма. Свои комментарии по данным вопросам представили сотрудники НМИЦ здоровья детей — руководитель отделения для недоношенных детей доктор медицинских наук И.А. Беляева и кандидат медицинских наук А.С. Полякова.

Несколько докладов были посвящены орфанным болезням. Главный врач Консультативно-диагностического центра НМИЦ здоровья детей кандидат медицинских наук А.К. Геворкян подробно рассказала о клинических проявлениях, методах диагностики и лечения мукополисахаридозов у детей, а заведующая Медико-генетической консультацией Курской областной клинической больницы кандидат медицинских наук Н.И. Кононенко остановилась на вопросах неонатального скрининга как основе ранней диагностики и адекватной терапии редких заболеваний.

В целом, конференция прошла на высоком научно-профессиональном уровне, вызвала живой интерес не только педиатров, но и представителей других специальностей. В ходе конференции врачи-педиатры Мордовии и соседних регионов получили новые знания, которые позволят им улучшить результаты оказания медицинской помощи детям.

Фармакотерапия и диетология в педиатрии

Pharmacotherapy and Dietetics in Pediatrics

28–30 сентября 2017 г. в столице Чеченской Республики г. Грозном состоялась Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», в которой приняли участие 722 делегата.

Успехи республиканского здравоохранения последних лет стали поводом для проведения ежегодной конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» педиатров Российской Федерации именно в Чеченской Республике.



Президиум во время проведения совещания главных педиатров. Слева направо: Министр здравоохранения Чеченской Республики **Э.А. Сулейманов**, директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава РФ **Е.Н. Байбарина**, Председатель Исполкома Союза педиатров России **Л.С. Намазова-Баранова**

В период общественно-политического кризиса в России (1994–2000 гг.) в силу известных причин Республика превратилась в зону экономиче-



Во время награждения врачей

ского бедствия: было разрушено до 80% инфраструктуры, более 70% врачей-специалистов выехали в запредельные территории, что привело к острому кадровому дефициту. Поэтому длительное время в Республике показатели младенческой смертности были одними из самых высоких среди регионов России. Практическое восстановление системы здравоохранения как отрасли началось с 2000 г. На этапе восстановления республиканского здравоохранения были отстроены новые медицинские учреждения, частично восполнен количественный состав медицинских работников. Это отразилось и на динами-



Выступление детского ансамбля «Даймохк» им. М.А. Эсамбаева на церемонии открытия конференции



В обходе отделений Республиканской детской клинической больницы им. Е.П. Глинки приняли участие директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения МЗ РФ **Е.Н. Байбарина** и Председатель Исполкома Союза педиатров России **Л.С. Намазова-Баранова**

ке показателей младенческой и детской смертности. Показатель младенческой смертности снизился с 22,9 на 1000 родившихся живыми в 2012 г. до 10,2 в 2016. Это означает, что за период 2012–2016 гг. удалось сохранить жизнь 491 ребенку в возрасте до 1 года. Уровень младенческой смертности за период января–августа 2017 г. составил 8,9.

Делегатам Конференции Союза педиатров России была предложена насыщенная научная программа. Всего было проведено 6 симпозиумов, 2 мастер класса, заслушано 13 образовательных лекций. Работа велась сразу в двух больших залах Чеченской государственной филармонии имени Аднана Шахбулатова — здания, вмещающего на сегодня самое большое число участников мероприятия. С докладом от Министерства здравоохранения РФ выступила директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Е.Н. Байбарина

Темой доклада Председателя Исполкома Союза педиатров России Л.С. Намазовой-Барановой стали «Современные вызовы педиатрии». Министр здравоохранения Чеченской Республики Э.А. Сулейманов рассказал делегатам об опыте Чеченской Республики по аудиту качества оказания помощи детям в медицинских учреждениях, которые проводятся экспертами Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Минздрава России с 2016 г.

В рамках конференции было проведено совещание главных педиатров субъектов Российской Федерации,

на котором были рассмотрены проблемы школьной медицины в регионах Российской Федерации.

В дни конференции делегаты обсуждали также проблемы вакцинопрофилактики, неотложных состояний в педиатрии, современные тенденции в детской нутрициологии, редкие болезни в практике педиатра, диагностические алгоритмы в детской нефрологии, трудности диагностики аллергопатологии у детей. Было также проведено два мастер-класса по маммологии и эндоскопии,

Конференция была аккредитована в системе непрерывного медицинского образования. Сотрудники НМИЦ здоровья детей традиционно консультировали



Во время проведения тренинга по основам оказания неотложной помощи детям

совместно с лечащими врачами сложных пациентов не только в медицинских учреждениях Грозного, но и во время проведения конференции между симпозиумами. Кроме того, на базе Республиканской детской клинической больницы им. Е.П. Глинки был проведен образовательный тренинг по основам оказания неотложной помощи детям.



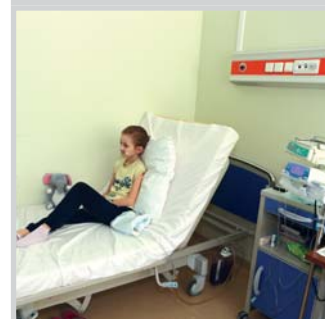
Консультирование сложных пациентов

КДЦ-2017 — сегодня и сейчас!

Медицинские услуги, которые предоставляются на амбулаторном приеме в КДЦ в день обращения и при выезде на дом у постели пациента.

1. Консультативно-диагностический центр ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (далее КДЦ) работает ежедневно с 8.30 до 20.30 в **будние дни** и с 10.00 до 18.00 в **субботние, воскресные и праздничные дни**.
2. Консультативная помощь оказывается по 37 педиатрическим специальностям, что позволяет в самых сложных случаях **в день обращения пациента** проводить **врачебные консилиумы** с привлечением всех необходимых специалистов и возможностью проведения широкого спектра инструментальных и лабораторных исследований с получением результатов обследования в кратчайшие сроки.
3. В **офтальмологическом подразделении** в день обращения пациента возможно:
 - измерение рефракции глаза пациенту в возрасте от 6 месяцев без расширения зрачка;
 - обследование глазного дна с помощью фундус-камеры у детей от 4 лет без расширения зрачка и с предоставлением фотоснимка;
 - проведение топографии роговицы с помощью кератотопографа, что позволяет исключить патологию роговицы;
 - обследование глазного дна у недоношенных детей;
 - зондирование и промывание слезоотводящих путей;
 - обследование переднего отрезка глаза с фотографированием.
4. Пациенты, находящиеся на **годовом комплексном наблюдении в КДЦ**, имеют возможность вызова врача-педиатра на дом в течение первых 3 часов в день заболевания с забором биоматериала на дому на маркеры бактериальных и вирусных инфекций и получением результатов анализов в течение 2 часов.
Для диагностики заболевания у постели пациента используются следующие экспресс-методы:
 - определение антигенов ротавируса и аденовируса в кале экспресс-методом (Rotavirus/Adenovirus);
 - определение антигена респираторно-синцитиального вируса (RSV) в назальных и нозофарингеальных образцах;
 - определение антигена гриппа А+В в нозофарингеальных образцах экспресс-методом (Influenza А+В);
 - экспресс-диагностическая система Стрептатест для определения *in vitro* β-гемолитического стрептококка группы А;
 - экспресс-диагностическая система Экзакто-тест (Exacto) для определения *in vitro* инфекции мочевыводящих путей (количество эритроцитов, лейкоцитов, белка, нитритов).
5. В **ЛОР-подразделении** в день обращения пациента возможно проведение:
 - эндоскопии ЛОР-органов: «золотой стандарт» диагностики и контроля эффективности проводимой терапии и определения показаний для консервативного или хирургического лечения с помощью гибких эндоскопов (фиброскопия), что позволяет в детском возрасте оперативно, безопасно, с минимальным болезненным эффектом визуализировать полости носа, носоглотку и гортань;
 - видеоотоскопии: безболезненный, безопасный способ детальной визуализации наружного слухового прохода и барабанной перепонки с возможностью вывода изображения на экран.

В рамках консультативного приема врача сурдолога-оториноларинголога, осуществляемого амбулаторно, для установки предварительного диагноза возможно проведение тимпанометрии, тональной пороговой аудиометрии (детям после 6 лет), речевой аудиометрии, регистрации отоакустической эмиссии.





При невозможности установления окончательного диагноза в рамках консультативного приема для определения тактики слухоречевой реабилитации возможно проведение расширенного аудиологического обследования в состоянии естественного сна или (если это невозможно) общей анестезии в условиях стационара одного дня в отделении восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области.

6. Возможности **стоматологического кабинета КДЦ** на консультативном приеме включают в себя:

- рентгенодиагностику;
- диагностику начальных кариозных поражений методом трансиллюминации;
- возможность организации совместной консультации ортодонта / челюстно-лицевого хирурга в день приема и проведение ортодонтической реабилитации детей с врожденными аномалиями челюстно-лицевой системы;
- определение жизнеспособности пульпы зуба методом электроодонтодиагностики;
- оказание всех видов стоматологической помощи детям с редкими заболеваниями, врожденными пороками сердца, буллезным эпидермолизом, онкопатологией;
- оказание помощи пациентам с аллергическими проявлениями в анамнезе на анестетики с сопровождением анестезиолога весь период пребывания пациента в стоматологическом кресле.

7. Отдел **лучевой диагностики** проводит:

- магнитно-резонансную томографию (МРТ) всего тела с целью онкопоиска для исключения многоочаговых поражений скелета и системных заболеваний у детей с самого раннего возраста;
- МРТ беременным по назначению пренатального консилиума для уточнения прогноза развития внутриутробного ребенка;
- полный спектр нейтроисследований с применением трактографии и спектроскопии;
- МРТ сердца, в том числе у детей самого раннего возраста;
- гидро-МРТ (магнитно-резонансную энтерографию) для выявления воспалительных заболеваний кишечника;
- радиоизотопные исследования: гамма-камера (сцинтиграфия) незаменима, т.к. оценивает функцию самых разных органов — сердца, печени, почек, щитовидной и паращитовидной желез.

8. **Косметологическая помощь**

- Возможности для детей и подростков:
 - аппаратная коррекция рубцовых изменений кожи у детей и подростков, получавших в анамнезе длительную терапию системными и наружными глюкокортикостероидами в период ремиссии их основного заболевания;
 - лечение акне;
 - коррекция проявлений постакне;
 - удаление доброкачественных образований, папиллом, бородавок, контагиозных моллюсков, ксантелазм, милиумов;
 - коррекция рубцов и стрий;
 - прокол мочек ушей.
- Возможности для взрослых:
 - лечение акне;
 - коррекция проявлений постакне;
 - удаление доброкачественных образований, папиллом, бородавок, контагиозных моллюсков, ксантелазм, милиумов;
 - коррекция рубцов и стрий;
 - коррекция эстетических проблем, признаков старения лица и тела (терапевтическая, аппаратная, инъекционная косметология);
 - трансдермальная коагуляция сосудов с помощью лазерных технологий;
 - коррекция локальных жировых отложений.

9. **Вакцинация** всеми зарегистрированными в РФ вакцинами по индивидуальному графику детей с редкими наследственными болезнями, такими как муковисцидоз; заболевания крови (тромбоцитоз, гемофилия), кожи (буллезная мастоцитоза, генерализованный мастоцитоз, бета-талассемия, ихтиоз); болезни накопления (мукополисахаридоз всех типов), болезни обмена (фенилкетонурия, галактоземия, несовершенный остеогенез, тирозинемия), а также с синдромальной патологией (синдром Альпорта, синдром Беквита–Видемана), другими хроническими, в том числе инвалидизирующими заболеваниями, и т.д.

Льготная редакционная подписка



Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Все журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (2 номера) — 450 руб.,
год (4 номера) — 900 руб.

* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.



Извещение	Форма №ПД-4 ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Онкопедиатрия ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	Форма №ПД-4 ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Онкопедиатрия ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____

Редакционная подписка — это:

• подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

• удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость.

Информация для юридических лиц

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по эл. почте sales@nczd.ru

Электронные версии журналов
Союза педиатров России
на сайте www.spr-journal.ru

