

# Педиатрическая фармакология



Союз педиатров России

## 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

Архутик А.Б.

### Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

### Отдел рекламы

Бролигузова А.Н., rek@nczd.ru

Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

### Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

www.spr-journal.ru

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

### Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

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

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.

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

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

Куденкова 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), академик 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. (Фоджиа, 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., академик 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., академик 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.

429

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2017 / ТОМ 14 / № 6

### Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-72-04



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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответствен-

ность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»

119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48.

Тел. +7 (499) 737-78-04.

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/ № 6/ 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

442 Л.С. Намазова-Баранова

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Алексеева, Г.А. Новик,  
К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина, Е.А. Добрынина, Л.Р. Селимзянова  
443 **АКТУАЛЬНАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ю.В. Скворцова, Д.Н. Балашов, Е.В. Скоробогатова, Ж.Б. Шеховцова, К.А. Воронин, А.А. Масчан  
459 **НАРУШЕНИЕ МИНЕРАЛИЗАЦИИ КОСТЕЙ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Е.Н. Серебрякова, И.А. Беляева, Д.К. Волосников  
469 **ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ С РАЗНОЙ ТЯЖЕСТЬЮ ОРГАННЫХ ДИСФУНКЦИЙ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.М. Коденцова, Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова  
478 **НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА ПО ОПТИМИЗАЦИИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНАМИ И МИНЕРАЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ДЕТЕЙ РОССИИ. КРАТКИЙ ОБЗОР ДОКУМЕНТА**

### ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

А.В. Рудакова, С.М. Харит, Л.В. Лялина, А.С. Лисянская, С.А. Проценко,  
Е.И.В. Михеева, А.Н. Усков, Ю.В. Лобзин  
494 **ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

А.В. Рудакова, С.М. Харит, А.Т. Подколзин, А.Н. Усков, Ю.В. Лобзин  
501 **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАТРАТ НА ВАКЦИНАЦИЮ ДЕТЕЙ 5-ВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНОЙ ПРОТИВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

### В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

С.В. Ильина  
508 **НЕРАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ В МЕДИЦИНЕ: КРИЗИС АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, И ЧТО МЫ МОЖЕМ СДЕЛАТЬ**

В.К. Таточенко  
514 **РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ И КАК ЕЕ ПРЕОДОЛЕТЬ. КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ С.В. ИЛЬИНОЙ «НЕРАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ В МЕДИЦИНЕ: КРИЗИС АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, И ЧТО МЫ МОЖЕМ СДЕЛАТЬ»**

Ю.Г. Левина, А.А. Алексеева, Е.А. Вишнёва, К.Е. Эфендиева, Е.А. Добрынина  
520 **МЕСТО ТОПИЧЕСКОГО ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДА МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА АЦЕПОНАТА В НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ**

М.И. Броева, А.Н. Сурков, В.В. Черников  
527 **СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ**

### СТРАНИЦА ДЕТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

А.А. Модестов  
535 **КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ З.Ж. ДЖУНУСОВОЙ И С.А. БУРОВОЙ «ФОРМИРОВАНИЕ МОТИВАЦИИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ У РОДИЛЬНИЦ В ПОСЛЕРОДОВОМ ОТДЕЛЕНИИ»**

З.Ж. Джунусова, С.А. Бурова  
536 **ФОРМИРОВАНИЕ МОТИВАЦИИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ У РОДИЛЬНИЦ В ПОСЛЕРОДОВОМ ОТДЕЛЕНИИ**

### ЮБИЛЕЙ

И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников, Н.Л. Власова, О.В. Михеева, М.В. Власова  
539 **КАФЕДРЕ ПЕДИАТРИИ РОССИЙСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ — 85 ЛЕТ: ОТ ПРОШЛОГО К БУДУЩЕМУ**

### ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

546 **ЛАДОДО КАЛЕРИЯ СЕРГЕЕВНА**



# Молочные продукты для ваших детей

- ✓ Изготовлены из свежего отборного молока по специальным рецептам.\*
- ✓ Содержат инулин – натуральный пребиотик, помогающий росту полезных бактерий в кишечнике.\*\*
- ✓ Обогащены бифидобактериями и лактобактериями, которые помогают поддерживать пищеварение.\*\*\*



\*Рецептуры АО «ПРОГРЕСС».

\*\*Питьевые йогурты «ФрутоНяня» и биолакты «ФрутоНяня» обогащены инулином.

\*\*\*Детские творожки и питьевые йогурты «ФрутоНяня» обогащены *Bifidobacterium lactis* BB 12; биолакт «ФрутоНяня» обогащен *Lactobacillus acidophilus*. На правах рекламы. Сведения о возрастных ограничениях применения продуктов «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. Необходима консультация специалиста.

# 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;  
Eigenmann Ph., prof.

### Associate Editor

Margieva T.V., MD

### Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

### Secretaries-general

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

### Art director

Arkhutik A.B.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

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.

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

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

432

### 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 «PRINTER & PUBLISHER» Ltd, 22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501. Tel. +7 (499) 737-78-04.

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

# PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2017 volume 14 № 6

## CONTENT

- EDITOR'S NOTE**
- 442 Leyla S. Namazova-Baranova
- CLINICAL RECOMMENDATIONS**
- Elena A. Vishneva, Leyla S. Namazova-Baranova, Anna A. Alekseeva, Gennadii A. Novik, Kamilla E. Efendieva, Julia G. Levina, Elena A. Dobrynina, Liliya R. Selimzyanova
- 443 **ACTUAL SURVEILLANCE OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA**
- ORIGINAL ARTICLES**
- Yuliya V. Skvortsova, Dmitriy N. Balashov, Elena V. Skorobogatova, Zhanna B. Shekhovtsova, Kirill A. Voronin, Alexei A. Maschan
- 459 **BONE MINERAL TURNOVER AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN: A SINGLE CENTER COHORT STUDY**
- Elena N. Serebryakova, Irina A. Belyaeva, Dmitrii K. Volosnikov
- 469 **THE INCIDENCE OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN WHO HAVE UNDERGONE CRITICAL CONDITIONS IN THE NEONATAL PERIOD, DEPENDING ON THE SEVERITY OF ORGAN DYSFUNCTION. RETROSPECTIVE COHORT STUDY**
- LITERATURE REVIEW**
- Vera M. Kodentsova, Leyla S. Namazova-Baranova, Svetlana G. Makarova
- 478 **THE NATIONAL PROGRAM FOR OPTIMIZATION OF PROVISION WITH VITAMINS AND MINERALS OF CHILDREN IN RUSSIA. SUMMARY REVIEW OF THE DOCUMENT** 433
- VACCINATION**
- Alla V. Rudakova, Susanna M. Kharit, Lyudmila V. Lyalina, Alla S. Lisianskaya, Svetlana A. Protsenko, Irina V. Mikheeva, Aleksandr N. Uskov, Yurii V. Lobzin
- 494 **COST-EFFECTIVENESS OF QUADRIVALENT HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINATION IN ADOLESCENT GIRLS IN RUSSIAN FEDERATION**
- Alla V. Rudakova, Susanna M. Kharit, Aleksandr T. Podkolzin, Aleksandr N. Uskov, Yurii V. Lobzin
- 501 **EVALUATION OF THE COST-EFFECTIVENESS OF VACCINATION OF CHILDREN WITH 5-VALENT VACCINE AGAINST ROTAVIRUS INFECTION IN THE RUSSIAN FEDERATION**
- FOR PEDIATRICIAN'S PRACTICE**
- Svetlana V. Ilyina
- 508 **IRRATIONAL USE OF ANTIBIOTICS IN MEDICINE: CRISIS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE AND WHAT WE CAN DO**
- Vladimir K. Tatochenko
- 514 **ANTIBIOTIC RESISTANCE AND WAYS TO OVERCOME IT. COMMENTARY ON THE ARTICLE OF SVETLANA V. ILYINA «IRRATIONAL USE OF ANTIBIOTICS IN MEDICINE: CRISIS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE AND WHAT WE CAN DO»**
- Yuliya G. Levina, Anna A. Alekseeva, Elena A. Vishneva, Kamilla E. Efendieva, Elena A. Dobrynina
- 520 **THE ROLE OF TOPICAL GLUCOCORTICOSTEROID METHYLPREDNISOLONE ACEPONATE IN EXTERNAL THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN**
- Marika I. Broeva, Andrei N. Surkov, Vladislav V. Chernikov
- 527 **CURRENT ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS IN CHILDREN**
- PAGE FOR PEDIATRIC NURSE**
- Arseniy A. Modestov
- 535 **COMMENTARY ON THE ARTICLE BY ZZH DZHUNUSOVA AND SA BUROVA «BREASTFEEDING MOTIVATION FOR PUERPERAS IN THE MATERNAL AND CHILD HEALTH DEPARTMENT»**
- Z Zh. Dzhunusova, Svetlana A. Burova
- 536 **BREASTFEEDING MOTIVATION IN PUERPERAS IN THE MATERNAL AND CHILD HEALTH DEPARTMENT**
- JUBILEES AND ANNIVERSARIES**
- Irina N. Zakharova, Andrei L. Zaplatnikov, Nadezhda L. Vlasova, Oksana V. Mikheeva, Mariya V. Vlasova
- 539 **THE 85TH ANNIVERSARY OF THE DEPARTMENT OF PEDIATRICS OF THE RUSSIAN MEDICAL ACADEMY OF CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION: FROM PAST TO FUTURE**
- IN MEMORY OF**
- 546 **LADODO KALERIYA SERGEEVNA**



# Адвантан

0,1 % метилпреднизолона ацепонат



- Оказывает заметный эффект уже к 3 дню лечения<sup>1</sup>
- Обладает высоким профилем безопасности<sup>2</sup>
- Правильный выбор формы ускоряет выздоровление<sup>3</sup>
- Применяется 1 раз в сутки

## Облегчает зуд и воспаление при дерматитах и экземе<sup>1</sup>



**МАЗЬ**  
Подострый /  
хронический процесс



**ЖИРНАЯ МАЗЬ**  
Длительный  
хронический процесс



**ЭМУЛЬСИЯ**  
Острый процесс  
с мокнутием



**КРЕМ**  
Острый / подострый  
процесс без мокнутия

Адвантан®. Мазь/мазь жирная/крем для наружного применения/эмульсия для наружного применения. МНН или группировочное название: метилпреднизолона ацепонат. Показания к применению: воспалительные заболевания кожи: атопический дерматит, нейродермит, детская экзема; истинная экзема; микробная экзема; профессиональная экзема; простой контактный дерматит; аллергический (контактный) дерматит; дисгидротическая экзема. Для эмульсии – себорейный дерматит/экзема; фотодерматит, солнечный ожог. Способ применения и дозы: наносят 1 раз в сутки на пораженные участки кожи, взрослым и детям с 4-х месячного возраста. Мазь/мазь жирная/крем для наружного применения - не рекомендуется использовать более 12 недель для взрослых и 4 недель для детей. Эмульсию - 1 раз в сутки (для лечения солнечных ожогов 1-2 раза в день); курс лечения не должен превышать 2 недели. При подостром и остром воспалении без выраженного мокнутия (на гладкой коже и на коже волосистой части головы, в том числе, на коже, склонной к жирности) рекомендуется использовать в форме крема. При сухости кожных покровов необходимо использовать формы с высоким содержанием жира (мазь или жирная мазь). При хронических воспалительных кожных процессах при очень сухой коже рекомендуется использовать в форме жирной мази, обеспечивающей выраженное лечебное воздействие при значительной лихенификации и инфильтрации. Противопоказания: туберкулезный или сифилитический процессы в области нанесения препарата; вирусные заболевания (например, ветряная оспа, опоясывающий лишай); розацеа, периоральный дерматит; детский возраст до 4-х

месяцев; участки кожи с проявлениями реакции на вакцинацию; гиперчувствительность к компонентам препарата. Беременность и лактация: следует взвешивать потенциальный риск для плода и ожидаемую пользу лечения для матери, не рекомендуется длительное применение препарата на обширных поверхностях кожи. Кормящим матерям не наносить препарат на молочные железы. Побочное действие: очень редко местные реакции - зуд, жжение, эритема, образование везикулезной сыпи. При длительном применении (более 4-х недель) и/или на обширных участках (10 % и более поверхности тела) могут возникнуть: атрофия кожи, телеангиктазии, стрии, акнеформные изменения кожи, системные эффекты, обусловленные абсорбцией кортикостероида. Редко - фолликулит, гипертрихоз, периоральный дерматит, депигментация кожи, аллергические реакции. Особые указания: при проявлении атрофии следует отменить. При бактериальных осложнениях и/или дерматомикозах в дополнение необходимо проводить специфическое антибактериальное или антимикотическое лечение. При применении больших доз, очень длительном применении окклюзионных повязок и нанесении на кожу вокруг глаз может развиваться глаукома. Рег. номер крем: П N013563/01, мазь для наружного применения (жирная): П N13563/04, инструкция по применению от 01.06.2017. Рег. номер эмульсия: П N013563/02, инструкция по применению от 11.05.2017. Рег. номер мазь: П N013563/03, инструкция по применению от 27.05.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

Для специалистов: L.RU/MKCC.07.2017.1846

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00. Факс: 8 (495) 231-12-02.

1. По данным исследования 558 детей с атопическим дерматитом или другими воспалительными дерматозами заметное улучшение симптомов (эритема, инфильтрация, мокнутие / образование корок, зуд и жжение) наблюдалось у более чем 65% пациентов в первые 3 дня терапии. Niedner R.-P., Zaunseil Advantan® Milk/Cream/Ointment in Children with Atopic Eczema and other Dermatoses - An Observational Study in 558 Children. Acta Dermatol 2004; 30(6): 200-203.

2. При применении различных форм препарата Адвантан у пациентов с контактным дерматитом (n = 755) в возрасте от 10 до 79 лет в течение 5-17 дней побочных эффектов не было зарегистрировано. Перламуров Ю.Н., Ольховская Ю.Б. и группа исследователей Результаты всероссийского многоцентрового открытого наблюдательного исследования "Аккорд" по определению эффективности, безопасности и переносимости различных форм адвантана при лечении больших контактных дерматитами // Клиническая дерматология и венерология. - 2009. № 4. - С.72-79.

3. Клеменова И.А., Есенин С.А. Эволюция применения глюкокортикостероидных препаратов для местного лечения в дерматологической практике // Клиническая дерматология и венерология. - 2011. - №5. - с.46-50.

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



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

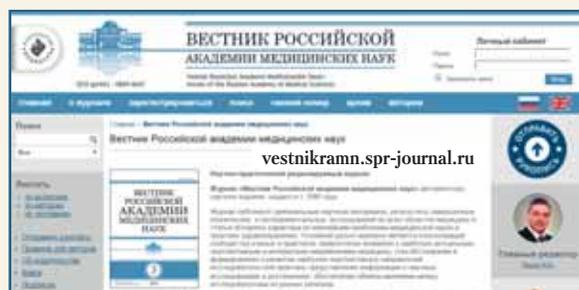
## Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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

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

### Преимущества для авторов журналов:

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



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



<http://www.oncopediatria.ru>



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



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



+7 (499) 132-72-04



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



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

# СИНГУЛЯР®

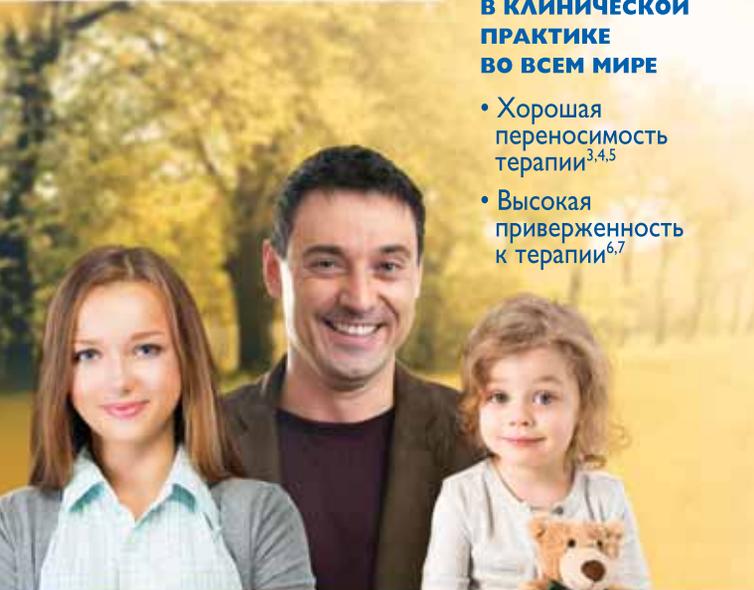
(оригинальный монтелукаст)

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ  
И/ИЛИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО  
РИНИТА<sup>1,2</sup>**

**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<sup>3,4,5</sup>
- Высокая приверженность к терапии<sup>6,7</sup>



## ★ ★ 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, содержат аспартам), дефицит лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблеток 10 мг, содержат лактозы 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 парентеральные 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 психоневрологические 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&08.

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

4 Greiner A.N. et al. lamcet. 2011; 378:2112-22

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

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

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



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

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.

# Дюфастон®

дидрогестерон

Изменяя течение жизни



Реклама

Сокращенная информация по применению RUDFS173805 от 05.10.2017

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках собраний и иных мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д.

**ДЮФАСТОН®** таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг. МНН: дидрогестерон. Регистрационный номер: П N011987/01. Показания к применению: Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона: эндометриоз; бесплодие, обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы; угрожающий выкидыш; привычный выкидыш; предменструальный синдром; дисменорея; нерегулярные менструации; вторичная аменорея; дисфункциональные маточные кровотечения; поддержка лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных методов репродукции. Заместительная гормональная терапия: для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках ЗГТ у женщин с расстройствами, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при интактной матке. Противопоказания: повышенная чувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата. Диагностированные или подозреваемые прогестеронозависимые новообразования (например, менингиома). Кровотечения из влагалища неясной этиологии. Нарушения функции печени, обусловленные острыми или хроническими заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени). Злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. Период грудного вскармливания. Порфирия в настоящее время или в анамнезе. Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности у девочек-подростков младше 18 лет. Самопроизвольный аборт (выкидыш) или несостоявшийся выкидыш при проведении поддержки лютеиновой фазы в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При комбинации с эстрогенами: При применении по показанию заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Нелеченная гиперплазия эндометрия. Артериальные и венозные тромбозы, тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, тромбофлебит, цереброваскулярные нарушения по геморрагическому и ишемическому типу). Выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу (резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). С осторожностью: депрессия, в настоящее время или в анамнезе; состояние, ранее появившееся или обострившееся во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, такие как: желчекаменная желтуха, герпес во время беременности, тиннит, кожный зуд, стенокардия. При применении дидрогестерона в комбинации с эстрогенами необходимо соблюдать осторожность при наличии факторов риска развития тромбоэмболических состояний, таких как: стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>), пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, системная красная волчанка, рак, у пациенток, получающих антикоагулянтную терапию; с эндометриозом, миомой матки; наличием гиперплазии эндометрия в анамнезе; аденомой печени; сахарным диабетом в анамнезе или без сосудистых осложнений; артериальной гипертензией; бронхиальной астмой; эпилепсией; мигренью или тяжелой головной болью в анамнезе; желчекаменной болезнью; хронической почечной недостаточностью; при наличии в анамнезе факторов риска развития эстрогензависимых опухолей (например, родственных 1-ой линии родства с раком молочной железы). Применение во время беременности и в период грудного вскармливания\*: Препарат может применяться во время беременности (см. раздел «Показания к применению»). Грудное вскармливание во время приема препарата Дюфастон® не рекомендуется. Способ применения и дозы\*: Препарат принимают внутрь. Эндометриоз: по 10 мг 2-3 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла или непрерывно. Бесплодие (обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы): по 10 мг в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует проводить непрерывно в течение как минимум 6-ти, следующих друг за другом циклов. В первые месяцы беременности рекомендовано продолжать лечение по схеме, описанной при привычном выкидыше. Угрожающий выкидыш: 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Привычный выкидыш: по 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы. Предменструальный синдром: по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Дисменорея: по 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла. Нерегулярные менструации: по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Вторичная аменорея: эстрогенный препарат 1 раз в день с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг препарата Дюфастон® 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения): по 10 мг 2 раза в день в течение 5 или 7 дней. Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения): по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. ЗГТ в сочетании с эстрогенами: При непрерывном последовательном режиме - по 10 мг дидрогестерона в день в течение 14-ти последовательных дней в рамках 28-дневного цикла. При циклической схеме терапии (когда эстрогены применяются 21-дневными курсами с 7-дневными перерывами) - по 10 мг дидрогестерона в день в течение последних 12-14 дней приема эстрогенов. Если биохимия или ультразвуковое исследование свидетельствуют о недостаточной реакции на прогестативный препарат, суточная доза дидрогестерона должна быть увеличена до 20 мг. Если пациентка пропустила прием таблетки, ее необходимо принять, как можно раньше, в течение 12 часов после обычного времени приема. Если прошло более 12 часов пропущенную таблетку принимать не следует, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличивать вероятность «прорывного» кровотечения или «мажущих» кровянистых выделений. Поддержка лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных методов репродукции: По 10 мг 3 раза в сутки, начиная со дня забора яйцеклетки и до 10 недели беременности (в случае, если беременность подтверждена). Если пациентка пропустила прием таблетки, эту таблетку необходимо принять как можно раньше и проконсультироваться с врачом. Применение дидрогестерона до менопаузы не показано. Безопасность и эффективность дидрогестерона у девочек-подростков в возрасте от 12 до 18 лет не установлена. Имеющаяся в настоящее время ограниченная данные не позволяют давать рекомендации по режиму дозирования у пациенток данной возрастной группы. Побочное действие\*: головная боль/мигрень, тошнота, нарушение менструального цикла, болезненность/набухательность молочных желез. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Переходимость\*: Данные о случаях переходимости препарата ограничены. Теоретически возможны клинические проявления переходимости препарата: тошнота, головкружение и сонливость. Специфический антитод отсутствует, лечение должно быть симптоматическим. Взаимодействие с другими лекарственными средствами\*: Метаболизм дидрогестерона и ДГД может ускоряться при совместном применении веществ, являющихся индукторами ферментов системы цитохрома 450, таких как противосудорожные препараты (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), антибактериальные и противовирусные препараты (например, рифамицины, рифабутин, невирапин, эфавиренз) и препараты растительного происхождения, содержащие, например, зверобой подорожниковый, Ритонавир и нефопинан, известные как сильные ингибиторы ферментов системы цитохрома, при совместном применении со стероидами, наркотиками, обладають ферментиндуцирующими свойствами. С клинической точки зрения, усиление метаболизма дидрогестерона может снизить его эффективность. Результаты исследований in vitro показывают, что дидрогестерон и ДГД в клинически значимых концентрациях не ингибируют или не индуцируют ферменты системы цитохрома, которые метаболизируют лекарственные препараты. Особые указания\*: Перед началом лечения препаратом Дюфастон® при аномальных маточных кровотечениях необходимо выяснить причину кровотечения. При продолжительном применении препарата рекомендуется периодические осмотры врача-гинеколога, частота которых устанавливается индивидуально, но не реже 1-го раза в полгода. В первые месяцы лечения аномальных маточных кровотечений могут возникать «прорывные» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения. Если «прорывные» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения возникают после некоторого периода приема препарата или продолжают после курса лечения, следует обратиться к лечащему врачу и провести соответствующее дополнительное обследование, при необходимости сделать биопсию эндометрия с целью исключения новообразований в эндометрии. В случае назначения дидрогестерона в комбинации с эстрогенами с целью заместительной гормональной терапии (ЗГТ) следует внимательно ознакомиться с противопоказаниями и особыми указаниями, связанными с применением эстрогенов. Срок годности\*: 5 лет. Условия отпуска: по рецепту. \*Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 06.09.2017 на основании ИМП от 26.07.2017

ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171, Москва, Ленинградское ш., д. 16а, стр. 1.  
Тел.: 8-495-258-42-80, факс: 8-495-258-42-81 www.abbott-russia.ru



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая, оральная)



## РотаТек® – единственная пентавалентная, живая вакцина для перорального приема, которая защищает от 5-и наиболее распространенных в России серотипов ротавируса\*<sup>1, 2</sup>

- РотаТек® – 3-х дозовая схема вакцинации обеспечивает защиту от тяжелых, средних и легких форм ротавирусного гастроэнтерита<sup>2</sup>
- РотаТек® совместим с другими вакцинами в рекомендованной схеме: 2 – 3 – 4,5 месяца<sup>2, 4</sup>
- Безопасность подтверждена в одном из крупнейших в истории вакцин исследовании REST (68 038 пациентов)<sup>3</sup>

### Ключевая информация по безопасности препарата РотаТек®.

**Название препарата:** РотаТек®. **Группировочное название:** вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту вакцины, а также на введение вакцины РотаТек® в анамнезе; инвагинация кишечника в анамнезе; врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к инвагинации кишечника; иммунодефицит, подозрение на иммунодефицит; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являющихся временными противопоказаниями для проведения прививок. **Плановые прививки** проводят через 2-4 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При нетяжелых острых вирусных респираторных инфекциях, острых кишечных заболеваниях и других заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, прививки проводятся сразу после нормализации температуры; острая форма диареи или рвоты (в этих случаях вакцинацию проводят на стадии ремиссии); непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозо-галактозного комплекса, недостаточность ферментов сахаразы и/или изомальтазы. **С осторожностью:** при активных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая хроническую диарею (отсутствие клинических данных); при задержке развития (отсутствие клинических данных); при иммунокомпрометированном состоянии (например, в результате злокачественных новообразований или иммунодепрессивной терапии); при близком контакте с лицами с иммунодефицитом (например, с лицами со злокачественными новообразованиями или с лицами, получающими иммуносупрессивную терапию); при трансфузии крови или продуктов крови, включая иммуноглобулины, менее чем за 42 дня до намеченной вакцинации. **Особые указания:** во время проведения вакцинации должны быть доступны все необходимые лекарственные препараты, включая адреналин (1:1000), на случай возникновения анафилактической реакции. Данные по эффективности и безопасности применения вакцины у детей с компримитированным иммунитетом, детей с бессимптомной ВИЧ-инфекцией или детей, которым было сделано переливание крови или введены иммуноглобулины не более чем за 42 дня до введения вакцины, отсутствуют. Тем не менее в связи с недостаточностью клинических данных не рекомендуется назначение вакцины при бессимптомной ВИЧ-инфекции. У детей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом были отмечены случаи гастроэнтерита, вызванного штаммами ротавируса, входящими в вакцину. Вакцина должна с осторожностью назначаться детям, находящимся в тесном контакте с лицами с иммунодефицитом (в том числе, при контакте с лицами с онкологическими заболеваниями, иммунокомпрометированными или лицами, получающими иммуносупрессивную терапию). Следует соблюдать особые гигиенические правила при контакте с калом вакцинированного ребенка. Поскольку данные наблюдательных исследований свидетельствуют о повышенном риске возникновения инвагинации кишечника

после применения вакцины для профилактики ротавирусной инфекции в течение 7 дней после вакцинации, в качестве меры предосторожности врачу необходимо отслеживать любые симптомы, указывающие на возникновение этого заболевания (острая боль в животе, неукротимая рвота, наличие крови в кале, вздутие живота и/или высокая температура). Родители/опекуны должны быть проинформированы о необходимости безотлагательно обращаться за медицинской помощью в случае возникновения таких симптомов. В настоящее время отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения вакцины у новорожденных с желудочно-кишечными заболеваниями (включая хроническую диарею) и при задержке развития. Применение вакцины следует осуществлять с осторожностью у таких новорожденных, а также том случае, когда, по мнению врача, отказ от вакцинации этой группы детей представляет больший риск, чем ее проведение. Вакцину РотаТек® запрещено вводить инъекционно! Вакцину РотаТек® следует вводить как можно быстрее после извлечения из холодильника. В случае если вакцину не использовали до окончания срока годности, она подлежит утилизации в контейнерах для биоотходов в соответствии с утвержденными правилами. **Побочное действие:** наиболее частые нежелательные реакции: инфекции верхних дыхательных путей, диарея, рвота, гипертермия. Нежелательные реакции, которые наблюдались при пострегистрационном применении вакцины, частоту которых невозможно установить из имеющихся данных: анафилактическая реакция, гематозия (нередко), инвагинация (редко), крапивница (редко), ангиоэдема, раздражительность. \* Частота оценивалась на основании соответствующих клинических исследований.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Мерк Шарп и Доум Корп., США.

\* На 09.11.2017 единственная зарегистрированная вакцина для профилактики ротавирусной инфекции в России ГРЛС, доступно по адресу: <http://grls.rosminzdrav.ru> Доступ 02.11.2017

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году», стр. 104.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РотаТек®.

3. Vesikari T et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33.

4. Федеральные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей», Баранов А.А. стр. 25.

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



ООО «МСД Фармасьютикалс»  
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,  
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94,  
[www.msd.ru](http://www.msd.ru)

VACC-1234928-0003 (11.2017)



(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая, оральная)

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

Рак шейки матки

Рак вульвы

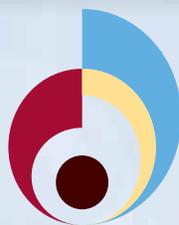
Рак влагалища

Анальный рак

Генитальные

кондиломы

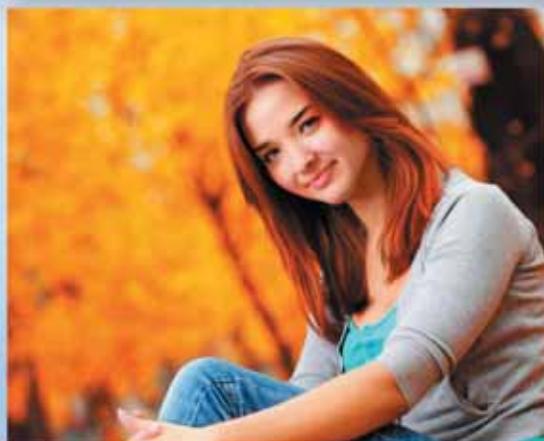
вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов



## ГАРДАСИЛ®



Каждый  
на счету



Девочки и женщины 9-45 лет

Мальчики и мужчины 9-26 лет

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

**Название препарата:** Гардасил®

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

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

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

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

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

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

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



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



## ГАРДАСИЛ®

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

\* ВПЧ – вирус папилломы человека



## 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?

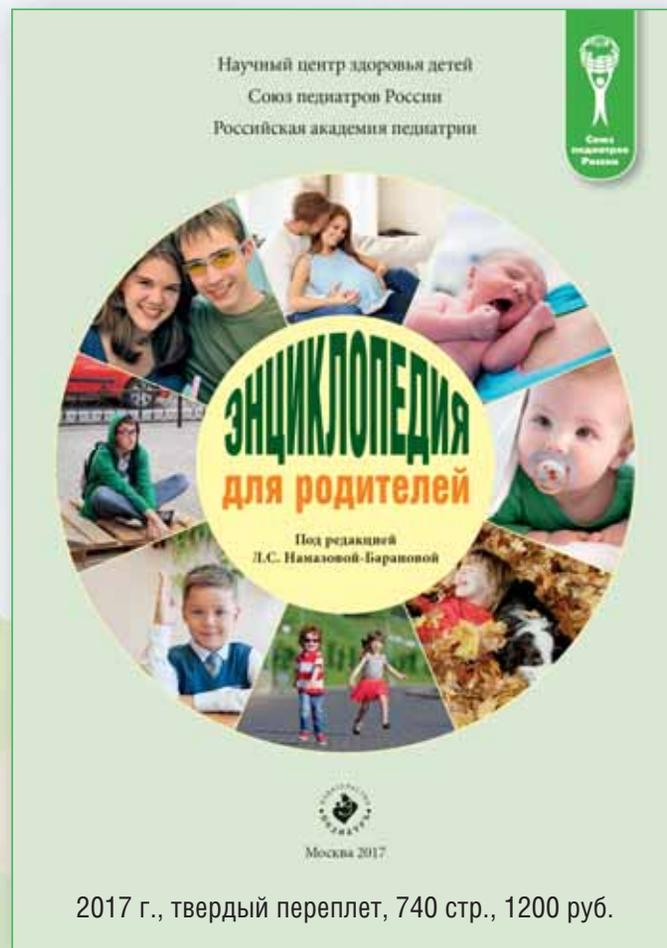
В энциклопедии также предусмотрены советы по оказанию первой помощи до обращения к врачу, изложены юридические и социальные аспекты «надлежащего родительства».

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.*



2017 г., твердый переплет, 740 стр., 1200 руб.

# Амоксиклав®

АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА

Ключ к вашим пациентам

Широкий спектр действия и 100% активность против основных возбудителей респираторных инфекций<sup>1-7</sup>

Широкий выбор форм для удобства каждого пациента<sup>8</sup>

20-летний опыт применения – более 6 000 000 пациентов\* ежегодно<sup>9,10</sup>

Амоксиклав® доступен для пациентов<sup>11</sup>



\* по данным «Ай Эм Эс Россия» за период с 2013 по 2015 годы, ежегодно было продано свыше 6 млн упаковок препарата Амоксиклав®. 1 упаковка рассчитана на средний курс лечения препаратом Амоксиклав®.

Регистрация RU1605485949

**Литература:** 1. Козлов Р.С. и соавт. Клинический микробиологический мониторинг. 2010. Т. 12. № 4. С. 329-341. По результатам исследования штаммов *S. pneumoniae*: резистентных штаммов 0%, условно-резистентных 0,4%. 2. Согласно данным проспективного многоцентрового микробиологического исследования ПеАсС-III (2006–2009 гг. 9 медицинских центров в 8 городах), включавшего 691 штамм *H. influenzae* была показана активность амоксициллина/клавулата в отношении 100% штаммов *H. influenzae*. Сивая О.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеАсС. Клинический микробиологический мониторинг. 2014. Т. 16. № 1. С. 57-69. 3. M. *catarrhalis* – активность не менее 99% – Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother 2003; 52 (2):229–46. 4. *S. pneumoniae* (в 20–40% случаев причина инфекционных респираторных заболеваний), *H. influenzae* (в 10–20% случаев причина инфекционных респираторных заболеваний) – Яковлев С.В. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: выбор оптимального антибактериального препарата / С.В. Яковлев // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11. № 18. С. 12-14. 5. M. *catarrhalis* (в 10% случаев причина инфекционных респираторных заболеваний) – Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, Sethi S. Moraxella catarrhalis in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172(2): 195-9. 6. Сочетание *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (в 50–80% случаев, причина инфекционных респираторных заболеваний) – Заплатников А.Л., Коройд Н.В., Гирина А.А., Нейман И.В. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного тракта у детей. Вопросы современной педиатрии. Выпуск № 2. Т. 11. 2012. 7. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Защищенные аминопенициллины: эпоха ренессанса б-лактамов // РМЖ (Болезни дыхательных путей, Антибиотики). 2007. Т. 15. № 7. С. 572. 8. На основании зарегистрированных в России форм препарата: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, таблетки диспергируемые. Рег. номера П N012124/03, П N012124/01, ЛСР-005243/08. 9. На основании даты получения регистрационного удостоверения препарата Амоксиклав® на территории Российской Федерации П-8-242 № 003495 от 09.11.1993. 10. Согласно внутренним данным продаж компании «Сандоз». 11. По данным компании «Ай Эм Эс Россия» за сентябрь 2015 (SPI Index), Амоксиклав® таб. 625 мг № 15 присутствует в 74,76% аптек (данные собраны по базе аптек РМ).

**ТОРГОВЫЕ НАИМЕНОВАНИЯ:** Амоксиклав®, Амоксиклав® Невиктаб. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** амоксициллин + клавулановая кислота. **РЕГИСТРАЦИОННЫЕ НОМЕРА:** П N012124/03, П N012124/01, ЛСР-005243/08. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, таблетки диспергируемые. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Инфекционно-воспалительные заболевания, инфекции, вызванные чувствительными к амоксициллину + клавулановой кислоте микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (острый и хронический синусит, острый и хронический средний отит, заглоточный абсцесс, тонзиллит, фарингит); инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит с бактериальной суперинфекцией, хронический бронхит, обострение хронического бронхита<sup>3</sup>, пневмония); инфекции мочевыводящих путей (например, цистит, уретрит, пиелонефрит); инфекции гинекологии и акушерства; инфекции кожи и мягких тканей, включая уносы, а также раны от укусов<sup>3</sup> животных и человека; инфекции костной и соединительной тканей (например, остеомиелит); инфекции желчных путей (холецистит, холангит); одонтогенные инфекции. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек пациента и степени тяжести инфекции. **Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь:** суточная доза суспензий 125 мг+31,25 мг/5 мл и 250 мг+62,5 мг/5 мл. Новорожденные и дети до 3-месяцев: 30 мг/кг (по амоксициллину) в сутки, разделенные на 2 приема (каждые 12 ч). Дети старше 3-месяцев: от 20 мг/кг при инфекции легкой и средней тяжести течения до 40 мг/кг при тяжелом течении инфекции и инфекции нижних дыхательных путей, среднем отите, синусите (по амоксициллину) в сутки, разделенные на 3 приема. У пациентов с нарушением функции почек дозу следует корректировать, исходя из максимальной рекомендуемой дозы амоксициллина. Максимальная суточная доза амоксициллина составляет для взрослых – 6 г, для детей – 45 мг/кг. Максимальная суточная доза клавулановой кислоты (в форме натриевой соли) составляет для взрослых – 600 мг, для детей – 10 мг/кг массы тела. Курс лечения составляет 5-14 дней. Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без повторного медицинского осмотра. Взрослые и дети 12 лет и старше или с массой тела 40 кг и более: для лечения инфекции легкой и средней степени тяжести – 1 таблетка 250 мг+125 мг каждые 8 часов (3 раза в день). Для лечения тяжелых инфекций и инфекций органов дыхания – 1 таблетка 500 мг+125 мг каждые 8 ч (3 раза в день) или 1 таблетка 875 мг+125 мг каждые 12 часов (2 раза в день). Поскольку таблетки комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты по 250 мг+125 мг и 500 мг+125 мг содержат одинаковое количество клавулановой кислоты, то 2 таблетки по 250 мг+125 мг не эквивалентны 1 таблетке 500 мг+125 мг. Пациенты с нарушением функции почек: коррекция дозы основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина и проводится с учетом значений клиренса креатинина (КК). **Таблетки диспергируемые:** необходимо растворить в половине стакана воды (минимум 30 мл) и тщательно перемешать, затем выпить или подержать таблетки во рту до полного растворения, после чего проглотить. В целях снижения риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ следует принимать препарат в начале еды. Диспергируемые таблетки препарата Амоксиклав® Невиктаб 500 мг/125 мг. Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела ≥40 кг: для лечения инфекции легкой и средней степени тяжести – таблетка (500 мг/125 мг) каждые 12 ч (2 раза в день). Для лечения тяжелых инфекций и инфекций органов дыхания – таблетка (500 мг/125 мг) каждые 8 ч (3 раза в день). Максимальная суточная доза препарата Амоксиклав® Невиктаб составляет 1500 мг амоксициллина/375 мг клавулановой кислоты. У пациентов с клиренсом креатинина (КК) выше 30 мл/мин отсутствует необходимость в коррекции дозы. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; повышенная чувствительность в анамнезе к пенициллинам, цефалоспорином и другим бета-лактамам антибиотикам; наличие в анамнезе указаний на холестатическую желтуху и/или нарушение функции печени, вызванное приемом амоксициллина/клавулановой кислоты; инфекционный мононуклеоз; лимфолейкоз. **Таблетки покрытые пленочной оболочкой.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; повышенная чувствительность в анамнезе к пенициллинам, цефалоспорином и другим бета-лактамам антибиотикам; холестатическая желтуха и/или другие нарушения функции печени, вызванные приемом амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе; инфекционный мононуклеоз и лимфолейкоз; детский возраст до 12 лет или с массой тела менее 40 кг. **Таблетки диспергируемые.** Повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим компонентам препарата, тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) в анамнезе к другим бета-лактамам антибиотикам (цефалоспорины, карбапенемы или монобактамы); холестатическая желтуха и/или другие нарушения функции печени, вызванные приемом амоксициллина/клавулановой кислоты, в анамнезе; детский возраст до 12 лет с массой тела меньше 40 кг; фенилкетонурия; почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин) (для таблеток диспергируемых 875 мг+125 мг); инфекционный мононуклеоз; лимфолейкоз. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** потеря аппетита<sup>1,2</sup>, тошнота, рвота, диарея, кандидоз кожи и слизистых оболочек. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** При беременности и в период лактации препарат применяют только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. Амоксициллин и клавулановая кислота в небольших количествах проникают в грудное молоко, поэтому прием препарата в период грудного вскармливания должен быть продолжен только при наличии четких показаний. Перед началом лечения необходимо опросить пациента для выявления в анамнезе реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамы антибиотиков. У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками. При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кроветворения, печени, почек. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек требуется адекватная коррекция дозы или увеличение интервалов между приемами дозы. В целях снижения риска развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта следует принимать препарат во время еды. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** при псевдомембранозном колите в анамнезе, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печеночной недостаточности, тяжелых нарушениях функции почек, беременности, в период лактации, при одновременном применении с антикоагулянтами.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с инструкцией по применению. Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 5  
Тел. +7 (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

**SANDOZ** A Novartis Division



## Дорогие друзья, коллеги!

Заканчивая 2017-й год, оглядываясь назад, хочется еще раз поблагодарить его за все хорошее, что он нам принес, посетовать, что были и потери, и, безусловно, настроившись на позитив, постараться заглянуть в будущее...

Блестящий XXVIII Съезд педиатров, собравший более 24 тысяч коллег в залах Конгресса-центра и у экранов компьютеров; запомнившиеся не одной сотней участников региональные мероприятия педиатров в Чеченской Республике, Мордовии, Санкт-Петербурге, Астрахани, Кемерово, Оренбурге, Самаре, Екатеринбурге, Якутске, Тюмени, Красноярске, Омске; представительная российская делегация со множеством устных и постерных докладов на 8-м Европейском конгрессе педиатров в Бухаресте; участие наших коллег в 70-й Всемирной ассамблее здравоохранения, проходившей под председательством Министра здравоохранения РФ В.И. Скворцовой; ставшие доброй традицией обучающие семинары для детских врачей из стран Европы, Азии и Латинской Америки в ведущих федеральных центрах России, включая НМИЦ здоровья детей, и главное — майский Указ Президента РФ «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства» — это далеко неполный

перечень тех благих событий, за что мы так благодарны уходящему году.

Но, к сожалению, он забрал у нас многих замечательных коллег, великих ученых и врачей и просто близких друзей: с нами нет теперь Калерии Сергеевны Ладодо, Нины Алексеевны Коровиной, Юрия Соломоновича Акоева, Александра Геннадьевича Ильина, Андрея Николаевича Гетмана и многих других... Светлая память и благодарность за все, что вы делали для коллег, учеников и пациентов!

А что нас ждет? Конечно же, только хорошее! Новые встречи, новые знания, новые успехи в медицине вообще и в педиатрии в частности! И чтобы подойти к этим светлым дням во всеоружии, нам нужна качественная и актуальная информация, которой изобилуют страницы журнала «Педиатрическая фармакология». Читайте журнал, и все у вас 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 № 1 педиатрического  
факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова,  
советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации,  
Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)  
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

### **Dear friends, colleagues!**

*Finishing 2017 and looking back, I want to be grateful for all the good that this year brought to us, complain about losses, and of course, tuning to positive mood, try to look into the future...*

*Brilliant 28th Congress of Pediatricians which gathered more than 24 thousand of colleagues in the halls of the Congress Center and at computer screens; regional pediatric events in the Chechen Republic, Mordovia, St. Petersburg, Astrakhan, Kemerovo, Orenburg, Samara, Yekaterinburg, Yakutsk, Tyumen, Krasnoyarsk, Omsk remembered by over a hundred of participants; representatives of respectable Russian delegation who presented a lot of session and panel reports at the 8th Europediatics Congress in Bucharest; participation of our colleagues in the 70th World Health Assembly chaired by V.I. Skvortsova, the Minister of Health of the Russian Federation; already traditional training seminars for pediatricians from Europe, Asia, and Latin America in the leading Federal centers of Russia including NMRC of Children's Health; and above all, the May Decree of the President of the Russian Federation «On the Announcement of the Decade of Childhood in the Russian Federation» — this is an incomplete list of the good events for which we are so grateful to the expiring year.*

*Unfortunately, many great colleagues, wonderful scientists and doctors, and just good close friends depart this world that year: Kaleria Sergeevna Ladodo, Nina Alekseevna Korovina, Yuriy Solomonovich Akoev, Alexander Gennadievich Il'in, Andrei Nikolaevich Getman, and many others... Loving memory and gratitude for everything from colleagues, students, and patients!*

*And what is coming? Of course, only the good! New meetings, new knowledge, new advances in general medicine and in pediatrics particularly! To face the shining future head-on we need actual and relevant information which is presented on the pages of the academic journal «Pediatric Pharmacology». Read the journal, and 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 № 1 of Pediatric Faculty  
of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,  
WHO consultant, Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee,  
the President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)  
Leyla Namazova-Baranova**

Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, А.А. Алексеева<sup>1</sup>, Г.А. Новик<sup>4</sup>,  
К.Е. Эфендиева<sup>1</sup>, Ю.Г. Левина<sup>1</sup>, Е.А. Добрынина<sup>1</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой<sup>1</sup>

### 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 ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

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

Статья поступила: 27.11.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Статья посвящена проблеме своевременной диагностики и современным принципам ведения детей с бронхиальной астмой. Учитывая рост распространенности аллергической патологии, зафиксированный на протяжении последних десятилетий, вопросы дифференциальной диагностики, комплексного подхода к лечению и ведению детей с аллергией крайне актуальны. Стратегии ступенчатой терапии и мониторинга состояния пациента, принципы приверженности — ключевые звенья в достижении и поддержании контроля над бронхиальной астмой. В публикации представлены основные положения национальных клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных профессиональной ассоциацией «Союз педиатров России».

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, дети, кашель, обструкция дыхательных путей, одышка, повторяющиеся приступы кашля, свистящее дыхание, хроническое воспаление дыхательных путей.

(Для цитирования: Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Селимзянова Л.Р., Алексеева А.А., Новик Г.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Добрынина Е.А. Тактика ведения детей с бронхиальной астмой. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (6): 443–458. doi: 10.15690/pf.v14i6.1828)

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Эпидемиология

Тенденция роста распространенности бронхиальной астмы (БА) сохраняется по всему миру, о чем свидетельствуют результаты эпидемиологических наблюдений. Согласно отчету Глобальной сети астмы

(Global Asthma Network, GAN), в настоящее время около 334 млн человек страдают бронхиальной астмой, 14% из них — дети [1]. В наблюдениях III фазы Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) распространенность симптомов БА на 2007 г.

<sup>1</sup> В статье использованы материалы клинических рекомендаций «Бронхиальная астма у детей», с которыми можно ознакомиться на сайте Союза педиатров России: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_bronhast.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf)

Elena A. Vishneva<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Anna A. Alekseeva<sup>1</sup>, Gennadii A. Novik<sup>4</sup>,  
Kamilla E. Efendieva<sup>1</sup>, Julia G. Levina<sup>1</sup>, Elena A. Dobrynina<sup>1</sup>, Liliya R. Selimzyanova<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

## Actual Surveillance of Children with Bronchial Asthma

The article is devoted to the problem of timely diagnosis and current principles of management of children with bronchial asthma. Given the increase in the prevalence of allergic pathology stated over the past decades, the issues of differential diagnosis, integrated approach to the treatment and management of children with allergies are extremely relevant. Strategies of sequential therapy and monitoring of the patient's condition, adherence principles are key links in achieving and maintaining control over bronchial asthma. The publication presents the main provisions of national clinical guidelines developed and approved by the professional association «Union of Pediatricians of Russia».

**Key words:** bronchial asthma, airway hyperreactivity, children, cough, airway obstruction, dyspnea, recurrent coughing fits, wheezing, chronic inflammation of the respiratory tract.

(For citation: Elena A. Vishneva, Leyla S. Namazova-Baranova, Anna A. Alekseeva, Gennadii A. Novik, Kamilla E. Efendieva, Julia G. Levina, Elena A. Dobrynina, Liliya R. Selimzyanova. Actual Surveillance of Children with Bronchial Asthma. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 443–458. doi: 10.15690/pf.v14i6.1828)

составляла 11,1–11,6% у старших дошкольников и 13,2–13,7% среди подростков 13–14 лет [2]. По результатам исследования, проведенного по протоколу Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN) в двух центрах Российской Федерации (Москва и Томск) у подростков 15–18 лет в 2008–2009 гг., распространенность симптомов бронхиальной астмы и установленный диагноз по данным анкетирования составили 19,9 и 7,2% соответственно. По результатам углубленного обследования, проведенного на втором этапе исследования, диагноз БА был верифицирован у 5,1% подростков, что в значительной степени (в 5 раз) превышает данные официальной статистики распространенности БА [3, 4]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), по состоянию на 2015 г. в США страдали БА 24,6 млн (7,8%) человек, из них 6,2 млн (8,4%) — дети, 4,7% — пациенты в возрасте от 0 до 4 лет; 9,8% — от 5 до 14 лет, 9,8% — от 15 до 17 лет. Согласно данному отчету, показатель смертности от астмы у детей составил 3,0 на 1 млн [5].

### Этиология и патогенез

Бронхиальная астма, выступая преимущественно одним из основных звеньев атопического марша у детей, возникнув однажды, «сопровождает» пациента всю жизнь.

Хроническое воспаление дыхательных путей, лежащее в основе патогенеза бронхиальной астмы, обуславливает гетерогенность болезни и является причиной обратимой обструкции дыхательных путей, характеризующейся повторяющимися респираторными симптомами — свистящим дыханием, одышкой, чувством стеснения в груди и малопродуктивным кашлем.

Гиперреактивность дыхательных путей связана с чрезмерным сокращением гладкой мускулатуры в ответ на аллергены, неспецифические раздражители и вирусные инфекции. Цитокиновый каскад аллергической реакции, развивающийся в сенсibilизированном организме при повторном контакте с аллергеном, обуславливает развитие аллергического воспаления, повреждение тканей и способствует сужению и гиперреактивности дыхательных путей.

Хроническое воспаление, гиперреактивность дыхательных путей и структурные изменения (ремоделирование), лежащие в основе астмы, реализуются с участием большого количества различных типов клеток (как иммунных — тучных, эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов, дендритных и др., так и структурных — эпителиальных и гладкомышечных) и медиаторов (цитокинов). Структурные изменения, ассоциированные с ремоделированием дыхательных путей, включают гиперплазию гладких мышц, гиперемиию с повышенной васкуляризацией субэпителиальной ткани, утолщение базальной мембраны и субэпителиальное депонирование различных структурных белков, а также потерю нормальной растяжимости дыхательных путей.

Бронхиальная обструкция инициируется сочетанием отека, инфильтрации, повышенной секреции слизи, сокращения гладкой мускулатуры и слущивания эпителия. В значительной степени эти изменения обратимы, но при тяжелом течении обструкция дыхательных путей может носить прогрессирующий характер и стать постоянной.

Особенности этиопатогенеза болезни определяют не только принципы классификации, но и подходы к ведению пациентов детского возраста с астмой.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Множество факторов, упоминаемых в классификации астмы, призваны учесть особенности течения и облегчить выбор препаратов базисной терапии. Закономерно выделение таких критериев в классификации астмы, как этиология, степень тяжести и уровень контроля, а также период болезни.

Выделяют *аллергическую* и *неаллергическую* формы БА, которые характеризуются специфическими клиническими и иммунологическими признаками. При неаллергическом варианте аллергенспецифические антитела при обследовании не выявляются, имеет место низкий уровень сывороточного иммуноглобулина E (IgE), отсутствуют другие доказательства вовлечения иммунологических механизмов I типа в патогенез заболевания. Однако, у некоторых пациентов, которые не могут быть охарактеризованы как атопики и не имеют сенсibilизации в раннем возрасте на распространенные аллергены, развитие IgE-опосредованной аллергии наступает позднее — при экспозиции высоких доз аллергенов, часто в сочетании с адьювантами, такими как табачный дым.

Классификация по тяжести/персистенции представляет сложность, поскольку требует дифференциации между собственно тяжестью заболевания, ответом на лечение и другими факторами, например, приверженностью терапии. С точки зрения тяжести, персистирующая астма обычно классифицируется как *легкая, средней тяжести и тяжелая*:

- легкая астма диагностируется у пациентов, состояние которых хорошо контролируется применением лекарственной терапии 1-й степени;
- среднетяжелая астма хорошо контролируется препаратами 3-й степени;
- тяжелая астма может быть констатирована у пациентов, которым для контроля симптомов требуется терапия 4–5-й ступеней, либо тем, у кого астма носит неконтролируемый характер, несмотря на адекватно назначенную терапию.

По критерию персистенции симптомов классифицируют *интермиттирующее* и *персистирующее* течение болезни.

В зависимости от периода болезни выделяют *обострение* — эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, либо комбинации перечисленных симптомов. Вместе с тем наличие симптомов у пациентов с астмой может являться проявлением заболевания, а не обострением. Если же у пациента к имеющимся симптомам добавляется дополнительная (сверх имеющейся) потребность в бронхолитиках короткого действия, увеличивается количество дневных и ночных симптомов, появляется выраженная одышка, — констатируют обострение астмы, которое также необходимо классифицировать по степени тяжести.

Абсолютное отсутствие симптомов болезни на фоне полной отмены терапии является *ремиссией*. Стоит отметить, что у детей в пубертатном периоде (чаще у мальчиков) иногда регистрируется спонтанная ремиссия заболевания.

*Контроль* является наиболее предпочтительным и общепринятым динамическим критерием, характеризующим состояние пациента с бронхиальной астмой (табл. 1). Уровень контроля — степень выраженности симптомов болезни, отмечающихся у пациента или купированных при применении терапии.

Уровень контроля над болезнью обусловлен совокупностью факторов — генетическими характеристиками пациента; особенностями патологических процессов,

**Таблица 1.** Оценка контроля над бронхиальной астмой у детей (симптомы БА за последние 4 нед) [6]

**Table 1.** Evaluation of control over asthma in children (asthma symptoms in the last 4 weeks) [6]

Симптомы БА		Уровни контроля БА		
		Полный	Частичный	Отсутствует
Дневные симптомы БА, длящиеся более чем несколько минут, чаще, чем 2 раза в нед. <i>Для детей до 6 лет: чаще, чем 1 раз/нед</i>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Нет симптомов	1–2 из перечисленных симптомов	3–4 из перечисленных симптомов
Любое ограничение активности вследствие астмы. <i>Для детей до 6 лет: бегают, играет меньше, чем другие дети; быстро устает от ходьбы/игры</i>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Необходимость использования бронходилататоров чаще, чем 2 раза в нед*. <i>Для детей до 6 лет: чаще, чем 1 раз/нед</i>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Ночные пробуждения или ночной кашель, обусловленные астмой	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			

*Примечание.* БА — бронхиальная астма. \* — за исключением использования бронходилататоров перед физической нагрузкой.

*Note.* БА — bronchial asthma. \* — except for the use of bronchodilators before exercise.

лежащих в основе болезни; применяемой терапией; воздействием окружающей среды и психосоциальными факторами.

Достижение контроля — основная цель лечения астмы. В клинической практике его составляют следующие компоненты:

- степень контроля над имеющимися симптомами;
- оценка рисков прогрессирования заболевания.

Степень контроля над имеющимися симптомами — оценка текущих клинических проявлений, включает:

- выраженность дневных и ночных симптомов;
- потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах (КДБА);
- ограничение физической активности.

Оценка будущих рисков включает как определение потенциального риска обострений и прогрессирующего нарушения легочной функции вплоть до фиксированной легочной обструкции, так и побочных эффектов терапии. При этом следует помнить, что будущий риск не всегда зависит от текущего контроля симптомов. Неполный контроль над астмой увеличивает риск обострения.

**Факторы риска обострений БА:**

- наличие в анамнезе тяжелого обострения, потребовавшего интубации;
- неконтролируемые симптомы;
- госпитализация или обращение за неотложной помощью в течение последнего года;
- неправильная техника ингаляции и/или низкая приверженность, отсутствие индивидуального письменного плана терапии;
- курение, ожирение, эозинофилия (в мокроте или в общем клиническом анализе крови);
- пищевая анафилаксия, проявляющаяся симптомами удушья;
- избыточное использование КДБА.

**Факторы риска для стойкого снижения показателей функции внешнего дыхания:**

- отсутствие лечения ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами (ИГКС), курение, эозинофилия.

**Факторы риска развития нежелательных явлений:**

- частые курсы пероральных форм ГКС;
- высокие дозы ИГКС;
- P450 ингибиторы [6, 7].

Результаты определения показателей функции внешнего дыхания могут свидетельствовать о риске неблаго-

приятного исхода. Низкие значения объема форсированного выдоха за 1 сек, особенно если этот показатель составляет <60% от должного, считаются прогностически неблагоприятными [6].

Несмотря на то, что в отдельных руководствах предложено выделять фенотипы астмы в соответствии с причинно-значимым триггером (вирусиндуцированная, вызванная физической нагрузкой, вызванная аллергеном или неизвестного происхождения), возможность классификации астмы по фенотипам и эндотипам продолжает оставаться предметом дискуссии и требует дальнейшего исследования.

**ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ**

1. Бронхиальная астма, атопическая форма, легкое интермиттирующее течение, контролируемая, ремиссия.
2. Бронхиальная астма, атопическая форма, легкое персистирующее течение, частично контролируемая.
3. Бронхиальная астма, атопическая форма, среднетяжелое течение, неконтролируемая.
4. Бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, обострение.

**ДИАГНОСТИКА**

**Жалобы и анамнез**

Ключевым моментом в диагностике бронхиальной астмы у детей является наличие в анамнезе повторяющихся эпизодов свистящего дыхания (обычно более 3). Наличие атопии (аллергический ринит, пищевая аллергия или атопический дерматит) и отягощенный семейный анамнез подтверждают диагноз (табл. 2).

- При сборе анамнеза рекомендовано обратить внимание на наличие типичного симптомокомплекса.

**Комментарий.** Типичный симптомокомплекс составляют повторяющиеся приступы кашля, свистящее дыхание, затрудненное дыхание или чувство стеснения в груди, вызванные различными триггерами (такими как респираторная инфекция, табачный дым, контакт с животными или пылью, физическая нагрузка, стресс и т.д.), которые проявляются в основном ночью или ранним утром.

У детей в возрасте младше 2 лет могут также отмечаться шумное дыхание, рвота, связанная с кашлем; ретракция (втяжение уступчивых мест грудной клетки);

**Таблица 2.** Диагностика астмы у детей [6–9]

**Table 2.** Diagnosing asthma in children [6–9]

Анамнез
Повторяющиеся респираторные симптомы (свистящее дыхание, кашель, одышка, стеснение или заложенность в груди)
Обычно отмечаются ночью/ранним утром
Провоцируются физической нагрузкой, вирусной инфекцией, табачным дымом, пылью, контактом с животными (домашними питомцами), плесенью, сыростью, изменениями погоды, стрессом (смехом, плачем), аллергенами
Атопия в анамнезе (атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит)
Астма или аллергические болезни в семейном анамнезе
Физикальное обследование
Аускультация легких — свистящие хрипы (иногда только при форсированном выдохе; удлинение выдоха)
Симптомы/признаки других атопических болезней (аллергического ринита и/или атопического дерматита)
Оценка легочной функции (спирометрия с бронходилатационным тестом предпочтительнее теста пиковой скорости выдоха, который, тем не менее, также может использоваться)
Оценка атопии: кожное тестирование или определение титра специфических антител класса IgE (sIgE) в сыворотке крови
Исследования для исключения альтернативных диагнозов (например, рентген грудной клетки)
Клиническое обследование
Оценка воспаления дыхательных путей (FeNO, эозинофилы в мокроте)
Оценка гиперреактивности бронхов (неспецифические исследования бронхов, например, тест с метахолином, с физической нагрузкой)

трудности с кормлением (стонущие звуки, вялое сосание); изменения частоты дыхания.

#### Физикальное обследование

При аускультации легких выслушиваются свистящие хрипы (иногда только при форсированном выдохе, удлинение выдоха) (см. табл. 2).

#### Лабораторная диагностика

- Исключать атопию рекомендуется у всех пациентов при наличии подозрения на диагноз астмы [6–8] (*уровень доказательности D1<sup>2</sup>*).

<sup>2</sup> Здесь и далее по тексту схему оценки уровня доказательности рекомендаций — см. табл. 3.

**Комментарий.** Выявление специфической аллергической сенсibilизации может подтвердить диагноз, определить триггеры, воздействие которых следует ограничить; кроме того, оно имеет прогностическую ценность при определении персистенции. Могут быть использованы как методы *in vivo* (кожное тестирование с аллергенами), так и *in vitro* определение титра специфических IgE (sIgE).

- Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) рекомендовано для обнаружения эозинофильного воспаления дыхательных путей. Уровень оксида азота является прогностическим показателем риска обострений при мониторинге астмы и оценке приверженности терапии глюкокортикоидными [10] (*уровень доказательности D*).

**Таблица 3.** Схема для оценки уровня доказательности рекомендаций

**Table 3.** Diagram for assessing the level of evidence

Уровень доказательности	Источники доказательств	Определение
A	Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и метаанализы. Большое количество данных	Доказательность основана на результатах хорошо спланированных РКИ или метаанализов, которые предоставляют сведения, соответствующие данным в популяции, для которой представлены рекомендации. Категория А требует проведения значительного количества исследований с участием большого количества пациентов
B	Рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы. Ограниченное количество данных	Доказательность основана на результатах интервенционных исследований, включающих вмешательства в ход заболеваний, с ограниченным числом участников, а также на данных ретроспективных исследований, анализе подгрупп РКИ или метаанализе РКИ. В целом к категории В относятся данные немногочисленных РКИ, которые были небольшими по размеру, проведены с участием популяции, отличающейся от той, для которой даются рекомендации (экстраполяция данных), или результаты указанных исследований в некоторой степени противоречивы
C	Нерандомизированные исследования. Наблюдательные исследования	Доказательность основана на результатах неконтролируемых или нерандомизированных исследований или данных наблюдательных исследований
D	Согласованное заключение экспертов	Данная категория применяется только в тех случаях, когда предлагаемые рекомендации представляются значимыми, но клинической литературы по данному вопросу недостаточно для того, чтобы поместить утверждение в одну из вышеизложенных категорий. Согласованное заключение экспертов основано на клиническом опыте или знаниях, которые не соответствуют вышеперечисленным критериям

**Комментарий.** Повышенный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), зафиксированный в сроки более 4 нед после перенесенной острой респираторной инфекции, у дошкольников с рецидивирующими эпизодами кашля и свистящего дыхания может быть рассмотрен как один из предикторов развития бронхиальной астмы в дальнейшем [10].

- Определение эозинофилов мокроты не рекомендовано, так как в настоящее время не имеется достаточных доказательств для применения этого исследования в рутинной клинической практике [6] (*уровень доказательности D*).
- При неопределенности диагноза, особенно у детей в возрасте до 5 лет, рекомендуется проведение короткого пробного курса терапии (3 мес) ингаляционными глюкокортикостероидами. Значительные улучшения во время периода лечения и ухудшение после завершения терапии подтверждают диагноз астмы, хотя отсутствие эффекта не исключает диагноз полностью [6, 7, 9] (*уровень доказательности D*).

**Комментарий.** Существуют различия в подходе к диагностике астмы в зависимости от возраста. В дополнение к недостаточному количеству объективных диагностических параметров у пациентов в возрасте до 2–3 лет слабый отклик на назначенную терапию и вариабельность течения болезни зачастую делают диагноз предварительным.

#### Инструментальная диагностика

- Показатели функции внешнего дыхания рекомендовано использовать как для диагностики, так и для мониторинга астмы [6, 8, 9] (*уровень доказательности D*).

**Комментарий.** Важно помнить, что нормальные результаты не исключают диагноза астмы, особенно в случае интермиттирующей формы или при легком течении. Кроме того, значения показателей функции внешнего дыхания могут не иметь прямой корреляции с выраженностью симптомов астмы. Определение показателей при наличии симптомов может повысить чувствительность диагностического теста.

- Спирометрия рекомендована для детей достаточно взрослых, чтобы правильно выполнить исследование (не только провести маневр форсированного выдоха, но и повторить его); минимальный возраст — 4–6 лет [6] (*уровень доказательности D*).

**Комментарий.** Диагностически значимые показатели в настоящее время не отличаются от таковых у взрослых (объем форсированного выдоха за 1 сек: 80% прогнозируемого значения, обратимый после бронходилатации на  $\geq 12\%$  или 200 мл). Оценка пиковой скорости выдоха (ПСВ) при проведении теста на обратимость бронхообструкции менее надежна.

- У детей в возрасте до 4–5 лет рекомендуется использовать исследования легочной функции, требующие меньших навыков и минимального взаимодействия (такие как импульсная осциллометрия, специфическое сопротивление дыхательных путей, tidal-тест) [7, 8] (*уровень доказательности D*).
- Пикфлоуметрия (определение ПСВ) — важный метод; рекомендован как для диагностики, так и для оценки ответа пациента на терапию, анализа провоцирующих факторов, составления индивидуального плана действий [6, 8, 9] (*уровень доказательности D*).

**Комментарий.** Пикфлоуметры относительно недороги, портативны и идеально подходят для использования пациентами старше 5 лет в домашних условиях. ПСВ

измеряют утром и вечером до приема базисной терапии, заполняя дневник самоконтроля ежедневно, регистрируя в нем не только показатели ПСВ, но и симптомы.

В целях диагностики наиболее информативен ежедневный мониторинг ПСВ в течение 2–3 нед для определения индивидуального наилучшего показателя.

Диагностическим критерием астмы является суточная вариабельность ПСВ более 13%, вычисленная по формуле:

$$(\text{ПСВ}_{\text{max}} - \text{ПСВ}_{\text{min}}) / \text{ПСВ}_{\text{cp}} \times 100\%$$

Также определяют среднюю вариабельность за неделю.

При диагностическом назначении ИГКС улучшение индивидуальных показателей ПСВ может быть достигнуто в среднем через 2 нед.

Результаты пикфлоуметрии свидетельствуют в пользу диагноза БА в случае, если ПСВ увеличивается по крайней мере на 15% после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ГКС.

- У пациентов с симптомами, характерными для БА, но с нормальными показателями функции легких, при постановке диагноза БА рекомендовано исследование реакции дыхательных путей на физическую нагрузку [11] (*уровень доказательности D*).

**Комментарий.** У некоторых детей симптомы БА провоцирует только физическая нагрузка. В этой группе полезно проведение нагрузочного теста (6-минутный протокол нагрузки бегом). Использование этого метода исследования совместно с определением объема форсированного выдоха за 1 сек или ПСВ может быть полезно для постановки точного диагноза БА.

- Для исключения альтернативных диагнозов рекомендовано проведение лучевого исследования (рентгенография грудной клетки или компьютерная томография органов грудной полости) [6, 8, 9] (*уровень доказательности D*).

**Комментарий.** При подозрении на врожденные аномалии, хронический инфекционный процесс, инородное тело и др.

- Определение бронхиальной гиперреактивности с использованием теста с метахолином или гистамином у детей проводится крайне редко (в основном у подростков), с большой осторожностью, по особым показаниям (в спорных случаях диагностики) и только в условиях специализированных отделений/кабинетов, сертифицированными врачами аллергологами-иммунологами. При БА данные тесты имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность [6].

#### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При диагностике астмы, кроме подтверждения наличия эпизодических симптомов обратимой обструкции дыхательных путей, необходимо исключить другие нозологии — как распространенные, так и редкие. Типичные проявления некоторых патологических процессов, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику, представлены в табл. 4 [6, 7, 9].

#### СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ

Бронхиальная астма является хроническим заболеванием, излечить которое даже в современных условиях нельзя. Однако, существуют эффективные способы обеспечить пациенту хорошее качество жизни с минимальными рисками. Именно поэтому главной целью терапии бронхиальной астмы является достижение контроля над заболеванием, который складывается из наблюдения

**Таблица 4.** Дифференциальный диагноз астмы у детей [6–7, 9]

**Table 4.** Differential diagnosis of asthma in children [6–7, 9]

Патология	Типичные проявления
Рецидивирующие респираторные вирусные инфекции	Преимущественно кашель, отделяемое из носовых ходов, затруднение носового дыхания <10 дней; свистящее дыхание обычно легкой степени выраженности, нет симптомов между эпизодами инфекции
Острый бронхолит	Заболевание встречается у детей до 2 лет; тяжело протекает у пациентов, родившихся недоношенными и с бронхолегочной дисплазией; обычно развивается на 2–5-й день острой инфекции верхних дыхательных путей; характеризуется нарастающим в течение 3–4 дней кашлем, одышкой экспираторного типа, тахипноэ 50–70/мин, мелкопузырчатыми хрипами и/или крепитацией в легких с обеих сторон; нередко выявляются сухие свистящие хрипы. Эффект от бронхоспазмолитической терапии у большинства детей отсутствует
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Рецидивирующие бронхиты, кашель, недостаточный эффект от противоастматической терапии. Могут наблюдаться легко возникающая рвота, изжога, особенно после приема большого объема пищи
Аспирация инородного тела	Эпизод грубого сильного кашля и/или стридора во время еды или игры в анамнезе; рецидивирующие бронхиты; затяжные пневмонии и кашель; локальные изменения в легком (ателектаз, односторонняя эмфизема). Хрипы чаще носят односторонний характер
Трахеопищеводный свищ, дисфагия	Рецидивирующие бронхиты; затяжные пневмонии и кашель; поперхивание во время еды или питья; появление или увеличение количества хрипов в легких после еды или питья
Врожденные пороки сердца	Сердечный шум; цианоз во время еды; плохая прибавка в весе; тахикардия; тахипноэ или гепатомегалия; недостаточная эффективность противоастматической терапии
Трахеомаляция или бронхомаляция	Шумное дыхание во время плача, еды или острой респираторной инфекции; грубый кашель; втяжение уступчивых мест грудной клетки на вдохе или выдохе; симптомы часто отмечаются с рождения, недостаточная эффективность противоастматической терапии
Муковисцидоз (кистозный фиброз)	Кашель практически с рождения; рецидивирующие респираторные инфекции; плохая прибавка в массе тела вследствие мальабсорбции; обильный жидкий жирный стул
Первичная цилиарная дискинезия	Кашель и, как правило, нетяжелые рецидивирующие респираторные инфекции; хронические отиты, гнойное отделяемое из носовых ходов; недостаточная эффективность противоастматической терапии; обратное расположение внутренних органов ( <i>situs inversus</i> ) приблизительно у 50% детей с этим заболеванием
Бронхоэктазы другой этиологии	Кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой; недостаточная эффективность противоастматической терапии; бронхоэктазы по данным компьютерной томографии легких
Туберкулез	Постоянное шумное дыхание и кашель; лихорадка, не поддающаяся лечению обычно используемых антибиотиков; увеличение лимфоузлов; недостаточный ответ на терапию бронходилататорами или ингаляционными глюкокортикостероидами; контакт с большим туберкулезом
Сосудистое кольцо	Часто — постоянное шумное дыхание; громкий кашель с металлическим оттенком; дисфагия при глотании твердой пищи; недостаточная эффективность противоастматической терапии
Саркоидоз	Неспецифические общие симптомы: субфебрильная температура, слабость, потеря массы тела, ночные поты, также возможны артралгии. При вовлечении легочной ткани и значительном увеличении внутригрудных лимфоузлов — кашель, одышка, боли в грудной клетке. Диагностика на основании оценки клинической картины и результатов гистологического исследования биопсии лимфоузлов (неказеозные гранулемы)
Увеличенные лимфатические узлы или опухоль	Кашель, отсутствие эффекта от противоастматической терапии, характерные изменения на рентгенограмме и/или компьютерной томограмме органов грудной клетки
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	Субфебрилитет; продуктивный кашель с мокротой коричневого цвета, иногда — кровохарканье; боль в груди; свистящие хрипы; центрально расположенные цилиндрические бронхоэктазы. Встречается наиболее часто у пациентов с муковисцидозом и БА. Определяются высокий уровень общего IgE, значительное повышение специфических IgE и IgG к <i>Aspergillus fumigatus</i> , возможно проведение кожного тестирования с антигеном <i>A. fumigatus</i>
Бронхолегочная дисплазия	Чаще — у недоношенных детей; очень низкая масса тела при рождении; необходимость в длительной искусственной вентиляции легких или кислородотерапии; респираторные нарушения присутствуют с рождения
Анафилаксия	Симптомы анафилаксии, как правило, развиваются быстро; могут наблюдаться гиперемия кожи, инъектированность склер и/или кожи, крапивница, ангиоотек, головокружение, слабость, синкопальные состояния, сердцебиение, загрудинные боли, гастроинтестинальные симптомы (затруднение глотания, вздутие живота, тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея), головные боли, нечеткость зрения и т.д. Респираторные симптомы встречаются у 68% пациентов: заложенность носа, ринит, першение в гортань, кашель, осиплость голоса, свистящие хрипы, одышка, затруднение дыхания. Симптомы астмы как проявления анафилаксии требуют системного подхода к лечению, в т.ч. назначения эпинефрина в дополнение к противоастматической терапии

**Таблица 4.** Дифференциальный диагноз астмы у детей [6–7, 9] (Окончание)

**Table 4.** Differential diagnosis of asthma in children [6–7, 9]

Патология	Типичные проявления
Первичные иммунодефицитные состояния	Рецидивирующие лихорадки и инфекции (в т.ч. не респираторные); плохая прибавка в массе тела
Дисфункция голосовых связок	Симптомы (одышка, свистящее дыхание, дисфония, стридор) часто появляются внезапно и быстро исчезают. Бронхоспазмолитическая терапия неэффективна
Психогенный кашель	Громкий кашель при отсутствии связи с воздействием аллергена, респираторной инфекцией или физической нагрузкой. Возможная связь с отрицательными психоэмоциональными факторами. Во время сна симптомы отсутствуют
Аффективно-респираторные приступы	Жалобы на затруднение вдоха. Приступ нередко начинается с глубоких частых вдохов, улучшение — при задержке дыхания

за симптомами и регулирования факторов риска неблагоприятных исходов с обеспечением хорошего уровня физической активности, минимизацией риска обострений и возникновения побочных эффектов от лечения, а также предупреждения формирования фиксированной бронхиальной обструкции.

Комплексный подход к лечению при подтвержденном диагнозе включает ряд компонентов:

- медикаментозную терапию;
- воздействие на факторы риска;
- обучение (информация об астме, техника ингаляции и режим, письменный план действий, постоянный мониторинг, регулярное клиническое обследование);
- исключение триггерных факторов;
- специфическую иммунотерапию;
- немедикаментозные методы.

При этом каждый указанный элемент играет важную роль в достижении успеха [6, 8, 12].

#### Немедикаментозная терапия

- Рекомендовано ограничение воздействия аллергенов внутри помещений (пылевые клещи, домашние питомцы, тараканы и плесневые грибы), так как они считаются основными триггерами и являются целью специфических вмешательств [13–17] (уровень доказательности B–D в зависимости от аллергена и процедуры).

**Комментарий.** Возникновение симптомов и развитие обострений астмы провоцируют различные специфические и неспецифические раздражители. Естественно, что ограничение их воздействия на организм пациента может оказывать влияние и на снижение активности болезни. Однако, все элиминационные мероприятия должны иметь персонализированный характер, их проведение рентабельно и эффективно только в случае тщательного предварительного аллергологического обследования (включая анамнез для оценки клинической значимости, кожное тестирование и/или определение титра IgE). Полная элиминация аллергенов обычно невозможна, а некоторые мероприятия влекут за собой значительные расходы и неудобства, зачастую обладают лишь ограниченной эффективностью.

Рекомендовано минимизировать пребывание на открытом воздухе в период цветения причинно-значимых растений (при пыльцевой сенсibilизации) [6–8, 12] (уровень доказательности D), а также ограничение контакта с табачным дымом у детей, страдающих астмой [18, 19] (уровень доказательности B).

**Комментарий.** С внешними аллергенами справиться еще сложнее: единственным рекомендуемым подходом может быть пребывание внутри помещений в течение

определенных периодов времени (при пыльцевой сенсibilизации). Положительный эффект имеют отказ от курения и ограничение контакта с табачным дымом у детей, страдающих астмой.

#### Медикаментозная терапия

Контроль над болезнью при применении наименьшего возможного количества лекарственных препаратов — основная задача фармакотерапии астмы. Лекарственные средства, применяемые для фармакотерапии астмы, можно разделить на два больших класса в зависимости от цели их назначения:

- препараты для быстрого купирования симптомов (препараты скорой помощи);
- средства для долгосрочного контроля над болезнью (средства базисной, или поддерживающей, противовоспалительной, терапии).

#### Препараты, применяемые для быстрого купирования симптомов

- Препараты данной группы быстро, в течение нескольких минут, купируют симптомы астмы путем бронходилатации. Кроме КДБА, к этой группе препаратов относятся антихолинергические препараты, аминофиллин<sup>жк</sup>, <sup>вк</sup> и пероральные короткодействующие β<sub>2</sub>-адреномиметики.

Применение ингаляционных КДБА, чаще всего сальбутамола<sup>жк</sup>, <sup>вк</sup>, в качестве препаратов скорой помощи первой линии единогласно рекомендуется детям всех возрастов [6–9, 12, 20] (уровень доказательности A).

**Комментарий.** Препараты данной группы обычно назначаются «по требованию», однако частое или длительное применение свидетельствует о необходимости пересмотреть базисную терапию. Регулярное назначение и применение данных средств может сопровождаться развитием тяжелых, в том числе жизнеугрожающих обострений.

По сравнению с другими препаратами, облегчающими симптомы, КДБА оказывают более быстрое и сильное воздействие на гладкую мускулатуру дыхательных путей, обладают наиболее благоприятным профилем безопас-

<sup>жк</sup> Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г. (Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. N 2323-р).

<sup>вк</sup> Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. N 2323-р).

ности. Возможными побочными эффектами являются самостоятельно купирующийся дозозависимый тремор и тахикардия.

Антихолинергические средства (например, ипратропия бромид<sup>Ж, ВК</sup>) рекомендованы в качестве препаратов второй линии: они менее эффективны, чем КДБА [6] (*уровень доказательности А*).

Аминофиллин<sup>Ж, ВК</sup> [состоит на 80% из теофиллина (1,3-диметилксантин) и на 20% из этилендиамина] не рекомендовано применять для купирования симптомов астмы в связи с неудовлетворительным профилем безопасности [6] (*уровень доказательности D*).

**Комментарий.** Кроме высокого риска развития собственных нежелательных явлений, повышает вероятность развития побочных эффектов глюкокортикостероидов, минералокортикоидов (гипернатриемия), средств для наркоза (возрастает риск возникновения желудочковых аритмий), ксантинов и средств, возбуждающих центральную нервную систему (увеличивает нейротоксичность), а также  $\beta$ -адреномиметиков; антигистаминных препаратов,  $\beta$ -адреноблокаторов, мексилетина, эритромицина (усиливают действие — связываются с ферментативной системой цитохрома P450 и замедляют биотрансформацию аминофиллина).

- Применение пероральных КДБА у детей не рекомендуется [6] (*уровень доказательности D*).

#### **Препараты, применяемые для долгосрочного контроля над астмой (базисной терапии)**

- Благодаря противовоспалительной активности, ИГКС являются наиболее эффективными и рекомендованы в качестве препаратов первой линии терапии для контроля над бронхиальной астмой любой степени тяжести в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами [6–9, 12] (*уровень доказательности А–В*).

**Комментарий.** ИГКС в качестве препаратов для ежедневного контроля персистирующей астмы облегчают симптомы и улучшают легочную функцию, уменьшают потребность в препаратах скорой помощи и частоту обострений, снижают количество госпитализаций по поводу обострений астмы у детей всех возрастов и улучшают качество жизни (табл. 5, 6).

- У пациентов, ранее не получавших лечения, в качестве стартовой терапии рекомендовано назначение монотерапии низкими дозами ИГКС [6] (*уровень доказательности А*).

**Комментарий.** Более 80% клинического эффекта достигается при применении низких и средних доз, поэтому при их неэффективности (особенно при совместном применении с другими средствами базисной терапии, например  $\beta_2$ -агонистами длительного действия) необходимо повторно оценить технику ингаляции, приверженность пациента/родителей выполнению врачебных рекомендаций и провести ревизию диагноза.

Следует отметить, что в настоящее время нет убедительных доказательств эффективности применения ИГКС в низких дозах в качестве поддерживающей терапии для профилактики интермиттирующих эпизодов свистящего дыхания, спровоцированного вирусными инфекциями, у детей раннего возраста.

- После достижения контроля над бронхиальной астмой рекомендуется постепенно снижать дозу до минимальной эффективной, оптимальная поддерживающая доза определяется индивидуально [6, 12].

**Комментарий.** Нежелательные побочные эффекты применения ИГКС продолжают оставаться предметом тщательных наблюдений и исследований. Доказано, что риск развития субкапсулярной катаракты или снижения минеральной плотности костей в детстве крайне низкий. Влияние на конечный рост, особенно среди более чувствительных подгрупп пациентов, принимающих высокие дозы ИГКС, исследуется. Скорость роста может быть незначительно снижена в первые 1–2 года терапии ИГКС [21], данные изменения не прогрессируют и не кумулируются. При одновременной терапии астмы, аллергического ринита и атопического дерматита следует принимать во внимание общую стероидную нагрузку.

- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) рекомендованы как препараты второго выбора (после ИГКС) в низких дозах, иногда — как альтернативная терапия первой линии на Ступени 1 [6] (*уровень доказательности А*).

**Комментарий.** АЛТР (например, монтелукаст) эффективны для облегчения симптомов и улучшения легочной функции, а также в качестве профилактики обострений астмы у детей с двухлетнего возраста, включая обострения, спровоцированные вирусной инфекцией у детей 2–5 лет. АЛТР обеспечивают эффективную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.

Особенно эффективны антагонисты лейкотриеновых рецепторов у пациентов, страдающих сопутствующим аллергическим ринитом.

**Таблица 5.** Соответствие доз ингаляционных глюкокортикостероидов для детей в возрасте младше 5 лет (по GINA, 2017)

**Table 5.** Relevance of doses of inhaled glucocorticosteroids for children younger than 5 years (according to GINA, 2017)

Лекарственный препарат	Низкая суточная доза, мкг*
Беклометазона дипропионат <sup>Ж, ВК</sup>	100
Будесонид дозированный аэрозольный ингалятор <sup>Ж, ВК</sup> + спейсер	200
Будесонид <sup>Ж, ВК</sup> (для ингаляций через небулайзер)	500
Циклесонид	160
Флутиказона пропионат	100

*Примечание.* \* — ингаляционные стероиды и их начальные (минимальные) дозы. Дозы сопоставимы по клинической эффективности. Низкая суточная доза определяется как доза, которая не ассоциируется с клинически значимыми побочными эффектами по данным исследований по изучению безопасности перечисленных препаратов. Средние дозы в 2 раза превышают начальные, максимальные — в 4.

*Note.* \* — inhaled steroids and their initial (minimal) doses. Doses are comparable in clinical effectiveness. A low daily dose is defined as a dose that is not associated with clinically relevant side effects according to studies on safety of the listed drugs. The average dose is 2 times higher than the initial dose; the maximum dose is 4 times higher than the initial dose.

**Таблица 6.** Сравнительные эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов для базисной терапии астмы у детей старше 6 лет (по GINA, 2017)

**Table 6.** Comparative equipotent daily doses of inhaled glucocorticosteroids for background asthma therapy in children older than 6 years (according to GINA, 2017)

Препарат	Дозы, мкг		
	Низкие	Средние	Высокие
<i>Дети 6–11 лет</i>			
Беклометазона дипропионат <sup>Ж, ВК</sup> (аэрозольный ингалятор на основе хлорфторуглерода)	100–200	>200–400	>400
Беклометазона дипропионат <sup>Ж, ВК</sup> (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	50–100	>100–200	>200
Будесонид <sup>Ж, ВК</sup> (порошковый ингалятор)	100–200	>200–400	>400
Будесонид <sup>Ж, ВК</sup> (небулайзер)	250–500	>500–1000	>1000
Циклесонид (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	80	>80–160	>160
Флутиказона пропионат (порошковый ингалятор; <sup>Ж, ВК</sup> — для комбинаций с длительно действующими агонистами $\beta_2$ -адренорецепторов, ДДБА)	100–200	>200–400	>400
Флутиказона пропионат (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана; <sup>Ж, ВК</sup> — для комбинаций с ДДБА)	100–200	>200–500	>500
<i>Взрослые и подростки (12 лет и старше)</i>			
Беклометазона дипропионат <sup>Ж, ВК</sup>	100–200	>200–400	>400
Будесонид <sup>Ж, ВК</sup> (порошковый ингалятор)	200–400	>400–800	>800
Циклесонид (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	80–160	>160–320	>320
Флутиказона пропионат (порошковый ингалятор; <sup>Ж, ВК</sup> — для комбинаций с ДДБА)	100–250	>250–500	>500
Флутиказона пропионат (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана; <sup>Ж, ВК</sup> — для комбинаций с ДДБА)	100–250	>250–500	>500
Мометазона фураат <sup>Ж, ВК</sup>	100–200	≥200–400	≥400

- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов рекомендованы в качестве дополнительного средства на последующих этапах терапии; на Ступени 2 АЛТР могут быть использованы для снижения объема базисной терапии ИГКС и перехода на Ступень 1 [6] (*уровень доказательности В*).

- Длительно действующие агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов (ДДБА) рекомендуется назначать только в комбинации с ИГКС. Препараты данной группы представляют *салметерол*<sup>Ж, ВК</sup> и *формотерол*<sup>Ж, ВК</sup>, оказывающие длительное бронхорасширяющее действие [6, 7, 12] (*уровень доказательности А*).

**Комментарий.** У детей старшего возраста и у взрослых комбинации ИГКС+ДДБА продемонстрировали лучшую эффективность, чем монотерапия ИГКС в более высоких дозах. В настоящее время доказательная база эффективности комбинаций ИГКС+ДДБА у маленьких детей недостаточна, с чем связано ограничение в рекомендациях детям младше 4–5 лет.

Терапия комбинированным препаратом — использование одного ингалятора — более эффективна по сравнению с использованием двух отдельных устройств и рекомендуется для повышения комплаенса и приверженности терапии. Вместе с тем данный подход снижает вероятность чрезмерного применения ДДБА и недостаточного использования ИГКС, предупреждая возможность развития серьезных нежелательных эффектов.

На сегодняшний день для базисной терапии астмы на территории Российской Федерации доступны следующие комбинированные препараты: салметерол+флутиказон (<sup>Ж, ВК</sup>, разрешен с 4 лет), формотерол+будесонид (<sup>Ж, ВК</sup>, разрешен с 6 лет), формотерол+мометазон (<sup>Ж, ВК</sup>, разрешен с 12 лет), формотерол+беклометазон (<sup>Ж, ВК</sup>, разрешен с 12 лет), вилантерол+флутиказон (разрешен с 12 лет).

- Кромоны не рекомендуются в базисной терапии астмы у детей в связи с отсутствием доказательств их эффективности, несмотря на хороший профиль безопасности [6] (*уровень доказательности А*).

**Комментарий.** Кромогликат<sup>Ж, ВК</sup> и недокромил натрия, модулируя высвобождение медиаторов тучных клеток и накопление эозинофилов, развивают слабое противовоспалительное действие. По эффективности они уступают низким дозам ИГКС, в связи с чем нежелательно их использование ни в качестве стартовой базисной терапии, ни в комбинациях с ДДБА.

- Применение теофиллина в качестве препарата базисной терапии второй линии рекомендовано лишь в случаях, когда другие варианты терапии недоступны. Комбинация теофиллин+ИГКС менее эффективна, чем ДДБА+ИГКС [6] (*уровень доказательности В*).

**Комментарий.** Теофиллин<sup>Ж, ВК</sup> — производное ксантина пролонгированного действия — обладает бронхорасширяющими свойствами и легким противовоспалительным действием. Однако, использование теофиллина у детей проблематично из-за возможности тяжелых быстро возникающих (сердечная аритмия, судороги, остановка дыхания, смерть) и отсроченных (нарушение поведения, проблемы в обучении и пр.) побочных эффектов, в связи с чем требуется мониторинг его концентрации в крови. При назначении теофиллина необходимо помнить, что тяжелым проявлениям токсичности не всегда предшествуют легкие; из-за особенностей фармакокинетики клиренс теофиллина может снижаться при повышении температуры тела, а также при приеме ряда препаратов (метаболизм которых осуществляется с участием печеночных ферментов), что может привести к нежелательным явлениям даже при применении ранее безопасных доз.

- Омализумаб<sup>ЖК</sup> (антитела к IgE) рекомендован детям с аллергической персистирующей астмой, плохо контролируемой другими препаратами [6] (уровень доказательности A).

**Комментарий.** Препарат значительно облегчает симптомы и снижает количество обострений, улучшает качество жизни и, в меньшей степени, легочную функцию. Расчет дозы препарата осуществляется на основании исходного уровня IgE и веса пациента.

### Стратегии фармакотерапии при астме (вне обострения)

Особенности фармакотерапии астмы обусловлены возрастными различиями: необходимо помнить о возможном слабом ответе на лечение у детей раннего возраста и влиянии комплаенса на приверженность терапии у подростков.

Препараты для быстрого облегчения симптомов (обычно КДБА) должны быть доступны всем пациентам, страдающим астмой, вне зависимости от возраста, тяжести или контроля. Однако, их частое применение указывает на отсутствие контроля и необходимость перехода на следующую ступень базисной терапии.

Выделяют 5 ступеней базисной терапии (рис. 1, 2): общим для всех является применение препаратов для облегчения симптомов по потребности. Номер каждой ступени соответствует количеству препаратов или уровню рекомендуемой дозы ИГКС.

Фармакологическую терапию следует подбирать путем ступенчатого подхода в соответствии с уровнем контроля; при этом необходимо дифференцировать текущее состояние и риск развития обострения.

В том случае, если при подтвержденном диагнозе астмы контроль не достигнут через 1–3 мес, несмотря на правильную технику ингаляции, соблюдение элиминационных мероприятий, купирование симптоматики сопутствующих заболеваний, например аллергического ринита, то следует рассмотреть возможность перехода на следующую ступень лечения [6, 12].

В случае когда контроль достигнут и сохраняется в течение как минимум 3 мес, можно рассмотреть воз-

можность перехода на предыдущий этап лечения (уровень доказательности B).

### Терапия 1-й ступени

- Симптоматическая терапия (КДБА) по потребности рекомендуется для пациентов с редкими симптомами (менее 2 раз/нед), возникающими только в дневное время и длящимися непродолжительное время (до нескольких часов) (уровень доказательности D).
- Категорически не рекомендуется использование ДДБА в качестве симптоматической терапии без базисного лечения ИГКС вследствие высокого риска летального исхода астмы (уровень доказательности A).
- Не рекомендованы к использованию у детей пероральные  $\beta_2$ -агонисты и аминофиллин в связи с высоким риском развития тяжелых нежелательных явлений данных препаратов, что превышает возможную пользу от их применения (уровень доказательности A).
- Учитывая тот факт, что до настоящего времени нет достаточных данных о том, что монотерапия КДБА абсолютно безопасна даже для пациентов с редкими симптомами, уже на 1-й ступени терапии может быть рекомендовано назначение низких доз ИГКС пациентам с факторами риска неблагоприятного исхода БА (уровень доказательности B).

### Терапия 2-й ступени

- Рекомендовано назначение низких доз препаратов базисной терапии и симптоматическая терапия (КДБА) по потребности (уровень доказательности A).
- Рекомендовано в качестве базисной терапии использовать ИГКС (уровень доказательности A).
- Рекомендовано назначение в качестве альтернативного варианта АЛТР, особенно для пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом, хотя эти препараты являются менее эффективными по сравнению с ИГКС (уровень доказательности A).
- Для пациентов с астмой, получающих ИГКС, рекомендовано дополнительное назначение АЛТР для дальнейшего перехода на Ступень 1 и снижения дозы ИГКС (уровень доказательности B).

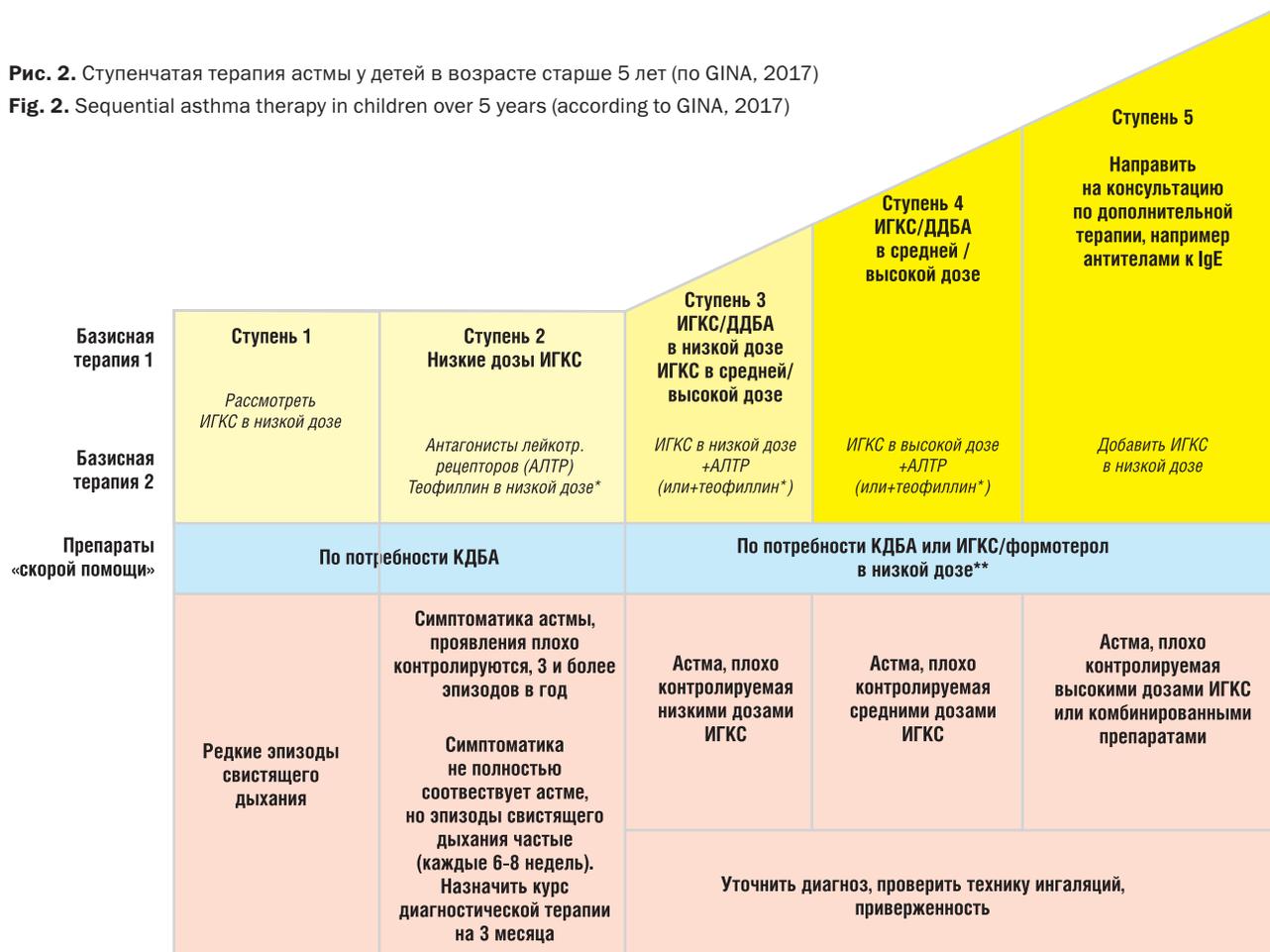
Рис. 1. Ступенчатая терапия астмы у детей в возрасте 5 лет и младше (по GINA, 2017)

Fig. 1. Sequential asthma therapy in children aged 5 years and under (according to GINA, 2017)

	Ступень 1		Ступень 2		Ступень 3		Ступень 4	
Базисная терапия 1	Ступень 1		Ступень 2		2x Низкие дозы ИГКС		Продолжить базисную терапию (Средние / высокие дозы ИГКС)	
Базисная терапия 2			Антагонисты лейкотр. рецепторов (АЛТР) Интермиттирующий курс ИГКС		Низкие дозы ИГКС+АЛР		Увеличить ИГКС, добавить АЛТР Интермиттирующее применение ИГКС	
Препараты «скорой помощи»	По потребности КДБА							
	Редкие эпизоды свистящего дыхания		Симптоматика астмы, проявления плохо контролируются, 3 и более эпизодов в год		Астма, плохо контролируемая низкими дозами ИГКС		Астма, плохо контролируемая средними дозами ИГКС	
			Симптоматика не полностью соответствует астме, но эпизоды свистящего дыхания частые (каждые 6-8 недель). Назначить курс диагностической терапии на 3 месяца		Уточнить диагноз, проверить технику ингаляций, приверженность			

**Рис. 2.** Ступенчатая терапия астмы у детей в возрасте старше 5 лет (по GINA, 2017)

**Fig. 2.** Sequential asthma therapy in children over 5 years (according to GINA, 2017)



\* Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендуется и предпочтительным выбором контролирующей терапии на ступени 3 являются средние дозы ИГКС.  
\*\* Низкие дозы ИГКС/формотерола в качестве препарата, купирующего симптомы, для пациентов, которым предписаны низкие дозы будесонида/формотерола или низкие дозы беклометазона/формотерола в качестве единого лечения поддерживающего/ контролирующего и облегчающего/купирующего симптомы

- Для пациентов с астмой, симптомы которой являются преимущественно в определенный сезон (пыльцевая сенсibilизация), рекомендовано назначение базисной терапии ИГКС с момента появления симптомов и в течение всего периода цветения причинно-значимых растений, а также дополнительно еще 4 нед (уровень доказательности D).
- Дошкольникам с вирусиндуцированными обострениями БА может быть рекомендовано периодическое или эпизодическое использование ИГКС (уровень доказательности D).
- Не рекомендовано рутинное использование кромонов вследствие их низкой эффективности и сложного режима применения (уровень доказательности A).
- Терапия 3-й ступени**
- Рекомендовано назначение одного или двух базисных препаратов в комбинации с ДДБА и КДБА по потребности (уровень доказательности A).
- Комментарий.** Предпочтительным вариантом для подростков является применение низких доз ИГКС в сочетании с ДДБА, для детей 6–11 лет — средние дозы ИГКС (удвоение низкой дозы ИГКС) и КДБА по потребности.
- Рекомендовано, как альтернатива, добавление АЛТР к низким дозам ИГКС в качестве базисной терапии и КДБА по потребности (уровень доказательности A).
- Терапия 4-й ступени**
- Для подростков старше 11 лет рекомендовано применение низких доз ИГКС в сочетании с формотеро-

- лом в качестве как базисной, так и симптоматической терапии (уровень доказательности A).
- Рекомендовано назначение двух или более базисных препаратов и симптоматической терапии по потребности. Для подростков старше 11 лет рекомендовано использовать комбинацию средних/высоких доз ИГКС с ДДБА и КДБА по потребности (уровень доказательности B).
- Детям 6–11 лет, в отличие от взрослых, не рекомендовано использование теофиллина в базисной терапии (уровень доказательности D).
- Терапевтический выбор для детей 5 лет и младше на 4-й ступени ограничен возраст-разрешенным диапазоном препаратов, используемых при астме: рекомендовано увеличение дозы ИГКС до средней либо, как альтернативный вариант, добавить антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Можно периодически повышать дозу базисного ИГКС в интермиттирующем режиме во время обострений (уровень доказательности D).
- Терапия 5-й ступени**
- На данной ступени детям в возрасте 6 лет и старше с персистирующими симптомами астмы и обострениями, несмотря на адекватную базисную терапию при условии правильной техники ингаляции и хорошего комплаенса, рекомендовано назначение препарата моноклональных антител к IgE — омализумаба<sup>ж</sup> (уровень доказательности A).

- Детям не рекомендовано назначение оральных глюкокортикостероидных препаратов в качестве базисной терапии (уровень доказательности D).

### Средства доставки

Для достижения успеха в контроле над астмой необходимо не только выбрать препарат базисной терапии, но и правильно подобрать средство доставки лекарства (табл. 7). Обучение пациента и родителей технике ингаляции имеет ключевое значение. Подбор проводится индивидуально, с учетом предпочтений, способности пациента использовать устройство и его стоимости.

Средства доставки подразделяются на 3 категории — дозированные аэрозольные ингаляторы под давлением (ДАИ) и активируемые вдохом, порошковые ингаляторы (ДПИ) и небулайзеры. Не существует надежных свидетельств значительных различий в эффективности между разными типами устройств, вместе с тем каждый тип имеет определенные преимущества и ограничения.

После ингаляции лекарственных средств с использованием ДПИ и ДАИ, активируемого вдохом, рекомендуется прополоскать полость рта для исключения риска развития местного кандидоза.

В случаях использования лицевой маски, кроме полоскания зева требуется умыться лицо ребенка и промыть глаза. При отсутствии принудительной вентиляции помещение обязательно проветривают [6, 7, 9, 12, 22].

### Иммунотерапия

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) направлена на развитие устойчивой клинической толерантности у пациентов с симптомами, спровоцированными аллергенами. Облегчая проявления астмы, АСИТ ведет к снижению гиперреактивности дыхательных путей и потребности в препаратах базисной терапии. Этот наиболее патогенетический тип лечения при аллергической астме имеет преимущества перед фармакотерапией: клинические эффекты АСИТ сохраняются после прекращения терапии. Еще один важный аспект — профилак-

тическое действие в отношении перехода аллергического ринита в астму и развития повышенной чувствительности к дополнительным аллергенам.

АСИТ проводит врач аллерголог-иммунолог. Подбор препарата и пути введения осуществляются специалистом индивидуально.

АСИТ, рекомендованная при контролируемой бронхиальной астме легкого и среднетяжелого течения, проводится вне обострения болезни (в случаях подтверждения четкой связи развития симптомов и воздействия причинно-значимого аллергена) [7, 12].

**Комментарий.** На сегодняшний день АСИТ (подкожным путем введения) рекомендуется проводить стандартизованными аллергенами детям с возраста 5 лет. Сублингвальная иммунотерапия более предпочтительна, безболезненна и удобна с позиции пути введения, что дает возможность применение этого метода в домашних условиях, и имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с подкожной иммунотерапией.

### Лечение обострений бронхиальной астмы

Бремя обострений БА огромно как с финансовой точки зрения (в связи с обращаемостью таких пациентов за экстренной медицинской помощью, высокой частотой их госпитализаций по неотложным показаниям и т.д.), так и с клинической (до сих пор фиксируются летальные исходы у пациентов с астмой).

Объективных критериев для определения обострения и/или его дифференциации от отсутствия контроля не существует. Тем не менее, учитывая современный подход, определение обострения астмы можно сформулировать следующим образом — это острый или подострый эпизод прогрессирующего ухудшения состояния, обусловленного обструкцией дыхательных путей.

Лечение обострений в зависимости от тяжести состояния и доступности медицинских услуг может проводиться в различных условиях — дома, амбулаторно, бригадой скорой помощи, в отделении стационара или интенсивной терапии.

Таблица 7. Средства доставки лекарственных средств [6, 12, 22]

Table 7. Drug delivery means [6, 12, 22]

Возраст, лет	Предпочтительное устройство	Альтернативное устройство
0–3	Дозированный аэрозольный ингалятор. Используется со спейсером с антистатическим покрытием с лицевой маской (рекомендовано применение мундштука, как только ребенок сможет им пользоваться)	Небулайзер с лицевой маской
4–5	Дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером с антистатическим покрытием с мундштуком	Дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером с антистатическим покрытием с лицевой маской или небулайзер с мундштуком или лицевой маской
6 и старше	Дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером с антистатическим покрытием с мундштуком* Дозированный аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом (если пациент обладает навыком правильного использования) Дозированный порошковый ингалятор** (если пациент обладает навыком правильного использования) Следует выбрать наиболее подходящее для пациента устройство с учетом необходимых характеристик лекарственного препарата, доступности ингалятора, навыков и предпочтений пациента	

Небулайзер применяется в любом возрасте, требует наименьшего сотрудничества со стороны пациента, гарантируя эффективность терапии (что особенно актуально при купировании обострений). Это средство доставки второго выбора, т.к. отличается размерами и стоимостью

*Примечание.* \* — с дозированными аэрозольными ингаляторами следует применять спейсер для улучшения доставки лекарственного препарата и (при использовании ИГКС) уменьшения вероятности развития побочных эффектов. \*\* — в дозированных порошковых ингаляторах, зарегистрированных к применению у детей на территории РФ, используются несколько различных систем образования турбопотока — изихейлер, турбухалер, мультидиск, новалайзер, твистхейлер.

*Note.* \* — with metered aerosol inhalers, a spacer should be used to improve the delivery of the drug and (when using iGCS) to reduce the likelihood of side effects. \*\* — in metered powder inhalers registered for use in children on the territory of the Russian Federation, several different systems for the formation of a turbo flow are used: easyhaler, turbuhaler, multidisk, novolizer, twisthaler.

Мероприятия следует начинать еще в домашних условиях (должны быть частью письменного индивидуального плана действий при астме), а в отделении скорой помощи — сразу после оценки степени тяжести, уточнив объем ранее проводимого лечения.

Кроме оценки тяжести симптомов, обязательно рекомендуется:

- уточнить время начала и возможный триггерный фактор обострения;
- обратить внимание на наличие признаков анафилаксии в настоящий момент либо в анамнезе;
- оценить наличие факторов риска летального исхода, связанного с БА;
- выявить все препараты, которые получает пациент (средства скорой помощи при БА, базисная терапия, любые изменения в лечении БА незадолго до настоящего обострения, приверженность к терапии, а также узнать, принимает ли больной какие-либо лекарственные средства по поводу сопутствующей патологии).

Рекомендуется произвести объективные исследования:

- пульсоксиметрию: сатурация <90% является показанием для назначения интенсивной терапии; <92% у детей до пятилетнего возраста — до начала терапии кислородом или бронхолитиком сопряжена с высоким риском осложнений и госпитализации;
- ПСВ у детей старше 5 лет;
- после каждой ингаляции с использованием небулайзера проводятся пульсоксиметрия и пикфлоуметрия, а показатели записываются в индивидуальный дневник.

#### **Показания к госпитализации:**

- неэффективность лечения в течение 1–3 ч на догоспитальном этапе; тяжелое обострение БА, астматический статус;
- тяжелое течение астмы, в том числе обострение на фоне базисной терапии глюкокортикостероидами для приема внутрь;
- невозможность продолжения плановой терапии дома; неконтролируемое течение БА;
- более 2 обращений за медицинской помощью в последние сутки или более 3 в течение 48 ч; плохие социально-бытовые условия;
- наличие сопутствующих тяжелых соматических и неврологических заболеваний (сахарный диабет, эпилепсия и др.);
- подростковая беременность;
- тяжелые обострения в анамнезе;
- более 8 ингаляций КДБА за последние 24 ч.

Пациента транспортируют в положении сидя в условиях кислородотерапии. Оценку ответа на проводимую терапию осуществляют каждые 1–2 ч.

**Перевод в отделение реанимации осуществляют, если есть любой из следующих признаков:**

- отсутствие ответа на сальбутамол в течение 1–2 ч;
- любые признаки тяжелого обострения;
- учащение частоты дыхательных движений;
- снижение сатурации  $O_2$ .

#### **РЕАБИЛИТАЦИЯ**

Комплексный подход к ведению детей с астмой включает воздействие немедикаментозных факторов с целью поддержания контроля над болезнью.

Детям с БА рекомендовано санаторно-курортное лечение в медицинских организациях бронхолегочного профиля.

Пациентам с БА (в отсутствие обострений) рекомендуется регулярная физическая активность под контролем врача лечебной физкультуры (кроме занятий на открытом воздухе в период цветения причинно-значимых растений).

По показаниям, совместно с врачом-физиотерапевтом, пациентам, достигшим контроля над астмой на фоне базисной терапии, могут быть рекомендованы физические факторы воздействия.

### **ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

#### **Профилактика**

В настоящее время, несмотря на достигнутые успехи в понимании механизмов патогенеза астмы, к сожалению, в нашем арсенале нет успешных программ профилактики. Противоречивые результаты немногих интервенционных наблюдений не позволяют сформулировать четкие рекомендации. Во многих руководствах в качестве возможных триггеров упоминаются инфекции, стресс, аэрополлютанты, аллергены и табачный дым. Высокий уровень специфических антител (sIgE), особенно в раннем возрасте, представляет серьезный фактор риска развития астмы, в особенности в развитых странах.

Такие потенциально профилактические мероприятия, как гипоаллергенная диета во время беременности или прием витамина D, требуют подтверждения; также активно исследуется вопрос использования препаратов, которые могли бы мобилизовать иммунные механизмы для первичной профилактики астмы (пероральные бактериальные иммуномодуляторы).

Профилактика обострений БА включает весь комплекс мероприятий, основанный на принципе постоянного контроля (медикаментозное лечение, воздействие на факторы риска, обучение и мониторинг, исключение триггерных факторов, специфическую иммунотерапию, немедикаментозные методы), а также своевременную вакцинацию. Профилактическую иммунизацию детям с БА проводят всеми вакцинами по общим принципам, рекомендованным для детей с аллергическими заболеваниями. Особенно рекомендована вакцинация против пневмотропных инфекций (грипп, пневмококк, гемофильная инфекция).

- В настоящее время единственным доказанным изменяемым фактором окружающей среды, который можно с уверенностью рекомендовать для первичной профилактики астмы, является ограничение контакта с табачным дымом в период беременности и новорожденности [18, 19] (уровень доказательности В).

#### **Принцип ведения детей (рис. 3)**

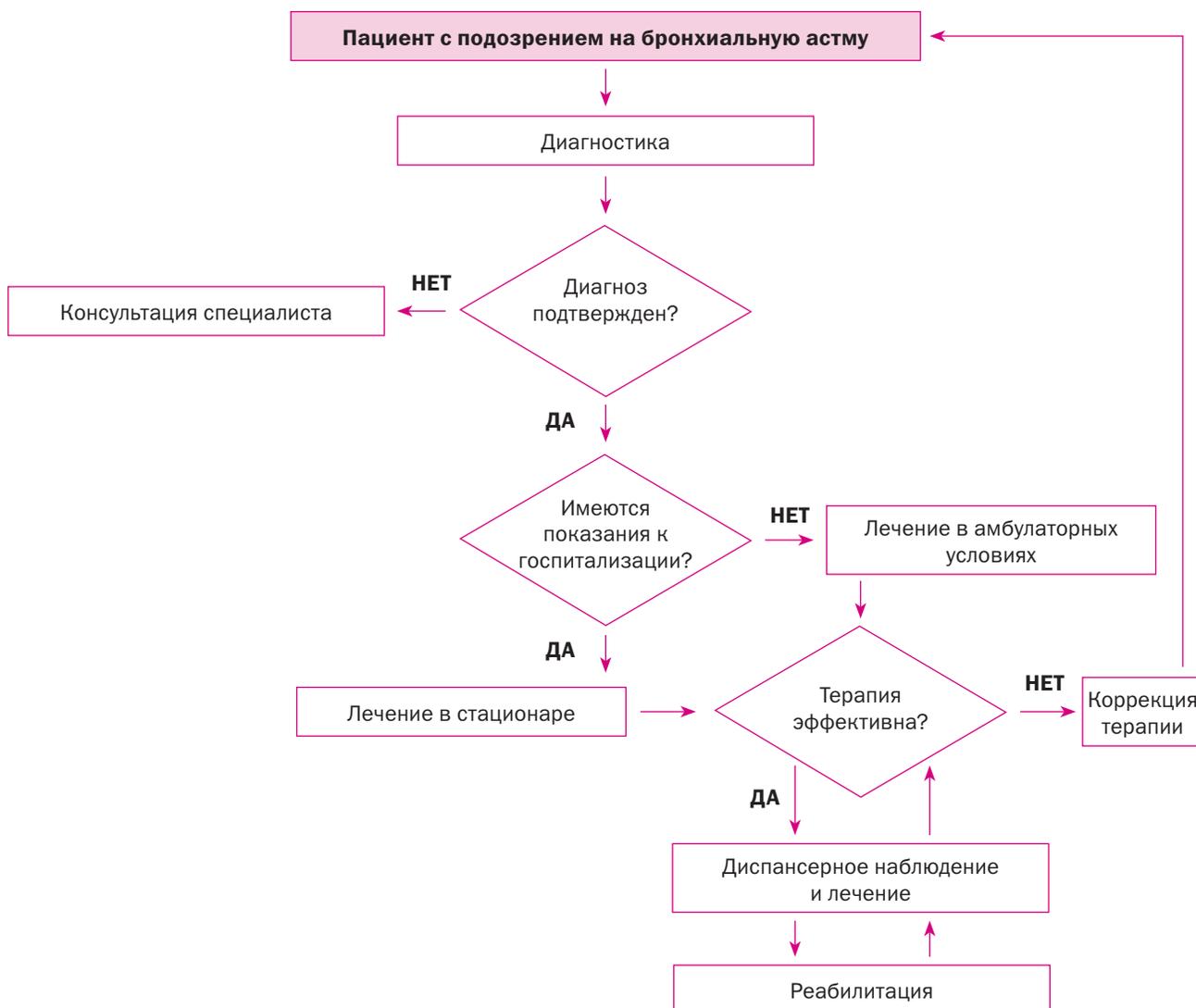
При выборе лечения необходимо учитывать особенности и предпочтения пациента и/или его законных представителей.

Исходя из объема терапии, который является необходимым для достижения и поддержания контроля над заболеванием, оценивается степень тяжести астмы. В дальнейшем проводится регулярная переоценка этого параметра, так как данный критерий может модифицироваться.

Лечение астмы должно представлять собой циклический непрерывный процесс, включающий оценку состояния пациента, коррекцию терапии (медикаментозной и немедикаментозной) и обязательный контроль ответа на проводимое лечение. На сегодняшний день совре-

Рис. 3. Алгоритм ведения пациента

Fig. 3. Patient management algorithm



менные клинические рекомендации по лечению астмы у детей руководствуются принципом постоянного контроля. Оценивая состояние ребенка с бронхиальной астмой, необходимо:

- 1) определить степень контроля над болезнью:
  - контроль симптомов за последние 4 нед;
  - выявить факторы риска, определить показатели функции внешнего дыхания;
- 2) проконтролировать терапию:
  - проверить технику ингаляции и определить степень приверженности терапии;
  - проконтролировать нежелательные явления;
  - оценить индивидуальный письменный план терапии;
  - определить отношение пациента и его родителей к астме; совместно сформулировать цели лечения;
- 3) исключить сопутствующую патологию, которая может ухудшать течение астмы, быть одной из причин обострений и снижения качества жизни:
  - исключить риносинусит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, ожирение, обструктивное апноэ сна, депрессию, тревожные расстройства.

Повторная оценка состояния пациента (с обязательным контролем показателей функции внешнего дыха-

ния) рекомендована приблизительно через 1–2 мес от начала стартовой терапии, а далее — каждые 3–12 мес в зависимости от течения болезни. У детей, получающих базисную терапию ИГКС, ежегодно оценивают массовые показатели. На каждом этапе терапия может быть как усилена, так и уменьшена.

Наблюдение детей с БА осуществляется аллергологом-иммунологом и педиатром. По показаниям проводятся консультации пульмонолога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, фтизиатра, невролога.

В амбулаторно-поликлинических условиях кратность консультаций аллерголога-иммунолога, в зависимости от тяжести течения астмы у пациента и уровня контроля над болезнью, может составлять 1 раз в 1–6 мес, педиатром — 1 раз в 3–6 мес.

Обследование детей с подозрением на БА может проводиться как в дневном, так и в круглосуточном стационаре, а также амбулаторно (в зависимости от выраженности симптомов заболевания и региональных возможностей здравоохранения). Сроки госпитализации в целях обследования и назначения (а также коррекции) базисной терапии могут составлять от 5 до 14 дней (в зависимости от состояния пациента).

Детям с обострением БА лечебные мероприятия могут проводиться амбулаторно, бригадой скорой помо-

щи, в отделениях неотложной помощи, в дневном/круглосуточном стационаре.

### ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Обучение пациентов и членов их семей — постоянный процесс, призванный научить достижению и сохранению контроля над болезнью, взаимодействию больного с медицинским специалистом в целях достижения комплаентности и приверженности назначенному плану терапии.

В процессе обучения медицинский специалист должен изложить необходимую пациенту и членам его семьи информацию о природе заболевания и необходимости постоянной терапии (даже при отсутствии выраженных симптомов болезни), элиминационных мероприятиях, основах фармакотерапии и различных типах препаратов (базисных и скорой помощи). Образование пациента включает регулярный контроль техники использования лекарственных средств, обучение мониторингу симптомов астмы, пикфлоуметрии (у детей старше 5 лет) и ведению дневника самоконтроля.

- Рекомендовано обучение пациента самостоятельному контролю заболевания [6, 12] (*уровень доказательности А*).

**Комментарий.** Обучение пациента самостоятельному контролю заболевания — неотъемлемая часть процесса, однако необходима стратификация образовательных программ в зависимости от возраста с возрастающим участием старших детей в достижении контроля над астмой.

- Рекомендовано составление персонализированного письменного плана, включающего как ежедневный режим применения препаратов базисной терапии, так и специфические инструкции по раннему выявлению и соответствующему лечению обострений. Навыки интерпретации симптомов имеют первостепенное значение, также как использование значений мониторинга ПСВ в качестве косвенного показателя текущего состояния [6, 12] (*уровень доказательности А*).
- Первичное обучение рекомендовано дополнять другими образовательными мероприятиями (занятия в астма-школе). Одной из перспективных альтернатив является использование обучающих компьютерных программ и интернет-ресурсов, особенно для детей старшего возраста и подростков [6, 12] (*уровень доказательности В*).

### ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

При достижении полного контроля заболевания — прогноз благоприятный с сохранением хорошего уровня физической активности, минимизацией риска обострений и возникновения побочных эффектов от лечения.

При недостаточном контроле над БА возможно формирование стойкой бронхиальной обструкции.

При наличии факторов риска возможен летальный исход.

Необходимо помнить, что несвоевременное введение системных и ингаляционных глюкокортикостероидов при среднетяжелой и тяжелой степени приступа БА повышает риск неблагоприятного исхода [6–9, 12, 20].

### Факторы высокого риска неблагоприятного исхода:

- тяжелое течение БА с частыми рецидивами;

- стероидзависимая астма или недавнее прекращение терапии пероральными ГКС;
- повторные астматические статусы или интубация и искусственная вентиляция легких по поводу жизнеугрожающего обострения астмы в течение последнего года;
- пациент не получает базисную терапию ИГКС в настоящее время;
- избыточное употребление КДБА (наиболее опасно — в количестве >1 упаковки ДАИ сальбутамола или эквивалента в месяц);
- более 2 обращений за медицинской помощью в последние сутки;
- наличие психического заболевания или психологических проблем;
- сочетание БА с эпилепсией, сахарным диабетом;
- низкий социально-экономический уровень семьи; несоблюдение врачебных назначений [6–9, 12].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма остается одним из самых распространенных хронических заболеваний у детей. И несмотря на достигнутые успехи в понимании механизмов патогенеза астмы, к сожалению, успешных программ профилактики в арсенале врачей специалистов по-прежнему нет. Несмотря на наличие четких диагностических подходов и клинических рекомендаций, диагноз БА зачастую устанавливается лишь спустя годы с момента возникновения первых симптомов болезни. Стабильно высоким остается число пациентов, необоснованно полагающих, что они достаточно хорошо контролируют свое состояние, при этом приверженность большим назначенным рекомендациям сохраняется на низком уровне в силу самых разнообразных причин.

Своевременно назначенная терапия для пациентов детского возраста может не только повысить качество их жизни, помочь социально адаптироваться, но и полностью модифицировать курс течения болезни. Знание принципов комплексного подхода к ведению детей с бронхиальной астмой, проведение мероприятий, направленных на повышение взаимодействия между специалистом и пациентом/членами его семьи, могут не только улучшить контроль над болезнью, но и спасти жизнь ребенку с астмой.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

### ORCID

**Е.А. Вишнёва**

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

**Л.С. Намазова-Баранова**

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

**Л.Р. Селимзянова**

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

**А.А. Алексеева**

<http://orcid.org/0000-0002-6119-1934>

**К. Е. Эфендиева**

<http://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

**Е. А. Добрынина**

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

**Ю. Г. Левина**

<http://orcid.org/0000-0002-1589-5623>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. globalasthmareport.org [Internet]. The Global Asthma Report 2014. Global burden of disease due to asthma [cited 17 Oct 2017]. Available from: <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>.
2. 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.
3. Намазова-Баранова Л.С., Огородова Л.М., Томилова А.Ю., и др. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков // *Педиатрическая фармакология*. — 2009. — Т.6. — №3 — С. 59–55. [Namazova-Baranova LS, Ogorodova LM, Tomilova AY, et al. Prevalence of asthma-like symptoms and diagnosed asthma in the population of adolescents. *Pediatric pharmacology*. 2009;6(3):59–55. (In Russ).]
4. rosminzdrav.ru [интернет]. Министерство здравоохранения Российской Федерации Статистическая информация [доступ от 21.09.2017]. Доступ по ссылке <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya>.
5. cdc.gov [Internet]. Asthma. Data, Statistics, and Surveillance. Most recent asthma data [cited 17 Oct 2017]. Available from: [http://www.cdc.gov/asthma/most\\_recent\\_data.htm](http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm).
6. ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017 [cited 17 Oct 2017]. Available from: <http://ginasthma.org/>.
7. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976–997. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
8. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под общей ред. А.А. Баранова, Р.М. Хайтова. 3-е изд., испр. и доп. — М.; 2011. — 256 с. [Allergologiya i immunologiya. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. Ed by A.A. Baranov, R.M. Khaitov. 3rd ed. Moscow; 2011. 256 p. (In Russ).]
9. Eber E, Midulla F, editors. *Paediatric respiratory medicine ERS handbook*. 1st ed. European Respiratory Society; 2013. 719 p.
10. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):412–414. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.008.
11. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorand JG, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(9):1016–1027. doi: 10.1164/rccm.201303-0437ST.
12. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., и др. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №4 — С. 60–72. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. Infant asthma: key principles of control attainment in the modern stage. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):60–72. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i4.756.
13. Gøtzsche PC, Johansen HK, Gøtzsche PC. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD001187. doi: 10.1002/14651858.CD001187.pub3.
14. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2011;41(2):S5–S32. doi: 10.1016/j.amepre.2011.05.012.
15. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J*. 2006;27(3):615–626. doi: 10.1183/09031936.06.00074705.
16. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, et al. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4):842–846. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70296-4.
17. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1068–1080. doi: 10.1056/NEJMoa032097.
18. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(2):127–133. doi: 10.1164/rccm.200510-1589OC.
19. Rayens MK, Burkhart PV, Zhang M, et al. Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):537–541. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.029.
20. Оказание стационарной помощи детям. Карманный справочник. 2-е издание. — М.: Всемирная организация здравоохранения; 2013. — 452 с. [Hospital care for children. Pocket book. 2nd ed. Moscow: WHO; 2013. 452 p. (In Russ).]
21. Zhang L, Loke YK, Blanco P, et al. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133428. doi: 10.1371/journal.pone.0133428.
22. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308–1331. doi: 10.1183/09031936.00166410.

## Опечатка

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

Предложение на стр 388 «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» следует читать так: «Однако, такой режим дозирования, согласно рекомендациям и инструкции к препаратам, до недавнего времени был рекомендован только для больных старше 18 лет, которые получают терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или бекламетазон/формотерол».

Предложение на стр 390 «Согласно инструкции, режим одного ингалятора одобрен только для лиц старше 18 лет» следует читать так: «Согласно инструкции, режим единого ингалятора одобрен для подростков с 12 лет и старше и взрослых».

Ю.В. Скворцова<sup>1</sup>, Д.Н. Балашов<sup>1</sup>, Е.В. Скоробогатова<sup>2</sup>,  
Ж.Б. Шеховцова<sup>1</sup>, К.А. Воронин<sup>1</sup>, А.А. Масчан<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

# Нарушение минерализации костей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: одноцентровое когортное исследование

## Контактная информация:

Скворцова Юлия Валериевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-гематолог, заместитель заведующего отделением ТГСК № 2 ННПЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1., тел.: +7 (915) 069 3743, e-mail: yuscvo@mail.ru

Статья поступила: 29.11.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Нарушения костного минерального обмена являются поздними осложнениями аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей. **Цель исследования** — определить частоту и факторы риска нарушений костного минерального обмена у детей после аллогенной ТГСК. **Методы.** Использовали данные, извлеченные из медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты) детей (0–17 лет), госпитализированных в 1994–2011 гг. и проживших минимум 1 год после аллогенной ТГСК. Определяли кумулятивную (до мая 2017 г.) частоту и факторы риска развития остеопении, остеопороза и аваскулярных некрозов. Остеопению/остеопороз устанавливали рентгенологически (1994–2002 гг.) и по результатам ежегодной (на протяжении 5 лет начиная с 2003 г.) компьютерной рентгеновской остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника. Критерии остеопении — z-score плотности костной ткани  $\geq -2,0$ , остеопороза — z-score  $\leq -2,0$  и перенесенные переломы костей ног, компрессионные переломы позвоночника и/или  $\geq 2$  переломов трубчатых костей рук. Аваскулярные некрозы устанавливали (при наличии жалоб на боли или нарушения функций конечностей) рентгенологически и по данным магнитно-резонансной томографии. **Результаты.** Нарушения костного минерального обмена в течение (медиана) 7,5 (6; 9) лет развились у 48 (16%) из 294 детей, перенесших аллогенную ТГСК. С развитием остеопении/остеопороза были ассоциированы возраст  $\geq 10$  лет (частота 23,2% против 12% у детей младше 10 лет;  $p=0,014$ ), острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) II–IV стадии (24,2 против 8,7% при РТПХ 0–I стадии;  $p=0,001$ ), хроническая РТПХ (36,0% при экстенсивной форме против 14,5% при ограниченной форме и 8,4% при отсутствии хронической РТПХ;  $p<0,001$ ), иммуносупрессивная терапия  $>12$  мес (31,9 против 6,9% при длительности  $<3$  мес;  $p<0,001$ ), прием глюкокортикостероидов  $>3$  мес (93,8 против 8,1% при приеме  $\leq 3$  мес и 3,2% без терапии;  $p<0,001$ ). **Заключение.** Нарушения костного минерального обмена встречаются в 16% случаев после аллогенной ТГСК у детей, определение факторов риска их развития позволяет проводить своевременную диагностику и улучшать результаты терапии. **Ключевые слова:** дети, аллогенная трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, поздние осложнения, остеопения, остеопороз, аваскулярные некрозы.

(Для цитирования: Скворцова Ю.В., Балашов Д.Н., Скоробогатова Е.В., Шеховцова Ж.Б., Воронин К.А., Масчан А.А. Нарушение минерализации костей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: одноцентровое когортное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 459–468. doi: 10.15690/pf.v14i6.1829)

## ОБОСНОВАНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в последние 25–30 лет стала актуальным методом лечения в детской гематологии/онкологии. Сегодня, по нашим данным, в России производится более 350 аллогенных и 100 аутологичных трансплантаций у детей в год. Как результат, увеличивается и количество пациентов, вылечившихся от основного заболевания и переживших трансплантацию [1]. Однако, вследствие этого увеличивается частота поздних осложнений ТГСК, снижающих качество жизни пациентов и требующих наблюдения и лечения не только в трансплантационных центрах, но и по месту жительства. Среди множества отдаленных осложне-

ний аллогенной ТГСК явная или латентная патология опорно-двигательного аппарата встречается у каждого четвертого ребенка [1, 2]. Преобладают метаболические костные поражения — остеопороз с высоким риском переломов и аваскулярные некрозы. Потеря плотности костной ткани, ассоциированная с ТГСК, является мультифакторным, быстро прогрессирующим и длительным нарушением [3]. Снижение костной плотности диагностируется у 24–50% пациентов в период от 2 до 12 мес после аллогенной ТГСК [4–6], а кумулятивная частота аваскулярных некрозов составляет от 6 до 19% за 3 года после ТГСК [2].

Остеопороз характеризуется потерей костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани,

сопровождающихся увеличением хрупкости костей и риска переломов [7]. Развитие остеопороза происходит в результате дисбаланса между формированием и разрушением костной ткани, приводящего к избыточной резорбции костей остеокластами и снижению функции остеобластов [8].

Аллогенная ТГСК обуславливает множество факторов риска снижения костной плотности и аваскулярных некрозов. Патология почек, применение ингибиторов кальциневрина, химиопрепаратов, глюкокортикостероидов (ГКС), тотальное облучение тела и краниоспинальное облучение вызывают нарушение регуляции различных гормонов и цитокинов, вовлеченных в процесс костного ремоделирования (инсулиноподобного фактора роста-1, трансформирующего фактора роста  $\beta$ , морфогенных костных белков), что приводит к повышению резорбции костей [8, 9]. Многие вышеперечисленные факторы, а также мальабсорбция и нутритивный дефицит в результате ТГСК и развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) способствуют снижению формирования костной ткани [9]. Основной причиной посттрансплантационной потери костной ткани у детей выступает снижение образования костей в результате гипо-/акинезии и гиподинамии [8].

Аваскулярный некроз обычно развивается в сроки от 13 до 26 мес после трансплантации [10]. Наиболее распространенной локализацией является головка бедренной кости, зачастую в виде двустороннего поражения [11]. Другими локализациями могут быть кости, формирующие коленный и плечевой суставы, голеностопные суставы, в редких случаях — метакарпальные кости [2]. При этом не выявлено связи между снижением костной плотности и формированием аваскулярного некроза [12]. Аваскулярный некроз формируется в результате временного или постоянного прекращения кровотока в костной ткани [13]. При вовлечении кост-

ной ткани вблизи сустава происходит повреждение суставной поверхности и развитие артрита [13]. Чаще всего страдают концы длинных трубчатых костей с формированием симптомокомплекса, подобного синдрому Лега–Кальве–Пертеса [13]. Аваскулярные некрозы могут протекать малосимптомно до момента возникновения некроза в кортикальном слое кости, при котором возникают боли и нарушение ее функции. Аваскулярный некроз приводит к инвалидизации с частотой от 4 до 19% [14]. Прогноз зависит от степени вовлечения эпифизов. Так, неблагоприятный прогноз с необходимостью протезирования суставов связан с вовлечением на 30% и более поверхности эпифиза, несущей нагрузку [15]. Максимальное количество костной массы формируется к возрасту 20–30 лет [16]. Пациенты, которые не достигли оптимальной костной плотности в детстве, особенно в подростковом периоде, чаще подвержены переломам на протяжении жизни [16], поэтому остеопороз у детей должен быть скорректирован своевременно и адекватно.

**Целями** исследования были определение частоты встречаемости нарушений костного минерального обмена у детей и подростков после аллогенной ТГСК, выявление факторов риска развития остеопении/остеопороза и аваскулярных некрозов, оценка проводимой терапии.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое сплошное когортное исследование.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** дети в возрасте от 0 до 17 лет, получившие аллогенную ТГСК и прожившие минимум 1 год после операции.

Yuliya V. Skvortsova<sup>1</sup>, Dmitriy N. Balashov<sup>1</sup>, Elena V. Skorobogatova<sup>2</sup>, Zhanna B. Shekhovtsova<sup>1</sup>, Kirill A. Voronin<sup>1</sup>, Alexei A. Maschan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Children's Research Hospital, Moscow, Russian Federation

## Bone Mineral Turnover after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: A Single Center Cohort Study

*Bone mineral metabolism disorders are one of the most frequent late complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. The aim of the study was to detect the incidence and risk factors for bone mineral metabolism disorders in children who underwent allogeneic HSCT. **Methods.** We analyzed the data of medical charts of 294 children aged 0–17 y.o. who were hospitalized in 1994–2011, received allogeneic HSCT, and survived for at least a year after intervention. We determined the cumulative incidence and revealed risk factors for the development of osteopenia/osteoporosis and avascular necrosis. Osteopenia/osteoporosis was diagnosed after X-ray examination and annual computer X-ray osteodensitometry of the lumbar spine (during a 5-year period since 2003). The criteria for osteopenia is bone density z-score  $\leq -2.0$ , for osteoporosis — z-score  $\geq -2.0$  and suffered fractures of the bones of the legs, compression fractures of the spine and / or  $\geq 2$  fractures of the tubular bones of the hands (for both diagnoses). Avascular necrosis was diagnosed radiographically and basing on magnetic resonance imaging results (if there were complaints of pain or limb dysfunctions). **Results.** After the allogeneic HSCT during the median follow-up of 7.5 years bone mineral metabolism disorders developed in 48 patient (16%). Osteopenia / osteoporosis development was associated with the following factors: the age  $\geq 10$  years (frequency 23.2% vs. 12% in children under 10 years,  $p = 0.014$ ), acute graft-versus-host disease (GVHD) grade II–IV (24.2 vs 8.7% at GVHD grade 0–I;  $p = 0.001$ ), chronic GVHD (36.0% in extensive form vs. 14.5% in restricted form and 8.4% in the absence of chronic GVHD;  $p < 0.001$ ), immunosuppressive therapy  $> 12$  months (31.9 vs. 6.9% for therapy  $< 3$  months;  $p < 0.001$ ), glucocorticosteroid intake  $> 3$  months (93.8 vs 8.1% with GCs administration  $\leq 3$  months and 3.2% without GCs administration;  $p < 0.001$ ). **Conclusion.** Bone mineral metabolism disorders are revealed in 16% of cases in children who underwent HSCT. Determination of risk factors provides the possibility for timely diagnostics and improvement of therapy results.*

**Key words:** allogeneic transplantation, hematopoietic stem cell, late effects, osteopenia, osteoporosis, avascular necrosis.

**(For citation:** Skvortsova Yuliya V, Balashov Dmitriy N, Skorobogatova Elena V, Shekhovtsova Zhanna B, Voronin Kirill A, Maschan Alexei A. Bone Mineral Turnover After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: A Single Center Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2017; 14 (6): 459–468. doi: 10.15690/pf.v14i6.1829)

### Источники данных

Использовали действующие и архивированные истории болезни, амбулаторные карты и электронную базу данных пациентов отделения трансплантации костного мозга ФГБУ «РДКБ» / «НМИЦ ДГОИ». Период учета данных — с января 1994 по май 2017 г.

### Исходы исследования

Основным исходом исследования считали кумулятивный риск развития остеопении/остеопороза и аваскулярного некроза с конкурирующими событиями — смерть и неприживление. Дополнительно оценивали факторы риска развития остеопении/остеопороза и аваскулярного некроза, а также ответ на проводимую терапию (нормализация показателей денситометрии поясничного отдела позвоночника, отсутствие переломов, стабилизация аваскулярного некроза).

### Методы оценки исходов исследования

Наличие остеопении/остеопороза устанавливали на основании заключений в медицинской документации. У больных, госпитализированных в центр в период с 1994 по 2002 г., заключения были получены по результатам рентгенологических исследований костной ткани (показания: длительная терапия ГКС и клинические симптомы переломов костей). С 2003 г. остеопению/остеопороз устанавливали с помощью компьютерной рентгеновской остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника по стандартным критериям: остеопения — z-score костной плотности  $\leq -2,0$ , остеопороз —  $\leq -2,0$  и наличие в анамнезе переломов костей ног, компрессионных переломов позвоночника,  $\geq 2$  переломов трубчатых костей рук [17]. Остеоденситометрия проводилась всем пациентам планоно через год с момента ТГСК и далее ежегодно на протяжении 5 лет (при наличии хронической РТПХ и терапии ГКС — более длительно, на протяжении всего периода лечения), а также на более ранних сроках в первый год после ТГСК у пациентов, получавших ГКС в терапии длительностью более 3 мес. Для диагностики аваскулярного некроза (при наличии жалоб на боли или нарушение функции конечностей) использовали рентгенологическое исследование костей, а также магнитно-резонансную томографию (МРТ) с чувствительностью метода более 90% [18]. Критерием диагностики аваскулярного некроза считали характерные рентгенологические данные от картины отека до формирования классической зоны некроза [19].

### Анализ факторов риска

Связь с развитием нарушений костного минерального обмена у детей после аллогенной ТГСК изучали для следующих показателей (получены из историй болезни): возраст на момент ТГСК (до 10 лет,  $\geq 10$  лет), диагноз как показание к ТГСК (злокачественное или незлокачественное заболевание), источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг, стволовые клетки крови, пуповинная кровь, комбинации), вид донора (совместимый родственник, совместимый неродственный, гаплоидентичный), режим кондиционирования (миелоаблативный и немиелоаблативный), профилактика РТПХ (применение ингибиторов кальциневрина и их переносимость), острая РТПХ (0–I стадии в сравнении со II–IV стадиями), хроническая РТПХ (отсутствие, ограниченная или экстенсивная форма), длительность комбинированной иммуносупрессивной терапии (до 3 мес, более 12 мес), применение ГКС (отсутствие, прием продолжительностью до 3 мес, более 3 мес).

### Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась.

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не оценивали. Для описания риска остеопении/остеопороза и аваскулярного некроза ввиду присутствия цензурирования (датой цензурирования считали дату последнего обследования пациента) использовали анализ выживаемости с оценкой кумулятивного абсолютного риска развития новых случаев (cumulative incidence) и 95% доверительного интервала (ДИ). Количественные показатели описаны с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения рисков использовали критерий Грея. Анализ проводили с помощью статистического пакета R 3.4 (Австрия) в программе R-Studio 1.0 (США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика группы

В исследование были включены данные 294 детей, проживших минимум 1 год после аллогенной ТГСК. Пациенты наблюдались от 1 мес до 18,5 лет с момента ТГСК, медиана времени наблюдения — 7,5 года (6; 9). Случаи, потерянные для наблюдения, связаны с выбыванием пациентов в результате неявки на контрольное обследование, смены адреса и изменения другой контактной информации, невозможностью гематолога по месту жительства найти пациента или ответить на наш запрос. Для таких детей датой цензурирования служила дата последнего обследования.

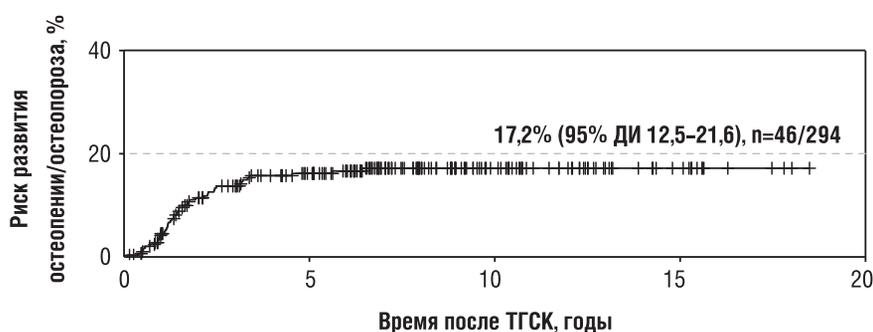
### Характеристики пациентов с остеопенией/остеопорозом

Структурные и метаболические нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата выявлены у 64 (22%) пациентов; остеопения, остеопороз или аваскулярные некрозы были обнаружены у 48 (16%) пациентов. Остальными нарушениями являлись деформации костной ткани (n=4), дизостозы (n=3), контрактуры суставов (n=3), остеохондрозы (n=2), сколиозы (n=2), коксартроз (n=1), артрит (n=1).

В возрастной структуре снижение костной минеральной плотности чаще отмечалось у детей старше 10 лет (61%). Нозологическая структура представлена незлокачественными заболеваниями (аплазии кроветворения, нарушения обмена веществ) и гематологическими неоплазиями (лейкозы и миелодиспластический синдром) с небольшим преобладанием злокачественных заболеваний (63% пациентов). В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток использовали костный мозг (58%), стволовые клетки периферической крови (37%), пуповинную кровь (2%) и комбинации костного мозга со стволовыми клетками (2%). Доноры: совместимый родственник — 63% случаев, совместимый неродственный — 33%, гаплоидентичный — 4%. Всем пациентам, за исключением одного, проводилась профилактика РТПХ ингибиторами кальциневрина. Развитие острой РТПХ наблюдали у 83% детей, хронической — у 75%, причем 41 пациент получал комплексную иммуносупрессивную терапию, включающую в себя ГКС. Из них более половины (25 детей) принимали ГКС ежедневно более 3 мес. Остеопения задокументирована у 13 детей, остеопороз — у 20, среди этих пациентов (в 4 случаях), а также у 14 больных с признаками остеопении/остеопороза (но без инструментальных доказательств) отмечено развитие аваскулярных некрозов.

**Рис. 1.** Кумулятивный риск развития нарушений костного минерального обмена у детей после аллогенной ТГСК

**Fig. 1.** Cumulative risk of development of bone mineral metabolism disorders in children after allogeneic HSCT



Примечание. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. HSCT [HSCT] — hematopoietic stem cell transplantation.

### Основные результаты исследования

Кумулятивный риск развития нарушений минерализации костей у детей (остеопения, остеопороз, аваскулярные некрозы) после аллогенной ТГСК в исследуемой выборке составил 17,2% (рис. 1).

### Дополнительные результаты исследования

#### Анализ факторов риска

С развитием нарушений костного минерального обмена были связаны следующие показатели (табл. 1, рис. 2): возраст  $\geq 10$  лет, наличие острой РТПХ 2-й стадии и более, наличие хронической РТПХ, в частности экстенсивной, продолжительность иммуносупрессивной терапии более 12 мес, прием ГКС длительностью свыше 3 мес.

### Оценка ответа на терапию

Терапия всех детей, перенесших ТГСК, включала пероральные препараты кальция и витамин D (назначение данных препаратов проводилось от момента начала приема ГКС или манифестации нарушения костной минерализации и далее до нормализации результатов денситометрии). При постановке диагноза остеопении/остеопороза это лечение продолжали или назначали впервые; при наличии остеопороза в терапию добавляли препараты кальцитонина (интраназальное введение) курсами, по 14 сут каждый, как минимум 3 мес в течение года. С 2004 г. в структуру лечения введено парентеральное назначение бисфосфонатов в режиме ежемесячных введений на протяжении минимум 1 года до нормализации показателей костной минерализации по данным

**Таблица 1.** Анализ кумулятивного абсолютного риска снижения у детей минеральной плотности костной ткани и развития аваскулярного некроза после аллогенной ТГСК

**Table 1.** Analysis of the cumulative absolute risk of bone mineral density reduction and development of avascular necrosis in children after allogeneic HSCT

Параметры	Все, абс.	Случаи*, абс.	Риск	95% ДИ	p**
<b>Возраст</b>					
до 10 лет	153	17	12,0	6,4–17,2	<b>0,014</b>
10 лет и старше	141	29	23,2	15,3–30,3	
<b>Пол</b>					
мужской	174	24	15,1	9,3–20,6	0,239
женский	120	22	20,1	12,2–27,4	
<b>Диагноз</b>					
незлокачественный	137	18	14,6	8,1–20,7	0,396
злокачественный	157	28	19,1	12,4–25,3	
<b>Донор</b>					
совместимый родственный	184	30	18,3	12,1–24,1	0,428
совместимый неродственный	92	15	17,5	9–25,2	
гаплоидентичный	18	1	5,6	0–15,6	
<b>Кондиционирование</b>					
миелоаблативное	199	31	16,6	11–21,8	0,656
немиелоаблативное	95	15	18,5	9,5–26,6	
<b>Источник стволовых клеток***</b>					
костный мозг	173	28	17,9	11,6–23,7	0,859
периферическая кровь	94	16	18,5	9,9–26,4	

**Таблица 1.** Анализ кумулятивного абсолютного риска снижения у детей минеральной плотности костной ткани и развития аваскулярного некроза после аллогенной ТГСК (Окончание)

**Table 1.** Analysis of the cumulative absolute risk of bone mineral density reduction and development of avascular necrosis in children after allogeneic HSCT (continuation)

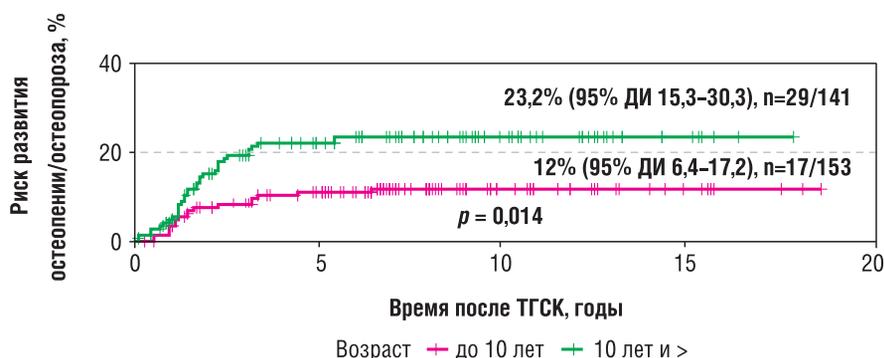
Параметры	Все, абс.	Случаи*, абс.	Риск	95% ДИ	p**
<b>Ингибиторы кальциневрина</b>					
не переносили	87	20	25,1	14,8–34,1	<b>0,030</b>
переносили	207	26	13,8	8,7–18,6	
<b>Острая РТПХ</b>					
0–1-й стадии	142	11	8,7	3,7–13,6	<b>0,001</b>
2–4-й стадии	152	35	24,2	16,8–30,9	
<b>Хроническая РТПХ</b>					
нет	159	12	8,4	3,7–12,8	<b>0,001</b>
ограниченная	58	7	14,5	3,8–23,9	
экстенсивная	77	27	36	24–46,1	
<b>Иммуносупрессивная терапия</b>					
до 3 мес	180	11	6,9	2,9–10,8	<b>0,001</b>
>3 мес	114	35	31,9	22,5–40,1	
<b>ГКС (в составе иммуносупрессивной терапии)</b>					
нет	83	2	3,2	0–7,4	<b>0,001</b>
до 3 мес	179	14	8,1	3,9–12,1	
>3 мес	32	30	93,8	76,1–98,4	

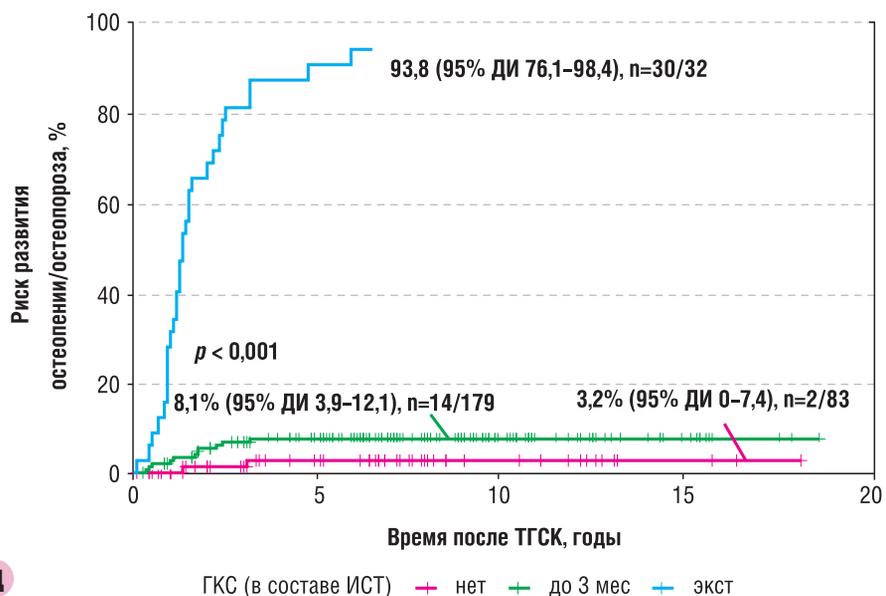
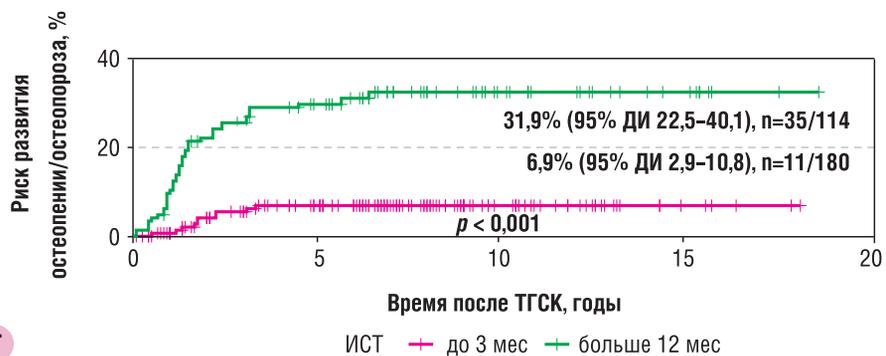
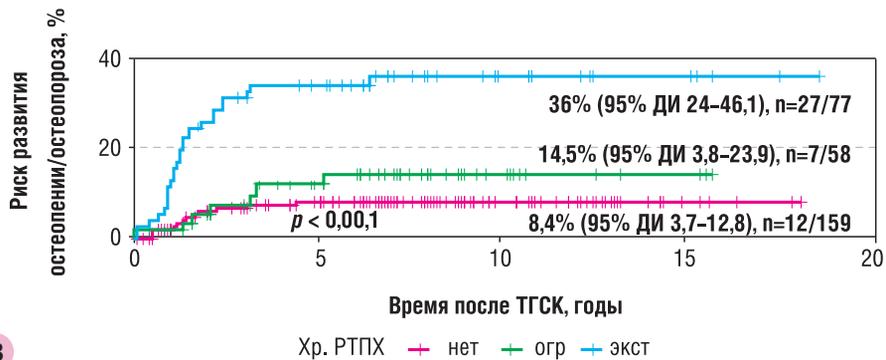
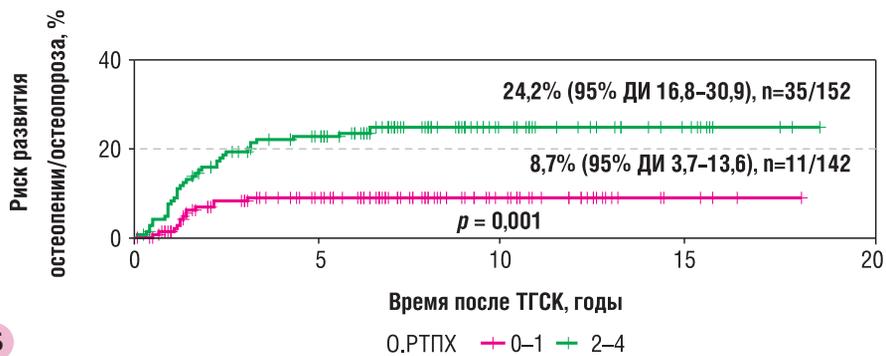
*Примечание.* \* — пациенты, у которых были установлены нарушения плотности костной ткани (остеопения, остеопороз) и аваскулярные некрозы); \*\* — значение рассчитано с использованием критерия Грея; \*\*\* — не приведены данные по пуповинной крови и комбинациям стволовых клеток ввиду их малого количества. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ДИ — доверительный интервал, РТПХ — реакция «трансплантант против хозяина», ГКС — глюкокортикостероид.

*Note.* \* — patients who was diagnosed with bone density disorders (osteopenia, osteoporosis) and avascular necrosis; \*\* — the value is calculated using the Gray test; \*\*\* — data on cord blood and combinations of stem cells due to their small number are not given. ТГСК — hematopoietic stem cell transplantation, ДИ — confidence interval, РТПХ — graft-versus-host disease, ГКС — glucocorticosteroid.

**Рис. 2.** Унивариантный анализ кумулятивных рисков развития остеопении/остеопороза в зависимости от возраста (А) (<10 лет, 10 лет и более), наличия острой РТПХ (Б) (0–1-й стадии, 2–4-й стадии), хронической РТПХ (В) (ограниченная и экстенсивная), длительности иммуносупрессивной терапии (Г) (до 3 мес и более 12 мес), срока приема глюкокортикостероидов (Д) (менее 3 мес, 3 мес и более)

**Fig. 2.** Univariate analysis of cumulative risks for osteopenia/osteoporosis development due to age (A) (<10 years, ≥10 years), acute GVHD (B) (0-1st stage, 2nd-4th stage), chronic GVHD (B) (limited and extensive), the duration of immunosuppressive therapy (D) (<3 months and >12 months), the period of glucocorticosteroid administration (D) (<3 months, ≥3 months).





Примечание. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, РТПХ — реакция «трансплантант против хозяина», ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ГКС — глюкокортикостероид.

Note. ТГСК — hematopoietic stem cell transplantation, РТПХ — graft-versus-host disease, ИСТ — immunosuppressive therapy, ГКС — glucocorticosteroid.

остеоденситометрии. Побочных эффектов от введения бисфосфонатов в данной когорте пациентов в историях болезни не отмечено.

Улучшением считали нормализацию показателей двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии в отсутствии клинических проявлений, стабилизацией — отсутствием прогрессирования остеопении или аваскулярных некрозов. У 13 детей отмечена прогрессия изменений: усугубление остеопороза вследствие длительной иммуносупрессивной терапии, иммобилизации (5 случаев; двое из этих детей умерли в результате хронической РТПХ и сепсиса соответственно), формирование аваскулярного некроза (7 случаев), что потребовало оперативного вмешательства. У 9 больных изменения приняли стабильный характер, в 26 случаях отмечено повышение минерализации костной ткани.

#### **Анализ группы пациентов с аваскулярными некрозами**

Отдельно рассмотрена группа пациентов, развивших аваскулярные некрозы — 18 человек (28% в структуре патологии опорно-двигательного аппарата), 7 пациентов имели хирургическое вмешательство по этому поводу). Статистического анализа в данной группе не проводили в связи с небольшим объемом выборки. Среди 18 больных только двое были младшего возраста (1,5 года и 5 лет), остальные — в возрасте от 12 до 17 лет. Именно такая возрастная группа пациентов имеет значимый риск развития аваскулярных некрозов. Самый маленький пациент, получивший ТГСК в возрасте 1,5 лет, развил острую РТПХ 4-й стадии с прогрессией в хроническую форму, которая продолжалась несколько лет: мальчик получал ГКС в составе комбинированной иммуносупрессивной терапии ежедневно в течение ~4 лет с последующим переходом на альтернирующую схему и отменой иммуносупрессивной терапии к 5 годам после ТГСК. Все дети получали профилактику РТПХ ингибиторами кальциневрина. Острая РТПХ развилась у 16, хроническая — также у 16 пациентов (14 пациентов имели и острую, и хроническую РТПХ, 2 — только острую и 2 — только хроническую), все принимали ГКС в составе комплексной терапии. При этом длительная иммуносупрессивная терапия (свыше 1 года) потребовалась 11 больным. В структуре аваскулярных некрозов преобладало поражение головок бедренных костей (одностороннее — у 4, двустороннее — у 8 из 12 пациентов), реже поражались плечевые кости (2 случая), большеберцовые кости (у 1 ребенка); у 7 детей развитие некрозов носило множественный характер (с поражением головок бедренных костей, мыщелков бедренных костей, бугристых большеберцовых костей, плечевых костей в различных сочетаниях). У 1 девочки с анемией Фанкони заподозрено врожденное нарушение костно-минерального обмена на фоне спондило-метафизарной дисплазии, приведшее к формированию множественных аваскулярных некрозов после аллогенной ТГСК в возрасте 5 лет.

Оперативное вмешательство потребовалось 7 больным: четверым проведены различные виды костной пластики с использованием металлоконструкций (в зарубежных клиниках), троим выполнено эндопротезирование на базе российских клиник. У двоих при этом сохраняются хромота и ограничение функций. Из 5 прооперированных девочек четверо вышли замуж, трое родили по 2 детей, одна имеет единственного ребенка (дочь). Аваскулярные некрозы в фазе стабилизации имеют 11 пациентов, и пока не требуют оперативного лечения, за исключением одной пациентки с хромотой.

Качество жизни детей и молодых взрослых с аваскулярными некрозами без хирургической коррекции, конечно, нарушено вследствие вынужденного ограничения двигательной активности и, в ряде случаев, наличия болевого синдрома. Пациенты продолжают консервативную терапию препаратами кальция и витамина D, Остеогенон, сосудистыми препаратами. Зачастую параллельно отмечаются другие отдаленные эффекты ТГСК, такие как эндокринные нарушения, вторичная полинейромиопатия, нарушена социальная адаптация.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **Резюме основного результата исследования**

Кумулятивный риск развития остеопении/остеопороза в когорте 294 детей после аллогенной ТГСК составил 17,2% за средний период наблюдения 7,5 лет [3, 9]. Достоверными факторами риска развития данных осложнений явились возраст старше 10 лет, наличие острой РТПХ 2-й стадии и более, наличие хронической экстенсивной РТПХ, длительная иммуносупрессивная терапия (свыше 12 мес), прием глюкокортикостероидов ежедневно в течение 3 мес и более.

#### **Обсуждение основного результата исследования**

Нарушения обмена костной ткани после аллогенных ТГСК — клинически значимые и длительно текущие осложнения. Наиболее частой проблемой остаются остеопения/остеопороз и аваскулярные некрозы — 11 и 6% детей, по данным нашей когорты пациентов, соответственно. Нельзя исключить занижение показателей в связи с недостаточной диагностикой нарушений. Так, кумулятивный риск развития снижения костной плотности в нашей выборке составил 17,2%, что ниже данных, приводимых в литературе [4–6].

К факторам риска снижения костной плотности после аллогенной ТГСК относятся высокодозные режимы кондиционирования, лечение циклоспорином А или такролимусом, гипогонадизм, возраст, пролонгированная иммобилизация, а также низкий весо-ростовой индекс и быстрая потеря веса [20, 21]. Пациенты старше 10 лет уязвимы в отношении остеопороза и формирования аваскулярных некрозов вследствие активного роста костей в данный временной период. Наиболее важным фактором риска переломов при остеопорозе остается длительное использование ГКС в ассоциации с острой или хронической РТПХ [22]. Это подтверждено и в нашем исследовании: среди факторов риска достоверно значимыми оказались возраст старше 10 лет, наличие острой РТПХ 2-й и более высоких стадий, наличие хронической экстенсивной РТПХ, длительная иммуносупрессивная терапия (свыше 12 мес), прием глюкокортикостероидов ежедневно в течение 3 мес и более. Таким пациентам необходимо в обязательном порядке проводить скрининг на патологию костного обмена (остеоденситометрия через год от момента ТГСК), а детям с длительным приемом ГКС — желателно исследование костей на более ранних сроках с целью своевременного начала терапии.

До сих пор не существует консенсуса и специального руководства по лечению снижения костной минеральной плотности у детей. Терапия остеопороза у детей включает в себя два этапа:

- 1) нефармакологическую коррекцию и устранение факторов риска;
- 2) медикаментозный подход.

К первому этапу относят повышение физических нагрузок (если это невозможно — проведение механи-

ческой стимуляции в виде вибрационной терапии), оптимизацию поступления в организм кальция и витамина D, лечение гипогонадизма или РТПХ [23, 24]. Все больные, получающие глюкокортикостероиды, должны принимать профилактически 1000 МЕ витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола) и 1000–2000 мг кальция.

Возможности фармакологического лечения остеопороза у детей весьма ограничены. Наиболее безопасными являются препараты кальцитонина. Синтетический кальцитонин лосося применяют у детей в интраназальной форме выпуска. Некоторыми специалистами комбинированная (с препаратами кальция и витамином D) терапия кальцитонином рассматривается как этап лечения остеопороза у детей, предшествующий бисфосфонатам [25]. Кальцитонин обладает хорошим уровнем безопасности, не отмечено специфических для детей побочных эффектов. Однако, установлена его связь с увеличением риска онкологической патологии во взрослом возрасте, что может ограничивать применение у детей [26].

Отношение к использованию в педиатрической практике бисфосфонатов противоречиво. Бисфосфонаты вызывают подавление и апоптоз остеокластов и обычно их применяют только при средних и тяжелых формах остеопороза у детей. В качестве критериев оценки степени тяжести остеопороза предложены наличие и выраженность болевого синдрома, количество, частота, локализация переломов, наличие и выраженность костных деформаций, степень снижения костной массы и плотности, выраженность нарушений костного метаболизма, степень нарушения качества жизни [25]. Многие исследователи рекомендуют применение бисфосфонатов у детей только в случае снижения костной плотности, при повторных периферических переломах и/или симптоматической компрессии тел позвонков [27]. Предпочтение отдают памидронату (в дозе 4–9 мг/кг в год с кратностью введения каждые 2–4 мес) и золедроновой кислоте (в дозе 0,05–0,1 мг/кг в год с кратностью каждые 3–6 мес). Дозы снижают на 50% после первых 2–3 лет лечения при переходе на поддерживающие схемы терапии, чтобы снизить риск образования избыточной костной минеральной плотности [24]. По нашим данным, при ежемесячном ритме введения бисфосфонатов не отмечено значимых побочных эффектов терапии.

Другие современные эффективные препараты, используемые в лечении остеопороза у взрослых (пептиды гормона паращитовидной железы, селективный модулятор рецептора эстрогена ралоксифен, человеческие высокоаффинные моноклональные антитела к RANKL денозумаб, антитела к склеростину ромозозумаб), имеют ограничения для применения в детской популяции вследствие недостаточности клинических исследований.

Наше исследование продемонстрировало результативность комбинированной терапии снижения костной минеральной плотности с включением не только препаратов кальция и витамина D, но и сочетания кальцитонина и бисфосфонатов с высокой частотой введения последних: улучшение или стабилизация нарушений достигнуты у 35 (73%) из 48 больных, что отражает результат своевременной диагностики и важность комплексного подхода. Отсутствие значимых побочных эффектов позволяет говорить о безопасности осуществляемого лечения. Однако, необходимо проводить дальнейшие исследования с анализом введения бисфосфонатов таким пациентам с увеличением интервала между введениями с целью снижения потенциальной токсичности при сохранении желаемого эффекта.

Мы обнаружили высокую частоту встречаемости аваскулярных некрозов после аллогенных ТГСК у детей и подростков (6%) в отличие от данных литературы — от 1,1–1,8 [28, 29] до 3,9% [30]. Факторами риска развития аваскулярных некрозов считают РТПХ, лечение ГКС, иммуносупрессантами с токсическим воздействием на микроциркуляцию, химиотерапию, проведение тотального облучения тела, предшествующие гематологические заболевания, особенно острый лимфобластный лейкоз. Некоторые исследования показали повышенный риск развития аваскулярных некрозов у больных с полиморфизмом ингибитора активатора тканевого плазминогена 1 (PAI-1) [31, 32]. К патогенетическим факторам можно также отнести изменение метаболизма жиров, вызванное лекарствами повреждение стенки сосудов с нарушением питания костной ткани, васкулиты [10]. Также обнаружена корреляция со старшим возрастом к моменту ТГСК, тотальным облучением тела в кондиционировании, хронической РТПХ и длительностью лечения ГКС. При проведении трансплантации в период активного роста костей (старше 10 лет) вероятность возникновения аваскулярного некроза существенно повышается на протяжении первых трех лет после ТГСК [33]. Наша группа детей и подростков с аваскулярными некрозами также продемонстрировала подобные взаимосвязи: на формирование данной патологии преимущественно влияли РТПХ и длительная иммуносупрессивная терапия, в результате которых возникает целый комплекс травмирующих воздействий (повреждение микроциркуляторного русла иммунными комплексами и токсичными препаратами, побочные эффекты ГКС, гиподинамия). В качестве дополнительного фактора риска, по нашим данным, можно указать и старший возраст на момент ТГСК.

Описаны случаи самостоятельного разрешения аваскулярного некроза с восстановлением костной ткани (регресс процесса), особенно у пациентов, развивших патологию до момента ТГСК [33]. Поэтому изначально показана консервативная тактика с динамическим наблюдением. Такой подход использовали у большинства наших пациентов. Важной терапевтической опцией является как можно более быстрая отмена ГКС. Пациенты с высоким уровнем холестерина или триглицеридов могут потребовать назначения статинов. Экспериментальные данные показали, что назначение статинов (ловастатина) способно предупредить развитие стероидиндуцированного остеонекроза [34, 35]. Одной из целей лечения аваскулярных некрозов является облегчение боли (с помощью фармакологических или хирургических подходов). На ранней стадии заболевания пациентам рекомендуется использовать костыли, чтобы избежать нагрузки на конечности [13, 36]. Лечение поздних стадий — хирургическое, включает в себя декомпрессию пораженного участка и замену сустава (например, различные способы протезирования). В случае прогрессирующих и тяжелых аваскулярных некрозов показано проведение артрореза. Клеточные виды замещения костной ткани изучаются и могут быть применимы в обозримом будущем. Использование стромальных клеток костного мозга и мезенхимальных стволовых клеток помогает улучшить результаты хирургического лечения [37–39]. В нашем случае хирургическое лечение выполнено 7 из 18 пациентов, 11 детей имеют стабилизацию процесса, что является важным показателем значимости ранней диагностики и терапии. Важно обратить внимание на необходимость своевременной диагностики аваскулярного некроза при первых симптомах

патологии, а в идеале — путем проведения контрольных МР-исследований в группах риска. Ведь лечение поздних стадий — в основном хирургическое, зачастую травматичное, небезопасное и дорогостоящее.

Увеличение знаний о биологии костной ткани привело к открытию нескольких уникальных сигнальных путей, которые регулируют образование и резорбцию костей. Разработано множество препаратов, воздействующих на различные механизмы формирования костной ткани. Согласно рекомендациям Европейского, Международного и Американского обществ по трансплантации костного мозга для реципиентов аллогенных ТГСК рекомендуется обязательный превентивный скрининг костной плотности с помощью остеоденситометрии через 1 год после ТГСК [18]. Проведение базовой остеоденситометрии рекомендуется пациентам высокого риска — с острым лимфобластным лейкозом, а также получавшим высокие дозы ГКС перед трансплантацией. Больные с Т-показателем менее 1,5 SD перед ТГСК должны постоянно наблюдаться и получать лечение как можно раньше. В дополнение к остеоденситометрии всем пациентам перед аллогенной ТГСК необходимо определять базовые уровни кальция, фосфора, 25-гидрокси витамина D. Частота скрининга с помощью двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии точно не установлена: среди пациентов высокого риска рекомендуется выполнять исследование 1 раз в 1–2 года [18].

С целью оценки и выбора адекватного способа терапии требуется проведение дополнительных клинических исследований, особенно в детской популяции. Необходимо создание региональных государственных программ по обеспечению своевременных и адекватных диагностики и терапии остеопении/остеопороза и аваскулярных некрозов, а также осуществлению качественных хирургических вмешательств у пациентов с аваскулярными некрозами с индивидуальным подходом к выбору метода операции (костная пластика, введение стволовых клеток, протезирование).

#### Ограничения исследования

Исследование имеет ограничения вследствие следующих факторов: для сбора информации использовали данные медицинской документации, которые заполнялись не для целей настоящего исследования, поэтому точность полученных данных могла быть неабсолютной.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, et al. NCI, NHLBI/PBMTc first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, and reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1725–1738. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.006.
2. Hautmann AH, Elad S, Lawitschka A, et al. Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int.* 2011;24(9):867–879. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01264.x.
3. Tauchmanová L, Colao A, Lombardi G, et al. Bone loss and its management in long-term survivors from allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4536–4545. doi: 10.1210/jc.2006–2870.
4. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ, et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(2):295–302. doi: 10.1038/bmt.2009.128.

Для определения остеопении/остеопороза до 2003 г. применяли данные рентгенологического исследования костей, так как проведение денситометрии было недоступно, что снижает точность оценки нарушений минерализации костной ткани.

Выборка представлена пациентами с различными клиническими диагнозами (см. описание в результатах), что ограничивает применение полученных результатов. Клинический центр располагал возможностью проводить адекватную терапию остеопении/остеопороза с использованием широкого спектра препаратов, что также может мешать применению результатов в клинических центрах, ограниченных в своих возможностях терапии больных после ТГСК.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение аллогенной ТГСК существенно повышает риск развития остеопении/остеопороза и аваскулярных некрозов у детей и подростков. Лечение нарушений костного минерального обмена представляет собой сложный и длительный процесс и требует применения комбинации препаратов и методов. Учет достоверных факторов риска, выделение групп пациентов с высоким риском развития данных осложнений и их ранняя диагностика позволяют провести своевременную терапию с целью улучшения качества жизни детей и подростков в отдаленном периоде после аллогенной ТГСК.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ORCID

**Y.V. Skvortsova**

<http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>;

**D.N. Balashov**

<http://orcid.org/0000-0001-9950-2200>

**E.V. Skorobogatova**

<http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

**Z.B. Shekhovtsova**

<http://orcid.org/0000-0002-9912-6572>

**K.A. Voronin**

<http://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

**A.A. Maschan**

<http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

5. Yao S, McCarthy PL, Dunford LM, et al. High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(4):393–398. doi: 10.1038/sj.bmt.1705918.
6. Petropoulou AD, Porcher R, Herr AL, et al. Prospective assessment of bone turnover and clinical bone diseases after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2010;89(11):1354–1361. doi: 10.1097/TP.0b013e3181d84c8e.
7. Czerwiński E, Badurski JE, Marcinowska-Suchowierska E, Osieleń J. Current understanding of osteoporosis according to the position of the World Health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2007;9(4):337–356.
8. Petryk A, Bergemann TL, Polga KM, et al. Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):899–905. doi: 10.1210/jc.2005-1927.
9. Weillbaecheer KN. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.*

- 2000;6(2A):165–174. doi: 10.1016/s1083-8791(00)70039-5.
10. Tauchmanová L, De Rosa G, Serio B, et al. Avascular necrosis in long-term survivors after allogeneic or autologous stem cell transplantation: a single center experience and a review. *Cancer*. 2003;97(10):2453–2461. doi: 10.1002/cncr.11373.
11. Socié G, Cahn JY, Carmelo J, Vernant JP, Jouet JF, Ifrah N, et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of risk factors for 4388 patients by the Société Française de Greffe de Moëlle (SFGM). *Br J Haematol*. 1997;97(4):865–870. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.1262940.x.
12. Schulte CM, Beelen DW. Low pretransplant bone-mineral density and rapid bone loss do not increase risk for avascular osteonecrosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2005;79(12):1748–1755. doi: 10.1097/01.tp.0000164353.86447.db.
13. Faraci M, Békássy AN, De Fazio V, et al. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41 Suppl 2:S49–57. doi: 10.1038/bmt.2008.55.
14. Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, et al. Osteonecrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;(382):124–132. doi: 10.1097/00003086-200101000-00019.
15. Karimova EJ, Rai SN, Howard SC, et al. Femoral head osteonecrosis in pediatric and young adult patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1525–1531. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9947.
16. McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(1):1–9. doi: 10.1038/bmt.2010.198.
17. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):6–21. doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.002.
18. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(2):138–151. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.012.
19. Li X, Brazauskas R, Wang Z, et al. Avascular necrosis of bone following allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(4):587–592. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.567.
20. Schulte C, Beelen DW, Schaefer UW, Mann K. Bone loss in long-term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2000;11(4):344–353. doi: 10.1007/s001980070124.
21. Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis after blood and marrow transplantation: clinical aspects. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(2A):175–181. doi: 10.1016/s1083-8791(00)70040-1.
22. Savani BN, Donohue T, Kozanas E, et al. Increased risk of bone loss without fracture risk in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(5):517–520. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.01.085.
23. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, et al. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics*. 2008;121(3):e705–713. doi: 10.1542/peds.2007-1396.
24. Grover M, Bachrach LK. Osteoporosis in children with chronic illnesses: diagnosis, monitoring, and treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(4):271–282. doi: 10.1007/s11914-017-0371-2.
25. Лисицын А.О., Алексеева Е.И., Пинелис В.Г., и др. Опыт применения ибандроновой кислоты у больных с тяжелым течением ревматических болезней и системным остеопорозом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т.9. — №1 — С. 116–121. [Lisitsin AO, Alexeeva EI, Pinelis VG, et al. Experience of treatment with ibandronic acid in patients with severe rheumatological diseases and systemic osteoporosis. *Current pediatrics*. 2010;9(1):116–121. (In Russ).]
26. Почкайло А.С. Современные подходы к лечению остеопороза у детей // *Медицинские новости*. — 2013 — №7. — С. 42–48. [Pochkailo AS. Modern approaches to the treatment of osteoporosis in children. *Meditsinskie novosti*. 2013;(7):42–48. (In Russ).]
27. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):400–409. doi: 10.1210/jc.2008-1531.
28. Aricò M, Boccalatte MF, Silvestri D, et al. Osteonecrosis: an emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2003;88(7):747–753.
29. Bürger B, Beier R, Zimmermann M, et al. Osteonecrosis: a treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) — experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(3):220–225. doi: 10.1002/pbc.20244.
30. Faraci M, Calevo MG, Lanino E, et al. Osteonecrosis after allogeneic stem cell transplantation in childhood. A case-control study in Italy. AIEOP-SCT Group. *Haematologica*. 2006;91(8):1096–1099.
31. French D, Hamilton LH, Mattano LA Jr, et al. A PAI-1 (SERPINE1) polymorphism predicts osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Children's Oncology Group. *Blood*. 2008;111(9):4496–4499. doi: 10.1182/blood-2007-11-123885.
32. Ferrari P, Schroeder V, Anderson S, et al. Association of plasminogen activator inhibitor-1 genotype with avascular osteonecrosis in steroid-treated renal allograft recipients. *Transplantation*. 2002;74(8):1147–1152. doi: 10.1097/01.TP.0000035848.73883.1B.
33. Sharma S, Leung WH, Deqing P, et al. Osteonecrosis in children after allogeneic hematopoietic cell transplantation: study of prevalence, risk factors and longitudinal changes using MR imaging. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(8):1067–1074. doi: 10.1038/bmt.2011.234.
34. Pengde K, Fuxing P, Bin S, et al. Lovastatin inhibits adipogenesis and prevents osteonecrosis in steroid-treated rabbits. *Joint Bone Spine*. 2008;75(6):696–701. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.12.008.
35. Yang J, Wang L, Xu Y, et al. [An experimental osteonecrosis of femoral head induced by a combination of a single low-dose lipopolysaccharide and methylprednisone. (In Chinese).] *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2008;22(3):271–275.
36. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(7):1167–1187. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.03.024.
37. Ji WF, Ding WH, Ma ZC, et al. [Three-tunnels core decompression with implantation of bone marrow stromal cells (bMSCs) and decalcified bone matrix (DBM) for the treatment of early femoral head necrosis. (In Chinese).] *Zhongguo Gu Shang*. 2008;21(10):776–778.
38. Jones KB, Seshadri T, Krantz R, et al. Cell-based therapies for osteonecrosis of the femoral head. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(10):1081–1087. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.06.017.
39. Tzaribachev N, Vaegler M, Schaefer J, et al. Mesenchymal stromal cells: a novel treatment option for steroid-induced avascular osteonecrosis. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(3):232–234.

Е.Н. Серебрякова<sup>1</sup>, И.А. Беляева<sup>2, 3</sup>, Д.К. Волосников<sup>1</sup><sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Острые респираторные инфекции у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния с разной тяжестью органных дисфункций: ретроспективное когортное исследование

## Контактная информация:

Серебрякова Елена Николаевна, доцент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России

Адрес: 454080, Челябинск, ул. Воровского, д. 64, тел.: +7 (351) 260-74-57, e-mail: doctor-hit@yandex.ru

Статья поступила: 16.10.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Предполагается, что тяжесть синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, является фактором высокого риска развития острых респираторных инфекций (ОРИ). **Цель исследования** — изучить связь тяжести органных дисфункций у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния, с частотой ОРИ в грудном, раннем и дошкольном возрасте.

**Методы.** В исследование включали детей со СПОН, тяжесть которого оценивали по шкале NEOMOD (умеренная дисфункция —  $\leq 4$  баллов, тяжелая —  $\geq 5$  баллов). Для периода после выписки из стационара и до семилетнего возраста рассчитывали инфекционный индекс — отношение числа случаев ОРИ за прошедший год к возрасту ребенка в этот год, а также определяли долю часто болеющих детей (ЧБД) — число ОРИ  $\geq 4$ , 6 и 5 случаев в год в возрасте до 1, 1–3 и 4–5 лет соответственно. Данные о случаях ОРИ получены из истории развития ребенка (форма № 112/у). **Результаты.** В исследование включено 198 детей, из них 100 с тяжелыми, 98 — с умеренными проявлениями СПОН. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, социальным факторам (возраст и уровень образования родителей), месту проживания (город/село). Инфекционный индекс (медиана и 95% доверительный интервал) у детей с тяжелыми и умеренными проявлениями СПОН в возрасте до 1 года составил соответственно 2 (2; 3) и 1,5 (1; 2) ( $p=0,006$ ); 1–2 лет — 1,5 (1–2) и 1 (1–1,5) ( $p=0,008$ ); 2–3 лет — 1 (0,7–1,2) и 0,7 (0,5–1) ( $p=0,006$ ); 3–4 лет — 1,1 (0,8–1,3) и 0,8 (0,6–0,8) ( $p=0,003$ ); 4–5 лет — 0,6 (0,6–0,7) и 0,4 (0,4–0,5) ( $p=0,001$ ); 5–6 лет — 0,5 (0,3–0,5) и 0,3 (0,2–0,3) ( $p=0,001$ ); 6–7 лет — 0,3 (0,3–0,3) и 0,1 (0,1–0,3) ( $p=0,025$ ). ЧБД в группах за весь период наблюдения было соответственно 60 (60%) и 42 (43%) ( $p=0,011$ ). **Заключение.** Тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде ассоциируются с более высокой восприимчивостью детей грудного, раннего и дошкольного возраста к ОРИ.

**Ключевые слова:** новорожденные, дети дошкольного возраста, синдром полиорганной недостаточности, острые респираторные инфекции, недоношенность, антибиотикотерапия, катамнез.

(Для цитирования: Серебрякова Е.Н., Беляева И.А., Волосников Д.К. Острые респираторные инфекции у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния с разной тяжестью органных дисфункций: ретроспективное когортное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 469–477. doi: 10.15690/pf.v14i6.1830)

## ОБОСНОВАНИЕ

В последние 5 лет в Российской Федерации отмечается позитивная динамика численности детского населения [1]. Но даже в этих условиях наращивание усилий по сохранению жизни и здоровья детей остается важнейшей задачей для педиатрического сообщества, а также для общества и государства в целом [1]. Одним из решений этой задачи является изучение состояния здоровья детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, с оценкой эффек-

тивности используемых в перинатальной медицине технологий, выявлением факторов риска неблагоприятных исходов, разработкой профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий [2–4]. Актуальность таких мер определяет то, что совершенствование медицинских технологий, применяемых в перинатологии, привело к значительному снижению перинатальной и неонатальной смертности [2].

Связь между тяжестью состояния ребенка в неонатальном периоде и состоянием его здоровья в школьном

возрасте показана в ряде исследований. В частности, показана взаимосвязь между тяжестью состояния в неонатальном периоде и частотой хронических заболеваний, вероятностью отнесения к категории часто болеющих детей [3, 5].

Согласно приказу Минздрава России от 21.12.2012 № 1346н «О Порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них», «степень сопротивляемости организма внешним воздействиям» представляет собой один из критериев комплексной оценки состояния здоровья детей и характеризуется уровнем резистентности к инфекционным заболеваниям [6]. Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самыми распространенными инфекционными заболеваниями [6]. Анализ частоты случаев ОРИ у ребенка позволяет получить представление о степени сопротивляемости его организма к внешним воздействиям [6].

Развитие критического состояния у новорожденного сопряжено с необходимостью применения инвазивных медицинских технологий и антибактериальной терапии [3, 5]. Однако, в последние годы в некоторых исследованиях была установлена связь антибактериальной терапии в первые месяцы жизни с риском развития у детей в последующем таких заболеваний, как обструктивный бронхит и бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит, ожирение [7–9].

**Целью настоящего исследования** было изучить связь тяжести органных дисфункций у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния, с частотой ОРИ в грудном, раннем и дошкольном возрасте.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено сплошное когортное исследование с ретроспективной оценкой исходов. Представленная работа является частью серии исследований, проводимых с целью изучения патогенеза критических состояний у новорожденных и возможности прогнозирования отдаленных исходов таких состояний, перенесенных детьми в неонатальном периоде.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- информированное согласие законных представителей ребенка на использование в научных целях данных, полученных при клиническом, лабораторном, инструментальном обследовании;
- возраст ребенка на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИИТ) от 0 до 7 сут жизни;
- наличие синдрома полиорганной недостаточности в раннем неонатальном периоде;
- возраст ребенка 6–7 лет на момент анализа заболеваемости ОРИ.

#### Критерии невключения:

- пребывание ребенка в стационаре в неонатальном периоде менее 48 ч;
- фенотипические признаки хромосомных аномалий, подтвержденных кариотипированием;
- выявленные при обследовании врожденные пороки развития и наследственные заболевания;
- начало посещения школы ребенком.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) устанавливали при поступлении ребенка в ОРИИТ на

Elena N. Serebryakova<sup>1</sup>, Irina A. Belyaeva<sup>2, 3</sup>, Dmitrii K. Volosnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

## The Incidence of Acute Respiratory Infections in Children who Have Undergone Critical Conditions in the Neonatal Period, Depending on the Severity of Organ Dysfunction. Retrospective Cohort Study

**Background:** It is assumed that the severity of the multiple organ dysfunctions syndrome (MODS) in children who have experienced critical conditions in the neonatal period is a risk factor for the development of acute respiratory infections (ARI). **Objective.** The Aim was to study the relationship between the severities of organ dysfunctions in children who had undergone critical conditions in the neonatal period, with an ARI frequency at preschool age. **Methods:** The study included children with MODS, the severity of which was assessed on the NEOMOD scale (moderate dysfunction  $\leq 4$  points, severe  $\geq 5$  points). An infectious index (II) was calculated since the discharge from the hospital till the age of 7: the ratio of the number of cases ARI during the past year to the age of the child that year, and the proportion of often ill children (OIC) — the number of ARI  $\geq 4$ , 6 and 5 cases per year at the age of 1, 1–3 and 4–5 years respectively. Data on cases of ARI are obtained from the history of child development (form № 112/y). **Results:** The study included 198 children, 100 of them with severe manifestations of MODS and 98 with moderate manifestations of MODS. The groups were comparable by sex, age, social factors (age and level of education of parents), place of residence (city / village). II (median and 95% confidence interval) in children with severe and moderate manifestations of MODS under 1 year were 2 (2; 3) and 1.5 (1; 2) respectively ( $p=0.006$ ); 1–2 years — 1.5 (1–2) and 1 (1–1.5) ( $p=0.008$ ); 2–3 years — 1 (0.7–1.2) and 0.7 (0.5–1) ( $p=0.006$ ); 3–4 years old — 1.1 (0.8–1.3) and 0.8 (0.6–0.8) ( $p=0.003$ ); 4–5 years — 0.6 (0.6–0.7) and 0.4 (0.4–0.5) ( $p=0.001$ ); 5–6 years — 0.5 (0.3–0.5) and 0.3 (0.2–0.3) ( $p=0.001$ ); 6–7 years — 0.3 (0.3–0.3) and 0.1 (0.1–0.3) ( $p=0.025$ ). The OIC in the groups for the entire follow-up period was 60 (60%) and 42 (43%) respectively ( $p=0.011$ ). **Conclusion:** Severe manifestations of MODS in the neonatal period are associated with a higher susceptibility of children to ARI.

**Key words:** newborns, preschool children, multiple organ dysfunctions syndrome, acute respiratory diseases, risk, prematurity, antibiotic therapy, catamnesis.

**(For citation:** Serebryakova Elena N, Belyaeva Irina A, Volosnikov Dmitrii K. The Incidence of Acute Respiratory Infections in Children Who Have Undergone Critical Conditions in the Neonatal Period, Depending on the Severity of Organ Dysfunction. Retrospective Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 469–477. doi: 10.15690/pf.v14i6.1830)

**Таблица 1.** Показатели, используемые для оценки выраженности синдрома полиорганной недостаточности по шкале NEOMOD (адаптировано из [10])

**Table 1.** Values used to assess the severity of multiple organ dysfunction syndrome according to the NEOMOD scale (adapted from [10])

Система	Нарушения
Центральная нервная система	0 — отсутствие ВЖК или ВЖК 1-й степени 1 — ВЖК 2–3-й степени 2 — кровоизлияние в паренхиму мозга, тяжелая гидроцефалия, ПВЛ, атрофия
Система гемостаза	0 — тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$ 1 — тромбоциты $30\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ 2 — тромбоциты $<30 \times 10^9/\text{л}$
Система дыхания	0 — спонтанное дыхание без респираторной поддержки 1 — потребность в СДППД; фракции кислорода во вдыхаемом воздухе $>0,21$ ; $\text{SaO}_2$ 88–94% при дыхании комнатным воздухом 2 — ИВЛ через интубационную трубку
Желудочно-кишечный тракт	0 — энтеральное питание или комбинация энтерального и парентерального питания 1 — полное парентеральное питание 2 — признаки ЯНЭК, перфорация кишечника
Сердечно-сосудистая система	0 — среднее (по данным суточного мониторинга) АД в пределах нормы 1 — необходима лекарственная терапия для поддержания адекватного среднего АД 2 — адекватное среднее АД не обеспечивается лекарственной терапией
Мочевыделительная система	0 — диурез $>1$ мл/кг в час 1 — диурез $0,2\text{--}1$ мл/кг в час 2 — диурез $<0,2$ мл/кг в час или проведение перитонеального диализа
Кислотно-основной баланс	0 — дефицит оснований $<7$ ммоль/л 1 — дефицит оснований $7\text{--}15$ ммоль/л 2 — дефицит оснований $>15$ ммоль/л

*Примечание.* ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние, ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция, СДППД — система дыхания под постоянным положительным давлением, ИВЛ — искусственная вентиляция легких,  $\text{SaO}_2$  — процент насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, ЯНЭК — язвенно-некротический энтероколит, АД — артериальное давление. Оценки 0, 1 и 2 указывают на выраженность нарушений функционирования системы.

*Note.* ВЖК — intraventricular hemorrhage, ПВЛ — periventricular leukomalacia, СДППД — respiratory system under constant positive pressure, ИВЛ — artificial lung ventilation,  $\text{SaO}_2$  — percentage of arterial blood hemoglobin saturated with oxygen, ЯНЭК — necrotizing enterocolitis, АД — arterial blood pressure. Estimates 0, 1 and 2 indicate the severity of system malfunctions.

основании признаков дисфункции двух и более систем органов (наличие или отсутствие определялось по шкале NEOMOD\*), а также при наличии двух и более клинических критериев синдрома системного воспалительного ответа. Шкала NEOMOD оценивает состояние 7 систем (центральной нервной, сердечно-сосудистой, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, системы гемостаза, мочевыделительной системы, кислотно-основного баланса) вне зависимости от срока гестации, массы тела при рождении и инвазивности вмешательства на протяжении всего неонатального периода. При отсутствии нарушений со стороны одной системы органов присваивается 0 баллов, при умеренной дисфункции — 1 балл, при выраженной дисфункции — 2 балла (табл. 1) [10, 11].

Критериями системного воспалительного ответа считали частоту сердечных сокращений менее 100 уд./мин или более 190 уд./мин; частоту дыхания — более 68/мин; температуру тела — менее  $36^\circ\text{C}$  или более  $38,5^\circ\text{C}$ ; общее количество лейкоцитов — более  $34 \times 10^9/\text{л}$  [12].

#### Условия проведения

Исследование проведено в консультативной поликлинике Челябинской областной детской клинической больницы (ЧОДКБ) ОРИИТ №№ 1 и 2 педиатрического отделения для новорожденных детей. В исследова-

ние включены дети, родившиеся в учреждениях родовспоможения городов и районов Челябинской области, у которых развитие критического состояния в неонатальном периоде потребовало перевода в ОРИИТ ЧОДКБ. Учреждения родовспоможения, в которых родились дети, включенные в исследование, располагались в 15 из 16 городских округов и в 25 из 27 муниципальных районов Челябинской области.

#### Продолжительность исследования

В исследование включены данные детей, родившихся в период с сентября 2009 по май 2011 г. Дети находились под наблюдением с момента поступления в ОРИИТ ЧОДКБ до исчезновения органических дисфункций и выписки из стационара. В 2017 г. (в период с мая по июнь) у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, проведен анализ ежегодной заболеваемости, структуры и тяжести ОРИ с момента выписки детей из стационара до возраста на момент анализа, который составил 6–7 лет.

#### Исходы исследования

*Основной исход исследования:* частота, структура и тяжесть ОРИ у детей дошкольного возраста с разной тяжестью СПОН в раннем неонатальном периоде.

*Дополнительные исходы исследования:* связь с частотой ОРИ сроков гестации, длительности антибактериальной терапии и количества назначенных в связи с развитием критического состояния антибактериальных препаратов.

\* Шкала NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction) предложена в 2001 г. J. Janota и соавт. для оценки тяжести синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных.

### Методы регистрации исходов исследования

Основная группа сформирована из числа детей с тяжелыми (максимальная оценка по шкале NEOMOD  $\geq 4$  баллов) проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде. Группа сравнения сформирована из числа детей с умеренными (максимальная оценка по шкале NEOMOD  $\leq 4$  баллов) проявлениями СПОН [6]. На основании данных истории болезни изучали анамнестические и клинические данные, результаты лабораторного и инструментального обследования, особенности проведенного стационарного лечения, в том числе длительность антибактериальной терапии и количество назначенных в связи с развитием критического состояния антибактериальных препаратов. Анамнестические данные уточняли, проводя интервьюирование матерей включенных в исследование детей. Оценка по шкале NEOMOD проводили ежедневно, учитывая наихудшие показатели за прошедшие сутки.

Частоту ОРИ оценивали на основании данных, представленных в истории развития ребенка (форма № 112/у). Доступ к медицинской документации осуществлялся следующим образом. В близлежащие к Челябинску городские округа и муниципальные районы Челябинской области осуществлялся выезд в поликлиники по месту жительства, в которых наблюдались включенные в исследование дети; карты предоставлялись на основании официального запроса. В отдаленные от Челябинска районы и округа Челябинской области были направлены официальные запросы на имя районных педиатров о предоставлении необходимой информации из амбулаторных карт. Учитывали случаи ОРИ (ринофарингит, тонзиллит, отит, ларинготрахеит, бронхит, обструктивный бронхит, пневмония), оценивали кратность ОРИ на каждый год жизни, соответствие критериям для включения в группу часто болеющих детей (ЧБД), рассчитывали инфекционный индекс (ИИ), анализировали структуру и тяжесть ОРИ.

Инфекционный индекс — отношение кратности ОРИ за прошедший год к возрасту ребенка в годах. В частности, ИИ у ребенка в возрасте 6 лет, который за прошедший год (с 5 до 6 лет) перенес ОРИ 3 раза, составляет 0,5 [8, 13]. Для детей, включенных в исследование и не достигших возраста 7 лет на момент анализа заболеваемости ОРИ, ИИ в период с 6 до 7 лет не рассчитывался. К категории ЧБД относили детей, кратность ОРИ у которых на первом году жизни составила 4 и более случаев в год, в возрасте до 3 лет жизни — 6 и более случаев в год, в возрасте 4–5 лет — 5 и более случаев в год, в возрасте старше 5 лет — 4 и более случаев в год [8]. Структуру и тяжесть ОРИ оценивали на основании записи в истории развития ребенка об установленной нозологической форме и степени тяжести ОРИ.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России (протокол № 12 от 15.12.2011).

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены с указанием медианы и 95% доверительного интервала (confidence interval, CI) для медианы. Для сравнения количественных признаков в независимых группах использован критерий Манна–Уитни, для качественных признаков — точ-

ный тест Фишера (анализ основных результатов исследования) или критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса на множественные сравнения (анализ дополнительных результатов исследования).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика полученных данных

С сентября 2009 по май 2011 г. в ОРИИТ было госпитализировано 292 ребенка. Летальный исход до выписки из стационара имел место в 48 (16,4%) случаях. Остальные дети ( $n=244$ ) были выписаны под наблюдение педиатра по месту жительства. После выписки из стационара в 6 (2,5%) случаях из 244 было зафиксировано наступление летального исхода: 5 случаев в грудном и раннем возрасте (4 случая смерти по причине тяжелого перинатального поражения центральной нервной системы, 1 случай тяжелой бронхолегочной дисплазии) и 1 — в дошкольном возрасте (несчастный случай — отравление угарным газом). Кроме того, в анализ исходов исследования не включены 40 (16,8%) детей из 238: 13 (5,5%) — по причине переезда за пределы Челябинской области, 27 (11,3%) — из-за отсутствия информации о состоянии здоровья детей. Анализ случаев ОРИ проведен у 198 (83,2%) из 238 детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, проживающих на момент анализа заболеваемости ОРИ на территории Челябинской области.

Из 198 детей тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде имели место у 100 человек (основная группа), умеренные проявления СПОН — у 98 (группа сравнения). Показано, что группы были сопоставимы по полу, доле детей, родившихся недоношенными и с низкой массой тела. Оценка по шкале APGAR на 1-й и 5-й мин после рождения была низкой у большинства включенных в исследование детей, причем у пациентов основной группы оценка по шкале APGAR  $< 7$  баллов на 5-й мин после рождения отмечалась чаще, чем в группе сравнения. Группы были сопоставимы по срокам поступления в ОРИИТ с момента рождения. Вместе с тем детей основной группы позже выписывали из стационара (табл. 2).

В табл. 3 представлена структура перинатальной патологии у детей основной группы и группы сравнения. Сравнимые группы имеют различия по частоте респираторного дистресс-синдрома, неонатального сепсиса, церебральной ишемии, внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции; различий по частоте врожденной пневмонии, менингита, неонатальной аспирации мекония, задержки внутриутробного развития не обнаружено. Легкая степень бронхолегочной дисплазии (БЛД) имела место в 24 случаях в основной группе и 5 случаях в группе сравнения, средняя степень тяжести БЛД — у 9 детей основной группы, и у 3 из группы сравнения, тяжелая степень — у 2 и 1 соответственно ( $p=0,529$ ).

В табл. 4 представлены данные по социальному анамнезу детей, включенных в исследование (возраст родителей указан на момент анализа заболеваемости ОРИ). Дети в сравниваемых группах были сопоставимы по возрасту родителей, распространенности высшего образования среди родителей, месту проживания, проживанию с одним из родителей.

### Основные результаты исследования

Дошкольные образовательные учреждения (ДОУ) в 6–7-летнем возрасте посещали 88 из 100 детей основной группы и 93 ребенка из 98 группы сравнения

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде**Table 2.** Comparative characteristics of children who underwent critical conditions in the neonatal period

Показатель	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=98	p
Девочки, абс. (%)	38 (38)	42 (43)	0,563
Недоношенные, абс (%)	69 (69)	68 (69)	1,000
Оценка по шкале APGAR на 1-й мин, ≤3 балла, абс. (%)	4 (4–5) 27 (27)	5 (5–5) 19 (19)	0,368 0,136
Оценка по шкале APGAR на 5-й мин, <7 баллов, абс (%)	6 (6–6) 41 (41)	6 (6–7) 34 (35)	<b>0,045</b> 0,161
Возраст при поступлении в ОРИТ, сут	3 (3–4)	3 (2–4)	0,456
Возраст на момент выписки из ЧОДКБ, сут	33 (29–41)	25 (22–32)	<b>0,001</b>
Масса тела при рождении, абс. (%)			
НМТ	49 (49)	38 (39)	0,192
ОНМТ	14 (14)	15 (15)	0,953
ЭНМТ	4 (4)	6 (6)	0,733

Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ЧОДКБ — Челябинская областная детская клиническая больница; НМТ/ОНМТ/ЭНМТ — низкая (1500–2499 г), очень низкая (1000–1499 г) и экстремально низкая (<1000 г) масса тела.

Note. ОРИТ — intensive care unit, ЧОДКБ — Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; НМТ/ОНМТ/ЭНМТ — low (1,500–2,499 g), very low (1,000–1,499 g), and extremely low (< 1,000 g) body weight.

**Таблица 3.** Структура перинатальной патологии у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде**Table 3.** The structure of perinatal pathology in children who underwent critical conditions in the neonatal period

Показатель	Основная группа n=100	Группа сравнения n=98	p
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	37 (37)	74 (76)	<b>0,001</b>
Врожденная пневмония, абс. (%)	5 (5)	4 (4)	1,000
Бронхолегочная дисплазия, абс. (%)	35 (35)	9 (9)	<b>0,001</b>
Менингит, абс. (%)	6 (6)	2 (2)	0,146
Неонатальная аспирация мекония, абс. (%)	18 (18)	16 (16)	0,451
Неонатальный сепсис, абс. (%)	40 (40)	6 (6)	<b>0,001</b>
Церебральная ишемия, абс. (%)			
1-й степени	7 (7)	14 (14)	<b>0,001*</b>
2-й степени	63 (63)	76 (78)	
3-й степени	30 (30)	8 (8)	
Внутрижелудочковое кровоизлияние, абс. (%)			
1-й степени	10 (10)	13 (13)	<b>0,001*</b>
2-й степени	18 (18)	2 (2)	
3-й степени	11 (11)	0 (0)	
Перивентрикулярная лейкомаляция, абс. (%)	24 (24)	4 (4)	<b>0,001</b>
Задержка внутриутробного развития, абс. (%)	4 (4)	8 (8)	0,177

Примечание. \* — расчет величины произведен для  $df=2$  (показатель  $df$  — от degrees of freedom — число степеней свободы).

Note. \* — calculation of the value is made for  $df=2$  ( $df$  value — number of degrees of freedom).

**Таблица 4.** Особенности социального анамнеза детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде**Table 4.** Features of the social history of children who underwent critical conditions in the neonatal period

Показатель	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=98	p
Возраст матери, лет	27 (27–30)	26 (25–28)	0,278
Возраст отца, лет	29 (28–32)	28 (27–30)	0,269
Высшее образование, абс. (%)			
матери	15 (15)	20 (20)	0,355
отца	9 (9)	13 (13)	0,373
Неполная семья*	24 (24)	21 (21)	0,736
Место проживания/село, абс. (%)	38 (38)	54 (55)	0,387

Примечание. \* — проживание только с одним из родителей.

Note. \* — living with only one parent.

**Таблица 5.** Показатели инфекционного индекса, рассчитанные на каждый год жизни у обследованных детей в группах

**Table 5.** Infection index indicators calculated for each year of life in the examined children in groups

Годы жизни	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=98	p
0–1	2 (2–3)	1,5 (1–2)	0,006
1–2	1,5 (1–2)	1 (1–1,5)	0,008
2–3	1 (0,7–1,2)	0,7 (0,5–1)	0,006
3–4	1,1 (0,8–1,3)	0,8 (0,6–0,8)	0,003
4–5	0,6 (0,6–0,7)	0,4 (0,4–0,5)	0,001
5–6	0,5 (0,3–0,5)	0,3 (0,2–0,3)	0,001
6–7	0,3 (0,3–0,3)*	0,1 (0,1–0,3)*	0,025

Примечание. \* — рассчитано для 70 детей основной и 67 детей группы сравнения.

Note. \* — calculated for 70 children of the treatment group and 67 children of the comparison group.

( $p=0,126$ ), в трехлетнем возрасте ДОУ начали посещать 48 (48%) и 52 (53%) ребенка соответственно ( $p=0,882$ ). В табл. 5 представлены данные о рассчитанном на каждый год жизни инфекционном индексе (ИИ). Получены различия по показателю ИИ, рассчитанного на каждый год жизни в сравниваемых группах.

К категории ЧБД за весь период наблюдения (с момента выписки из стационара и до семилетнего возраста) хотя бы раз могли быть отнесены 60 (60%) детей основной группы и 42 (43%) ребенка группы сравнения

( $p=0,011$ ). Распределение количества ЧБД в основной группе и группе сравнения в зависимости от возраста представлено на рис. 1.

В структуре ОРИ, отмеченных в истории развития ребенка на протяжении всего периода жизни, в обеих группах доминировали (отмечались у всех детей) случаи острого ринофарингита (рис. 2). Различия основной и группы сравнения зафиксированы для случаев пневмонии ( $p=0,022$ ), острого обструктивного бронхита ( $p=0,006$ ), острого бронхита ( $p=0,014$ ), острого ларинготрахеита ( $p=0,008$ ), острого отита ( $p=0,008$ ), острого тонзиллита ( $p=0,001$ ), которые преимущественно встречаются в основной группе.

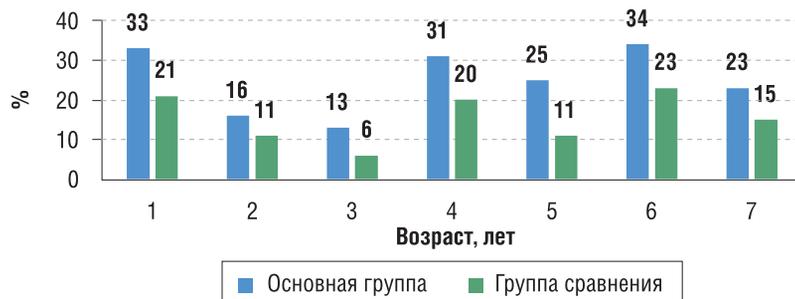
В целом, в 17 случаях диагностированной пневмонии у детей основной (13 случаев) и детей группы сравнения (4 случая) степень тяжести пневмонии была средней, проводилось стационарное лечение. Из 59 случаев ларинготрахеита у детей основной группы (38 случаев) и детей группы сравнения (21 случай) стеноз гортани имел место у 22 пациентов — в 17 и 5 случаях соответственно ( $p=0,006$ ). Во всех случаях стенозирующего ларинготрахеита проводилось стационарное лечение.

#### Дополнительные результаты исследования

Сравнение ИИ, рассчитанного на каждый год жизни у включенных в исследование детей в зависимости от срока гестации на момент рождения (доношенные и недоношенные), статистически значимых различий не выявило. Анализ проводился как в основной группе и группе сравнения, так и среди включенных в иссле-

**Рис. 1.** Повозрастной анализ доли часто болеющих среди детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде

**Fig. 1.** Age-specific analysis of the proportion of sickly children among those ones who underwent critical conditions in the neonatal period

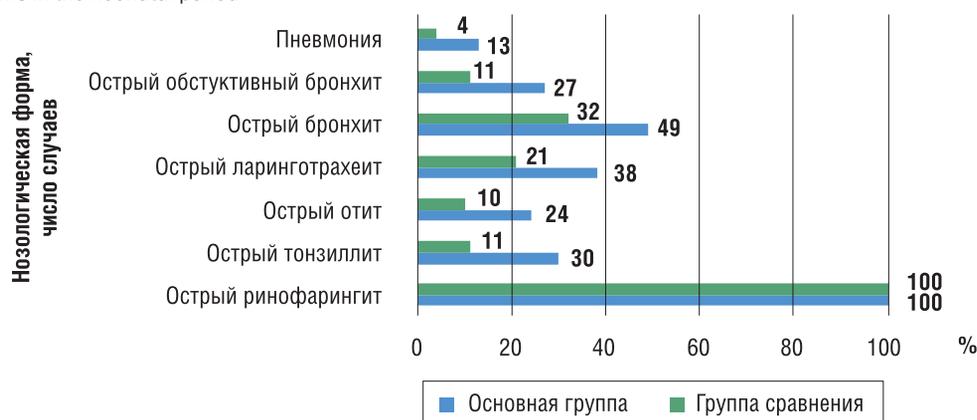


Примечание. Различия основной ( $n=100$ ) и группы сравнения ( $n=98$ ) по количеству часто болеющих зафиксированы для детей в возрасте 5 лет ( $p=0,016$ ). Основная группа — 25 детей, группа сравнения — 11 детей.

Note. Differences between the treatment ( $n = 100$ ) and comparison group ( $n = 98$ ) in terms of the number of sickly children were fixed for children aged 5 years ( $p = 0.016$ ). The treatment group is 25 children; the comparison group is 11 children.

**Рис. 2.** Структура острых респираторных инфекций, зафиксированных на протяжении периода жизни (до 7 лет) у детей с разной тяжестью органных дисфункций в неонатальном периоде

**Fig. 2.** The structure of acute respiratory infections recorded during the period of life (up to 7 years) in children with different severity of organ dysfunctions in the neonatal period



дование детей в целом. Сравнение количества ЧБД в зависимости от срока гестации на момент рождения в возрасте от 1 года до 7 лет не выявило статистически значимых различий как при проведении анализа в основной группе и группе сравнения, так и в целом среди включенных в исследование детей.

Анализ частоты нозологических форм ОРИ в зависимости от срока гестации на момент рождения выявил различия по частоте острого обструктивного бронхита и острого отита: острый обструктивный бронхит отмечен в 3 (5%) случаях из 61 среди детей, родившихся доношенными, и в 35 (26%) из 137 — среди детей, родившихся недоношенными ( $p=0,001$ ); острый отит имел место в 4 (7%) случаях из 61 среди детей, родившихся доношенными, и в 30 (21,9%) из 137 — среди детей, родившихся недоношенными ( $p=0,015$ ). Статистически значимых различий по частоте пневмонии, острых ларинготрахеитов, острых бронхитов, острых тонзиллитов у детей в зависимости от срока гестации на момент рождения не выявлено.

Антибактериальная терапия в неонатальном периоде была назначена всем включенным в исследование детям. Длительность антибактериальной терапии в основной группе составила 30 (95% CI 28–35) сут, в группе сравнения — 23 (95% CI 21–28) сут ( $p<0,001$ ). Количество назначенных в связи с развитием критического состояния антибактериальных препаратов в основной группе детей составило 6 (95% CI 5–6), в группе сравнения — 4 (95% CI 3–4) ( $p<0,001$ ). Наиболее часто назначали антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов: их получали все дети, включенные в исследование. Аминогликозиды использованы в лечении 92 (92%) детей основной группы и 81 (83%) — группы сравнения ( $p=0,077$ ), карбапенемы — у 30 (30%) и 10 (10%) детей ( $p=0,001$ ), гликопептиды — у 36 (36%) и 17 (17%) ( $p=0,005$ ), фторхинолоны — у 14 (14%) и 7 (7%) ( $p=0,181$ ), макролиды — у 20 (20%) и 15 (15%) ( $p=0,496$ ), метронидазол — у 31 (31%) и 13 (13%) ( $p=0,005$ ), флуконазол — у 69 (69%) и 44 (45%) ( $p=0,001$ ) соответственно. Длительность антибактериальной терапии, назначенной в неонатальном периоде детям, родившимся доношенными, составила 25 (95% CI 22–28) сут, у детей, родившихся недоношенными, — 30 (95% CI 28–35) сут ( $p<0,001$ ). Количество назначенных доношенным детям антибактериальных препаратов составило 4 (95% CI 3–4), недоношенным детям — 5 (95% CI 4–5) ( $p<0,001$ ).

Сравнение длительности антибактериальной терапии в зависимости от наличия или отсутствия эпизодов обструктивного бронхита у включенных в исследование детей выявило статистически значимые различия — 45 (95% CI 40–54) и 28 (95% CI 27–28) сут соответственно ( $p<0,001$ ). Количество назначенных антибактериальных препаратов детям с эпизодами обструктивного бронхита составило 6 (95% CI 6–7), без эпизодов обструктивного бронхита — 4 (95% CI 4–4) ( $p<0,001$ ). Следует отметить, что среди детей с эпизодами обструктивного бронхита в раннем и дошкольном возрасте бронхолегочная дисплазия в анамнезе имела место в 26 (70%) случаях из 38, в то время как у детей без эпизодов обструктивного бронхита — в 18 (11,3%) из 160 ( $p<0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Частота ОРИ у детей, перенесших критические состояния в период новорожденности, связана с тяжестью органических дисфункций в неонатальном периоде. Уровень заболеваемости ОРИ в первые 6–7 лет жизни у детей

с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН. Пневмония, бронхит, обструктивный бронхит, отит, тонзиллит, ларинготрахеит как нозологические формы ОРИ чаще встречаются у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде. Среди детей, родившихся преждевременно и перенесших критические состояния в неонатальном периоде, частота обструктивного бронхита и отита выше, чем у детей, родившихся доношенными. Дети с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде имели более длительные курсы антибактериальной терапии, и им было назначено больше антибактериальных препаратов, чем детям с умеренными проявлениями СПОН в неонатальном периоде.

### Обсуждение основного результата исследования

Более высокие уровни ИИ и количество ЧБД за анализируемый период, более высокая частота острых инфекций нижних дыхательных путей, стенозирующего ларинготрахеита, пневмонии, отита, тонзиллита у детей основной группы позволяют сделать вывод о низком уровне резистентности к инфекционным заболеваниям у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде. Взаимосвязь тяжести состояния в неонатальном периоде с вероятностью отнесения ребенка к категории ЧБД показана в работах Е.А. Курзиной и соавт. [3, 5]. Исследователи отмечают, что принадлежность ребенка к категории ЧБД является информационно значимым параметром в математической модели, позволяющей прогнозировать состояние здоровья ребенка в зависимости от тяжести состояния в неонатальном периоде [3, 5].

Полученные нами данные о более высокой частоте обструктивного бронхита у недоношенных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, в сравнении с доношенными, о наличии БЛД в анамнезе у детей с эпизодами обструктивного бронхита соотносятся с данными других исследователей, указывающих на более высокую вероятность свистящих хрипов в раннем и дошкольном возрасте у детей с БЛД в анамнезе [14].

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что назначение детям антибактериальных препаратов в первые месяцы жизни ассоциируется с риском обструктивного бронхита и бронхиальной астмы, а также других аллергических заболеваний и ожирения в последующей жизни. Данная ассоциация трактуется либо как возможность опосредованного влияния антибактериальных препаратов на микробиом и нарушение, в частности, адаптивного иммунитета к вирусной инфекции, которая, в свою очередь, увеличивает вероятность возникновения острой респираторной вирусной инфекции нижних дыхательных путей, либо как генетически детерминированная повышенная восприимчивость к вирусной инфекции, которая увеличивает вероятность назначения антибактериальной терапии ребенку при острой инфекции дыхательных путей [9, 11, 15].

Назначение антибактериальных препаратов новорожденному в критическом состоянии связано с высокой вероятностью у него системной бактериальной инфекции, что позволяет трактовать выявленную нами взаимосвязь длительности антибактериальной терапии и количества назначенных антибактериальных препаратов с повышенной восприимчивостью в последующей жизни к ОРИ у таких детей как результат опосредованного влияния антибактериальных препаратов на микробиом.

Следует отметить, что для человека перинатальный период является критическим для развития и становления нервной, эндокринной и иммунной систем. К настоящему времени накоплены данные о взаимном регуляторном влиянии нервной, эндокринной и иммунной системы на протяжении всей жизни, начиная с эмбрионального периода. В частности, описано влияние на состояние иммунной системы тиреоидных гормонов, соматотропного гормона, гонадотропин-рилизинг гормона, серотонина. Развитие критического состояния у новорожденного запускает активацию системного воспалительного ответа и синтез цитокинов, воздействие которых на нервную систему сопровождается уменьшением количества дофаминергических и серотонинергических нейронов, изменением чувствительности гонадотропин-рилизинг гормона к стрессу, что оказывает влияние на становление нейроэндокринной регуляции иммунного ответа, предрасположенность организма к различным заболеваниям [16–18].

### Ограничения исследования

В исследование включены данные пациентов, родившихся и проживающих только на территории Челябинской области, имеющей различия в особенностях организации медицинской помощи новорожденным (отсутствии в 2009–2011 гг. в Челябинской области крупного перинатального центра для оказания централизованной медицинской помощи матерям группы риска) и уровне жизни в сравнении с другими регионами Российской Федерации. Анализ частоты возникновения ОРИ на основании данных амбулаторных карт позволяет учитывать только те случаи инфекций, по поводу которых имело место обращение за медицинской помощью. Вероятно, легкие эпизоды ОРИ в настоящем исследовании учтены не были. Высокая восприимчивость к ОРИ у детей с тяжелыми проявлениями СПОН может быть следствием генетически детерминированных особенностей регуляции иммунной системы, предрасполагающей как к высокой восприимчивости к ОРИ, так и к развитию тяжелых проявлений СПОН при развитии критического состояния в неонатальном периоде.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение показателей здоровья детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, позво-

ляет оценить эффективность постоянно совершенствующихся перинатальных медицинских технологий. Тяжесть состояния ребенка в неонатальном периоде, возможно, является интегративным критерием, позволяющим изучать универсальные механизмы формирования здоровья у детей с тяжелыми заболеваниями неонатального периода. В нашем исследовании получена статистически значимая взаимосвязь между тяжестью органических дисфункций в неонатальном периоде, сроком гестации, длительностью антибиотикотерапии, количеством назначенных антибактериальных препаратов и уровнем заболеваемости ОРИ. Тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде, недоношенность, увеличение длительности антибактериальной терапии и количества назначаемых антибактериальных препаратов ассоциируются с более высокой восприимчивостью детей к ОРИ, в том числе к острым инфекциям нижних дыхательных путей. Повышенная восприимчивость к ОРИ у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде, вероятно, связана с нарушением становления нейроэндокринной регуляции иммунного ответа в результате воздействия на организм новорожденного медиаторов системного воспалительного ответа и повторных курсов антибактериальной терапии, оказавших влияние на состояние микробиома, изменивших механизмы противовирусной защиты.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**И.А. Беляева** — чтение лекций для компании «Пфайзер Инновации».

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

### ORCID

**Е.Н. Серебрякова**

<http://orcid.org/0000-0002-4692-4802>

**И.А. Беляева**

<http://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

**Д.К. Волосников**

<http://orcid.org/0000-0001-6090-830X>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александр Баранов: «Наша цель — добиться, чтобы каждый ребенок в России рос здоровым и счастливым» // *Вестник Росздравнадзора*. — 2016. — №3 — С. 5–8. [Baranov A.A. Interview: «The state of medical care for children in Russia». *Vestnik roszdravnadzora*. 2016;(3):5–8. (In Russ).]
2. Мерзлова Н.Б., Курносоев Ю.В., Винокурова Л.Н., Батурич В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — №3–1 — С. 121–125. [Merzlova NB, Kurnosov YuV, Vinokurova LN, Baturin VI. Katamnesis of child which were born with very low baby weight and extremely low baby weight. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;(3–1):121–125. (In Russ).]
3. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., и др. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2010. — Т.1. — №1 — С. 22–27. [Kurzina EA, Zhidkova OB, Petrenko YuV, et al. Prediction of the health condition of newborn endured severe perinatal diseases in catamnesis. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2010;1(1):22–27. (In Russ).]
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов В.И. Перспективы инновационных исследований в педиатрии // *Российский педиатрический журнал*. — 2013. — №1 — С. 11–17. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Smirnov VI. Prospects for innovative research in pediatrics. *Russian journal of pediatrics*. 2013;(1):11–17. (In Russ).]
5. Курзина Е.А., Иванов Д.О., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В. Связь тяжести течения болезни в перинатальном периоде и состояние здоровья детей в школьном возрасте // *Трансляционная медицина*. — 2013. — №2 — С. 38–44. [Kurzina EA, Ivanov DO, Zhidkova OB, Petrenko YuV. Svyaz' tyazhesti techeniya bolezni v perinatal'nom periode i sostoyanie zdorov'ya detei v shkol'nom vozraste. *Byulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2013;(2):38–44. (In Russ).]
6. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. *Часто болеющие дети: Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления*. — Саратов: Саратовский университет; 1986. — 184 с. [Al'bitskii VYu, Baranov AA. *Chasto boleuyushchie deti: Kliniko-sotsial'nye aspekty. Puti ozdorovleniya*. Saratov: Saratovskii universitet; 1986. 184 p. (In Russ).]

7. Semic-Jusufagic A, Belgrave D, Pickles A, et al. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(8):621–630. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70096-7.
8. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, et al. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(1):54–58. doi: 10.1016/j.anai.2017.05.013.
9. Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, et al. Early life antibiotic exposure and weight development in children. *J Pediatr.* 2016;176:105–113.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.015.
10. Janota J, Simak J, Stranak Z, et al. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir J Med Sci.* 2008;177(1):11–17. doi: 10.1007/s11845-008-0115-5.
11. Reinheimer C, Kempf VA, Wittekindt BE, et al. Group B streptococcus infections in neonates admitted to a German NICU: emphasis on screening and adherence to preanalytical recommendations. *Early Hum Dev.* 2016;103:37–41. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.07.007.
12. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2–8. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
13. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Сарвилина И.В. Синдром «часто болеющий ребенок» // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2012. — Т.57. — №9–10 — С. 8–16. [Romantsov MG, Melnikova IYu, Sarvilina IV. Frequently ill child Syndrome. *Antibiot Khimioter.* 2012;57(9–10):8–16. (In Russ).]
14. Kwinta P, Tomasik T, Klimek M, et al. [Health status at the age of 5–7 years of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Przegl Lek.* 2009;66(1–2):21–26. (In Polish).]
15. Alm B, Erdes L, Möllborg P, et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics.* 2008;121(4):697–702. doi: 10.1542/peds.2007-1232.
16. Захарова Л.А. Взаиморегуляция развития нейроэндокринной и иммунной систем // *Онтогенез.* — 2010. — Т.41. — №6 — С. 414–424. [Zakharova LA. Cross-regulation in development of neuroendocrine and immune systems. *Ontogenez.* 2010;41(6):414–424. (In Russ).]
17. Faa G, Fanni D, Gerosa C, et al. Multiple organ failure syndrome in the newborn: morphological and immunohistochemical data. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(Suppl 5):68–71. doi: 10.3109/14767058.2012.714643.
18. Захарова Л.А. Пластичность нейроэндокринной и иммунной систем в раннем развитии // *Известия Российской академии наук. Серия биологическая.* — 2014. — №5. — С. 437–447. [Zaharova LA. Plasticity of neuroendocrine and immune systems in early development. *Izv Akad Nauk Ser Biol.* 2014;(5):437–447. (In Russ).] doi: 10.7868/S0002332914050154.

В.М. Коденцова<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>2, 3</sup>, С.Г. Макарова<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

# Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа\*

## Контактная информация:

Коденцова Вера Митрофановна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»

Адрес: 109240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14, тел.: +7 (495) 698-53-30, e-mail: kodentsova@ion.ru

Статья поступила: 29.08.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Обеспеченность организма микронутриентами — витаминами и минеральными веществами — является обязательной составляющей здоровья человека и критически важна на ранних этапах онтогенеза. Однако, как показывают исследования, проведенные за рубежом и в нашей стране, вследствие того что содержание микронутриентов в суточном рационе может значительно колебаться, обеспечить необходимое их потребление с пищей не удастся. Это подтверждают данные о высокой частоте недостаточной обеспеченности витаминами и минеральными веществами всех слоев населения. В феврале 2017 года на съезде Союза педиатров России был представлен согласительный документ «Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России», ставший итогом работы группы экспертов, в которую вошли представители разных специальностей — педиатры, диетологи, клинические фармакологи, биохимики, витаминологи, неонатологи, гастроэнтерологи, аллергологи-иммунологи, психоневрологи и другие специалисты из нескольких городов России. В первой главе документа освещаются общие вопросы, включая определение понятий, современные эпидемиологические данные по обеспеченности, методологические подходы. Во второй главе представлена доказательная база применения витаминов и минеральных веществ в различных областях педиатрии. Целью настоящей публикации является ознакомление с основными положениями документа широких кругов педиатрического сообщества.

**Ключевые слова:** дети, витамины, минеральные вещества, микронутриенты, витаминно-минеральные комплексы, Российская Федерация, национальная программа.

(Для цитирования: Коденцова В.М., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 478–493. doi: 10.15690/pf.v14i6.1831)

## ВВЕДЕНИЕ

Витамины и минеральные вещества — важные составляющие рациона питания. Однако, содержание их в суточном рационе может значительно колебаться, что связано с целым рядом причин — от выбора блюд и привычек в питании до содержания их в исходном сырье, особенностей приготовления и технологической обработки пищи, способов и сроков хранения.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) на протяжении многих лет выдвигает инициативы по улучшению питания как основополагающего фактора здоровья населения Земли. В 2003 г. была принята **Глобальная стратегия ВОЗ в области рациона**

**и режима питания, физической активности и здоровья: консультативная встреча стран Европейского региона** [1] и намечены пути по улучшению здоровья населения в глобальном масштабе, при этом особое значение придается проблеме недостаточности питания и дефицита микронутриентов. Согласно документу ВОЗ от 2004 г. «**Здоровье и питание в Европе. Новая основа для действий**» [2], наиболее значительный ущерб здоровью наносит дефицит таких микронутриентов, как йод, железо, витамин А. В этом же документе было сформулировано понятие «**программирование плода**», согласно которому изменения питания и эндокринного статуса беременной женщины и, соответственно, внутриутробно

\* При подготовке статьи были использованы материалы Национальной программы по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). — М.: ПедиатрЪ, 2017. — 152 с.

развивающегося ребенка приводят к изменениям, которые предрасполагают к сердечно-сосудистым, метаболическим и эндокринным заболеваниям в дальнейшей жизни.

В отчете ВОЗ «Дефицит витамина А среди населения группы риска — 1995–2005 гг. Глобальная база данных ВОЗ» (2009) обобщены результаты проведенных исследований, которые показали, что недостаточно обеспечены витамином А (<0,70 мкМ/л) около 190 млн детей дошкольного возраста и 19,1 млн беременных женщин в мире [3].

В докладе Секретариата о состоянии питания женщин до зачатия, в период беременности и грудного вскармливания (65-я сессия ВОЗ, 2012 г.) [4] были приведены данные по микронутриентной недостаточности на 2012 г. и подчеркивалось, что питание матери в период беременности является фундаментальной детерминантой развития внутриутробного ребенка, а недостаточная обеспеченность нутриентами ведет к долгосрочным необратимым и разрушительным последствиям для детского организма [4]: в частности, адекватное потребление фолиевой кислоты могло бы уменьшить частоту случаев дефектов нервной трубки на 50–70%.

В 2013 г. под эгидой ВОЗ с целью вовлечения в работу по улучшению питания населения на уровне правительств была проведена конференция по вопросам питания с участием министров здравоохранения стран, и была выработана **Венская декларация о питании и неинфекционных заболеваниях в контексте политики «Здоровье-2020»** [5], где представители стран-участников конференции, в том числе и России, подтвердили свою приверженность принципам питания, продвижаемому ВОЗ, и заявили о своей поддержке мер по укреплению здоровья населения и профилактике неинфекционных заболеваний.

В 2014 г. ВОЗ принят **Комплексный план осуществления действий в области питания матерей, а также детей грудного и раннего возраста** [6], в котором подчеркивается, что «адекватное питание, начинающееся на ранних этапах жизни, играет важную роль в обеспечении необходимого физического и умственного развития и здоровья на протяжении длительного времени».

В России принята **Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г.**, в которой в качестве приоритетных рассматриваются меры по внедрению здорового питания. В сфере детского питания основные усилия направлены на специфическую профилактику алиментарно-зависимых состояний, мониторинг состояния питания детского населения, поддержку отечественного производства продуктов детского питания, обогащение продуктов эссенциальными нутриентами, в том числе витамином D, железом, цинком, йодом для профилактики их дефицита.

В феврале 2017 года на съезде Союза педиатров России был представлен согласительный документ **«Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (в том числе с использованием витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике)»**, ставший итогом работы группы экспертов, в которую вошли представители разных специальностей — педиатры, диетологи, клинические фармакологи, биохимики, витаминологи, неонатологи, гастроэнтерологи, аллергологи-иммунологи, психоневрологи и другие из нескольких городов России [7].

Целью настоящей публикации является ознакомление с данным документом широких кругов педиатрического сообщества.

Vera M. Kodentsova<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>2, 3</sup>, Svetlana G. Makarova<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

## The National Program for Optimization of Provision with Vitamins and Minerals of Children in Russia. Summary Review of the Document

*Providing the body with micronutrients — vitamins and minerals — is an indispensable component of human health and is essential in the early stages of ontogenesis. However, studies conducted abroad and in our country show that due to the fact that the content of micronutrients in the daily ration can vary significantly, it is impossible to provide the necessary consumption them with food. This is confirmed by data on the high incidence of insufficient provision with vitamins and minerals of all strata of the population. In February 2017 at the congress of the Union of Pediatricians of Russia, the consensus paper «The National Program for Optimization of Provision with Vitamins and Minerals of Children in Russia» was presented. It sums up the results of the work of expert group including pediatricians, nutritionists, clinical pharmacologists, biochemists, vitaminologists, neonatologists, gastroenterologists, allergologists-immunologists, psychoneurologists, and others from several cities of Russia. The first chapter of the document highlights general issues including a definition of concepts, current epidemiological data on provision, and methodological approaches. The second chapter presents the evidence base for the use of vitamins and minerals in different areas of pediatrics. The purpose of this publication is to acquaint a wide range of the pediatric community with the main provisions of the document.*

**Key words:** children, vitamins, minerals, micronutrients, vitamin and mineral complexes, the Russian Federation, national program.

**(For citation:** Vera M. Kodentsova, Leyla S. Namazova-Baranova, Svetlana G. Makarova. The National Program for Optimization of Provision with Vitamins and Minerals of Children in Russia. Summary Review of the Document. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 478–493. doi: 10.15690/pf.v14i6.1831)

## ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

В первой главе программы «Витамины и минеральные вещества для здоровья и благополучия детей» сформулированы основные понятия, дано краткое описание роли витаминов и минеральных веществ, их основных функций и последствий недостаточности, описывается функциональное взаимодействие витаминов в организме.

**Микронутриенты** — пищевые вещества (витамины, минеральные вещества и микроэлементы), которые содержатся в пище в очень малых количествах — миллиграммах (мг) или микрограммах (мкг). Они не являются источниками энергии, но участвуют в усвоении пищи, регуляции функций, осуществлении процессов роста, адаптации и развития организма.

**Незаменимые (эссенциальные) пищевые вещества** не образуются в организме человека и обязательно поступают с пищей для обеспечения его жизнедеятельности. Их дефицит в питании приводит к развитию патологических состояний.

Потребность человека в витаминах и минеральных веществах (физиологическая потребность) представляет собой объективную величину, сложившуюся в ходе эволюции.

**Норма физиологических потребностей** — усредненная величина необходимого поступления пищевых и биологически активных веществ (витаминов), обеспечивающих оптимальную реализацию физиолого-биохимических процессов, закрепленных в генотипе человека.

На основании научных данных по изучению физиологической потребности устанавливается возрастная рекомендуемая норма потребления (РНП) витаминов и минеральных веществ [8].

**Рекомендуемая норма потребления** (норма физиологических потребностей) — величина суточного потребления витамина ( $M+2SD$ ), достаточная для удовлетворения физиологических потребностей не менее чем 97,5% населения с учетом возраста, пола, физиологического состояния и физической активности. Соответственно, для того чтобы полностью обеспечить витаминами каждого ребенка, размер рекомендуемого потребления может быть выше, чем индивидуальная физиологическая потребность.

Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ [8] являются государственным нормативным документом, определяющим величины физиологически обоснованных современной наукой о питании возрастных норм потребления незаменимых (эссенциальных) пищевых веществ. При отсутствии отдельных показателей в национальных нормах используют нормативы ВОЗ или других стран.

**Недостаточная величина потребления** — величина, ниже которой у большинства здоровых людей через определенный отрезок времени будут возникать симптомы недостаточности, выявляемые клинически, функционально или биохимическими методами.

**Верхний допустимый уровень потребления** — наибольший уровень суточного потребления витаминов, который не представляет опасности развития неблагоприятных воздействий на показатели состояния здоровья практически у всех лиц из общей популяции.

**Верхний предел безопасного потребления** — величина потребления пищевых веществ, которая безопасна для большинства здоровых людей, и выше которой у некоторых людей через какое-либо время могут проявляться побочные эффекты и симптомы токсичности.

U-образная зависимость многих физиологических показателей от дозы получаемого с рационом витамина (соответственно, обратная ей куполообразная зависимость от уровня витамина в крови) характерна для всех витаминов.

Недостаточное поступление того или иного витамина с пищей ведет к его дефициту в организме и развитию соответствующей витаминной недостаточности с нарушением зависящих от данного витамина биохимических, чаще всего ферментативных, процессов. В зависимости от глубины и тяжести витаминной недостаточности выделяют три ее формы — авитаминоз, гиповитаминоз и субнормальную обеспеченность витаминами (обозначаемую также как маргинальная, или биохимическая форма витаминной недостаточности).

**Авитаминоз** — практически полное истощение витаминных ресурсов организма с развернутой клинической картиной их недостаточности (цинга, рахит, бери-бери, пеллагра).

**Гиповитаминоз** — состояние выраженного снижения запасов витамина в организме, при которых, как правило, наблюдается ряд малоспецифических и нерезко выраженных клинических симптомов, нередко общих для различных видов гиповитаминозов, но также отмечаются более специфические клинические проявления.

**Полигиповитаминоз** — сочетанная недостаточность сразу нескольких витаминов.

**Субнормальная обеспеченность** витаминами представляет собой более раннюю доклиническую стадию дефицита витаминов, проявляющуюся в основном нарушениями метаболических и физиологических реакций, в которых участвует данный витамин.

Гиповитаминозы и авитаминозы, основная причина которых — недостаточное поступление витаминов с пищей, называются первичными, алиментарными или экзогенными.

**Методы оценки витаминной обеспеченности** зависят как от природы того или иного витамина, так и от цели обследования, характера обследуемого контингента, его численности и т.п. (рис. 1).

По сравнению с данными о количестве витаминов, поступающих в организм человека с пищей, биохимические методы оценки обеспеченности позволяют судить о «конечном результате» — степени насыщения организма витаминами и, соответственно, имеют более объективный характер. Определение содержания витаминов или их метаболитов проводится в плазме/сыворотке крови, эритроцитах, моче (табл. 1) [9].

Организм ребенка нуждается в постоянном поступлении витаминов для поддержания их количества на необходимом уровне. Однако, в настоящее время получить необходимое количество витаминов с пищей оказывается затруднительным (табл. 2) [10, 11].

## ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНАМИ ОРГАНИЗМА ДЕТЕЙ

Неоптимальная обеспеченность витаминами детей в РФ имеет массовый характер вне зависимости от возраста, сезона и места проживания [12–14], при этом у подавляющего большинства обследованных детей (70–80%) наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов, т.е. полигиповитаминозные состояния [15]. У значительного числа детей наблюдается недостаточная обеспеченность витамином D [16, 17]. В возрасте от 7 до 14 лет обеспечены витамином D (уровень 25(OH)D в плазме крови более 30 нг/мл) не

**Рис. 1.** Способы оценки витаминного статуса организма

**Fig. 1.** Methods for assessing vitamin status of the body



**Таблица 1.** Критерии нормальной обеспеченности витаминами организма практически здоровых детей по содержанию в крови [9]

**Table 1.** Criteria for the normal supply of vitamins to an organism of practically healthy children by their content in the blood [9]

Витамин	Показатель	Нормальные значения	
		В традиционных единицах	В единицах СИ
С	Концентрация аскорбиновой кислоты в плазме крови	0,4–1,5 мг/дл	22,7–85 мкмоль/л
V <sub>1</sub>	ТДФ-эффект	1,00–1,25	
V <sub>2</sub>	ФАД-эффект	1,00–1,25	
	Концентрация рибофлавина в эритроцитах	≥130 нг/мл	≥345 нмоль/л
	Концентрация рибофлавина в плазме крови	5,0–20,0 нг/мл	13,3–53,1 нмоль/л
V <sub>6</sub>	ПАЛФ-эффект	1,0–2,5	
	Концентрация пиридоксаль-5'-фосфата в плазме крови	8–20 нг/мл	30–71 нмоль/л
Ниацин	Концентрация окисленных никотинамидных коферментов (НАД+НАДФ) в эритроцитах	≥40 мкг/мл	-
А	Концентрация ретинола в плазме крови	30–80 мкг/дл	1,0–2,8 мкмоль/л
Е	Концентрация токоферолов в плазме крови	0,8–1,5 мг/дл	19–35 мкмоль/л
V <sub>12</sub>	Концентрация цианкобаламина в плазме крови	≥170 пг/мл	≥125 пмоль/л
ФК	Концентрация фолиевой кислоты в плазме крови	≥1,5 нг/мл	≥3,0 нмоль/л
D	Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови	30–100 нг/мл	75–250 нмоль/л

*Примечание.* ТДФ — тиаминдифосфат, ФАД — флавинадениндинуклеотид, ПАЛФ — пиридоксальфосфат, НАД+НАДФ — никотинамиддинуклеотид / никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

*Note.* ThDP — thiamine diphosphate, FAD — flavin adenine dinucleotide, PALP — pyridoxal phosphate, NAD + NADP — nicotinamide dinucleotide / nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

более 10% детей Центрального и Северо-Западного регионов России (согласно исследованию с участием 790 человек) [18]. В климатогеографических условиях Российской Федерации значительно повышается роль витамин D-ориентированного питания, так как достичь адекватной обеспеченности ребенка витамином D без обогащения им рациона невозможно [19].

### ПУТИ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МИКРОНУТРИЕНТОВ

Одним из путей восполнения недостаточного поступления витаминов с пищей является технологическая модификация пищевых продуктов — обогащение сырья, используемого при производстве пищевых продуктов

(например, хлебопекарная мука), или обогащение витаминами пищевых продуктов массового потребления, т.е. непосредственное добавление в пищевой продукт витаминов или их смеси в процессе производства.

Наиболее приемлемым является законодательно регламентированное обогащение сырья, используемого при производстве пищевых продуктов массового потребления (например, хлебопекарной муки высшего сорта — витаминами группы В до уровня, характерного для муки 1-го сорта). При этом одна порция витаминизированных продуктов должна содержать от 15 до 50% рекомендуемого суточного потребления витаминов (для обогащенных высококалорийных пищевых продуктов — от 15 до 50% от нормы физиологической потребности

**Таблица 2.** Доля потребления витаминов (в % от суммарного суточного потребления) за счет пищевых продуктов — основных источников этих микронутриентов в питании детей. Расчеты произведены на основании данных [10, 11]

**Table 2.** The proportion of vitamin consumption (in % of total daily intake) with food — the main sources of these micronutrients in children's nutrition. Calculations are made based on the data [10, 11]

Пищевой продукт	Витамин, %				
	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	C	A	E
Хлебобулочные изделия	22				30
Крупы, макароны	16				9
Картофель	8		20		
Овощи свежие			24		
Фрукты свежие			45		
Мясо, птица	13	17		7	
Молоко и молочные продукты	8	39		17	
Яйца, сыр		12		23	
Сливочное масло				21	
Растительное масло					30

*Примечание.* Источником витамина считали пищевой продукт при условии, что его потребление обеспечивало не менее 5% от суммарного суточного потребления витамина.

*Note.* The food product was considered to be a vitamin source on the condition that its consumption provided at least 5% of the total daily intake of vitamin.

организма в расчете на 100 ккал). Обогащение продуктов приобрело глобальную тенденцию, особенно в странах со средним уровнем дохода. Однако, в настоящее время в Российской Федерации обогащение пищевой продукции осуществляется отдельными изготовителями этих продуктов по собственной инициативе.

**Обогащенная пищевая продукция** — пищевая продукция, в которую добавлены одно или более пищевых и/или биологически активных веществ и/или пробиотические микроорганизмы, не присутствующие в ней изначально, либо присутствующие в недостаточном количестве или утраченные в процессе производства (изготовления); при этом гарантированное изготовителем содержание каждого пищевого или биологически активного вещества, использованного для обогащения, доведено до уровня, соответствующего критериям для пищевой продукции — источника пищевого вещества или других отличительных признаков пищевой продукции, а максимальный уровень содержания пищевых и/или биологически активных веществ в такой продукции не должен превышать верхний безопасный уровень потребления таких веществ при поступлении из всех возможных источников (при наличии таких уровней)\*\*.

**Специализированная пищевая продукция** — пищевая продукция, для которой установлены требования к содержанию и/или соотношению отдельных веществ или всех веществ и компонентов, и/или изменено содержание и/или соотношение отдельных веществ

относительно естественного их содержания в такой пищевой продукции, и/или в состав включены не присутствующие изначально вещества или компоненты (кроме пищевых добавок и ароматизаторов), и/или изготовитель заявляет об их лечебных и/или профилактических свойствах, и которая предназначена для целей безопасного употребления отдельными категориями людей.

Суточная порция обогащенного пищевого продукта содержит не менее 15% и не более 50% рекомендуемого суточного потребления витамина и/или минерального вещества. Содержание витаминов в суточной порции специализированной пищевой продукции, предназначенной для питания беременных и/или кормящих женщин, может составлять от 15 до 100% рекомендуемого суточного потребления.

В условиях недостаточного производства обогащенных витаминами пищевых продуктов необходимо использовать еще один способ улучшения микронутриентного статуса, а именно включение в рацион витаминно-минеральных комплексов (ВМК).

Различают *профилактическую* и *лечебную* технологии применения витаминов (табл. 3).

При использовании в физиологических дозах витамины не относятся к лекарственным средствам. Комиссия по диетическим продуктам, питанию и аллергии Комитета по продовольствию Европейского ведомства по безопасности пищевых продуктов (Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies

**Таблица 3.** Профилактическая и лечебная технологии применения витаминов

**Table 3.** Preventive and curative technologies for the use of vitamins

Название (доза)	Размер	Предназначение
Профилактическая технология (физиологические)	Дозы, близкие к физиологической потребности или рекомендуемому суточному потреблению	Предотвращение гиповитаминозов Полное обеспечение потребности организма в витаминах
Лечебная технология (терапевтические дозы) — витаминотерапия	Превышают потребность в 10–100 раз	Быстрая ликвидация авитаминоза. Выступают в роли фармакологических веществ, оказывая положительный эффект при некоторых патологических процессах

\*\* Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». Утвержден Решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 г. № 880.

of European Food Safety Authority) на основе тщательного изучения данных, касающихся витаминов и минеральных веществ, установила верхний допустимый уровень их потребления (tolerable upper intake levels for vitamins and minerals) [20], т.е. величину потребления, которая безопасна для большинства здоровых людей, и выше которой у отдельных людей через какое-либо время могут проявляться побочные эффекты и симптомы токсичности (табл. 4) [21].

Согласно действующему законодательству РФ, минимальное содержание витаминов и минеральных веществ в ВМК должно составлять не менее 15% от рекомендуемого суточного потребления для данного возраста.

Прием витаминов в терапевтических дозах может приводить к нежелательным побочным эффектам, поэтому лечебную технологию осуществляют только по назначению и под наблюдением врача.

**Биологически активные добавки к пище (БАД)** — природные и/или идентичные природным биологически активные вещества, а также пробиотические микроорганизмы, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевой продукции (Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»). Большая часть витаминных комплексов официально зарегистрирована в качестве БАД.

Достоверная информация о БАД, прошедших государственную регистрацию и разрешенных к ввозу и обороту на территории Российской Федерации, а также сведения об их гигиенической характеристике, области применения, дозировке и способе применения, противопоказаниях к применению размещены в интернете на официальном сайте Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор; <http://fp.crc.ru/>).

Содержание витаминов и вспомогательных ингредиентов в составе витаминно-минеральных комплексов регламентируется Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза (ЕврАзЭС), Техническим регламентом Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции».

- Суточная доза витаминов и минеральных веществ в составе ВМК или БАД к пище для детей от 1,5 до 3 лет не должна превышать 50% суточной физиологической потребности в указанных веществах, уста-

новленной национальным законодательством государств-членов Таможенного союза.

- Суточная доза БАД к пище для детей старше 3 лет не должна превышать (в % от суточной физиологической потребности в указанных веществах, установленной национальным законодательством государств-членов Таможенного союза): для витамина А, D, минеральных веществ (селен, медь, цинк, йод, железо) — 100%, для водорастворимых витаминов — 200%.
- При производстве (изготовлении) пищевой продукции для детского питания для детей всех возрастных групп с целью придания специфического аромата и вкуса допускается использовать только натуральные пищевые ароматизаторы (вкусоароматические вещества) (ст. 8, п. 12 ТР ТС 021/2011).
- В питании детей от 3 до 14 лет разрешается использовать БАД, включающие только витамины и минеральные соли, пищевые волокна, пробиотики и пребиотики, а также растительное сырье (приложение 10 Единых требований...).
- При производстве (изготовлении) пищевой продукции для детского питания запрещено использование бензойной кислоты и ее солей; кроме того, она не должна содержать подсластителей (ст. 8 Единых требований...).

Для пищевых продуктов, содержащих красители (азорубин E122, желтый хинолиновый E104, желтый «солнечный закат» FCF E110, красный очаровательный AC E129, понсо 4R E124 и тартразин E102), должна использоваться предупреждающая надпись: «Содержит краситель (красители), который (которые) может (могут) оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей»

Витаминно-минеральные комплексы, содержащие дозы, превышающие разрешенные для БАД к пище, регистрируются в качестве лекарственных средств, и информация о них представлена в государственном реестре лекарственных средств.

Между дозой витамина и сроком достоверного повышения его уровня в крови на фоне приема ВМК существует обратная зависимость: чем меньше доза витамина, тем более длительный срок требуется для ликвидации витаминной недостаточности, и наоборот, более высокая доза предполагает более короткий срок для оптимизации витаминной обеспеченности [22]. Дозы, составляющие до 30–50% физиологической потребности организма в витаминах, не могут ликвидировать существующий дефицит в короткие сроки, а применимы лишь для предотвращения ухудшения витаминной обе-

**Таблица 4.** Верхний допустимый (приемлемый) уровень потребления некоторых витаминов и минеральных веществ детьми [21]

**Table 4.** The upper permissible (acceptable) level of consumption of certain vitamins and minerals by children [21]

Витамины и минеральные вещества	Возраст, лет				
	1–3	4–6	7–10	11–14	15–17
А, мкг, ретиноловый экв	800	1100	1500	2000	2600
Бета-каротин, мг	н/у	н/у	н/у	н/у	н/у
D, мкг	25 (1000 ME)	25 (1000 ME)	25 (1000 ME)	50 (2000 ME)	50 (2000 ME)
E, мг, токофероловый экв.	100	120	160	220	260
B <sub>6</sub> , мг	5	7	10	15	20
Фолиевая кислота, мг	0,2	0,3	0,4	0,6	0,8
Никотиновая кислота, мг	2	3	4	6	8
Никотинамид, мг	150	220	360	600	700

Примечание. н/у — не установлен

Note. н/у — not established

спеченности [22]. Учитывая данные о распространенности недостаточности витаминов группы В и витамина D, дозы этих микронутриентов в предназначенных для детей ВМК должны приближаться к 100% РНП.

В настоящее время в России лишь менее половины детей младше 13 лет потребляют мультивитаминные комплексы [11, 23]. Среди подростков эта доля еще меньше. Между тем доказано, что дополнительный прием витаминов приводит не только к улучшению витаминного статуса у детей и уменьшению частоты анемий, но и снижает заболеваемость острыми респираторными инфекциями, особенно у детей из группы часто болеющих, а также сопровождается улучшением когнитивных функций [24–26].

Для поддержания оптимального витаминного статуса организма алгоритм применения витаминных комплексов и ВМК состоит в краткосрочном (курс 3–4 нед) приеме витаминов в дозе вплоть до 200% РНП для вывода обеспеченности организма на оптимальный уровень, а затем в переходе на длительный прием низких доз с целью поддержания адекватной обеспеченности (рис. 2) [24].

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИТАМИНОВ И ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Во второй главе Национальной программы рассмотрена современная доказательная база (международные согласительные документы и результаты отечественных и зарубежных исследований) в отношении применения витаминно-минеральных комплексов и витаминных препаратов в различных областях педиатрии.

#### ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ МИКРОНУТРИЕНТАМИ БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН

**Обеспеченность микронутриентами беременных и кормящих женщин** рассматривается как важный фактор, определяющий необходимость дотации витаминов и микроэлементов новорожденным и детям грудного и раннего возраста.

Обеспеченность младенцев макро- и микроэлементами во многом определяется обеспеченностью ребенка в антенатальном периоде, которая в свою очередь зависит от питания беременной женщины. В постнатальном онтогенезе основной фактор, влияющий на содержание макро- и микронутриентов, — характер питания младенца, у детей на грудном вскармливании во многом зависящий от состояния питания матери.

Для беременных потребность в микронутриентах повышается в среднем на 25%. Исследования лаборатории витаминов и минеральных веществ ФИЦ питания свидетельствуют о том, что дефицит микронутриентов имеют от 50 до 70% беременных (дефицит витаминов группы В — у 20–100%, аскорбиновой кислоты — у 13–50%, каротиноидов — у 25–94% обследованных) [27, 28].

Расчеты показывают, что даже идеально построенный рацион взрослых, рассчитанный на 2500 ккал

в день, дефицитен по большинству витаминов и минеральных веществ по крайней мере на 20% [29]. Анализ фактического питания кормящих женщин показал [30, 31], что потребление витаминов А, С, В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> не достигает рекомендуемых норм. Особенно ошутим недостаток витамина В<sub>1</sub> и кальция, потребление которых едва достигает половины РНП. Определенный вклад в это вносят национальные особенности питания, религиозные запреты, вегетарианство, редуцированные диеты, однообразие в выборе пищевых продуктов и др. [32].

Фармакологические исследования обмена водорастворимых витаминов в диаде мать–дитя, проведенные в северо-европейском регионе России, показали дефицит витаминов А, Е, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и у матерей (58%), и у их новорожденных детей (32%). Курение во время беременности способствовало уменьшению уровней витаминов и у матери, и у ребенка [33].

Исследования последних лет, проводимые ФИЦ питания и биотехнологии и другими учреждениями Минздрава России, показывают, что дефицит витаминов среди беременных и кормящих женщин продолжает сохраняться у значительной части обследованных независимо от времени года [34, 35]. При этом недостаточность витаминов обнаруживается у женщин вне зависимости от сезона года и места проживания [36–38].

Сравнительные обследования показали, что у кормящих женщин, регулярно принимавших поливитаминные комплексы во время беременности и продолживших их прием после рождения ребенка, содержание витаминов А, Е, С, В<sub>2</sub> в плазме крови находится на оптимальном уровне и значительно выше, чем у женщин, не принимавших витамины [30, 39, 40]. Среди женщин, постоянно принимавших поливитамины, дефицит витаминов А, С, Е не обнаруживался, а недостаточность витаминов В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub> встречалась в 2–4 раза реже [39, 41].

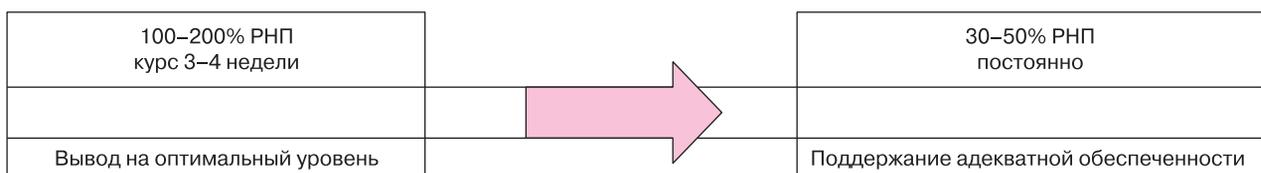
Исследования по изучению витаминно-минерального статуса здоровых родильниц в зависимости от сроков и длительности приема ими витаминно-минеральных комплексов, проведенные в РФ [42], показали, что только при условии приема комплексов и во втором, и в третьем триместре беременности к моменту родов у большинства женщин достигался нормальный уровень витаминов в плазме крови.

Поскольку парентеральное введение витамина К предотвращает состояния, опасные для жизни новорожденных, в зарубежной практике **витамин К** рекомендовано назначать всем детям при рождении (независимо от предполагаемого характера вскармливания) с целью профилактики геморрагической болезни новорожденных, связанной с дефицитом этого витамина в первые дни жизни [43].

**Обеспеченность беременных женщин, кормящих матерей и младенцев витамином D — важная парадигма профилактической педиатрии.** В последние десятилетия была установлена значимая роль дефицита

**Рис. 2.** Алгоритм применения витаминов в профилактических целях [24]

**Fig. 2.** Algorithm for the use of vitamins for preventive purposes [24]



*Примечание.* РНП — рекомендуемая норма потребления.  
*Note.* РНП — recommended dietary allowance.

витамина D у детей и взрослых в формировании различной патологии — не только костной системы, но и эндокринных (сахарный диабет 1-го типа), инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваний [44]. Именно поэтому вопросы обеспеченности беременных, кормящих женщин и детей первого года жизни витамином D приобретают особую значимость. Многоцентровые исследования, выполненные во многих странах мира, установили, что ограниченные запасы витамина D у младенцев связаны с весьма частым дефицитом его у женщин детородного возраста [45, 46], и это глобальная проблема здравоохранения.

Многоцентровое исследование «Родничок» (n=1230), проведенное в 15 регионах России, выявило крайне низкую обеспеченность витамином D детей 2–3-летнего возраста. Так, дефицит витамина D (уровни 25(OH)D <20 нг/мл) встречался у 35,2% детей до 6 мес, у 20,4% — второго полугодия жизни, у 45,1% — в возрасте 2 лет, у 62,1% — в возрасте 3 лет. В то же время дети до 2 лет, регулярно получавшие витамин D для профилактики рахита, были обеспечены значительно лучше [16].

### **ОПТИМИЗАЦИЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ МИКРОНУТРИЕНТАМИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Уровень витаминов в смесях превышает таковой в женском молоке в среднем на 15–20%. Так, смеси обычно содержат аскорбиновую кислоту в количестве 5–10 мг/100 мл, витамин D — 40–50 МЕ/100 мл; во все смеси включены добавки витаминов группы B, токоферол, витамин A (в некоторых содержится и его предшественник — β-каротин). Содержание как макро-, так и микронутриентов в детских смесях должно соответствовать требованиям Технического регламента Таможенного союза ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции», Гигиеническим требованиям безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов (СанПиН 2.3.2.1078-01, п. 3.1.1.1), которые гармонизированы с международными стандартами (Codex Alimentarius Commission of FAO/WHO; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / ESPGHAN/, Директива ЕС 2006 г.) для адаптированных молочных смесей.

Содержание микронутриентов в современных адаптированных смесях практически полностью удовлетворяет физиологические потребности ребенка в минеральных веществах и витаминах, за исключением витамина D, поэтому, как правило, поливитаминные комплексы у здоровых доношенных детей первого года жизни не применяются. С 4–6-месячного возраста на обеспеченность ребенка витаминами начинает оказывать существенное влияние выбор продуктов прикорма.

Использование в питании ребенка в возрасте от 12 до 24 мес смеси «третья формула» в количестве 200 мл/сут (вместо аналогичного объема цельного коровьего молока) позволяет увеличить потребление многих микронутриентов: так, содержание витамина A при этом составляет 56% суточной потребности (по сравнению с 28% при рационе с использованием цельного коровьего молока). Схемы профилактического применения витаминных комплексов у детей 2-го и 3-го года жизни включают назначение витамина D (если ребенок получает преимущественно продукты промышленного производства) или поливитаминных комплексов, содержащих, в том числе, витамин D.

В разделе Программы, посвященном **особенностям обеспеченности витаминами и минеральными веще-**

**ствами недоношенных детей**, приведены рекомендуемые нормы суточного потребления микронутриентов для недоношенных детей, а также такие особенности, как витаминный состав грудного молока преждевременно родивших женщин, методы коррекции витаминного статуса этой категории детей: использование фортификатора грудного молока при грудном вскармливании, специализированных смесей — при искусственном.

Значимость адекватной дотации витамина D недоношенным детям не подлежит сомнению: именно у этих детей метаболические эффекты витамина D особенно важны не только для профилактики остеопении и рахита, но и для предупреждения широкого спектра сомато-эндокринных нарушений, и для полноценного психомоторного развития. Согласно рекомендации Американской академии педиатрии (2008), недоношенным новорожденным требуется 400–800 МЕ/сут [47], согласно рекомендациям ESPGHAN (2010) — 800–1000 МЕ/сут в течение первых месяцев жизни [48]. Недоношенным детям с гестационным возрастом менее 34 нед рекомендуется ежедневный профилактический прием 800 МЕ витамина D в течение 10 мес на первом году жизни [49].

### **АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ. РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПОДХОДЫ К ВИТАМИНОПРОФИЛАКТИКЕ И ВИТАМИНОТЕРАПИИ**

В соответствии с современными представлениями о влиянии витаминов на иммунитет, основная роль в регуляции иммунного ответа принадлежит витаминам D и A [50]. Многочисленные эффекты витамина D на иммунитет хорошо доказаны. Рецепторы витамина D (VDR), как мембранные, так и нуклеарные, обнаружены почти во всех типах клеток иммунной системы — нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, T (CD4 и CD8) и B лимфоцитах, а также в эпителиальных клетках [51–53].

#### **Питание матери во время беременности, и риск развития аллергических заболеваний у детей**

Развитие иммунной системы и формирование атипического фенотипа ребенка происходят уже во внутриутробном периоде развития под влиянием генетических и средовых факторов [54]. Для формирования собственной иммунной системы ребенок нуждается не только в достаточном количестве макронутриентов, но и должен быть обеспечен витаминами.

Ряд исследований демонстрирует взаимосвязь между недостаточной обеспеченностью витамином D и предрасположенностью к аллергии [55–57]; обсуждается роль в развитии аллергических заболеваний обеспеченности матери фолиевой кислотой, витаминами K, E, C, селеном.

В дальнейшем питание ребенка и его обеспеченность витаминами по-прежнему рассматриваются как факторы, влияющие на формирование у него аллергических заболеваний и их течение. Систематический обзор и метаанализ исследований, посвященных связи питания с аллергией [58], включивший 62 исследования (среди которых, впрочем, не было ни одного рандомизированного контролируемого), позволил авторам сделать заключение, что имеются слабые доказательства протективного эффекта достаточного потребления витаминов A, D и E, цинка, фруктов и овощей, а также средиземноморской диеты в отношении профилактики астмы. Более слабые уровни доказательности получены для витамина C и селена.

**Рис. 3.** Порочный круг аллергия-гиповитаминоз  
**Fig. 3.** Vicious circle of an allergy-hypovitaminosis



В исследованиях, в том числе и отечественных, показано, что обеспеченность витаминами детей, страдающих аллергическими заболеваниями, ниже, чем у их сверстников без аллергии [59, 60]. Дети с бронхиальной астмой чаще, чем здоровые дети, имели дефицит витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, С, А [61]. По всей видимости, имеет место порочный круг, когда на фоне имеющейся исходной витаминной недостаточности, которая сама по себе предрасполагает к развитию аллергии, назначение элиминационных диет и страх перед использованием ВМК еще более усугубляют дефицит витаминов (рис. 3, 4). В то же время накоплена доказательная база в отношении безопасности и эффективности использования ВМК как для профилактики [62], так и в комплексном лечении аллергических заболеваний [63–65], в том числе и за счет результатов отечественных исследований [60, 66, 67].

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ВИТАМИНОВ У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

Принимая во внимание участие витаминов и микроэлементов в функционировании иммунной системы, в состав ВМК, рекомендуемых для детей с частыми

повторными респираторными инфекциями, целесообразно включение витаминов А, Е, С, D, В<sub>6</sub> и В<sub>9</sub> в дозах, превышающих профилактические. Как известно, микробиота кишечника продуцирует витамины К, В<sub>12</sub>, В<sub>9</sub> (фолиевая кислота), В<sub>2</sub> (рибофлавин), В<sub>5</sub> (пантотеновая кислота), С, Н (биотин). Учитывая частое наличие дисбиоза кишечника в группе детей с рекуррентными респираторными инфекциями, в том числе в результате антибиотикотерапии, целесообразно дополнительно к вышеперечисленным включить в состав ВМК в профилактических дозах витаминов, синтезируемых микрофлорой кишечника, — К, В<sub>12</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, Н (биотин).

В отношении микроэлементов рекомендовано включение в состав ВМК йода, цинка и селена в профилактических дозах. Учитывая частое наличие дисбиоза кишечника, также целесообразно включение в состав ВМК пребиотиков.

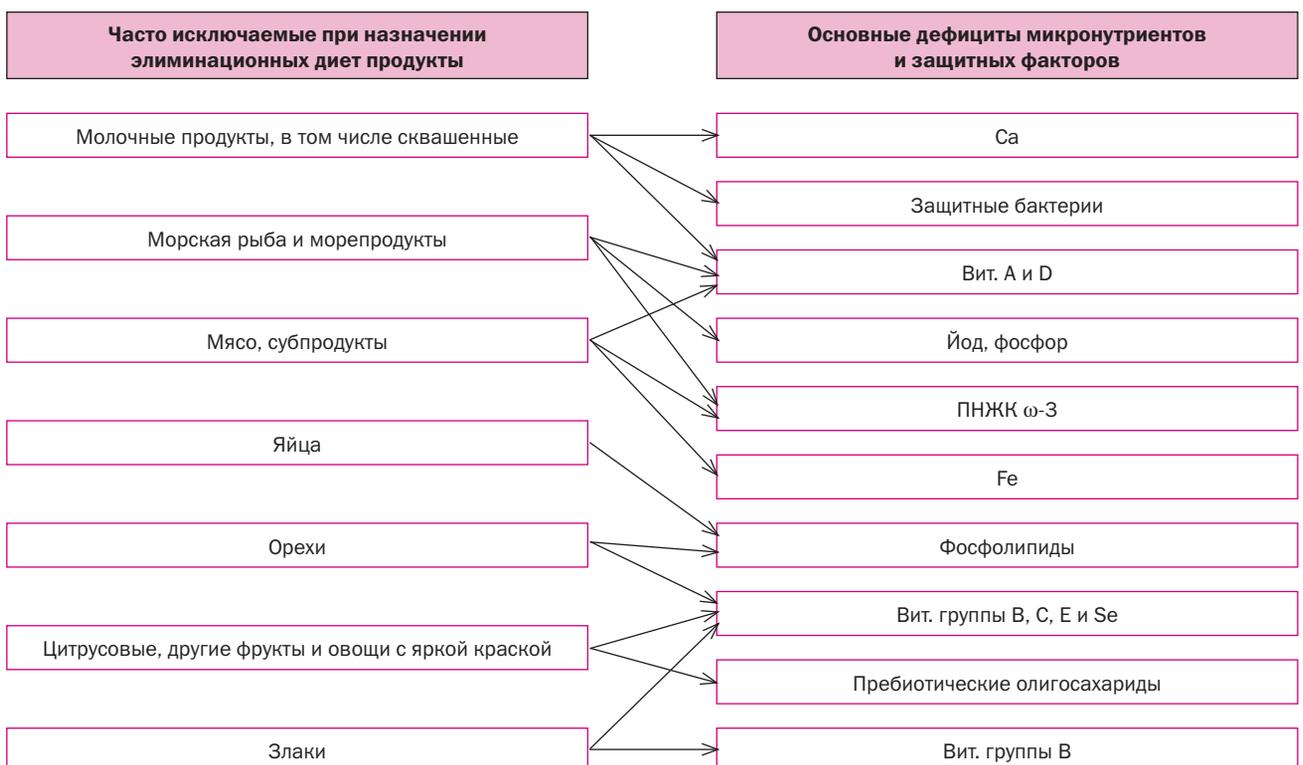
У детей раннего возраста целесообразно использование обогащенных витаминами и минеральными веществами детских смесей (3- и 4-е формулы, предназначенные для детей старше 1 года и 3 лет), в том числе продуктов, содержащих про- и пребиотики.

Показана эффективность применения ВМК у часто болеющих детей не только в отношении улучшения их обеспеченности витаминами А и Е, но и снижения числа инфекционных эпизодов по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года [68].

**ВИТАМИНЫ И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**  
**Применение витаминных и витаминно-минеральных комплексов при болезнях органов пищеварения**

Нарушение процессов расщепления и всасывания питательных веществ обуславливает некоторые особенности обеспеченности микронутриентами у этой категории больных (табл. 5). Так, всасывание витамина В<sub>12</sub> из

**Рис. 4.** Наиболее часто исключаемые при назначении элиминационных диет продукты и возникающие при этом дефициты нутриентов  
**Fig. 4.** The products most often excluded in the appointment of elimination diets and the resulting nutritional deficiencies



**Таблица 5.** Всасывание витаминов в желудочно-кишечном тракте**Table 5.** Absorption of vitamins in the gastrointestinal tract

Отдел желудочно-кишечного тракта	Витамины
Дистальный отдел тонкой кишки	B <sub>12</sub> , C
Проксимальный отдел тонкой кишки	B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>3</sub>
Максимально — в двенадцатиперстной кишке, высокое — в проксимальном отделе тонкой кишки	B <sub>6</sub>
Проксимальный отдел тонкой кишки. Преобразование в активный витамин происходит в печени	A
Проксимальный отдел тонкой кишки	D, E, K
Подвздошная кишка	Фолиевая кислота

пищи требует нормального функционирования желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки. Однако, основными причинами мальабсорбции витамина B<sub>12</sub>, приводящими к развитию B<sub>12</sub>-дефицитной анемии, а также лежащими в основе аутоиммунного состояния, известного как пернициозная анемия, являются хронические воспалительные заболевания желудка [69, 70].

Так как жирорастворимые витамины A, D, E и K усваиваются с жирами, возможен дефицит этих витаминов при мальабсорбции жиров любого генеза. При панкреатической недостаточности наиболее изучена обеспеченность этими витаминами детей с муковисцидозом [71], есть также единичные исследования по изучению обеспеченности витаминами при синдроме Швахмана–Даймонда и аутоиммунном панкреатите. Дефицит жирорастворимых витаминов распространен также у пациентов с хроническим холестазом. Так, у детей с холестатическими заболеваниями печени (атрезия желчных путей, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, синдром Алажиля и др.) показано снижение уровней витаминов A, D, E и K в сыворотке крови, при этом у пациентов с общим уровнем билирубина  $\geq 3,0$  мг/дл отмечался более выраженный дефицит [72]. Обеспеченность витамином K имела наименьшие показатели. Недостаточность витамина K, даже при его назначении, распространена у детей при хронических холестатических заболеваниях печени, при этом выра-

женность его дефицита связана со степенью холестаза и тяжестью заболевания печени [73]. У этой категории больных показана безопасность и эффективность рассасывающихся пероральных форм жирорастворимых витаминов [72].

### КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОНУТРИЕНТНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПИТАНИЯ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

**Недостаточность питания** — дисбаланс между потребностью в питательных веществах и их потреблением с совокупным дефицитом энергии, белка или микронутриентов, который может негативно повлиять на рост, развитие ребенка и иметь другие существенные последствия [74].

В данном разделе Программы даны современные представления об особенностях микронутриентного статуса, рассматриваются подходы к его коррекции у таких сложных в ведении пациентов, как больные с неврологической патологией (в частности, с детским церебральным параличом), хронической сердечной недостаточностью, муковисцидозом и целиакией (табл. 6, 7) [75–78]. Назначение витаминных и метаболических препаратов детям с хронической сердечной недостаточностью проводят индивидуально в зависимости от характера заболевания, его стадии. Всем детям, получающим диурети-

**Таблица 6.** Влияние дефицита микронутриентов и эффект его коррекции при синдроме хронической сердечной недостаточности (адаптировано из [75])**Table 6.** Influence of micronutrient deficiency and the effect of its correction in the chronic heart failure syndrome (adapted from [75])

Микронутриент	Потенциальное влияние дефицита при синдроме хронической сердечной недостаточности	Эффекты коррекции дефицита
Тиамин B <sub>1</sub>	Снижает продукцию АТФ, усугубляя дисфункцию миокарда. Развитие специфической кардиомиопатии	Увеличение фракции выброса левого желудочка
Пиридоксин B <sub>6</sub>	Энергетическое голодание. Повышение уровня общего гомоцистеина	Недостаточно данных
Фолиевая кислота B <sub>9</sub>	Усиление эндотелийзависимой вазодилатации. Повышение уровня общего гомоцистеина	Недостаточно данных
Кобаламин B <sub>12</sub>	Повышение уровня общего гомоцистеина	Недостаточно данных
Кальций/Витамин D	Гипокалиемия-обусловленная кардиомиопатия	Уменьшение эффектов эндотелина и улучшение течения кардиомиопатии
Витамин C	Недостаток антиоксидантной функции	Улучшение функции эндотелия. Действует как антиоксидант
Витамин E	Снижение агрегации тромбоцитов, ингибирование пролиферации тромбоцитов	Уменьшение оксидативного стресса при сердечной недостаточности
Коэнзим Q <sub>10</sub> (Убихинон)	Вторичная митохондриальная недостаточность	Увеличение фракции выброса левого желудочка, толерантности к физическим нагрузкам

**Таблица 7.** Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для больных муковисцидозом [76–78]**Table 7.** Recommended doses of fat-soluble vitamins and beta-carotene for patients with cystic fibrosis [76–78]

Витамины	Характеристика больных	Дозы
A	Все с почечной недостаточностью	4000–10000 МЕ/сут 1 капля 3,44% р-ра = 5000 МЕ (1500 мкг)
D	Все с почечной недостаточностью	400–2000 МЕ/сут 1 капля Аквадетрим = 500 МЕ (12,5 мкг)
E	Все: 0–6 мес 6–12 мес 1–4 года 4–10 лет Старше 10 лет	25 МЕ/сут 50 МЕ/сут 100 МЕ/сут 100–200 МЕ/сут 200–400 МЕ/сут 1 капля 10% р-ра = 2 МЕ (1,47 мг); 1 капля 30% р-ра = 6,5 МЕ (4,8 мг)
K	Все с почечной недостаточностью при патологии печени	1 мг/сут – 10 мг/нед 10 мг/сут 1 таб. Викасола = 15 мг
Бета-каротин	Все с почечной недостаточностью	0,5–1 мг/кг/в сут, макс. 50 мг/сут 1 капля Веторон E = 1 мг каротина

ческую терапию, назначают препараты калия и магния [79]. Для больных муковисцидозом ввиду мальабсорбции жиров предпочтительны водорастворимые формы жирорастворимых витаминов. При целиакии «дефицитные» синдромы, которые возникают вследствие мальабсорбции (железо- и В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, дефицит витамина D и нарушения кальциевого обмена, дефициты витаминов А и К, витаминов группы В и микроэлементов), представляют собой основные (иногда единственные) клинические симптомы заболевания и требуют медикаментозной коррекции. Исследования показывают, что чем более выражена атрофия ворсинок, тем чаще выявляются нутритивные дефициты и ниже уровень железа, меди, фолатов, витамина В<sub>12</sub> и цинка [80].

#### ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИННЫХ И ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПРИ ВЫСОКИХ УМСТВЕННЫХ НАГРУЗКАХ

Высокие учебные нагрузки у подростков, представляющие собой серьезную проблему педиатрии и дет-

ской неврологии, приобрели особую остроту в течение последних двух десятилетий. Будучи по своему происхождению социальными, они влекут неизбежные медицинские последствия, негативно влияя на заболеваемость и структуру патологии этой группы детского населения.

Ассоциированными с высокими умственными нагрузками патогенетическими факторами психоневрологических расстройств являются:

- высокий объем учебной деятельности;
- высокая интенсивность учебной деятельности;
- стрессы;
- хроническое недосыпание;
- высокая компьютерная занятость;
- гиподинамия;
- личностная нереализованность.

Большинство патологических нарушений при высоких умственных нагрузках манифестирует в подростковом возрасте (табл. 8). При этом по мере взросления ребенка и хронизации проблемы происходит определенная трансформация клинических симптомов и синдромов.

**Таблица 8.** Патологические факторы и клинические проявления при высоких умственных нагрузках**Table 8.** Pathological factors and clinical manifestations at high mental work loads

Проявления	Высокий объем/интенсивность учебы	Хроническое недосыпание	Стрессы	Высокая компьютерная занятость	Гиподинамия	Личностная несостоятельность	Типичный возраст манифестации
Церебрастения							7–16
Головные боли							10–16
Неврастения							10–16
Невротические реакции							7–12
Неврозы							9–16
Синкопе, головокружения							12–16
Колебания артериального давления, гипертензия							12–16
Ожирение							10–16
Психосоматические симптомы							10–16
Астенопии							10–16
Нарушение зрения							7–12
Депрессии							12–16
Девиантное поведение							12–16

**Таблица 9.** Дозирование нейромикронутриентов при высоких учебных нагрузках

**Table 9.** Dosing of neuro-micronutrients at high study loads

Микронутриенты	Рекомендуемые курсовые дозы в период высоких учебных нагрузок		Суточные нормы потребления
	7–11 лет	12–16 лет	
Витамин В <sub>6</sub> , мг	4–7	7–10	1,5–2,0
Витамин В <sub>12</sub> , мкг	4–8	8–12	2,0–3,0
Омега-3 ПНЖК, мг	800–1000	1000–1200	640–1600
Магний, мг	300–400	400–600	250–400
Карнитин	400–500	500–700	100–300
Холин (лецитин)	300–400	400–500	200–500

Примечание. ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.  
 Note. ПНЖК — polyunsaturated fatty acids.

Помимо разработанных превентивных алгоритмов, можно признать допустимым прием школьниками в период высоких учебных нагрузок витаминов группы В, превышающих обычные дозировки в 2–5 раз [81, 82] (табл. 9).

Что касается микроэлементов, наиболее полно изучены аспекты практического применения в детской неврологической практике препаратов магния [83–87]. Рекомендованные лечебные дозировки магния в нем составляют от 5 до 15 мг/кг в сутки: т.е. для 10-летнего ребенка эта доза в 1,5–3 раза превышает содержание магния в стандартных ВМК для взрослых и примерно в 3–6 раз — в стандартных ВМК для детей.

Из витаминоподобных веществ наиболее изучена роль омега-3 полиненасыщенных кислот в коррекции когнитивных нарушений у детей. За последние 15 лет за рубежом было проведено достаточное количество двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, которые показали эффективность и безопасность применения различных дозировок омега-3 полине-

насыщенных кислот у детей с когнитивными нарушениями [88].

### ОПТИМИЗАЦИЯ СТАТУСА МИКРОНУТРИЕНТОВ У ДЕТЕЙ ПРИ ВЫСОКИХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Для занятий спортом характерны интенсивные и неравномерные энергозатраты, часто сочетающиеся с нервно-психическими нагрузками, которые также существенно увеличивают потребность в энергии и, соответственно, в макро- и микронутриентах. Потребности в пищевых веществах зависят от возраста и пола, вида спорта, интенсивности физической нагрузки, этапа тренировочного процесса (рис. 5).

Наиболее оправданным и целесообразным в условиях высоких требований, предъявляемых современным спортом, является персонализированный подход к коррекции рациона юного спортсмена с формированием рекомендаций по питанию и метаболической поддержке в ходе индивидуального консультирования [89].

**Рис. 5.** Алгоритм организации нутритивного обеспечения при высоких физических нагрузках

**Fig. 5.** Algorithm for organization of nutritional support at high physical loads



Примечание. ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.  
 Note. ПНЖК — polyunsaturated fatty acids.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обеспеченность витаминами и минеральными веществами является важной составляющей здоровья ребенка. Взаимосвязи между недостаточным поступлением в организм ребенка микронутриентов и развитием различной патологии сложны и зачастую носят двусторонний характер, создавая так называемый порочный круг. К сожалению, данные об обеспеченности витаминами всех слоев детского населения России, а также беременных и кормящих женщин вызывают крайнюю озабоченность, что и послужило стимулом для создания национального согласительного документа «Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (в том числе с использованием витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике)». Следует подчеркнуть, что обеспеченность витаминами и минеральными веществами важна во все периоды развития ребенка, однако наиболее критически дефициты микронутриентов сказываются в самые ранние стадии развития организма – начиная с пренатальных. Эффективность ранней саплементации витаминами и минеральными веществами показана в том числе и в работах, проведенных в нашей стране. Так, получены данные, указывающие на то, что сниженная обеспеченность беременной женщины витаминами А, Е, С и фолиевой кислотой является одним из существенных факторов развития преэклампсии и способствует нарушениям развития внутриутробного ребенка на фоне изменений в системе кровотока мать–плацента–ребенок и развития хронической плацентарной недостаточности. В то же время назначение специально разработанного витаминно-минерального комплекса для беременных значительно снижало риск этих нарушений [90]. При этом пренатальная витаминпрофилактика сопровождалась достоверным увеличением не только микроэлементов — меди, магния, селена, цинка, но и ферритина в сыворотке крови к раннему послеродовому периоду. Помимо того, в 9 раз снижался потенциальный риск развития йодного дефицита и гестоза перед родами, в 7 раз — риск развития дискоординации родовой деятельности и преждевременных родов, частота развития гестационного пиелонефрита и анемии концу 3-го триместра. Уменьшение проявлений дефицитных состояний у женщин отмечалось на протяжении 6 мес лактации. Проведение витаминно-минеральной саплементации также благотворно влияло и на микронутриентный состав грудного молока. Так, назначение ВМК за 1,5 мес до родов и в течение первого месяца лактации позволяло снизить частоту дефицита микронутриентов в грудном

молоке на 50–90% [91]. Показано также, что назначение ВМК, предназначенного для младенцев, и содержащего витамины А — 300 мкг, D — 10 мкг, С — 35 мг, способствует гармоничному росту и сохранению здоровья детей первого года жизни [92]. Соответственно, актуальным является повышение осведомленности не только педиатров, но и акушеров-гинекологов и врачей других специальностей о необходимости обеспечения нормального микронутриентного статуса их пациентов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Pfizer.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**В.М. Коденцова** выступала с лекциями для компаний Пфайзер, КРКА, АО «ПРОГРЕСС».

**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», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc/ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.»/«Квинтайлс ГезмБХ» (Австрия).

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

## ORCID

**В.М. Коденцова**

<http://orcid.org/0000-0002-5288-1132>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-753>

**С.Г. Макарова**

<http://orcid.org/0000-0002-1650-652X>

## Выражение признательности

Авторы статьи выражают глубокую признательность за совместную работу над Национальной программой руководителю программы акад. А.А. Баранову; координаторам программы проф. И.Н. Захаровой, проф. О.А. Громовой, проф. Т.Э. Боровик; экспертам: проф. К.С. Ладодо, проф. Н.П. Шабалову, проф. И.Я. Коноу, проф. И.А. Беляевой, проф. А.И. Хавкину, проф. Г.А. Новик, проф. В.В. Краснову, д.м.н. М.В. Гмошинской, д.м.н. О.В. Комаровой, проф. И.В. Козлову, к.м.н. Г.А. Каркашадзе, к.м.н. И.М. Косенко, к.м.н. О.Н. Комаровой, к.м.н. Т.М. Твороговой, к.м.н. Н.Н. Звонковой, к.м.н. Е.А. Вишнёвой, к.м.н. Т.Р. Чумбадзе, к.м.н. А.К. Геворкян, к.м.н. Е.А. Рославцевой, к.м.н. Е.А. Кутафиной, к.м.н. Н.Н. Семёновой, к.м.н. М.И. Петровской, Д.С. Ясакову, О.А. Ерешко.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья*. — Женева: ВОЗ; 2010. [Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization; 2010. (In Russ).] Доступно по: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/3/9789244599976\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/3/9789244599976_rus.pdf). Ссылка активна на 12.10.2017.
2. Robertson A, Tirado C, Lobstein T, et al, editors. *Food and health in Europe: a new basis for action* [Internet]. WHO Regional Office for Europe; 2004 [cited 2017 Oct 12]. Available from: [http://www.who.int/nutrition/publications/Food\\_and\\_health\\_Europe%20newbasis\\_for\\_%20action.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/Food_and_health_Europe%20newbasis_for_%20action.pdf).
3. WHO. *Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency* [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [cited 2017 Oct 12]. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598019\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598019_eng.pdf).
4. Питание женщин до зачатия, в период беременности и грудного вскармливания. Доклад Секретариата ВОЗ от 16 марта 2012 г. [Nutrition of women in the preconception period, during pregnancy and the breastfeeding period. (In Russ).] Доступно по: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA65/A65\\_12-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_12-ru.pdf). Ссылка активна на 12.10.2017.
5. *Vienna Declaration on Nutrition and Noncommunicable Diseases in the Context of Health 2020* [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013 [cited 2017 Oct 12]. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/193253/CONSENSUS-Vienna-Declaration-5-July-2013.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/193253/CONSENSUS-Vienna-Declaration-5-July-2013.pdf).
6. Питание и здоровье в Европе. Новая основа для действий: региональные публикации ВОЗ. [Food and health in Europe: a new basis for action. (In Russ).] Доступно по: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0018/74421/E82161R.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/74421/E82161R.pdf). Ссылка активна на 12.10.2017.

7. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). — М.: ПедиатрЪ; 2017. — 152 с. [Natsional'naya programma po optimizatsii obespechennosti vitaminami i mineral'nymi veshchestvami detei Rossii (i ispol'zovaniyu vitaminnykh i vitaminno-mineral'nykh kompleksov i obogashchennykh produktov v pедиатрической практике). Moscow: Paediatrician Publishers; 2017. 152 p. (In Russ).]
8. Тутельян В.А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // *Вопросы питания*. — 2009. — Т.78. — №1 — С. 4–16. [Tutel'yan VA. O normakh fiziologicheskikh potrebnosti v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. *Vopr Pitan*. 2009;78(1):4–16. (In Russ).]
9. Коденцова В.М. *Витамины*. — М.: МИА; 2015. — 408 с. [Kodentsova VM. *Vitaminy*. Moscow: MIA; 2015. 408 p. (In Russ).]
10. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Бурбина Е.В., и др. Пищевая ценность рационов детей дошкольного и младшего школьного возраста // *Вопросы детской диетологии*. — 2003. — Т.1. — №2 — С. 5–8. [Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, Burbina EV, et al. Nutritional value of the rations for preschool and junior schoolchildren. *Problems of pediatric nutritionology*. 2003;1(2):5–8. (In Russ).]
11. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминизированные пищевые продукты в питании детей: история, проблемы и перспективы // *Вопросы детской диетологии*. — 2012. — Т.10. — №5 — С. 31–44. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA. Vitamin-enriched food products in nutrition of children: background, problems and prospects. *Problems of pediatric nutritionology*. 2012;10(5):31–44. (In Russ).]
12. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Спиричев В.Б. Биодоступность витамина В2 из продуктов растительного и животного происхождения // *Физиология*. — 1995. — №1 — С. 39–48. [Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, Spirichev VB. Biodostupnost' vitamina V2 iz produktov rastitel'nogo i zhiivotnogo proiskhozhdeniya. *Fiziologiya*. 1995;(1):39–48. (In Russ).]
13. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Сафронова А.И., и др. Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста неинвазивными методами // *Педиатрия. Журнал им. Сперанского*. — 2016. — Т.95. — №3 — С. 119–124. [Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, Safronova AI, et al. Otsenka obespechennosti vitaminami detei doshkol'nogo vozrasta neinvazivnymi metodami. *Pediatriia*. 2016;95(3):119–124. (In Russ).]
14. Вржесинская О.А., Левчук Л.В., Коденцова В.М., и др. Обеспеченность витаминами детей дошкольного возраста, проживающих в Подмосковье и Екатеринбурге (сравнительный аспект) // *Вопросы питания*. — 2016. — Т.85 — №S2 — С. 89. [Vrzhesinskaya OA, Levchuk LV, Kodentsova VM, et al. Obespechennost' vitaminami detei doshkol'nogo vozrasta, prozhivayushchikh v Podmoskov'e i Ekaterinburge (sravnitel'nyi aspekt). *Vopr Pitan*. 2016;85(S2):89. (In Russ).]
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
16. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Г.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т.94. — №1 — С. 62–70. [Zakharova IN, Mal'tsev SV, Borovik GV, et al. Rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya «RODNICHOK» po izucheniyu nedostatochnosti vitamina D u detei rannego vozrasta v Rossii. *Pediatriia*. 2015;94(1):62–70. (In Russ).]
17. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Яблочкова С.В., Евсеева Е.А. Недостаточность и дефицит витамина D — что нового? // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №1 — С. 134–140. [Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Yablochkova SV, Evseeva EA. Vitamin D insufficiency: what's new? *Current pediatrics*. 2014;13(1):134–140. (In Russ).]
18. Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Сафина Л.З., и др. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т.93. — №5 — С. 32–38. [Mal'tsev SV, Shakirova EM, Safina LZ, et al. Otsenka obespechennosti vitaminom D detei i podrostkov. *Pediatriia*. 2014;93(5):32–38. (In Russ).]
19. *Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой* / Под ред. Е.И. Гусева, В.Б. Спиричева. — М.; 2013. — 693 с. [Vitaminy i mineraly: mezhd Stsilloy i Kharibдой. Ed by E.I. Gusev, V.B. Spirichev. Moscow; 2013. 693 p. (In Russ).]
20. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals scientific. Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies of European Food Safety Authority. February 2006. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf> ISBN: 92-9199-014-0.
21. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами / Под общей ред. В.Б. Спиричева. — Новосибирск; 2004. — 547 с. [Obogashchenie pishchevykh produktov vitaminami i mineral'nymi veshchestvami. Ed by V.B. Spirichev. Novosibirsk; 2004. 547 p. (In Russ).]
22. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза-эффект // *Вопросы питания*. — 2006. — Т.75. — №1 — С. 30–39. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA. Vitaminno-mineral'nye komplekсы: sootnoshenie doza-effekt. *Vopr Pitan*. 2006;75(1):30–39. (In Russ).]
23. Лайкам К.Э. Государственная система наблюдения за состоянием питания населения. [Laikam KE. Gosudarstvennaya sistema nablyudeniya za sostoyaniem pitaniya naseleniya. (In Russ).] Доступно по: <http://docplayer.ru/40352966-Gosudarstvennaya-sistema-nablyudeniya-za-sostoyaniem-pitaniya-naseleniya-k-e-laykam-zamestitel-rukovoditelya-rosstata.html>. Ссылка активна на 12.10.2017.
24. Вржесинская О.А., Коденцова В.М. Витаминно-минеральные комплексы в питании детей: типы, формы, способы приема, эффективность // *Вопросы детской диетологии*. — 2006. — Т.4. — №6 — С. 26–34. [Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM. Vitamin-mineral complexes in nutrition of children: types, forms, intake, and efficacy. *Problems of pediatric nutritionology*. 2006;4(6):26–34. (In Russ).]
25. Студеникин В.М., Спиричев В.Б., Самсонова Т.В. и др. Влияние дополнительной витаминизации на заболеваемость и когнитивные функции у детей // *Вопросы детской диетологии*. — 2009. — Т.7. — №3 — С. 32–37. [Studenikin VM, Spirichev VB, Samsonova TV, et al. Influence of supplementary vitamins donation on morbidity and cognitive functions in children. *Problems of pediatric nutritionology*. 2009;7(3):32–37. (In Russ).]
26. Ковригина Е.С., Панков Д.Д., Ключникова И.В. Применение витаминно-минерального комплекса с разной курсовой длительностью у часто болеющих детей в условиях дневного стационара // *Педиатрия*. — 2012. — Т.91. — №6 — С. 122–128. [Kovrigina ES, Pankov DD, Klyuchnikova IV. Primenenie vitaminno-mineral'nogo kompleksa s raznoi kursovoi dlitel'nost'yu u chasto boleyushchikh detei v usloviyakh dnevnogo statsionara. *Pediatriia*. 2012;91(6):122–128. (In Russ).]
27. Коденцова В.М. Витамин и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности // *Медицинский совет*. — 2016. — №9 — С. 106–114. [Kodentsova VM. Vitaminy i mineraly kak faktor preduprezhdeniya defektov razvitiya ploda i oslozhnenii beremennosti. *Meditsinskii sovet*. 2016;(9):106–114. (In Russ).]
28. Луценко Н.Н. Поливитамины и минералы как неотъемлемая часть в рациональном питании женщины до, во время и после беременности // *Русский медицинский журнал*. — 2004. [Lutsenko NN. Polivitaminy i mineraly kak neot'emlemaya chast' v ratsional'nom pitanii zhenshchiny do, vo vremya i posle beremennosti. *Russkiimeditsinskii zhurnal*. 2004. (In Russ).] Доступно по: [https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Polivitaminy\\_i\\_mineraly\\_kak\\_neotyemlemaya\\_chasty\\_v\\_ratsionalnom\\_pitanii\\_ghenshchiny\\_do\\_vo\\_vremya\\_i\\_posle\\_beremennosti/](https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Polivitaminy_i_mineraly_kak_neotyemlemaya_chasty_v_ratsionalnom_pitanii_ghenshchiny_do_vo_vremya_i_posle_beremennosti/) Ссылка активна на 12.10.2017.
29. Mareschi JP, Cousin F, de la Villeon B, Brubacher GB. Caloric value of food and coverage of the recommended nutritional intake of vitamins in the adult human. Principle foods containing vitamins. *Ann Nutr Metab*. 1984;28(1):11–23.
30. Лукьянова О.Л., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., и др. Зависимость витаминного состава грудного молока преждевременно родивших женщин от их витаминной обеспеченности

- сти // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2000. — Т.79. — №1 — С. 11. [Lukoyanova OL, Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, et al. Zavisimost' vitaminnogo sostava grudnogo moloka prezhdevremenno rodivshikh zhenshchin ot ikh vitaminnoi obespechennosti. *Pediatriia*. 2000;79(1):11. (In Russ.)]
31. Чумбадзе Т.Р., Скворцова В.А., Боровик Т.Э., и др. Влияние специализированных продуктов на микроэлементный состав грудного молока кормящих женщин // *Вопросы детской диетологии*. — 2008. — №5 — С. 55–58. [Chumbadze TR, Skvortsova VA, Borovik TE, et al. Vliyaniye spetsializirovannykh produktov na mikroelementnyi sostav grudnogo moloka kormyashchikh zhenshchin. *Problems of pediatric nutritionology*. 2008;(5):55–58. (In Russ.)]
32. Батулин А.К., Погожева А.В., Сазонова О.В. *Основы здорового питания: образовательная программа для студентов медицинских вузов и врачей центров здоровья. Методическое пособие*. — М.; 2011. — 80 с. [Baturin AK, Pogozheva AV, Sazonova OV. *Osnovy zdorovogo pitaniya: obrazovatel'naya programma dlya studentov meditsinskikh vuzov i vrachei tsentrov zdorov'ya. Metodicheskoe posobie*. Moscow; 2011. 80 p. (In Russ.)]
33. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr*. 2005;(81)5:1206–1212.
34. Вахлова И.В., Щеплягина Л.А. Грудное вскармливание: обеспеченность и пути оптимизации поступления микронутриентов к матери и ребенку // *Вопросы практической педиатрии*. — 2007. — Т.2. — №6 — С. 24–31. [Vakhlova IV, Shcheplyagina LA. Breastfeeding: provision with micronutrients and ways to optimize it for mother and child. *Problems of practical pediatrics*. 2007;2(6):24–31. (In Russ.)]
35. Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Гмошинская М.В., и др. Обеспеченность водорастворимыми витаминами и состояние костной ткани у беременных // *Вопросы питания*. — 2015. — Т.84. — №3 — С. 70–76. [Vrzhesinskaya OA, Pereverzeva OG, Gmoshinskaya MV, et al. Obespechennost' vodorastvorimymi vitaminami i sostoyaniye kostnoi tkani u beremennykh. *Vopr Pitan*. 2015;84(3):70–76. (In Russ.)]
36. Вржесинская О.А., Ильясова Н.А., Исаева В.А., и др. Сезонные различия в обеспеченности витаминами беременных женщин ( Мценск) // *Вопросы питания*. — 1999. — Т.68. — №5/6 — С. 19–22. [Vrzhesinskaya OA, Ilyasova NA, Isaeva VA, et al. Sezonnnye razlichiya v obespechennosti vitaminami beremennykh zhenshchin (Mtsensk). *Vopr Pitan*. 1999;68(5/6):19–22. (In Russ.)]
37. Коденцова В.М., Гмошинская М.В., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы для беременных и кормящих женщин: обоснование состава и доз // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2015. — №3 — С. 73–96. [Kodentsova VM, Gmoshinskaya MV, Vrzhesinskaya OA. Vitaminno-mineral'nye komplekсы dlya beremennykh i kormyashchikh zhenshchin: obosnovaniye sostava i doz. *Reproduktivnoye zdorov'ye detei i podrostkov*. 2015;(3):73–96. (In Russ.)]
38. Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Абрамова Т.В., и др. Витаминный статус беременных женщин, проживающих в Московском регионе: влияние приема витаминно-минеральных комплексов // *Фарматека*. — 2017. — №3 — С. 41–45. [Beketova NA, Kodentsova VM, Abramova TV, et al. Vitaminnyi status beremennykh zhenshchin, prozhivayushchikh v Moskovskom regione: vliyaniye priema vitaminno-mineral'nykh kompleksov. *Farmateka*. 2017;(3):41–45. (In Russ.)]
39. Лукоянова О.Л., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., и др. Зависимость витаминного состава грудного молока женщин от приема поливитаминных препаратов в период беременности и лактации // *Вопросы питания*. — 1999. — Т.78. — №4 — С. 24–26. [Lukoyanova OL, Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, et al. Zavisimost' vitaminnogo sostava grudnogo moloka zhenshchin ot priema polivitaminnykh preparatov v period beremennosti i laktatsii. *Vopr Pitan*. 1999;78(4):24–26. (In Russ.)]
40. Бекетова Н.А., Сокольников А.А., Коденцова В.М., и др. Витаминный статус беременных женщин-москвичек: влияние приема витаминно-минеральных комплексов // *Вопросы питания*. — 2016. — Т.85. — №5 — С. 77–85. [Beketova NA, Sokolnikov AA, Kodentsova VM, et al. The vitamin status of pregnant women in Moscow: effect of multivitamin-mineral supplements. *Vopr Pitan*. 2016;85(5):77–85. (In Russ.)]
41. Лукоянова О.Л., Бекетова Н.А., Вржесинская О.А., и др. Витаминный состав грудного молока и удовлетворение потребности младенца в витаминах // *Российский педиатрический журнал*. — 1998. — №6 — С. 33–35. [Lukoyanova OL, Beketova NA, Vrzhesinskaya OA, et al. Vitaminnyi sostav grudnogo moloka i udovletvoreniye potrebnosti mladentsa v vitaminakh. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 1998;(6):33–35. (In Russ.)]
42. Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. Анализ витаминно-минерального статуса родильниц, принимавших витаминно-минеральные комплексы на разных сроках беременности // *Эффективная фармакотерапия*. — 2015. — №1–2. [Shikh EV, Grebenshchikova LYu. Analysis of vitamin and mineral status in puerperas treated with vitamin-mineral complexes at different gestational ages. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(1–2). (In Russ.)]
43. American Academy of Pediatrics. *Pediatric nutrition handbook*. Elk Grove; 2009.
44. Dawodu A, Wagner CL. Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide - a paradigm shift. *Paediatr Int Child Health*. 2012;32(1):3–13. doi: 10.1179/1465328111Y.0000000024.
45. Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr*. 2006;26(1):1–16. doi: 10.1179/146532806X90556.
46. Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child*. 2007;92:737–740. doi: 10.1136/adc.2007.122689.
47. Tsang RC. *Nutritional needs of the preterm infant*. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S, editors. *Scientific Basis and Practical Guidelines*. Pawling/NY: Caduceus Medical Publishers; 1993. 319 p.
48. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):717–726.
49. Monangi N, Slaughter JL, Dawodu A, et al. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):F166–F168. doi: 10.1136/archdischild-2013-303999.
50. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):685–698. doi: 10.1038/nri2378.
51. Yu C, Fedoric B, Anderson PH, et al. Vitamin D-3 signalling to mast cells: a new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(1):41–46. doi: 10.1016/j.bioce.2010.10.011.
52. Vassallo MF, Camargo CA. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):217–222. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.011.
53. Abuzeid WM, Akbar NA, Zacharek MA. Vitamin D and chronic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(1):13–17. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834eccdb.
54. Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(5):394–402. doi: 10.1111/pai.12408.
55. Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy*. 2012;67(3):296–301. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02755.x.
56. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1228–1234. doi: 10.1183/09031936.00100609.
57. Wegienka G, Havstad S, Zoratti EM, et al. Association between vitamin D levels and allergy-related outcomes vary by race and other factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1309–1314. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.017.
58. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):724–U359. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.001.
59. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1109–1116. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.017.
60. Громов И.А., Баранник В.А., Боровик Т.Э., и др. Опыт применения поливитаминов в педиатрии // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. — Т.4. — №5 — С. 45–47. [Gromov IA, Barannik VA, Borovik TE, et al. Experience of polyvitamin application in pediatrics. *Pediatric pharmacology*. 2007;4(5):45–47. (In Russ.)]
61. Громов И.А., Намазова Л.С., Торшоева Р.М., и др. Обеспеченность витаминами и минеральными веществами детей с аллергическими заболеваниями в современных усло-

- виях // *Педиатрическая фармакология*. — 2008. — Т.5. — №3 — С. 76–81. [Gromov IA, Namazova LS, Torshkhoeva RM, et al. Vitamin and mineral substance provision for the children, suffering from the allergies in modern conditions. *Pediatric pharmacology*. 2008;5(3):76–81. (In Russ).]
62. Marmsoj K, Rosenlund H, Kull I, et al. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8-y-old children. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1693–1698. doi: 10.3945/ajcn.2009.27963.
63. Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, et al. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy*. 2015;70(4):339–354. doi: 10.1111/all.12583.
64. Clifford RL, Knox AJ. Vitamin D — a new treatment for airway remodelling in asthma? *Br J Pharmacol*. 2009;158(6):1426–1428. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00429.x.
65. Xiao LM, Xing C, Yang ZR, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2015;114(7):1026–1034. doi: 10.1017/S000711451500207x.
66. Баранник В.Н. *Клинико-биохимическое обоснование коррекции витаминной недостаточности у детей с atopическим дерматитом*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2012. — 27 с. [Barannik VN. *Kliniko-biokhimicheskoe obosnovanie korrektsii vitaminnoi nedostatochnosti u detei s atopicheskim dermatitom*. [dissertation abstract] Moscow; 2012. 27 p. (In Russ).]
67. Макарова С.Г., Ладодо К.С., Боровик Т.Э., и др. Диетологическая профилактика анемии и гиповитаминоза у детей с аллергическими заболеваниями // *Педиатрическая фармакология*. — 2006. — Т.3. — №3 — С. 62–64. [Makarova SG, Ladodo KS, Borovik TE, et al. The nutritional prophylaxis of anemia and hypovitaminosis in children with allergic diseases. *Pediatric pharmacology*. 2006;3(3):62–64. (In Russ).]
68. Иванова Н.А. Часто болеющие дети // *Русский медицинский журнал*. — 2008. — Т.16. — №4 — С. 183–185. [Ivanova NA. Chasto boleyushchie deti. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(4):183–185. (In Russ).]
69. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2012;17(1):1–15. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00892.x.
70. Abreu Marino MC, de Oliveira CA, Camargos Rocha AM, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut*. 2007;56(4):469–474. doi: 10.1136/gut.2006.095125.
71. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):531–546. doi: 10.1016/j.bpg.2005.11.006.
72. Shen YM, Wu JF, Hsu HY, et al. Oral absorbable fat-soluble vitamin formulation in pediatric patients with cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(5):587–591. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9732.
73. Mager DR, McGee PL, Furuya KN, Roberts EA. Prevalence of vitamin K deficiency in children with mild to moderate chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(1):71–76. doi: 10.1097/O1.mpg.0000189327.47150.58.
74. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(4):460–481. doi: 10.1177/0148607113479972.
75. Azizi-Namini P, Ahmed M, Yan AT, Keith M. The role of B vitamins in the management of heart failure. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(3):363–374. doi: 10.1177/0884533612444539.
76. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1(2):51–75. doi: 10.1016/S1569-1993(02)00032-2.
77. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832–839. doi: 10.1016/j.jada.2008.02.020.
78. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557–577. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
79. Школьникова М.А., Алексеева Е.И. *Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии*. — М.; 2011. — С. 242–272. [Shkol'nikova MA, Alexeeva EI. *Klinicheskije rekomendatsii po detskoj kardiologii i revmatologii*. Moscow; 2011. pp. 242–272. (In Russ).]
80. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG Clinical Guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656–676. doi: 10.1038/ajg.2013.79.
81. Mehl-Madrona L, Leung B, Kennedy C, et al. Micronutrients versus standard medication management in autism: a naturalistic case-control study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(2):95–103. doi: 10.1089/cap.2009.0011.
82. Haslam RH, Dalby JT, Rademaker AW. Effects of megavitamin therapy on children with attention deficit disorders. *Pediatrics*. 1984;74(1):103–111.
83. Заваденко Н.Н., Гузилова Л.С. Последствия закрытой черепно-мозговой травмы у подростков: роль дефицита магния и возможности его терапевтической коррекции // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2012. — Т.91. — №1 — С. 81–88. [Zavadenko NN, Guzilova LS. Posledstviya zakrytoi cherepno-mozgovoï travmy u podrostkov: rol' defitsita magniya i vozmozhnosti ego terapevticheskoi korrektsii. *Pediatriia*. 2012;91(1):81–88. (In Russ).]
84. Громова О.А., Скоромец А.Н., Егорова Е.Ю., и др. Перспективы применения магния в педиатрии и детской неврологии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2010. — Т.89. — №5 — С. 142–149. [Gromova OA, Skoromets AN, Egorova EYu, et al. Perspektivy primeneniya magniya v pediatrii i detskoj nevrologii. *Pediatriia*. 2010;89(5):142–149. (In Russ).]
85. Студеникин В.М., Турсунжуаева С.Ш., Кузенкова Л.М., и др. Препараты магния в коррекции повышенной возбудимости у детей // *Фарматека*. — 2013. — №7 — С. 23–26. [Studenikin VM, Tursunkhuzhaeva SSh, Kuzenkova LM, et al. Preparaty magniya v korrektsii povyshennoi vozбудимости u detei. *Farmateka*. 2013;(7):23–26. (In Russ).]
86. Ноговицина О.Р., Левитина Е.В. Неврологический аспект клиники, патофизиологии и коррекции нарушений при синдроме дефицита внимания // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2006. — Т.106. — №2 — С. 65–67. [Nogovitsina OR, Levitina EV. Nevrologicheskii aspekt kliniki, patofiziologii i korrektsii narushenii pri sindrome defitsita vnimaniya. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(2):65–67. (In Russ).]
87. Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М., и др. Дефицит магния в детской неврологии: что нужно знать педиатру // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №5 — С. 17–25. [Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, Mamed'yarov AM, et al. Magnesium deficiency in child neurology: what should a paediatrician know? *Current pediatrics*. 2014;13(5):17–25. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i5.1145.
88. Sinn N, Milte C, Howe PR. Oiling the brain: a review of randomized controlled trials of omega-3 fatty acids in psychopathology across the lifespan. *Nutrients*. 2010;2(2):128–170. doi: 10.3390/nu2020128.
89. Баранов А.А., Корнеева И.Т., Макарова С.Г., и др. *Нутритивная поддержка и лечебно-восстановительные мероприятия в детско-юношеском спорте*. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — 164 с. [Baranov AA, Korneeva IT, Makarova SG, et al. *Nutritivnaya podderzhka i lechebno-vosstanovitel'nye meropriyatiya v detsko-yunosheskom sporte*. Moscow: Paediatrican Publishers; 2015. 164 p. (In Russ).]
90. Тоточия Н.Э., Бекетова Н.А., Коновалова Л.С., и др. Влияние обеспеченности женщин витаминами на течение беременности // *Вопросы детской диетологии*. — 2011. — Т.9. — №3 — С. 43–46. [Totochia NE, Beketova NA, Konovalova LS, et al. Influence of vitamin status on the course of pregnancy. *Problems of pediatric nutrition*. 2011;9(3):43–46. (In Russ).]
91. Вахлова И.В., Щеплягина Л.А. Грудное вскармливание: обеспеченность и пути оптимизации поступления микронутриентов к матери и ребенку // *Вопросы практической педиатрии*. — 2007. — Т.2. — №6 — С. 24–31. [Vakhlova IV, Shcheplyagina LA. Breastfeeding: provision with micronutrients and ways to optimize it for mother and child. *Problems of practical pediatrics*. 2007;2(6):24–31. (In Russ).]
92. Турти Т.В., Беляева И.А., Бокучава Е.Г., и др. Актуальность профилактики гиповитаминозов у детей первого года жизни // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т.16. — №2 — С. 134–141. [Turti TV, Belyaeva IA, Bokuchava EG, et al. The relevance of hypovitaminosis prevention in infants. *Current pediatrics*. 2017;16(2):134–141. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i2.1714.

DOI: 10.15690/pf.v14i6.1832

А.В. Рудакова<sup>1, 2</sup>, С.М. Харит<sup>1</sup>, Л.В. Лялина<sup>3</sup>, А.С. Лисянская<sup>4</sup>,  
С.А. Проценко<sup>5</sup>, И.В. Михеева<sup>6</sup>, А.Н. Усков<sup>1</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>1, 7</sup>

<sup>1</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский городской онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Фармакоэкономические аспекты вакцинации против папилломавирусной инфекции девочек-подростков в Российской Федерации

### Контактная информация:

Рудакова Алла Всеволодовна, доктор фармакологических наук, профессор, старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи ДНКЦ инфекционных болезней ФМБА, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, тел.: +7 (812) 499-39-00, e-mail: rudakova\_a@mail.ru

Статья поступила: 18.12.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Одним из основных факторов риска развития целого ряда заболеваний, таких как аногенитальные кондиломы, дисплазия шейки матки, рак шейки матки (РШМ), является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). Как показали многочисленные исследования, вакцинация девочек 4-валентной вакциной против ВПЧ существенно снижает распространенность инфицирования вакцинными штаммами ВПЧ. **Целью работы** стала оценка эффективности затрат в Российской Федерации на 4-валентную вакцину против ВПЧ при вакцинации 12-летних девочек.

**Методы.** Использовано марковское моделирование на основе эпидемиологических данных по РФ. В базовом варианте анализ проводили с учетом социальной перспективы. Предполагали, что эффект вакцинации сохраняется на протяжении всей жизни. Анализ осуществлен на период дожития 12-летних девочек. Учитывали только эффект в вакцинированной популяции. Затраты на терапию заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, рассчитывали на основе тарифов системы обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2017 г. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год. **Результаты.** С учетом принятых допущений вакцинация в РФ 12-летних девочек 4-валентной вакциной против ВПЧ позволит предотвратить заболевания аногенитальными кондиломами в 2918 случаях, дисплазией шейки матки — в 5095, инвазивным РШМ — в 893, раком вульвы — в 56, раком влагалища — в 18, раком анального канала — в 13, раком орофарингеальной области — в 7 случаях из расчета на 100 тыс. вакцинированных. Вакцинация обеспечит снижение затрат, обусловленных ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, в объеме 453,9 млн. руб. на 100 тыс. вакцинированных, причем 86,5% прогнозируемых предотвращенных затрат будут обусловлены снижением заболеваемости РШМ, 9% — дисплазией шейки матки, 2,9% — аногенитальными кондиломами. Дополнительные затраты на 4-валентную вакцину в расчете на один дополнительный год жизни с учетом качества (QALY) составят 247,56 тыс. руб., а в расчете на один дополнительный год жизни — 334,20 тыс. руб. Таким образом, в обоих случаях коэффициент эффективности дополнительных затрат на вакцинацию против ВПЧ будет значительно ниже общепринятого порога готовности платить, равного утроенной величине валового внутреннего продукта в РФ (по данным за 2016 г. — 1,76 млн. руб.). **Заключение.** Вакцинация девочек до начала половой жизни 4-валентной вакциной против ВПЧ может рассматриваться в Российской Федерации как экономически эффективная медицинская технология в профилактике заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, вакцинация, рак шейки матки, марковская модель, эффективность затрат.

(Для цитирования: Рудакова А.В., Харит С.М., Лялина Л.В., Лисянская А.С., Проценко С.А., Михеева И.В., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. Фармакоэкономические аспекты вакцинации против папилломавирусной инфекции девочек-подростков в Российской Федерации. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 494–500. doi: 10.15690/pf.v14i6.1832)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — значимый фактор риска развития ряда ВПЧ-ассоциированных заболеваний: аногенитальных кондилом, дисплазии и рака шейки матки (РШМ), рака вульвы, влагалища, анального канала и ряда других онкологических заболеваний у мужчин и женщин. Вакцины обеспечивают существенное снижение частоты инфицирования ВПЧ, что предполагает снижение заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Это является крайне актуальным для Российской Федерации (РФ), поскольку смертность от РШМ в РФ существенно выше по сравнению со странами Западной Европы [1].

**Целью исследования** стала оценка эффективности затрат в РФ на 4-валентную вакцину против ВПЧ при вакцинации 12-летних девочек.

## МЕТОДЫ

В базовом варианте анализ проводили с учетом социальной перспективы. При проведении анализа чувствительности оценивали также эффективность затрат с позиции системы здравоохранения. Анализ проводился методом марковского моделирования (рис. 1). Предполагали, что эффект вакцинации сохраняется на протяжении всей жизни. При проведении оценки учитывали только эффект в вакцинированной популяции.

Моделирование выполнено с использованием эпидемиологических данных по заболеваемости аногенитальными кондиломами в Санкт-Петербурге (на 100 тыс. соответствующего возраста):

- 12,3 — в возрасте 0–14 лет;
- 54 — в возрасте 15–17 лет;

- 152,3 — в возрасте 18–29 лет;
- 67,2 — в возрасте 30–39 лет;
- 13,7 — в возрасте 40 лет и старше.

Вероятность развития цервикальной неоплазии соответствовала при расчете данным эпидемиологического исследования, проведенного в Омске [2]. Показатели заболеваемости другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, использованные при моделировании, соответствовали опубликованным российским данным [3, 4]. Поскольку данные о заболеваемости раком анального канала в РФ в опубликованных источниках отсутствуют, предполагали, что частота рака анального канала составляет 3,2% от заболеваемости раком прямой кишки, ректосигмоидального соединения и анального канала [5].

Моделирование предполагало учет того факта, что в РФ РШМ достаточно часто выявляется на поздних стадиях (I ст. — 33,1%, II ст. — 30,8%, III ст. — 25,2%, IV ст. — 9,4%) [4]. Смертность пациенток с РШМ на различных стадиях заболевания соответствовала опубликованным данным (шестилетняя выживаемость при I ст. — 90,8%, при II ст. — 66,3%, при III ст. — 48,5%, при IV ст. — 21,0%) [6]. Летальность при прочих онкологических заболеваниях соответствовала опубликованным российским данным [7, 8]. Предполагали, что через 10 лет после выявления заболевания смертность пациентов с онкологическими заболеваниями не отличалась от соответствующего показателя в общей популяции.

При моделировании предполагали, что при вакцинации подростков двумя дозами 4-валентной вакциной против ВПЧ риск возникновения аногенитальных кондилом снижается на 93% [9, 10].

Alla V. Rudakova<sup>1, 2</sup>, Susanna M. Kharit<sup>1</sup>, Lyudmila V. Lyalina<sup>3</sup>, Alla S. Lisianskaya<sup>4</sup>, Svetlana A. Protsenko<sup>5</sup>, Irina V. Mikheeva<sup>6</sup>, Aleksandr N. Uskov<sup>1</sup>, Yurii V. Lobzin<sup>1, 7</sup>

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

<sup>2</sup> St. Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> St. Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> St. Petersburg Oncology Center, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup> Federal Budget Institute of Science Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Cost-Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination in Adolescent Girls in Russian Federation

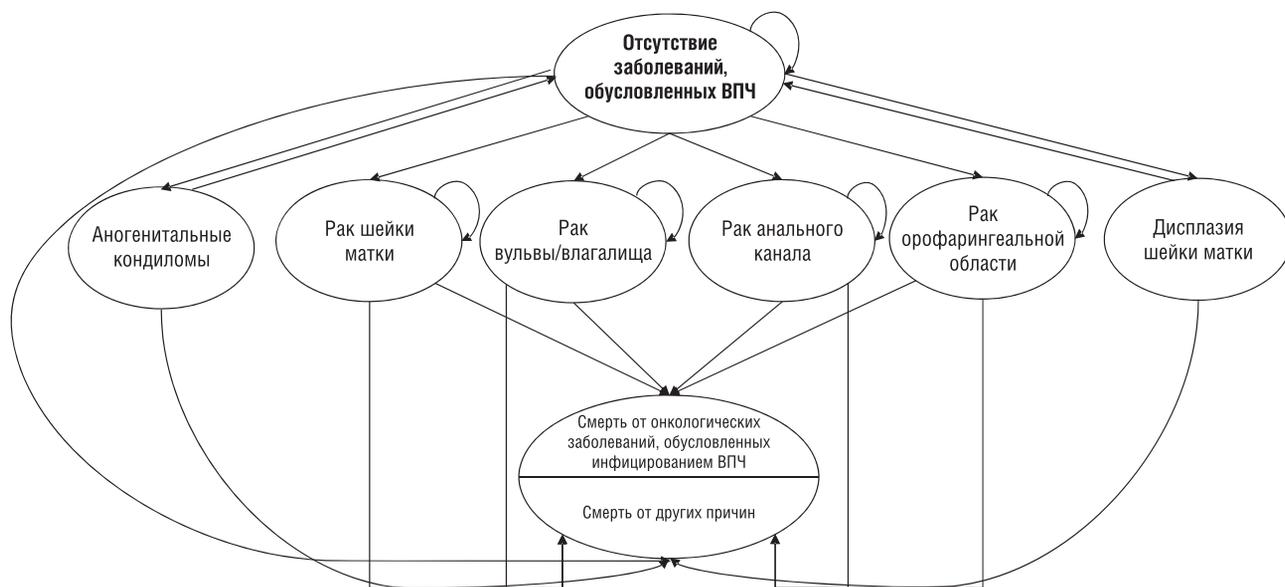
The human papillomavirus (HPV) infection is one of the major risk factor of development of genital warts, a cervical dysplasia, a cervical cancer, and also some other oncologic diseases. The usage of quadrivalent HPV vaccine in girls reduces the corresponding case rate and the mortality significantly. **The objective** of this study is to analyze the cost-effectiveness of quadrivalent HPV vaccination cases of 12-year-old girls in Russian Federation. **Methods.** A Markov model is used on the basis of epidemiological data in Russian Federation. In base case the cost-effectiveness was estimated from societal perspective. We assumed that the effect of vaccination remains throughout all life. The analysis is performed for survival of 12-year-old girls. We considered only effect in the vaccinated population. Costs for therapy of the diseases associated with HPV infection corresponded to compulsory health insurance rates across St. Petersburg for 2017. Costs and life expectancy have been discounted for 3.5% a year. **Results.** Quadrivalent HPV vaccination of 12-year-old girls in Russian Federation will allow to prevent counting on 100 000 the vaccinated persons 2918 cases of genital warts, 5095 cases of cervical dysplasia, 893 cases of invasive cervical cancer, 56 cases of vulvar cancer, 18 cases of vaginal cancer, 13 cases of anal cancer, 7 cases of oropharyngeal cancer. The vaccination will provide cost reduction, caused by HPV-associated diseases, for 453.9 million rubles on 100 000 vaccinated, and 86.5% of the predicted prevented costs will be caused by decrease in incidence of cervical cancer, 9% — cervical dysplasia, 2.9% — genital warts. The quadrivalent HPV vaccination is associated with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of 247 560 rubles per quality adjusted life-year (QALY) and 334 200 rubles per life-year gained (LYG). Thus, in both cases, cost effectiveness of rotavirus vaccination per 1 QALY will not exceed the generally accepted threshold willingness-to-pay equal to three times the gross domestic product in Russia (2016 — 1.76 million RUB). **Conclusions.** Quadrivalent HPV vaccination of girls prior to the beginning of sex life could be considered in Russian Federation as an economically effective technology for preventing HPV-associated diseases.

**Key words:** human papilloma virus, vaccination, cervical cancer, Markov model, cost-effectiveness.

**(For citation)** Rudakova Alla V., Kharit Susanna M., Lyalina Lyudmila V., Lisianskaya Alla S., Protsenko S.A., Mikheeva Irina V., Uskov Aleksandr N., Lobzin Yurii V. Cost-Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination in Adolescent Girls in Russian Federation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2017; 14 (6): 494–500. doi: 10.15690/pf.v14i6.1832

**Рис. 1.** Модель прогрессирования заболеваний, обусловленных вирусом папилломы человека, у женщин

**Fig. 1.** The model of progression of the diseases caused by human papillomavirus, in women



Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека.

Note. HPV — human papillomavirus.

Эффективность вакцинации в отношении цервикальной дисплазии рассчитывалась с учетом российских данных, показавших, что частота инфицирования ВПЧ составляет при CIN<sup>1</sup>2 94,3%, при CIN3 — 97,8%, причем у пациентов с моноинфекцией доля ВПЧ 16-го типа достигает 70,3% при CIN3 и 57,5% при CIN2, а доля ВПЧ 18-го типа при CIN2–3 — 2,3% [11]. При расчете предполагали, что доля различных типов ВПЧ при моно- и микст-инфекциях сопоставима. С учетом распределения частоты пациенток с цервикальной дисплазией [2] расчетная эффективность в отношении CIN2+ составила 61,1%. При проведении анализа чувствительности анализировали также варианты с эффективностью вакцинации в отношении CIN2+ в пределах 22–76% [12, 13].

Прогнозируемая эффективность в отношении РШМ рассчитывалась с учетом того, что, по данным эпидемиологического исследования в РФ, доля инфицирования ВПЧ составляет при РШМ 92,5%, причем на долю ВПЧ 16-го и 18-го типов приходится 83,7% [11]. Расчетная эффективность составила в результате 77,4%.

Эффективность 4-х валентной вакцины в отношении рака вульвы при расчете составила 34% (предполагали, что обусловлены ВПЧ 40,5% случаев заболевания, из них типом 16 — 85%), рака влагалища — 47% (предполагали, что обусловлены ВПЧ 70% случаев заболевания, из них типами 16/18 — 57,6%, типами 6/11 — 9,3%), рака орофарингеальной области — 24% (инфицированием ВПЧ обусловлены 26% случаев заболевания, из них 90% — типом 16, 1% — типами 6/11), рака анального канала — 64% (88% случаев заболевания обусловлены инфицированием ВПЧ, из них 73% — типами 16/18) [14–16].

Анализ проводился на период дожития 12-летних девочек.

Смертность, не обусловленная ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, соответствовала опубликованным данным по РФ<sup>2</sup>.

Прямые медицинские затраты на терапию пациенток рассчитывались на основе тарифов системы обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2017 г.<sup>3</sup> Средние затраты на терапию аногенитального кондиломатоза с учетом локализации и количества повторных сеансов, составившего в среднем, в соответствии с результатами российского исследования, 1,79 в расчете на 1 пациентку [17], равнялись 4820 руб.; средние затраты на терапию цервикальной дисплазии с учетом того, что CIN 1–2 составляет около 82%, а CIN3 — около 18% от общего числа случаев заболевания, при расчете были приняты равными 7660 руб.

При РШМ предполагали применение высокотехнологичных методов лечения (видеоэндоскопических внутрисполостных и видеоэндоскопических внутрисрединных хирургических вмешательств, интервенционных радиологических вмешательств, малоинвазивных органосохраняющих вмешательств) при I–III стадии заболевания у 50% пациенток. Предполагали применение 2 циклов неоадьювантной терапии карбоплатином и паклитакселом у 50% пациенток и 6 циклов адьювантной терапии у 25% пациенток. Расчет затрат на химиотерапию осуществляли на основе медианы зарегистрированных цен препаратов с учетом налога на добавленную стоимость и средневзвешенной торговой надбавки по РФ.

В целом, средний объем прямых медицинских затрат на терапию 1 случая РШМ составил при расчете 233,55 тыс. руб.

При раке вульвы/влагалища предполагали применение высокотехнологичных методов лечения в 20% случаев, 2 циклов неоадьювантной терапии карбоплатином

1 CIN (от cervical intraepithelial neoplasia) — цервикальная интраэпителиальная неоплазия. Термин применяется с 1975 г. (ранее — дисплазия). По классификации ВОЗ (1982) различают 3 степени CIN. С 1988 г. часто используют новую классификацию этих процессов — Бетесда.

2 URL: <https://www.who.int>

3 URL: <https://www.spboms.ru>

**Таблица 1.** Затраты на терапию заболеваний, обусловленных инфицированием вирусом папилломы человека (анализ на период дожития 12-летних девочек в расчете на 1 вакцинированную пациентку)

**Table 1.** Expenditures for treatment of the diseases caused by human papillomavirus (analysis for the survival period of 12-year-old girls per 1 vaccinated patient)

Параметры	Вакцинация 4-валентной вакциной	Без вакцинации	Различие в группах вакцинированных и невакцинированных
Прямые затраты, тыс. руб. (дисконтирование — 3,5% в год)	0,553	1,207	0,654
Непрямые затраты, тыс. руб. (дисконтирование — 3,5% в год)	1,594	5,479	3,885
Прямые и непрямые затраты, тыс. руб. (дисконтирование — 3,5% в год)	2,147	6,686	4,539

и паклитакселом у 10% пациенток и 6 циклов адъювантной терапии у 25% пациенток. Средний объем затрат на лечение 1 пациентки с раком вульвы/влагалища составил при расчете 139,59 тыс. руб.

При раке анального канала предполагали применение высокотехнологичных методов лечения у 20% пациенток, 2 циклов неoadъювантной терапии 5-фторурацилом и митомицином у 75% пациенток, 6 циклов адъювантной терапии у 50% пациенток. Средний объем затрат на терапию 1 женщины с раком анального канала составил при расчете 126,08 тыс. руб.

При раке орофарингеальной области предполагали применение 2 циклов неoadъювантной терапии карбоплатином и 5-фторурацилом у 70% пациенток и 6 циклов адъювантной терапии у 10% пациенток. Средний объем затрат на лечение 1 случая рака орофарингеальной области составил при расчете 68,43 тыс. руб.

В связи с существованием различных подходов к оценке непрямых затрат в базовом варианте осуществляли расчет на основе недополученного валового внутреннего продукта (ВВП) с учетом поправочного коэффициента равного 0,65 [18]. При этом учитывали средний уровень занятости в РФ женщин в разных возрастных группах<sup>4</sup>. В связи с тем, что средняя величина заработной платы женщин составляет в РФ 70% от заработной платы мужчин [19], при расчете предполагали пропорциональное этому изменению недополученного ВВП. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант с расчетом непрямых затрат на основе средней величины заработной платы по РФ за сентябрь 2017 г. (38 083 руб.), причем, как и в базовом варианте, учитывали занятость женщин различных возрастных категорий и более низкий уровень заработной платы по сравнению с мужчинами.

Средняя стоимость 1 дозы 4-валентной папилломавирусной вакцины составила при расчете, в соответствии с результатами аукционов за период 01.01.2017 – 30.09.2017, 5411,28 руб.<sup>5</sup> При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант со снижением цены вакцины на 50%. Предполагали, что перед введением каждой дозы вакцины осуществляется осмотр педиатром.

В связи с существенной гетерогенностью данных по заболеваемости аногенитальными кондиломами в РФ при проведении анализа чувствительности оценивали влияние на результат оценки увеличения заболеваемости аногенитальным кондиломатозом в 2 раза по сравнению с базовым вариантом. Кроме того, анализировали вариант, предполагающий снижение заболеваемости раком шейки матки на 10%.

Продолжительность жизни и величину затрат дисконтировали на 3,5% в год.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показал, что с учетом принятых допущений вакцинация 100 тыс. девочек 4-валентной вакциной против ВПЧ позволит предотвратить 2918 случаев заболевания аногенитальными кондиломами (220 против 3138 случаев заболевания), 5095 случаев дисплазии шейки матки (10 787 против 15 882), 893 случая РШМ (262 против 1155), 56 случаев рака вульвы (110 против 166), 18 случаев рака влагалища (20 против 38), 13 случаев рака анального канала (7 против 20), 7 случаев рака орофарингеальной области (23 против 30).

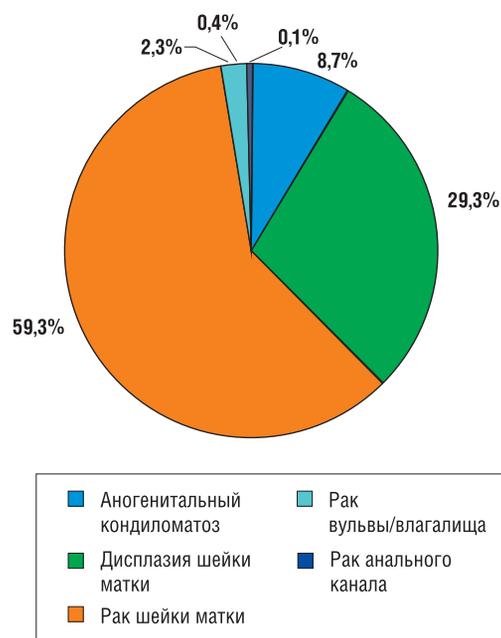
Объем затрат на терапию заболеваний, обусловленных инфицированием ВПЧ, при вакцинации и ее отсутствии представлен в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что объем затрат на терапию заболеваний, обусловленных инфицированием ВПЧ, снизится при вакцинации 4-валентной вакциной на 67,9%, причем объем предотвращенных затрат составит 4,539 тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированную девочку, или 453,9 млн. руб. в расчете на 100 000 вакцинированных.

Структура предотвращенных затрат представлена на рис. 2–4. Среди всех предотвращенных прямых медицинских затрат 59% обусловлены снижением заболеваемости РШМ, 29% — цервикальной дисплазией, 9% — аногенитальными кондиломами. Что касается предотвращенных

**Рис. 2.** Структура предотвращенных прямых медицинских затрат при вакцинации девочек 4-валентной вакциной против вируса папилломы человека

**Fig. 2.** The structure of prevented direct medical costs in vaccinating girls with a 4-valent vaccine against human papillomavirus

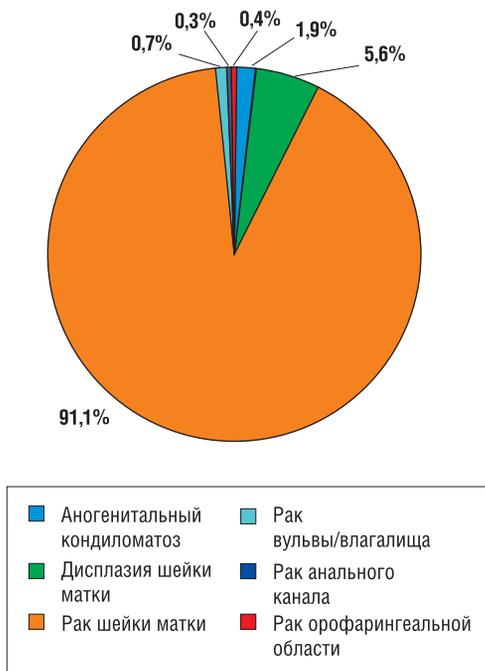


<sup>4</sup> URL: <https://www.gks.ru>

<sup>5</sup> URL: <https://www.zakupki.gov.ru>

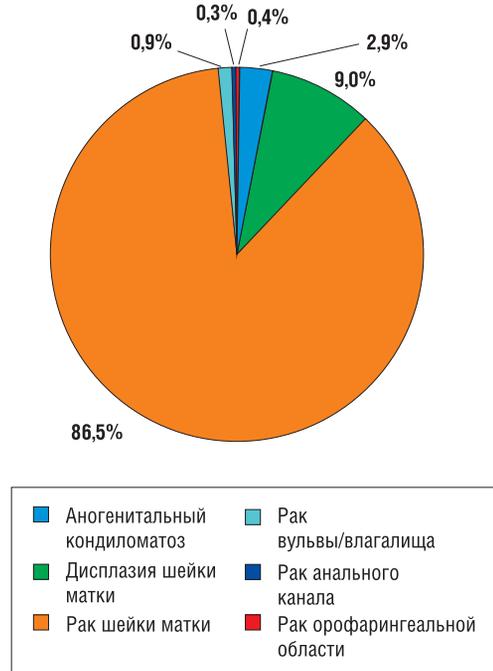
**Рис. 3.** Структура предотвращенных не прямых затрат при вакцинации девочек 4-валентной вакциной против вируса папилломы человека

**Fig. 3.** The structure of prevented indirect costs in vaccinating girls with a 4-valent vaccine against human papillomavirus



**Рис. 4.** Общая структура предотвращенных затрат при вакцинации девочек 4-валентной вакциной против вируса папилломы человека

**Fig. 4.** The general structure of prevented costs in vaccinating girls with a 4-valent vaccine against human papillomavirus



непрямых затрат, наиболее значимая часть из них (91,1%) стала следствием снижения заболеваемости РШМ, 5,6% — цервикальной дисплазией, 1,9% — аногенитальными кондиломами. При учете как прямых медицинских, так и непрямых затрат максимальная доля предотвращенных затрат (86,5% общего объема) является следствием снижения заболеваемости РШМ, 9,0% — цервикальной дисплазией, 2,9% — аногенитальным кондиломатозом.

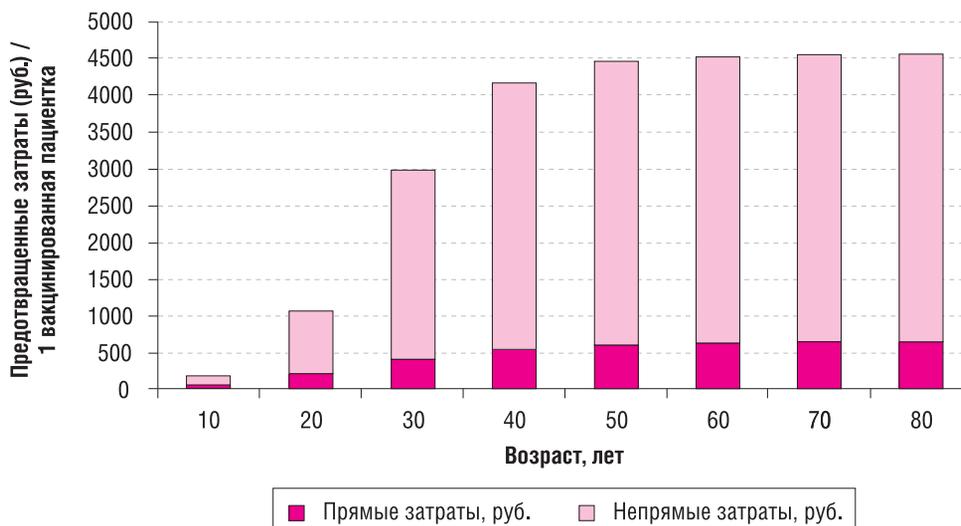
Максимальный прирост предотвращенных затрат можно прогнозировать в период достижения вакцинированными возраста от 32 до 42 лет (рис. 5).

Результаты оценки эффективности затрат на 4-валентную вакцину против ВПЧ представлены в табл. 2.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, медицинские технологии, для которых затраты на дополнительный год жизни с учетом ее качества (Quality-Adjusted Life Year, QALY) не превышают ВВП на душу населения, должны рассматриваться в качестве экономически эффективных и могут широко применяться на практике [20]. В РФ данная величина за 2016 г. составила 586 тыс. руб. Таким образом, вакцинация девочек до начала половой жизни 4-валентной вакциной против ВПЧ может рассматриваться в РФ как экономически эффективная медицинская технология в профилактике заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

**Рис. 5.** Объем предотвращенных затрат, обусловленных ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, в зависимости от временного горизонта исследования

**Fig. 5.** The amount of prevented costs caused by HPV-associated diseases, depending on the time horizon of the study



**Таблица 2.** Эффективность затрат на 4-валентную вакцину против вируса папилломы человека (вакцинация девочек в возрасте 12 лет, базовый вариант)

**Table 2.** Cost-effectiveness of 4-valent human papillomavirus vaccine (vaccination of 12-year-old girls, basic version)

Параметры	Вакцинация 4-валентной вакциной	Без вакцинации	Различие в группах вакцинированных и невакцинированных
Затраты на вакцинацию, тыс. руб.	11,223	0	11,223
Затраты на терапию ВПЧ-ассоциированных заболеваний, тыс. руб. (дисконтирование — 3,5% в год)	2,147	6,686	-4,539
Дополнительные затраты при вакцинации, тыс. руб. (дисконтирование — 3,5% в год)	-	-	6,684
Средняя продолжительность периода дожития, лет (дисконтирование — 3,5% в год)	25,140	25,120	0,020
Средняя продолжительность периода дожития, лет (без дисконтирования)	62,819	62,701	0,118
Средняя продолжительность периода дожития с учетом качества, QALY (дисконтирование — 3,5% в год)	25,133	25,106	0,027
Затраты/эффективность, тыс. руб. / дополнительный год жизни	-	-	334,20
Затраты/эффективность, тыс. руб. / QALY	-	-	247,56

*Примечание.* QALY (от Quality-Adjusted Life-Year) — показатель продолжительности жизни больного с учетом влияния лечения и прогрессирования заболевания на качество жизни.

*Note.* QALY (от Quality-Adjusted Life-Year) — indicator for patient's life expectancy due to the impact of treatment effect and disease burden on the quality of life.

**Таблица 3.** Эффективность затрат на 4-валентную вакцину против вируса папилломы человека (вакцинация девочек в возрасте 12 лет, анализ чувствительности)

**Table 3.** Cost-effectiveness of 4-valent human papillomavirus vaccine (vaccination of 12-year-old girls, sensitivity analysis)

Параметры	Затраты / эффективность, тыс. руб./QALY
Базовый вариант	247,56
Увеличение заболеваемости аногенитальным кондиломатозом в 2 раза по сравнению с базовым вариантом	242,81
Снижение заболеваемости раком шейки матки на 10% по сравнению с базовым вариантом	282,96
Эффективность вакцины против CIN2+ — 22%	277,68
Эффективность вакцины против CIN2+ — 76%	234,43
Расчет не прямых затрат на основе данных по средней заработной плате в РФ	301,37
Анализ с позиции системы здравоохранения (учет только прямых медицинских затрат)	391,44
Снижение цены вакцины на 50%	47,13

Результаты анализа чувствительности результатов к изменению параметров моделирования представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что при всех проанализированных изменениях параметров вакцинация будет экономически эффективна. В случае снижения стоимости вакцины на 50% затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни составят 63,63 тыс. руб., а на 1 дополнительный QALY — 47,13 тыс. руб.

#### Ограничение исследования

Проведенное исследование характеризуется рядом ограничений. Так, при оценке заболеваемости цервикальной дисплазией использовались данные, полученные в ходе эпидемиологического исследования, проведенного в Омске, которые могут отличаться в других регионах страны.

Большинство допущений, принятых при моделировании, являются достаточно консервативными. В частности, при оценке использованы статистические данные по заболеваемости аногенитальными кондиломами, которые, вероятно, являются несколько заниженными по сравнению с реальной картиной. Кроме того, при оценке затрат использовались тарифы системы обязательного медицинского страхования, которые также могут не полностью отражать объем затрат в реальной практике. При моделировании не учитывался популяционный эффект вакцинации, выявленный в ряде стран, где вакцинация против ВПЧ включена в календарь прививок. Учет этих факторов позволил бы прогнозировать еще более высокий уровень эффективности затрат на вакцинацию против папилломавирусной инфекции в российской популяции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация девочек до начала половой жизни 4-валентной вакциной против ВПЧ может рассматриваться в РФ как экономически эффективная медицинская технология в профилактике заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Опубликовано при поддержке компании МСД.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**А.В. Рудакова**

<https://orcid.org/0000-0003-0442-783X>

**С.М. Харит**

<http://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

**Ю.В. Лобзин**

<https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol*. 2010;21(6):1323–1360. doi: 10.1093/annonc/mdp530.
2. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Самосудова И.Б. Эпидемиологические аспекты цервикального предрака у женского населения Омска (по материалам выборочного исследования) // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2013. — Т.13. — №4. — С. 13–17. [Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Samosudova IB. Epidemiological aspects of cervical precancer in a female population of Omsk (according to the data of a randomized study). *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2013;13(4):13–17. (In Russ).]
3. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.; 2016. — 250 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow; 2016. 250 p. (In Russ).]
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.; 2016. — 236 с. [Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu. Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow; 2016. 236 p. (In Russ).]
5. Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю.В., Асратов А.Т. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека // *Исследования и практика в медицине*. — 2016. — Т.3. — №1 — С. 66–78. [Kostin AA, Starinskii VV, Samsonov YuV, Asratov AT. The analysis of statistical data on malignant neoplasms associated with human papillomavirus. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016;3(1):66–78. (In Russ).] doi: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-9.
6. Шелякина Т.В., Леонов М.Г., Неродо Г.А. Онкоэпидемиологические аспекты оптимизации профилактики рака шейки матки // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2010. — №2 — С. 103–107. [Shelyakina TV, Leonov MG, Nerodo GA. Epidemiological aspects of optimization of prevention cervical cancer. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2010;(2):103–107. (In Russ).]
7. Аксель Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2005 г. // *Вестник Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук*. — 2007. — Т.18. — №S2 — С. 8–51. [Aksel' EM. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii i stran SNG v 2005 g. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2007;18(S2):8–51. (In Russ).]
8. Урманчеева А.Ф. Эпидемиология рака вульвы. Факторы риска и прогноза // *Практическая онкология*. — 2006. — Т.7. — №4 — С. 189–196. [Urmancheeva AF. Epidemiologiya raka vul'vy. Faktory riska i prognoza. *Prakticheskaya onkologiya*. 2006;7(4):189–196. (In Russ).]
9. Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(7):469–474. doi: 10.1093/jnci/djt032.
10. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 2012;206(11):1645–1651. doi: 10.1093/infdis/jis590.
11. Шипулина О.Ю. Эпидемиологические особенности и меры профилактики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии: Автореф. канд. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2013. — 24 с. [Shipulina OYu. *Epidemiologicheskie osobennosti i mery profilaktiki onkogineko-logicheskoi patologii papillomavirusnoi etiologii*. [dissertation abstract] Moscow; 2013. 24 p. (In Russ).]
12. Boiron L, Joura E, Largeron N, et al. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria. *BMC Infect Dis*. 2016;16:153. doi: 10.1186/s12879-016-1483-5.
13. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines — A review of the first decade. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):196–204. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.04.004.
14. Smith GD, Travis L. Getting to know human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccines. *J Am Osteopath Assoc*. 2011;111(3 Suppl 2):S29–34.
15. de Sanjose S, Serrano B, Castellsague X, et al. Human papillomavirus (HPV) and related cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) countries. A WHO/ICO HPV Information Centre Report. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 4):D1–D83. doi: 10.1016/S0264-410X(12)01435-1.
16. Jin XW, Lipold L, Sikon A, Rome E. Human papillomavirus vaccine: safe, effective, underused. *Cleve Clin J Med*. 2013;80(1):49–60. doi: 10.3949/ccjm.80a.12084.
17. Файзуллина Е.В. Папилломавирусная инфекция: современная точка зрения на проблему // *Практическая медицина*. — 2009. — №5 — С. 12–20. [Faizullina EV. Papillomavirusnaya infektsiya: sovremennaya tochka zreniya na problemu. *Prakticheskaya meditsina*. 2009;(5):12–20. (In Russ).]
18. Wladysiuk M, Bebrysz M, Fedyna M, et al. Calculating indirect cost-differences caused by various approaches to unit costs. Results of move to work study (M2W). ISPOR 6<sup>th</sup> Asia-Pacific Conference. September 6–9, 2014; Beijing, China.
19. Труд и занятость в России. 2015. Статистический сборник Росстат. — М.; 2015. — 274 с. [Trud i zanyatost' v Rossii. 2015. *Statisticheskii sbornik Rosstat*. Moscow; 2015. 274 p. (In Russ).]
20. World Health Organization. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the WHO Commission on Macroeconomics and Health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.

А.В. Рудакова<sup>1, 2</sup>, С.М. Харит<sup>1</sup>, А.Т. Подколзин<sup>3</sup>, А.Н. Усков<sup>1</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Оценка эффективности затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против ротавирусной инфекции в Российской Федерации

### Контактная информация:

Рудакова Алла Всеволодовна, доктор фармакологических наук, профессор, старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи ДНКЦ инфекционных болезней ФМБА, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, тел.: +7 (812) 499-39-00, e-mail: rudakova\_a@mail.ru

Статья поступила: 18.12.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Инфицирование ротавирусами — наиболее распространенная причина заболеваемости кишечными инфекциями у детей в возрасте до 5 лет. Самой эффективной профилактикой, существенно снижающей заболеваемость, является вакцинация против ротавирусной инфекции (РВИ). **Цель исследования** — оценка эффективности затрат на массовую вакцинацию детей 5-валентной вакциной против РВИ в Российской Федерации. **Методы.** Оценка осуществлялась с помощью моделирования на основе опубликованных данных по эффективности вакцины и эпидемиологических показателей по РФ. В базовом варианте анализ проводили с позиции общества в целом. При проведении анализа чувствительности оценивали также эффективность затрат с позиции системы здравоохранения. Оценка осуществляли на период дожития вакцинированных детей. Затраты на терапию РВИ соответствовали тарифам системы обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2017 г. Цена 1 дозы вакцины при расчете составляла 1450 руб. Затраты и продолжительность жизни с учетом качества дисконтировали на 3,5% в год. **Результаты.** С учетом принятых допущений массовая вакцинация позволит предупредить в вакцинированной популяции в среднем 4675 случаев амбулаторной РВИ и 1732 случая РВИ, требующей госпитализации, в расчете на 100 тыс. детей первого года жизни при охвате 90%, в невакцинированной популяции — 4128 и 1212 случаев соответственно. Прогнозируемый объем предотвращенных затрат в целом — 2,94 тыс. руб. в расчете на 1 ребенка (54% — в вакцинированной когорте, 46% — в невакцинированной). Эффективность затрат при оценке с позиции общества составит в целом 260,1 тыс. руб. в расчете на дополнительный год жизни с учетом ее качества (QALY), а при оценке с позиции системы здравоохранения — 653,0 тыс. руб./QALY. Таким образом, в обоих случаях коэффициент эффективности дополнительных затрат на вакцинацию против РВИ не превысит общепринятого порога готовности платить, равного утроенной величине валового внутреннего продукта в РФ (по данным за 2016 г. — ~ 1,76 млн. руб.). Прогнозируемая экономическая эффективность выборочной вакцинации в 4,94 раза ниже, чем вакцинации массовой. **Выводы.** Массовая вакцинация детей 5-валентной вакциной против РВИ позволит не только снизить заболеваемость в РФ, но, с учетом принятых допущений, может также рассматриваться как экономически эффективное вмешательство.

**Ключевые слова:** ротавирусная инфекция, вакцинация, эффективность затрат.

(Для цитирования: Рудакова А.В., Харит С.М., Подколзин А.Т., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. Оценка эффективности затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против ротавирусной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрическая фармакология.* 2017; 14 (6): 501–507. doi: 10.15690/pf.v14i6.1833)

Острые кишечные инфекции устойчиво занимают 3–4-е место среди всех инфекционных заболеваний детского возраста в России, при этом одной из основных причин острых гастроэнтеритов у детей младше 5 лет являются ротавирусы [1].

В апреле 2009 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала включить ротавирусную вакцину для детей младенческого возраста в национальные программы иммунизации всех стран мира, а также осуществление эпидемиологического

и постмаркетингового надзора в национальных масштабах. Внедрение вакцинации грудных детей против ротавирусной инфекции (РВИ) способствует значительному уменьшению числа экстренных консультаций и госпитализаций, а также существенному сокращению прямых и косвенных издержек, связанных с лечением РВИ [2].

В рамках международного проекта «Эпидемиология вирусных кишечных инфекций в России: разработка новых подходов для выявления и характеристики возбу-

дителей», который выполнялся в 2005–2007 гг. в 8 городах Российской Федерации (РФ) — Москве, Санкт-Петербурге, Челябинске, Нижнем Новгороде, Тюмени, Хабаровске, Махачкале и Якутске, на основании собранных образцов анализов 3208 детей (в том числе 2848 — в возрасте до 5 лет) и 1354 взрослых было показано, что причиной гастроэнтеритов у детей до 5 лет в 43% случаев является ротавирус, частота выявления которого варьирует у детей до 4 лет в пределах 37,66–48,65%, а у детей от 4 до 6 лет составляет 31,20% [3, 4].

Показатели заболеваемости РВИ в РФ (по данным за 2016 г.) максимальны у детей первого года жизни (1184,21 на 100 тыс. чел.) и в возрастной группе от 1 года до 2 лет (1358,79 на 100 тыс. чел.). У детей от 3 до 6 лет заболеваемость ниже — 400,25 на 100 тыс. чел. Общая заболеваемость у детей в возрасте до 14 лет — 448,41, а в популяции в целом — 389,41 на 100 тыс. чел. Смертность детей в возрасте до 17 лет от РВИ — 0,03 на 100 тыс. населения.

По данным официальной статистики, 63,8% от общего количества острых кишечных инфекций составляют болезни, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями. Весьма близкие данные были получены в эпидемиологическом исследовании, проведенном в Москве и включавшем данные по острым кишечным инфекциям у 675 детей, среди которых дети до 1 года составили 55%, дети в возрасте от 1 года до 6 лет — 41%, дети старше 6 лет — 4% [5]. Исследование, в частности, показало, что использование рутинных методов (бактериологического, серологического и иммуноферментного анализа) позволяет установить этиологию острых кишеч-

ных инфекций лишь в 30,5% случаев. При этом использование этиологического скрининга с выявлением 7 групп патогенов с применением метода полимеразной цепной реакции позволяет повысить эффективность диагностики и увеличить долю острых кишечных инфекций с известной этиологией до 77%. В этом случае, в соответствии с полученными данными, доля моноинфекции РВИ составляет в данной возрастной группе в среднем 36% от общего числа кишечных инфекций, а доля РВИ с учетом не только моно-, но и микст-инфекций — 47% [5].

Систематический обзор наблюдательных исследований эффективности вакцинации против РВИ в Европе [6] обнаружил 9 исследований, в которых анализировалась эффективность вакцинации против РВИ (с применением как 5-валентной, так и одновалентной вакцины) в отношении частоты госпитализации вакцинированных детей по поводу РВИ [7–15]. В соответствии с их результатами, средняя величина эффекта при полном курсе вакцинации варьирует в пределах 80–98,3% [6]. При этом в исследовании, проведенном в Испании, отдельно оценивалась эффективность 5- и 1-валентной вакцин против РВИ: было показано, что для 5-валентной вакцины характерна эффективность в пределах 92,9–95,0% [12].

Влияние вакцинации на частоту амбулаторных случаев заболевания РВИ в Европе оценивалось в 4 исследованиях [10, 11, 13, 14]. При этом было выявлено, что при полном курсе вакцинации эффективность варьирует в пределах 68–75% [6]. Что касается отдельной оценки эффективности 5- и 1-валентной вакцины, исследование, проведенное в Испании, показало, что при полном

Alla V. Rudakova<sup>1, 2</sup>, Susanna M. Kharit<sup>1</sup>, Aleksandr T. Podkolzin<sup>3</sup>, Aleksandr N. Uskov<sup>1</sup>, Yurii V. Lobzin<sup>1, 4</sup>

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

<sup>2</sup> St. Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Budget Institute of Science Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Evaluation of the Cost-Effectiveness of Vaccination of Children with 5-valent Vaccine against Rotavirus Infection in the Russian Federation

One of the main causes of the incidence of intestinal infections in children under 5 years infection is rotavirus. Vaccines against rotavirus infection substantially reduce morbidity. The **objective** of this study is to analyze cost-effectiveness of vaccination of children with 5-valent vaccine against rotavirus infection in the Russian Federation. **Methods.** The evaluation was carried out using modelling on the basis of published data on the effectiveness of vaccines and epidemiological data for the Russian Federation. In the base case analysis was performed from the position of the society as a whole. During the sensitivity analysis cost-effectiveness was also evaluated from the position of the health system. The evaluation was performed on the period of survival of vaccinated children. The cost of therapy corresponded to the rates of OMS in St. Petersburg in 2017, the price of 1 dose of vaccine accounted for in the calculation of 1450 rubles. Costs and life expectancy with regard to quality were discounted at 3.5% per year. **Results.** Taking into account the accepted assumptions, the mass vaccination will prevent the vaccinated population in the average 4675 RVI outpatient cases and 1732 RVI cases requiring hospitalization per 100 thousand children the first year of life, with 90% coverage. In unvaccinated populations will be prevented 4128 outpatient cases and 1212 RVI cases requiring hospitalization. The projected amount of avoided costs in general — 2.94 thousand RUB per 1 child (54% in the vaccinated cohort, 46% in unvaccinated population). Cost-effectiveness will be in the evaluation from the perspective of society as a whole of 260.1 thousand RUB counting on an quality adjusted life year (QALY), and the evaluation from the perspective of the health system — 653.0 thousand roubles/QALY. Thus, in both cases, cost-effectiveness of rotavirus vaccination per 1 QALY will not exceed the generally accepted threshold willingness-to-pay equal to three times the gross domestic product in Russia (2016 — 1.76 million RUB). The projected economic efficiency of selective vaccination 4.94 times lower than one of mass vaccination. **Conclusions.** Mass vaccination of children with 5-valent vaccine against RVI will not only reduce the incidence in the Russian Federation, but, given the adopted assumptions, may also be considered as a cost-effective intervention.

**Key words:** rotavirus infection; vaccination; cost-effectiveness.

**(For citation):** Rudakova Alla V., Kharit Susanna M., Podkolzin Aleksandr T., Uskov Aleksandr N., Lobzin Yurii V. Evaluation of the Cost-Effectiveness of Vaccination of Children with 5-valent Vaccine against Rotavirus Infection in the Russian Federation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 501–507. doi: 10.15690/pf.v14i6.1833

курсе вакцинации 5-валентной ротавирусной вакциной эффективность в отношении амбулаторных случаев РВИ составляет 81% [11].

Таким образом, эффективность вакцинации в отношении предотвращения амбулаторных случаев РВИ несколько ниже, чем в отношении случаев заболевания, потребовавших госпитализации.

В целом, результаты европейских популяционных исследований, осуществленных после начала вакцинации против РВИ, продемонстрировали результаты, сопоставимые с результатами европейского клинического исследования эффективности 5-валентной вакцины против РВИ, в котором было выявлено снижение частоты тяжелой РВИ на 98%, а РВИ любой степени тяжести — на 68% [16].

Что касается влияния массовой вакцинации на частоту заболевания РВИ в невакцинированной популяции, т.е. популяционного эффекта, то в Финляндии, где массовая вакцинация против РВИ была начата в 2009 г., а охват вакцинацией составил 95–97%, было выявлено снижение частоты госпитализации по поводу РВИ у детей старших возрастных групп, не подлежащих вакцинации, на 54–75%, а частоты амбулаторных посещений по поводу РВИ — на 30–79% [17]. Развитие популяционного эффекта после начала массовой вакцинации против РВИ было продемонстрировано также в Австрии, Бельгии, Великобритании и ряде других стран [18–23].

В США было показано, что с начала массовой вакцинации против РВИ частота госпитализаций статистически значимо снизилась не только у детей в возрасте 0–4 лет (на 78%), но и у детей в возрасте 5–14 лет (на 71%) и граждан в возрасте 15–24 лет (на 65%) [24]. В обсервационном исследовании, проведенном в 3 медицинских центрах США, было показано, что у невакцинированных (охват вакцинацией — 1%) детей в возрасте 24–35 мес с начала массовой вакцинации частота госпитализаций по поводу РВИ снизилась на 92% [25].

Популяционное исследование, проведенное в Канаде (провинция Онтарио), также показало, что с начала массовой вакцинации частота госпитализаций по поводу РВИ статистически значимо снизилась у детей в возрасте до 1 года на 79%, в возрасте 12–23 мес — на 73%, 24–35 мес — на 52%, 3–4 лет — на 69%, а 5–19 лет — на 75% [26].

В то же время во Франции при охвате вакцинацией равном 47% снижения заболеваемости РВИ у детей старше 2 лет выявлено не было [27]. Это демонстрирует необходимость организационных мер по обеспечению максимального охвата вакцинацией для развития популяционного эффекта.

Поскольку включение вакцинации против РВИ в Национальный календарь профилактических прививок РФ требует существенных бюджетных затрат, весьма важно оценить ее экономическую эффективность.

**Целью** исследования являлась оценка эффективности затрат на массовую вакцинацию детей в РФ 5-валентной вакциной против РВИ.

## МЕТОДЫ

Оценка эффективности затрат на массовую вакцинацию детей осуществлялась с помощью моделирования на основе эпидемиологических показателей по РФ и данных по эффективности вакцины, полученных в ходе зарубежных эпидемиологических исследований. Анализ осуществляли на период дожития вакцинированных детей. В базовом варианте оценку проводили с позиции общества в целом, т.е. учитывали не только прямые медицинские затраты, включающие затраты на лече-

ние, диагностику и профилактику РВИ, но и не прямые затраты, т.е. недополученный доход вследствие временной нетрудоспособности пациентов или их родителей, постоянной нетрудоспособности пациентов вследствие развития осложнений, повлекших инвалидизацию, или преждевременной смерти в детском или трудоспособном возрасте, а также прямые немедицинские затраты (выплаты в случае инвалидизации вследствие развития осложнений). При проведении анализа чувствительности оценивали также эффективность затрат с позиции системы здравоохранения, т.е. учитывали только прямые медицинские затраты.

В базовом варианте количество случаев РВИ у детей до 5 лет оценивали на основе показателя заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в РФ в 2016 г. и доли РВИ, выявленной в российском эпидемиологическом исследовании 2005–2007 гг. У пациентов старше 5 лет в базовом варианте использовали при расчете статистические данные по заболеваемости РВИ в 2016 г.

При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант с расчетом заболеваемости РВИ на основе эпидемиологических данных по Москве, в соответствии с которыми доля моноинфекции РВИ у детей до 6 лет составляла 36% от всех ОКИ [5]. Кроме того, осуществляли расчет с учетом не только моно-, но и микст-инфекции РВИ у детей в возрасте до 6 лет, выявленной в данном исследовании (47%) [5]. При этом предполагали снижение эффективности вакцины в отношении микст-инфекции на 50% по сравнению с моноинфекцией.

Анализировали также вариант с оценкой частоты заболеваемости РВИ у детей до 14 лет на основе российского эпидемиологического исследования [4] с учетом доли микст-инфекции равной 31% от общего количества случаев выявления РВИ.

Еще один вариант анализа чувствительности предполагал оценку эффективности затрат на вакцинацию против ротавируса в Санкт-Петербурге, где, по данным Управления Роспотребнадзора, заболеваемость ОКИ минимум в 1,5 раза выше, чем регистрируемый уровень заболеваемости по РФ в целом. Кроме того, анализировали вариант с учетом только зарегистрированных случаев РВИ в РФ во всех возрастных группах.

В базовом варианте предполагали охват вакцинацией равный 90%. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант с охватом 95%.

При проведении анализа учитывали, что у 2,5% пациентов, госпитализированных по поводу РВИ, развивается энцефалит ротавирусной этиологии, требующий увеличения длительности госпитализации до 21 сут [28]. При этом у 25,9% из них развиваются длительные неврологические осложнения, приводящие к существенному снижению качества жизни (до 0,53) [29, 30]. В рамках анализа чувствительности оценивали также вариант без учета энцефалита ротавирусной природы.

Расчет эффективности вакцины в вакцинированной популяции осуществлялся на основе распределения серотипов ротавируса у госпитализированных детей с РВИ в РФ: G1[P]8 — 51,6%, G4[P]8 — 41,2%, G3[P]4 — 3,6%, G2[P]8 — 3,6% [31]. Эффективность вакцины в отношении G1[P]8 была принята равной 95%, G4[P]8 — 89%, G3[P]4 — 93%, G2[P]8 — 88% [32]. В соответствии с этим прогнозируемая эффективность 5-валентной вакцины при тяжелых РВИ в РФ составляет 92%. При РВИ легкого и среднетяжелого течения, не потребовавших госпитализации пациентов, эффективность была принята равной 75%.

В базовом варианте предполагали, что длительность протективного эффекта вакцины в вакцинированной популяции составляет 5 лет [33]. При проведении анализа за чувствительности оценивали вариант с длительностью протективного эффекта вакцины равной 4 и 7 годам.

Предполагали, что протективный эффект в невакцинированной популяции граждан в возрасте до 24 лет составляет 70% в отношении случаев РВИ, потребовавших госпитализации, и 65% в отношении амбулаторных случаев РВИ.

С учетом данных Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга предполагали, что госпитализируются 22,7% пациентов с РВИ.

Продолжительность лечения при РВИ, не требующей госпитализации, составляла при моделировании 7 дней, при тяжелой РВИ, требующей госпитализации, — 14 дней [34].

Затраты на терапию рассчитывались на основе тарифов системы обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2017 г.<sup>1</sup> Затраты на амбулаторную терапию рассчитывались на основе клинических рекомендаций (протокола лечения) оказания медицинской помощи детям, больным ротавирусной инфекцией (2015 г.) [34]. Затраты на лекарственные препараты соответствовали средневзвешенной цене по Санкт-Петербургу на 10.10.2017<sup>2</sup>. В целом, прямые медицинские затраты на амбулаторный случай РВИ при расчете составили 6368,23 руб. (в т.ч. затраты на лекарственные препараты — 891,52 руб., на консультации специалистов — 2257,02 руб., на лабораторные исследования — 3219,69 руб.).

При расчете не прямых затрат учитывали среднюю величину заработной платы в РФ и уровень занятости в трудоспособном возрасте за август 2017 г.<sup>3</sup> При этом предполагали, что у одного из родителей, осуществляющего уход за ребенком в возрасте до 3 лет, занятость ниже, чем в популяции в целом, и составляет 50%.

В ходе моделирования за стоимость 1 дозы 5-валентной ротавирусной вакцины была принята сумма 1450 руб. Затраты на введение вакцины не учитывались, поскольку ее можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми вакцинами Национального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям, кроме вакцины БЦЖ/БЦЖ-М [35].

Предполагали, что качество жизни при амбулаторном случае заболевания снижается до 0,781 у детей в возрасте до 1,5 лет и до 0,688 в возрасте старше 1,5 лет [30, 36]. При заболевании, потребовавшем госпитализации, предполагали снижение качества жизни до 0,425 у детей до 1,5 лет и до 0,2 в возрасте старше 1,5 лет [30].

Затраты и продолжительность жизни с учетом качества дисконтировали на 3,5% в год.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прогнозируемое количество предотвращенных случаев заболевания РВИ при вакцинации детей 5-валентной вакциной представлено в табл. 1.

Результаты оценки предотвращенных затрат при вакцинации против РВИ представлены в табл. 2.

**Таблица 1.** Прогнозируемое количество предотвращенных случаев заболевания ротавирусной инфекцией при вакцинации детей 5-валентной вакциной (когорты 100 тыс. чел., охват вакцинацией — 90%)

**Table 1.** Predicted number of prevented cases of rotavirus infection under 5-valent vaccination in children (100,000 cohort, vaccination coverage is 90%)

Популяция	Амбулаторные случаи	Терапия в стационаре
Вакцинированная	4675	1732
Невакцинированная	4128	1212
Общая популяция	8803	2944

**Таблица 2.** Прогнозируемый объем предотвращенных затрат при массовой вакцинации детей против ротавирусной инфекции 5-валентной вакциной (когорты 100 тыс. чел., охват вакцинацией — 90%)

**Table 2.** Predicted cost saving through rotavirus immunization with 5-valent vaccine (100,000 cohort, vaccination coverage is 90%)

Параметры	Вакцинированная популяция			Невакцинированная популяция			Общая популяция		
	Амб.	Госп.	Всего	Амб.	Госп.	Всего	Амб.	Госп.	Всего
Предотвращенные затраты на терапию РВИ, млн. руб.	27,56	52,50	80,06	26,29	39,24	65,53	53,85	91,74	145,59
Прочие предотвращенные затраты, обусловленные заболеваемостью РВИ, млн. руб.	18,75	60,62	79,37	20,15	48,44	68,59	38,90	109,06	147,96
Общая величина предотвращенных затрат, млн. руб.	46,31	113,12	159,43	46,44	87,68	134,12	92,75	200,80	293,55

*Примечание.* РВИ — ротавирусная инфекция, Амб. — амбулаторные случаи РВИ, Госп. — случаи РВИ, потребовавшие госпитализации.

*Note.* RVI — rotavirus infection, Амб. [Amb.] — outpatient RVI cases, Госп. [Gosp.] — RVI cases requiring hospitalization

1 URL: <https://www.spboms.ru>

2 URL: <https://www.pharmindex.ru>

3 URL: <https://www.gks.ru>

Как видно из табл. 2, предотвращение РВИ, потребовавшей госпитализации, обеспечит 68,4% общей величины предотвращенных затрат, а легких случаев РВИ, не потребовавших госпитализации, — 31,6%. Предотвращенные прямые медицинские затраты, т.е. затраты на лечение РВИ, составят 49,6%, а прочие затраты, т.е. недополученный доход вследствие временной нетрудоспособности, инвалидизации или смерти пациента в детском или трудоспособном возрасте и выплаты по инвалидности, — 50,4% от общего объема предотвращенных затрат.

Важно отметить, что объем предотвращенных затрат в вакцинированной популяции составит лишь 54,3% от общего объема предотвращенных затрат. Ранее существенная доля предотвращенных затрат в невакцинированной популяции (59% общего объема предотвращенных затрат) была продемонстрирована в Германии [37]. Это подчеркивает необходимость именно массовой вакцинации, обеспечивающей развитие популяционного эффекта.

**Таблица 3.** Эффективность затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против ротавирусной инфекции (в расчете на 100 тыс. чел., охват вакцинацией — 90%)

**Table 3.** Cost-effectiveness of immunization with 5-valent rotavirus vaccine in children (based on 100,000 cohort, vaccination coverage is 90%)

Параметры	Величина
Затраты на вакцинацию, млн. руб.	391,50
Предотвращенные затраты, обусловленные снижением заболеваемости РВИ, млн. руб.	293,55
Дополнительные затраты на вакцинацию против РВИ, млн. руб.	97,95
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY	376,59
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY	260,09

*Примечание.* РВИ — ротавирусная инфекция; QALY (от Quality-Adjusted Life-Year) — показатель продолжительности жизни больного с учетом влияния лечения и прогрессирования заболевания на качество жизни.

*Note.* RVI — rotavirus infection; QALY (from Quality-Adjusted Life-Year) — indicator for patient's life expectancy due to the impact of treatment effect and disease burden on the quality of life.

**Таблица 4.** Эффективность затрат на вакцинацию против ротавирусной инфекции в РФ (анализ чувствительности)

**Table 4.** Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Russian Federation (sensitivity analysis)

Параметры	Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY
Базовый вариант	260,09
Сохранение эффекта в вакцинированной популяции в течение 4 лет [39]	321,59
Сохранение эффекта в вакцинированной популяции в течение 7 лет	255,02
Охват вакцинацией — 95%	317,95
Доля РВИ у детей до 5 лет — 36% от общего количества ОКИ без учета микст-инфекции [5]	411,89
Доля РВИ у детей до 5 лет — 36% от общего количества ОКИ с учетом микст-инфекции [5]	264,67
Анализ с учетом доли РВИ от общего количества ОКИ у детей до 14 лет в соответствии с российским эпидемиологическим исследованием [4] и доли микст-инфекции равной 31% от общего количества случаев выявления РВИ	318,18
Заболеваемость РВИ в 1,5 раза выше, чем в базовом варианте (Санкт-Петербург)	Вакцинация доминирует (экономия 488 тыс. руб. в расчете на 1000 детей первого года жизни)
Заболеваемость РВИ в 1,5 раза выше, чем в базовом варианте (Санкт-Петербург) с учетом доли РВИ от общего количества ОКИ у детей до 14 лет в соответствии с российским эпидемиологическим исследованием [4] и доли микст-инфекции равной 31% от общего количества случаев выявления РВИ	Вакцинация доминирует (экономия 269 тыс. руб. в расчете на 1000 детей первого года жизни)
Анализ без учета энцефалопатии ротавирусной этиологии	810,45
Анализ с учетом только зарегистрированных случаев РВИ	967,83
Анализ с позиции системы здравоохранения (учет только прямых медицинских затрат)	652,99
Выборочная вакцинация, не предполагающая развития популяционного эффекта	1285,80

*Примечание.* РВИ — ротавирусная инфекция, ОКИ — острая кишечная инфекция; QALY (от Quality-Adjusted Life-Year) — показатель продолжительности жизни больного с учетом влияния лечения и прогрессирования заболевания на качество жизни.

*Note.* RVI — rotavirus infection, ОКИ [All] — acute intestinal infection; QALY (от Quality-Adjusted Life-Year) — indicator for patient's life expectancy due to the impact of treatment effect and disease burden on the quality of life.

Эффективность затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против РВИ представлена в табл. 3.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, медицинское вмешательство может рассматриваться в качестве экономически приемлемого, если затраты на 1 дополнительный год жизни с учетом ее качества (Quality-Adjusted Life Year, QALY) не превышают утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [38]. В РФ, по данным за 2016 г., она составляет около 1,76 млн. руб. Если же затраты на 1 QALY не превышают величины ВВП на душу населения (~586 тыс. руб.), вмешательство может рассматриваться как экономически эффективное и может быть рекомендовано к рутинному применению. Из табл. 3 видно, что массовая вакцинация детей против РВИ 5-валентной вакциной характеризуется коэффициентом затраты/эффективность, не превышающим данной величины.

В рамках анализа чувствительности оценивали надежность полученных результатов (табл. 4).

Из табл. 4 видно, что полученные результаты варьируют в достаточно широких пределах в зависимости от перспективы исследования, изменения параметров моделирования в реальных пределах и принятых допущений. Так, снижение длительности сохранения эффекта в вакцинированной популяции, увеличение охвата вакцинацией до 95%, а также анализ с учетом только зарегистрированных случаев РВИ и отсутствие учета такого фактора, как развитие энцефалопатии ротавирусной природы у ряда пациентов с тяжелым течением РВИ, приводят к увеличению коэффициента затраты/эффективность по сравнению с базовым вариантом, хотя и в этих случаях он не превосходит общепринятого порога готовности платить. В то же время увеличение средних данных по заболеваемости ОКИ в РФ в 1,5 раза (в соответствии с региональными данными по Санкт-Петербургу) приводит к увеличению объема предотвращенных затрат, вследствие чего вакцинация может повлечь за собой не только снижение заболеваемости РВИ, но и снижение общих затрат. Анализ с учетом только затрат системы здравоохранения также продемонстрировал приемлемый уровень эффективности затрат на вакцинацию против РВИ, хотя в этом случае экономическая эффективность вакцинации ниже, чем при использовании социальной перспективы, предполагающей учет всех затрат, обусловленных заболеваемостью РВИ. Обращает на себя внимание резкое (в 4,94 раза) снижение эффективности затрат при выборочной вакцинации

по сравнению с базовым вариантом, что подчеркивает целесообразность именно массовой вакцинации [6, 30, 37, 40–46].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что, как и во многих других странах с различным уровнем развития экономики и различающимся уровнем заболеваемости РВИ, массовая вакцинация детей 5-валентной вакциной против РВИ в РФ позволит не только снизить заболеваемость, но, с учетом принятых допущений, может также рассматриваться как экономически эффективное вмешательство.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Опубликовано при поддержке компании MSD.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**А.В. Рудакова**

<https://orcid.org/0000-0003-0442-783X>

**С.М. Харит**

<http://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

**Ю.В. Лобзин**

<https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. *Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция*. — СПб.; 2000. — 272 с. [Vasil'ev BYa, Vasil'eva RI, Lobzin YuV. *Ostrye kishhechnye zabolevaniya. Rotavirusy i rotavirusnaya infektsiya*. St. Peterburg; 2000. 272 p. (In Russ).]
2. WHO Position Paper. Rotavirus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(5):49–64.
3. Podkolzin AT, Fenske EB, Abramychева NY, et al. Hospital-based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia, 2005–2007. *J Infect Dis*. 2009;200:S228–S233. doi: 10.1086/605054.
4. Подколзин А.Т. *Эпидемиологическая и клиническая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии в Российской Федерации*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2015. — 46 с. [Podkolzin AT. *Epidemiologicheskaya i klinicheskaya kharakteristika ostrykh kishhechnykh infektsii virusnoi etiologii v Rossiiskoi Federatsii*. [dissertation abstract] Moscow; 2015. 46 p. (In Russ).]
5. Каждаева Э.П. *Этиологическая структура и вопросы этиотропной терапии острых кишечных инфекций бактериальной этиологии у детей*: Автореф. канд. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2006. — 23 с. [Kazhdaeva EP. *Etiologicheskaya struktura i voprosy etiotropnoi terapii ostrykh kishhechnykh infektsii bakterial'noi etiologii u detei*. [dissertation abstract] Moscow; 2006. 23 p. (In Russ).]
6. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006–2014. *Vaccine*. 2015;33(18):2097–2107. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.016.
7. Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Aberle SW, et al. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria. *Vaccine*. 2013;31(24):2686–2691. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.001.
8. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4752–e4752. doi: 10.1136/bmj.e4752.
9. Vesikari T, Uhari M, Renko M, et al. Impact and effectiveness of RotaTeq(R) vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of a rotavirus immunization program in Finland. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(12):1365–1373. doi: 10.1097/INF.0000000000000086.
10. Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, et al. Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany, 2010–2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(2):E82–E89. doi: 10.1097/INF.0b013e3182720b71.
11. Muhsen K, Shulman L, Kasem E, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines for prevention of rotavirus gastroenteritis-associated hospitalizations in Israel: a case-control study. *Hum Vaccin*. 2010;6(6):450–454. doi: 10.4161/hv.6.6.11759.
12. Muhsen K, Chodick G, Goren S, et al. The uptake of rotavirus vaccine and its effectiveness in preventing acute gastroenteritis in the community. *Vaccine*. 2010;29(1):91–94. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.10.010.
13. Bellido-Blasco JB, Sabater-Vidal S, Salvador-Ribera MD, et al. Rotavirus vaccination effectiveness: a case-case study in the EDICS project, Castellon (Spain). *Vaccine*. 2012;30(52):7536–7540. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.049.
14. Castilla J, Beristain X, Martinez-Artola V, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine*. 2012;30(3):539–543. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.071.
15. Martinon-Torres F, Alejandro MB, Collazo LR, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in Spain. *Hum Vaccin*. 2011;7(7):757–761. doi: 10.4161/hv.7.7.15576.
16. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, et al. RotaTeq (R), a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine*. 2009;28(2):345–351. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.10.041.
17. Leino T, Gren J, Salo H, et al. First year experience of rotavirus immunisation programme in Finland. *Vaccine*. 2012;31(1):176–182. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.068.
18. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine*. 2011;29(15):2791–2796. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.01.104.
19. Standaert B, Strens D, Alwan A, Raes M. Medium- to long-term impact of rotavirus vaccination on hospital care in Belgium: a 7-year

- follow-up of the Rotavirus Belgium Impact Study (RotaBIS). *Infect Dis Ther.* 2016;5(1):31–44. doi: 10.1007/s40121-015-0099-1.
20. Atchison CJ, Stowe J, Andrews N, et al. Rapid declines in age group-specific rotavirus infection and acute gastroenteritis among vaccinated and unvaccinated individuals within 1 year of rotavirus vaccine introduction in England and Wales. *J Infect Dis.* 2016;213(2):243–249. doi: 10.1093/infdis/jiv398.
21. Yen C, Guardado JA, Alberto P, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1):S6–S10. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefa05.
22. Field EJ, Vally H, Grimwood K, Lambert SB. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia. *Pediatrics.* 2010;126(3):E506–E512. doi: 10.1542/peds.2010-0443.
23. Clarke MF, Davidson GP, Gold MS, Marshall HS. Direct and indirect impact on rotavirus positive and all-cause gastroenteritis hospitalizations in South Australian children following the introduction of rotavirus vaccination. *Vaccine.* 2011;29(29–30):4663–4667. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.109.
24. Lopman BA, Curns AT, Yen C, Parashar UD. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. *J Infect Dis.* 2011;204(7):980–986. doi: 10.1093/infdis/jir492.
25. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US counties, 2006–2009. *Clin Infect Dis.* 2011;53(3):245–253. doi: 10.1093/cid/cir307.
26. Olson DR, Wilson SE, Rosella LC, et al. Population-level impact of Ontario's infant rotavirus immunization program: evidence of direct and indirect effects. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154340. doi: 10.1371/journal.pone.0154340.
27. Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: The IVANHOE study. *Vaccine.* 2011;29(21):3753–3759. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.03.035.
28. Lynch M, Lee B, Azimi P, et al. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review. *Clin Infect Dis.* 2001;33(7):932–938. doi: 10.1086/322650.
29. Kawamura Y, Ohashi M, Ihira M, et al. Nationwide survey of rotavirus-associated encephalopathy and sudden unexpected death in Japan. *Brain Dev.* 2014;36(7):601–607. doi: 10.1016/j.braindev.2013.07.013.
30. Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of routine infant rotavirus immunisation program in Japan. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(5):1115–1125. doi: 10.1080/21645515.2016.1245252.
31. Подколзин А.Т., Фенске Е.Б., Абрамычева Н.Ю., и др. Надзор за ротавирусной инфекцией по данным госпитализации в отдельных городах РФ за 2005–2007 гг. // *Инфекционные болезни.* [Podkolzin AT, Fenske EB, Abramychewa NYu, et al. Nadzor za rotavirusnoi infektsiei po dannym gospitalizatsii v otдельnykh gorodakh RF za 2005–2007 gg. *Infektsionnye bolezni.* (In Russ).] Доступно по: [https://www.cmd-online.ru/upload/iblock/c27/nadzor\\_zh\\_rotavirusnoj\\_infekciej\\_po\\_dannym\\_gospitalizacii\\_v\\_otdelnykh\\_gorodax\\_rf\\_za\\_2005\\_2007\\_gg.pdf](https://www.cmd-online.ru/upload/iblock/c27/nadzor_zh_rotavirusnoj_infekciej_po_dannym_gospitalizacii_v_otdelnykh_gorodax_rf_za_2005_2007_gg.pdf). Ссылка активна на 10.11.2017.
32. Bocchini JA, Bradley JS, Brady MT, et al. Prevention of rotavirus disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics.* 2009;123(5):1412–1420. doi: 10.1542/peds.2009-0466.
33. European Centre for Disease Prevention and Control. *ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy.* Stockholm: ECDC; 2017.
34. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным ротавирусной инфекцией. Утверждено на заседании Профильной комиссии 9 октября 2015 г. [Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) okazaniya meditsinskoi pomoshchi detyam, bol'nyim rotavirusnoi infektsiei. Utverzhdeno na zasedanii Profil'noi komissii 9 oktyabrya 2015 g. (In Russ).]
35. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей. Руководство по профилактике заболевания/синдромов. — Союз педиатров России. Год утверждения (частота пересмотра): 2017. [Vaksinoprofilaktika rotavirusnoi infektsii u detei. Rukovodstva po profilaktike zabolevaniya/sindromov. Sojuz pediatrov Rossii. God utverzheniya (chastota peresmotra): 2017. (In Russ).]
36. Aïdelsburger P, Grabein K, Boehm K, et al. Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany. *Vaccine.* 2014;32(17):1964–1974. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.061.
37. Karmann A, Jurack A, Lukas D. Recommendation of rotavirus vaccination and herd effect: a budget impact analysis based on German health insurance data. *Eur J Health Econ.* 2015;16(7):719–731. doi: 10.1007/s10198-014-0624-2.
38. World Health Organization. *Investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health.* Geneva: WHO; 2001.
39. Payne DC, Boom JA, Staat MA, et al. Effectiveness of pentavalent and monovalent rota-virus vaccines in concurrent use among US children <5 years of age, 2009–2011. *Clin Infect Dis.* 2013;57(1):13–20. doi: 10.1093/cid/cit164.
40. Postma M, Hansen Edwards C, de Blasio BF, et al. Re-evaluation of the cost-effectiveness and effects of childhood rotavirus vaccination in Norway. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183306. doi: 10.1371/journal.pone.0183306.
41. Jit M, Mangen MJ, Melliez H, et al. An update to «The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: comparative analyses for five European countries and transferability in Europe». *Vaccine.* 2010;28(47):7457–7459. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.060.
42. Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine.* 2007;25(20):3971–3979. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.02.070.
43. Cui S, Tobe RG, Mo X, et al. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in China: Projected possibility of scale-up from the current domestic option. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):677. doi: 10.1186/s12879-016-2013-1.
44. Al Awaidy ST, Gebremeskel BG, Al Obeidani I, et al. Cost effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Oman. *BMC Infect Dis.* 2014;14:334. doi: 10.1186/1471-2334-14-334.
45. Yamin D, Atkins KE, Remy V, Galvani AP. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in France — accounting for indirect protection. *Value Health.* 2016;19(6):811–819. doi: 10.1016/j.jval.2016.05.011.
46. Koksal T, Akelma AZ, Koksal AO, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Turkey. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;50(5):693–699. doi: 10.1016/j.jmii.2016.03.005.

С.В. Ильина

Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

# Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать

## Контактная информация:

Ильина Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета

Адрес: 664043, Иркутск, ул. Маршала Конева, д. 90, к. 4, тел.: +7 (3952) 30-04-46, e-mail: dr\_ilina@yahoo.com

Статья поступила: 11.10.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Избыточное использование антибиотиков в клинической практике 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. В статье представлен краткий обзор основных ситуаций нерационального назначения антибиотиков в педиатрии и причин, по которым врачи назначают антибиотики, когда они не нужны. На основании анализа источников литературы предложены некоторые стратегии борьбы с избыточным назначением антибиотиков и сформулированы обобщенные правила рациональной антибиотикотерапии для врачей и пациентов.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, рациональное использование антибиотиков.

**(Для цитирования:** Ильина С.В. Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 508–514. doi: 10.15690/pf.v14i6.1834)

## ВВЕДЕНИЕ

Нерациональная антибиотикотерапия — глобальная забота и повсеместный бич. Назначение «на всякий случай» при острых респираторных вирусных инфекциях и вирусных диареях, неподходящая доза, неподходящий препарат, неподходящая длительность курса, неоправданные комбинации антибиотиков. Все это помножено на низкую приверженность лечению со стороны пациентов: «раз принял, два забыл». Рациональное использование любых медицинских препаратов является фундаментальным принципом клинической практики: его нарушение приводит к снижению качества медицинской помощи, увеличению расходов на лечение, возрастанию риска развития побочных эффектов. Что касается антибиотиков, то, помимо всего вышеперечисленного, их неправильное

применение может привести к усугублению очень и очень серьезной глобальной проблемы — росту антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов.

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ, ВПОЛНЕ РЯДОВОЙ

Типичная, почти ежедневно возникающая клиническая ситуация. Ребенок в возрасте 11 мес осмотрен на четвертый день болезни. Ранее ничем не болел, никакой фоновой патологии, привит по календарю, контактов с инфекционными больными не было. Температура с первого дня 39°C, на третьи сутки появился жидкий стул кашицеобразной консистенции без слизи и крови, трехкратно. Когда температура снижается, ребенок активен, играет, неплохо кушает. Мочится достаточно. При осмотре — кожа розовая, теплая. Небольшая гиперемия небных дужек. Всё!

Svetlana V. Ilyina

Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education «Irkutsk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia

## Irrational Use of Antibiotics in Medicine: Crisis of Antibiotic Resistance and what We Can Do

*Antibiotic overuse in clinical practice not only leads to an increased amount of healthcare costs and a risk of side effects, but also causes an increase of antimicrobial resistance. This is a global problem and an effective fight bacterial infection depends on its solution. This article provides a brief overview of the primary situations of irrational antibiotic use among pediatric population and the reasons why doctors overprescribe antibiotic. The literature based strategies for antibiotics restrictions are proposed and some generalized rules for a rational antibiotic therapy for physicians and for patients are formulated.*

**Key words:** antibioticresistance, rational use of antibiotics.

**(For citation:** Svetlana V. Ilyina. Irrational Use of Antibiotics in Medicine: Crisis of Antibiotic Resistance and what We Can Do *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 508–514. doi: 10.15690/pf.v14i6.1834)

Что мы ожидаем от такого ребенка, уважаемые коллеги? Температура высокая три дня, неплохое самочувствие, горло чуть красноватое. Легкая диарея (может сопровождать почти любую детскую инфекцию). Набор неспецифических симптомов. В таких случаях в первую очередь ожидается, пожалуй, внезапная экзантема — младенческая розеола — часто встречающееся вирусное заболевание со склонностью к самопроизвольному излечению. Или же лихорадочная форма энтеровирусной инфекции. Дифференциально-диагностический ряд может быть широким, но серьезные заболевания займут в нем далеко не первые места — все же третий день болезни и никакой сыпи и менингизма (значит, не менингококковая), никаких признаков поражения дыхательных путей (значит, не пневмония). Есть еще клещевой энцефалит с пищевым путем заражения, но это экзотика, да и мама отрицает кормление сырым молоком и кисломолочными продуктами «от фермера». Есть оккультная бактериемия (лихорадка без видимого очага инфекции, чаще вызывается пневмококками), но она протекает намного тяжелее, с признаками инфекционного токсикоза [1]. Даже при подозрении на такое заболевание потребуются госпитализация. Бывает инфекция мочевыводящих путей, но и эта патология тоже протекает с выраженным интоксикационным синдромом и дополнительной симптоматикой [2]. Если подозреваем инфекцию мочевыводящих путей — нужен анализ мочи.

Итак, что мы имеем в сухом остатке? Лихорадящий педиатрический пациент, больше данных за вирусную инфекцию. В какой медицинской помощи он нуждается? В первую очередь, в динамическом наблюдении. Кто будет наблюдать? Участковый педиатр бывает так перегружен, что ему не то, что динамически наблюдать, — вздохнуть некогда! Но мама производит впечатление вполне ответственной, ей можно объяснить, что именно и как она должна наблюдать. И есть медсестра, которая может раз в день сделать телефонный звонок маме и доложить врачу о результатах. Нуждается ли ребенок в дополнительном обследовании? Скорее нет, чем да. В каком лечении нуждается ребенок? Почти ни в каком: обильное питье и жаропонижающие препараты (при необходимости).

На второй день болезни ребенок был осмотрен участковым педиатром. Не было организовано динамического наблюдения, не было направлений на лабораторные исследования. **Назначено лечение — антибиотик амоксициллин-клавуланат, после чего диарея и случилась — закономерно (клавуланат влияет на моторику тонкого кишечника)! На фоне антибиотика ребенок лихорадил еще два дня, затем температура нормализовалась, появилась сыпь — *roseola infantum*, что и требовалось доказать! И два дня ненужной антибиотикотерапии...**

### «ЛИШНИЕ» АНТИБИОТИКИ

Избыточное использование антибиотиков врачами амбулаторного звена нередко находит оправдание в глазах профессионального сообщества («врачи загружены, наблюдать некогда»): чтобы убедиться в этом, достаточно почитать врачебные форумы. Но данная проблема касается не только участковых педиатров и не только России. Необоснованное назначение антибиотиков широко распространено в экономически развитых и развивающихся странах, в амбулаториях и стационарах, педиатрических и прочих. Так, согласно данным исследования К. Fleming-Dutra и соавт., в США при оказании амбулаторной помощи около 30% назначений антибиотиков являются ненужными [3]. Авторами исследования было отмечено, что антибиотики назначались пациентам

с заболеваниями, при которых данный вид терапии не показан: бронхит (кроме случаев хронического бронхита, эмфиземы или хронической обструктивной болезни легких), бронхиолит, вирусная инфекция верхних дыхательных путей, астма, грипп, вирусные пневмонии и средние отиты. При этом ежегодный показатель назначения антибиотиков оказался наиболее высоким в группе детей первых двух лет жизни.

Что-то нам это напоминает, не правда ли?

Избыточное, нерациональное применение антибиотиков детям в амбулаторных условиях может достигать крайне высокого уровня. Так, E. Alili-Idrizi и соавт. сообщают, что в педиатрической поликлинике г. Тетова (Албания) антибиотикотерапия была не нужна в 92% всех случаев ее проведения — при ларингитах, вирусных тонзиллофарингитах, острых средних отитах и бронхитах [4]. Нерациональное назначение антибиотиков в отделениях интенсивной терапии (отсутствие показаний, неверный выбор препарата или субоптимальная дозировка), по некоторым данным, имеет место в 30–60% случаев [5].

### Основные ситуации необоснованного назначения антибиотиков

Данные большого количества исследований, проведенных в различных странах, а также собственный опыт автора показывают, что наиболее частыми в амбулаторной педиатрии ситуациями, когда антибиотики назначаются необоснованно, являются лихорадка, затяжной кашель и воспаление небных миндалин. У пациентов инфекционных отделений к этим трем основным добавляется четвертая ситуация — диарея.

**Лихорадка.** Повышение температуры тела — симптом огромного количества заболеваний, как инфекционных, так и неинфекционных. Наиболее частой причиной лихорадочной реакции у детей являются вирусные инфекции [6]. Фебрилитет, вызванный вирусами, может продолжаться в течение различного времени: до 5 сут при младенческой розеоле, до 7 сут — при энтеровирусной инфекции, до 14 сут и более — при инфекционном мононуклеозе. Антибиотики, назначенные при вирусной инфекции, не влияют на течение заболевания, не сокращают лихорадочный период, не уменьшают риска развития осложнений [7, 8]. Эти факты ставят под сомнение обоснованность популярного среди педиатров неписанного «правила трех дней»: «три дня высокая температура — надо давать антибиотик». При наличии лихорадки следует приложить усилия к установлению природы температурной реакции, выявлению пораженного органа/системы органов. Проведение эмпирической антибактериальной терапии нежелательно у нетяжелых больных: она должна быть ограничена только тяжелыми случаями, когда состояние пациента не позволяет терять время на ожидание результатов исследования, и существуют серьезные подозрения на бактериальную природу инфекции — проявления септического шока, тяжелая гипертермия, значительный нейтрофильный лейкоцитоз, симптомы системной инфекции у пациента с иммунодефицитом.

**Длительный кашель.** Это еще одна причина необоснованного применения антибиотиков. Кашель — симптом, сильно беспокоящий родителей, иногда в большей степени, чем самого ребенка. Результатом этого беспокойства являются повторные визиты к врачу («ребенок так и продолжает кашлять, надо же что-то делать!») и, как следствие, назначение врачом антибиотиков под давлением родителей. Однако, основные причины длительного кашля антибактериальной терапии не требуют, а требу-

ют, опять же, проведения диагностических исследований. Затяжной кашель может быть связан с назальным затеком, гастроэзофагеальным рефлюксом, бронхиальной астмой. Постинфекционный кашель, вызванный повреждением эпителия дыхательных путей и повышением порога чувствительности кашлевых рецепторов, может тянуться неделями. Единственной, пожалуй, причиной затяжного кашля у детей без хронических заболеваний бронхолегочной системы, требующей терапии антибиотиками, является коклюш. В позднем периоде коклюша применение макролидов носит профилактический характер: назначенные в период спазматического кашля они никак не влияют на длительность заболевания или выраженность симптомов, но сокращают период контагиозности источника инфекции.

**Воспаление небных миндалин.** Тонзиллит, тонзиллофарингит (или, используя традиционный для российской медицины термин, ангина) могут быть вызваны различными патогенами, при этом необходимость в антибактериальной терапии возникает главным образом при инфекции бета-гемолитическим *Streptococcus pyogenes* группы А (БГСА). А это всего от 15 до 30% пациентов с острым тонзиллитом [9]. БГСА-тонзиллит — очень редкая инфекция у детей в возрасте до 5 лет и почти не встречается в первые два года жизни. Симптомы тонзиллита могут вызывать самые разнообразные вирусы, в том числе аденовирусы, RS-вирусы, коронавирусы, вирус гриппа, Эпштейна–Барр вирус. Наличие экссудатов (наложений) на поверхности миндалин не является патогномоничным для стрептококкового тонзиллита: этот симптом может обнаруживаться и при заболевании вирусной этиологии [10]. Для клинической диагностики стрептококковой инфекции и принятия решения об антибиотикотерапии с успехом применяются специальные оценочные шкалы (шкала Мак-Айзека) и экспресс-тесты для определения БГСА в ротовой полости: они позволяют снизить количество ненужных антибиотиков.

**Диарея.** Это еще одна клиническая ситуация, когда антибиотики назначаются избыточно, не в соответствии с показаниями. Хотя диарейные инфекции вызываются самыми разнообразными патогенами, большинство случаев является самоограничивающимися и нуждаются лишь в адекватной регидратации. Антибиотики не показаны при водянистой диарее независимо от ее тяжести (за исключением случаев, когда есть основания подозревать холеру). Показанием для антибиотикотерапии является инвазивная диарея тяжелой, а в группах риска — средней степени тяжести (шигеллезы, брюшной тиф, дизентериеподобные формы нетифоидного сальмонеллеза и кампилобактериоза, кишечный амебиаз и симптоматический лямблиоз) [11]. При отсутствии внекишечных очагов инфекции при диарее антибиотик рекомендуется применять в пероральной форме [11].

### Почему врачи назначают ненужные антибиотики?

Существует немало разнообразных причин, почему врачи назначают антибиотики в случаях, когда, казалось бы, у пациента имеются симптомы, указывающие на вирусную природу инфекции. Любой человек, окончивший медицинский вуз, знает, что антибиотики не действуют на вирусы, и осведомлен о проблеме антибиотикорезистентности. При этом врач нередко считает, что его индивидуальное назначение вряд ли внесет какой-то вклад в эту проблему. И уверен, что негативные последствия этого одного неправильного назначения будут минимальны (если они вообще будут).

Рассматриваются следующие причины назначения антибиотиков вне показаний или нерационального выбора антибиотика.

**Давление со стороны пациента.** Необязательно прямая просьба о назначении антибиотика, хотя и такое — не редкость. Кто из педиатров не слышал фразу: «Нам бы что-нибудь по сильнее, чтобы ребенок быстро поправился». Даже когда ничего подобного родители не говорят, врач не хочет быть обвиненным в недостаточном лечении, в случае если заболевание протекает негладко. Иногда можно услышать мнение, что это давление существует лишь в представлении врача, которому кажется, что от него ожидают назначения антибиотиков. Однако, исследование M. Ashworth и соавт. показывает, что ограничение назначения антибиотиков приводит к снижению показателя удовлетворенности пациентов [12]. Значит, нужно больше образовывать пациентов!

**Недостаток времени.** В амбулаторных условиях врач имеет ограниченное время для приема пациента. Гораздо быстрее выписать рецепт, чем пускаться в длительные объяснения о природе болезни и отсутствии необходимости в тех или иных лекарствах. Чем меньше врач уделяет времени выслушиванию и информированию пациента (или его родителей), тем чаще ему приходится назначать антибиотики. И, наоборот, увеличение времени на беседу с пациентом позволяет не назначать ненужных лекарств без снижения показателя удовлетворенности [13].

**Усталость врача.** Существует такой психологический феномен — усталость от принятия решения. Суть его заключается в том, что качество принимаемых решений снижается по мере того, как много их принимается в течение длительного времени. Это в полной мере относится к работе врача, ведь каждый пациент — это принятие диагностически-терапевтического решения. Снижение качества решений врача к концу рабочего дня доказано в исследованиях: число антибиотиков, выписанных для лечения острых инфекций верхних дыхательных путей, к концу рабочей смены значительно увеличивается [14].

**Давление фармкомпаний.** В некоторых странах в качестве причины назначения врачами ненужных антибиотиков называют давление на врачей со стороны производителей антибактериальных препаратов через их медицинских представителей [15]. Желая увеличения продаж, компании вводят врачей в заблуждение по поводу показаний к назначению, при этом факты о побочных эффектах умалчиваются. Кроме того, нередко предоставляется недостоверная информация о препаратах конкурентов. Все это не только побуждает врача выписывать антибиотики, когда они не нужны, но и затрудняет рациональный выбор препарата. Справедливости ради скажем, что пока еще не закончился «коммерческий чes» некоторых наших коллег, доцентов, профессоров, читающих по стране «заказные лекции, вводящие в заблуждение врачей, слушающих эти выступления.

**Объективные сложности.** Рациональный выбор антибиотика, его дозировки и оптимальной продолжительности лечения базируется на нескольких переменных — пораженный орган, предполагаемый возбудитель, биодоступность препарата, особенности организма хозяина, региональные данные о чувствительности к антибиотикам. Достоверные методы этиологической диагностики нередко оказываются недоступными в реальной практике: диагноз того или иного заболевания устанавливается на основании его клинических проявлений. Клиницисты диагностируют и лечат инфекционные синдромы, точно не зная, а лишь предполагая возможный причинный агент. Также часто оказываются недоступны-

ми и местные данные о чувствительности возбудителей к антибиотикам.

### **«ПРАВИЛЬНАЯ» ДОЗА, «ПРАВИЛЬНАЯ» ДЛИТЕЛЬНОСТЬ**

Нерациональная антибиотикотерапия — это не только «лишние», ненужные антибиотики. Это еще и неверный выбор препарата, дозы и/или продолжительности лечения. Польза такого «лечения» сомнительна, вред — очевиден. Неверно выбранный препарат не обеспечит эрадикации возбудителя и/или создаст для пациента повышенный риск побочных эффектов. Субингибирующие концентрации антибиотиков не окажут терапевтического действия, но будут способствовать мутагенезу, горизонтальному переносу генов и изменениям в экспрессии генов [16]. В свою очередь, индуцированная антибиотиками экспрессия генов может оказывать влияние на вирулентность инфекционного агента, в то время как повышенный мутагенез и горизонтальный перенос генов обеспечивают появление антибиотикорезистентных штаммов [16]. Таким образом, заниженная дозировка антибактериальных препаратов, равно как и несоблюдение пациентами схемы приема, создают необходимые условия для появления в циркуляции суперпатогенов — высоковирулентных и мультирезистентных.

Что касается продолжительности курса антибиотиков, то, к сожалению, в педиатрии она редко основывается на доказательствах (полученных в исследованиях), но часто — на мнении экспертов. В публикации с интригующим названием «5, 7, 10 или 14 дней: подходящая продолжительность лечения бактериемии, или пример 'антимикробного бинго'?» представлен анализ исследований, посвященных антибиотикотерапии бактериемии, связанной с инфекцией мочевых путей, у младенцев [17]. Автор указывает, что длительность парентеральной антибиотикотерапии при этом заболевании зависит от регламентов, принятых в конкретных клиниках, и колеблется от 7 до 14 сут. При этом продолжительность курса не зависит ни выраженности симптомов (она связана с факторами хозяина и видом микроорганизма), ни от риска развития рецидивов (его в основном определяет наличие анатомических дефектов). Поскольку в связи с редкостью данной патологии организовать сравнительные исследования крайне сложно, автор предлагает стремиться к более коротким курсам антибиотиков, уменьшая в индивидуальном порядке так называемые стандартные сроки. Основанием для сокращения курса предлагается считать клинический ответ ребенка на лечение и уровень биомаркеров бактериальной инфекции — C-реактивного белка и прокальцитонина.

В ряде исследований показано, что короткие курсы лечения высокими дозами антибиотиков при отдельных видах патологии имеют большую эффективность по сравнению с длительным применением низких доз. Короткие курсы минимизируют риск развития антибиотикорезистентности, а кроме того, дают приятные «бонусы» в виде снижения стоимости лечения и повышения приверженности пациентов [18].

### **Супербэги наступают!**

Так ли уж безобидны индивидуальные неправильные назначения антибиотиков? К чему мы уверенно движемся, назначая амоксициллин-клавуланат при внезапной экзантеме, цефиксим при катаральном отите и цефтриаксон при ротавирусной диарее?

Ситуация напряженная, публикации о проблеме антибиотикорезистентности пестрят терминами «кризис»,

«катастрофические последствия» и «кошмарный сценарий». Бактерии с множественной лекарственной устойчивостью получили жутковатое название «супербактерии» (они же «супербэги»). Антибиотики спасли множество жизней, и сегодня пока еще продолжают спасать. Будут ли спасать завтра — пока неясно. Тенденция просматривается неблагоприятная: на всех территориях стран-участниц Всемирной организации здравоохранения имеет место неуклонный рост выделения резистентной микрофлоры, как грамположительной, так и грамотрицательной. В наибольшей степени эта проблема коснулась возбудителей внутрибольничных инфекций: в 2008 г. L. Rice выделил группу патогенов с высоким уровнем антибактериальной устойчивости, ответственную за большинство внутрибольничных инфекций в США и дал ей название ESKAPE\* (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*) [19]. Эти микроорганизмы весьма эффективно «спасаются» от действия практически всех имеющихся в наличии антибактериальных препаратов, оставляя врачей в беспомощности и создавая угрозу жизни пациентов [19].

Грамотрицательные бактерии с множественной антибактериальной устойчивостью создают проблему не только для взрослых пациентов, но и в педиатрической популяции. Так, когортное исследование, проведенное в 48 детских больницах США, показало рост числа пациентов, заболевшие у которых было вызвано мультирезистентными изолятами энтеробактерий: в 2007 г. их доля составила 0,2% от всех пациентов с инфекцией грамотрицательными энтеробактериями, а в 2015 г. — уже 1,5%. Такие дети крайне сложно поддавались лечению, длительность пребывания в стационаре и риск летального исхода у них были существенно выше, чем при заболеваниях, вызванных чувствительными штаммами [20]. Они не отвечали на терапию антибиотиками из группы выбора или группы резерва. Тяжесть заболевания вынуждала использовать для их лечения препараты, не предназначенные для педиатрической практики и небезопасные для детей, создавая риск развития серьезных побочных эффектов. Это первое исследование, демонстрирующее распространенность болезней, вызванных мультирезистентными бактериями у детей, и его результаты заставляют волноваться.

Далеко не одни только патогены группы ESKAPE демонстрируют высокий уровень антибактериальной устойчивости. На различных территориях обнаруживаются мультирезистентные штаммы *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria gonorrhoeae*, высоковирулентные фторхинолонрезистентные *Clostridium difficile*. Растет даже частота выделения устойчивых изолятов микроорганизмов, генетически мало подверженных изменчивости и медленно приобретающих резистентность, таких как, например, *Neisseria meningitidis* [21]. Хотя пенициллин по-прежнему остается препаратом выбора для лечения инвазивных менингококковых инфекций, выделение пенициллин-устойчивых изолятов все чаще побуждает клиницистов использовать для стартовой терапии цефалоспорины 3-го поколения [21].

Возрастающая доля мультирезистентных фенотипов бактерий является эволюционным ответом на широкое использование противомикробных препаратов. Обширное и часто ненужное применение антибиотиков

\* ESKAPE (убегать, спасаться): в данном случае — акроним, составленный из начальных звуков названий возбудителей, входящих в группу.

в медицинской практике (которое складывается из тех самых «безобидных» индивидуальных назначений) стимулирует этот эволюционный отклик.

### **НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ НЕ БУДЕТ?!**

Наивно надеяться, что средством от кризиса антибиотикорезистентности может послужить создание новых антибиотиков. Количество новых антибиотиков, находящихся в стадии разработки, весьма невелико, а принципиально новых соединений среди них — еще меньше. На стадии клинических исследований находится несколько препаратов, направленных на метициллинрезистентный золотистый стафилококк (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), но против ряда грамотрицательных микроорганизмов (*A. baumannii* и *P. aeruginosa*) не создается ничего принципиально нового [22]. Для фармацевтических компаний создание новых антибиотиков экономически нецелесообразно. Это сложный процесс, требующий серьезных финансовых вложений, тогда как конечного продукта нужно немного: антибиотики необходимы лишь ограниченному числу людей, а курсы лечения короткие. Кроме того, растущая антибиотикорезистентность бактерий обуславливает политику сдержанности в отношении применения новых антибиотиков. Ведущие специалисты в области микробиологии и инфекционных болезней рекомендуют в качестве стартовых «старые» препараты, зарезервировав новые для случаев, резистентных к терапии. Эта в целом правильная тактика еще более ограничивает использование новых антибиотиков, сделав инвестирование в их разработку и производство совсем уж экономически необоснованными [23]. Фармацевтическим компаниям более выгодно производить лекарства для лечения хронических заболеваний, таких как диабет, бронхиальная астма, болезни нервной системы [24].

### **Ограничить назначение — сохранить эффективность**

Поскольку появления новых препаратов в ближайшее время нам ждать не приходится, необходимо сохранить эффективность старых антибиотиков путем ограничения их использования. Недавний кокрейновский обзор продемонстрировал убедительные доказательства того, что ограничение использования антибиотиков у стационарных пациентов является эффективной стратегией [25]. И не только в контексте борьбы с антибиотикорезистентностью: в стационарах, ограничивающих антибиотикотерапию, отмечалось сокращение продолжительности пребывания пациента, при этом ограничение антибиотиков не сопровождалось увеличением летальности!

Другой эффективной стратегией оказалась отсрочка антибактериальной терапии. Эксперты Сотрудничества Кокрейн исследовали эффект этой стратегии в лечении острых инфекций дыхательных путей, в том числе у пациентов с кашлем (бронхит) и болью в горле, а также при инфекциях среднего уха [8]. Был проведен анализ 11 исследований, включающих 3555 пациентов (детей и взрослых: сравнивались три подхода к лечению — немедленное начало антибиотикотерапии, отсроченное начало и отсутствие антибиотикотерапии. Под отсроченным началом понималась ситуация, когда антибиотик назначался с рекомендацией задержать на некоторое время начало его приема в расчете на уменьшение симптомов без воздействия антибиотикотерапии. Результаты анализа показали, что продолжительность основных симптомов респираторных инфек-

ций (лихорадка, боль, недомогание, кашель, насморк) не имела различий во всех трех группах пациентов. Не было обнаружено и различий в количестве осложнений. Иными словами, получал ли пациент антибиотик сразу, с отсрочкой или вовсе не получал — заболевание его продолжалось одинаковое время, и число осложнений было одинаковым. Немедленная антибиотикотерапия имела незначительное преимущество перед отсроченной только в уменьшении симптомов среднего отита и боли в горле. Следует отметить, что только 31% пациентов, которым антибиотикотерапия была отсрочена, в конечном итоге пришлось дать антибиотики. Исходя из этих результатов, авторы обзора рекомендуют в случае неуверенности в диагнозе отсрочить начало антибиотикотерапии — приемлемый компромисс, который позволит значительно снизить ненужное потребление антибиотиков.

### **ЧТО ЕЩЕ МОЖНО СДЕЛАТЬ?**

Ограничение или отсрочка назначения антибиотиков — несомненно, эффективные стратегии. Однако, как указывалось выше, они ассоциированы со снижением удовлетворенности пациентов. Значит, и врачам не слишком интересно их применять: кому нужны конфликты и жалобы?! Чтобы не снижать удовлетворенность, с пациентом/родителями разговаривать надо, а у врача времени нет!

Для решения этой проблемы придуманы всевозможные техники. Например, комментарии по ходу осмотра: «Так, небольшая краснота в горле», «В легких чисто, хрипов нет». Это не требует дополнительного времени, но успокаивает мать, внушает ей мысль, что с ребенком ничего страшного не происходит, а доктор — знающий и внимательный. Или, чтобы обосновать ненужность антибиотиков, неоднократно подчеркивать в разговоре вирусную природу болезни: «У вашего ребенка вирусный назофарингит», «Вирусный насморк может тянуться и три недели».

Сохраняет время врача и позволяет ограничить назначение антибиотиков без снижения удовлетворенности пациентов предоставление им письменной (печатной) информации [26]: это могут быть листовки с информацией о заболевании, лекарственном препарате или стандартизованный «симптоматический рецепт», содержащий общие указания (больше пить, проветривать комнату) и вписанные врачом назначенные ребенку средства «от кашля», «от насморка».

Правильности решения о назначении (или отказе от назначения) антибиотиков значительно способствует использование экспресс-методов диагностики. Экспресс-тест для определения БГСА дает возможность выявлять пациентов со стрептококковым фаринготонзиллитом и проводить антибиотикотерапию прицельно. Упомянутые выше биомаркеры бактериальных инфекций (С-реактивный белок и прокальцитонин) полезны для принятия решения о старте или прекращении антибактериальной терапии, например для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных пневмоний [27]. Однако, необходимы дополнительные исследования, чтобы использовать их в случаях других инфекций, в том числе в качестве надежного маркера безопасной отмены антибиотиков при инфекциях кровотока.

Кроме того, для оптимизации назначений антибиотиков необходима разработка рекомендаций различного уровня — от национальных руководств, цель которых — повышение образования врачей, до стандартных

протоколов с простыми алгоритмами, помогающих с принятием решения в конкретных клинических ситуациях. Рекомендации должны быть составлены на основе принципов доказательной медицины и базироваться на глобальном анализе литературных данных. И должны регулярно пересматриваться. Так, для стандартных рекомендаций по лечению (обычно адаптированных из национальных руководств) предлагается пересмотр через год — для устранения ошибок и неточностей, а в дальнейшем — каждые 2–3 года [28, 29].

## В ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы стали жертвой огромного успеха антибиотиков. При правильном применении они пока еще позволяют эффективно бороться с бактериальной инфекцией и спасают жизни. При неправильном — приводят к появлению мультирезистентных суперпатогенов и создают риск побочных эффектов. Мы должны применять их правильно. Иного пути нет: если мы сегодня не признаем своих ошибок, не остановимся, завтра и пневмония может стать смертельной болезнью, не говоря уж о бактериальном менингите, перитоните или сепсисе. Обобщение вышеизложенного материала позволило сформулировать и представить вниманию коллег следующие правила применения антибиотиков.

### Правила для врачей

1. Применять строгие диагностические критерии и назначать антибиотик только при полной уверенности в бактериальной этиологии заболевания.
2. Не назначать рутинно антибиотики при длительной лихорадке, кашле или насморке: затяжное течение заболевания — это еще не показание к антибиотикотерапии.
3. В случаях когда полной уверенности в бактериальной этиологии заболевания нет, у нетяжелых больных целесообразна стратегия отсрочки начала антибактериальной терапии.
4. Отменять антибиотик сразу, как только станет понятно, что он был назначен напрасно.
5. Ни при каких условиях не снижать рекомендованной производителем дозы и не уменьшать кратности.
6. Не использовать антибиотики широкого спектра действия в случаях, когда ожидаемо должны работать препараты узкого спектра.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К., Бакрадце М.Д. Лихорадка неясной этиологии у детей // *Инфекционные болезни*. — 2008. — Т.6. — №2 — С. 76–81. [Tatochenko VK, Bakradze MD. Fever of unknown etiology in children. *Infectious diseases*. 2008;6(2):76–81. (In Russ).]
2. Маргиева Т.В., Комарова О.В., Костюшина И.С., и др. Инфекция мочевыводящих путей у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т.11. — №4 — С. 124–128. [Margieva TV, Komarova OV, Kostushina IS, et al. Urinary tract infection in children. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(4):124–128. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i4.1077.
3. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864–1873. doi:10.1001/jama.2016.4151.
4. Alili-Idrizi E, Dauti M, Malaj L. Irrational prescribing of antibiotics in pediatric outpatients: a need for change. *JPS*. 2015;7:228–229. doi: 10.17334/jps.09285.
5. Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014;18(5):480. doi: 10.1186/s13054-014-0480-6.
6. Brook I. Unexplained fever in young children: how to manage severe bacterial infection. *BMJ*. 2003;327(7423):1094–1097. doi: 10.1136/bmj.327.7423.1094.

7. Комбинирование антибиотиков — мощный инструмент, который может как помогать в борьбе с резистентностью, так и способствовать ее развитию. Следует использовать только комбинации антибиотиков с доказанной эффективностью и только в особых случаях.
8. Не назначать парентеральные препараты в амбулаторных условиях.
9. Не назначать немедленно новые антибиотики, недавно появившиеся на рынке: их следует зарезервировать для случаев, вызванных мультирезистентными патогенами, когда другие препараты оказываются неэффективными.
10. При выборе препарата руководствоваться национальными руководствами и региональными данными о чувствительности микроорганизмов, а не рекламными буклетами и лекциями от фармкомпаний.

### Правила для пациентов

1. Не просить врача о назначении антибиотиков.
2. Не покупать и не применять антибиотики самостоятельно, без назначения врача.
3. Помнить, что большинство детских инфекций не лечится антибиотиками, их назначение при вирусных инфекциях не ускоряет выздоровления и не предупреждает осложнений.
4. Если врач назначил антибиотик — следует его принимать, отказ выполнять рекомендации может привести к серьезным последствиям.
5. Недопустима самостоятельная замена препарата, даже если знакомый врач по телефону порекомендовал «новый» или «более сильный» препарат.
6. Тщательно соблюдать схему приема антибиотиков, не пропускать очередной дозы, не снижать рекомендованной дозы самостоятельно.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ORCID

С.В. Ильина <http://orcid.org/0000-0001-7222-67601>

7. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
8. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD004417. doi: 10.1002/14651858.CD004417.pub5.
9. Vicedomini D, Lalinga G, Lugli N, D'Avino A. [Diagnosis and management of acute pharyngotonsillitis in the primary care pediatrician's office. (In Italian).] *Minerva Pediatr*. 2014;66(1):69–76.
10. Hsieh TH, Chen PY, Huang FL, et al. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44(5):328–332. doi: 10.1016/j.jmii.2010.08.009.
11. [worldgastroenterology.org](http://worldgastroenterology.org) [Internet]. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. WGO; February 2012 [cited 2017 Feb 13]. Available from: [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Acute%20Diarrhea\\_long\\_FINAL\\_120604.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Acute%20Diarrhea_long_FINAL_120604.pdf).
12. Ashworth M, White P, Jongasma H, et al. Antibiotic prescribing and patient satisfaction in primary care in England: cross-sectional analysis of national patient survey data and prescribing data. *Br J Gen Pract*. 2016;66(642):e40–e46. doi: 10.3399/bjgp15X688105.
13. Lundkvist J, Akerlind I, Borgquist L, Molstad S. The more time spent on listening, the less time spent on prescribing antibiotics in

general practice. *Fam Pract.* 2002;19(6):638–640. doi: 10.1093/fampra/19.6.638.

14. Linder JA, Doctor JN, Friedberg MW, et al. Time of day and the decision to prescribe antibiotics. *JAMA Intern Med.* 2014;174(12):2029–2031. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5225.

15. Md Rezal RS, Hassali MA, Alrasheedy AA, et al. Physicians' knowledge, perceptions and behaviour towards antibiotic prescribing: a systematic review of the literature. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(5):665–680. doi: 10.1586/14787210.2015.1025057.

16. Viswanathan VK. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut Microbes.* 2014;5(1):3–4. doi: 10.4161/gmic.28027.

17. Riordan A. 5, 7, 10 or 14 days: appropriate duration of treatment for bacteraemia or an example of 'antimicrobial bingo'? *Arch Dis Child.* 2016;101(2):117–118. doi: 10.1136/archdischild-2015-309132.

18. Le Doare K, Barker CI, Irwin A, Sharland M. Improving antibiotic prescribing for children in the resource-poor setting. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3):446–455. doi: 10.1111/bcp.12320.

19. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1079–1081. doi: 10.1086/533452.

20. 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.

21. Bertrand S, Carion F, Wintjens R, Mathys V, Vanhoof R. Evolutionary Changes in Antimicrobial Resistance of Invasive *Neisseria meningitidis* Isolates in Belgium from 2000 to 2010: Increasing Prevalence of Penicillin Nonsusceptibility Antimicrob. *Agents Chemother.* May 2012;56(5):2268–2272. doi:10.1128/AAC.06310-11.

22. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):1–12. doi: 10.1086/595011.

23. Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics-what is the way forward? *Lancet Infect Dis.* 2012;12(3):249–253. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70316-4.

24. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T.* 2015;40(4):277–283.

25. Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4.

26. 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.

27. Esposito S, Tagliabue C, Piccioli I, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respir Med.* 2011;105(12):1939–1945. doi: 10.1016/j.rmed.2011.09.003.

28. Laing RO, Hogerzeil HV, Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Health Policy Plan.* 2001;16(1):13–20. doi: 10.1093/heapol/16.1.13.

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

DOI: 10.15690/pf.v14i6.1835

В.К. Таточенко

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Резистентность к антибиотикам и как ее преодолеть.

## Комментарий к статье С.В. Ильиной «Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать»

### Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения диагностики и восстановительного лечения НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: tatovk@yandex.ru

Статья поступила: 20.12.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

(Для цитирования: Таточенко В.К. Резистентность к антибиотикам и как ее преодолеть. Комментарий к статье С.В. Ильиной «Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать». *Педиатрическая фармакология.* 2017; 14 (6): 514–519. doi: 10.15690/pf.v14i6.1835)

Статья С.В. Ильиной посвящена важнейшей теме современности — борьбе с нарастающей резистентностью возбудителей к антибиотикам, делающей их бесполезными при соответствующих инфекциях.

Данная статья — не первая на эту тему, она содержит все правильные положения, ссылки на достоверные источники (в основном зарубежные), так что основные ее положения следует, без сомнения, поддержать. В статье

приводятся очень убедительные истории болезни, однако конкретных данных о современной ситуации в России — о соответствии назначений антибиотиков, этиологии процесса, современных уровнях резистентности возбудителей, применяемых дозах антибиотиков и их эффективности при разной патологии — в ней нет. А зарубежные источники могут и не отражать наших реалий, так что эти ссылки «работают» лишь частично.

В отечественной литературе нет недостатка публикаций на затронутые автором темы, но они, к сожалению, «разбросаны» по большому (явно избыточному) числу «научных» журналов, «спрятаны» между статьями на иные темы и зачастую отчетливо рекламными материалами. Не думаю, что у рядового педиатра есть время на поиски по многочисленным журналам сведений о современном и постоянно меняющемся состоянии резистентности основных патогенов и эффективности разных антибиотиков «здесь и сейчас». Конечно, в помощь педиатру в журналах Союза педиатров России регулярно публикуются Клинические рекомендации по лечению болезней детского возраста. Но и их формат не предполагает широкого освещения современных публикаций отечественных авторов.

Сказав все это, попробую дополнить рецензируемую статью фактическими российскими данными и современными рекомендациями по антибактериальной терапии основных внебольничных бактериальных инфекций.

#### О ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИИ АНТИБИОТИКАМИ

В нашей литературе опубликованы кричащие на эту тему данные. Макролиды при острых респираторных вирусных инфекциях применяют в амбулаторных условиях чуть ли не поголовно [1], причем в условиях больницы, по данным аудита 21 детской больницы в 4 регионах РФ, положение не лучше: антибиотики получают 61–77% больных, т.е. почти все дети с лихорадкой и/или острым респираторным заболеванием, в 85% — внутримышечно, с причинением излишней боли (инъекции, взятие крови) 61–77% больных. Получали антибиотики все дети с бронхитом: 95% — цефалоспорины 3-го поколения, остальные — меропенем, имипенем, амикацин [2]. А статья по «фармакоэкономике антибактериального лечения бронхитов» опубликована без малейшего упоминания рецензентом или редакцией журнала о том, что подавляющее большинство бронхитов не подлежит антибактериальному лечению [3]. Вряд ли можно считать нормальной рентгенологическую гипердиагностику пневмоний: сре-

ди леченых в 3 краевых больницах детей с диагнозом пневмонии инфильтративные изменения отсутствовали у 73% [4].

Как показал анкетный опрос, практически 100% педиатров назначают антибиотики детям с острым тонзиллитом в случае гиперемии зева и/или наложений на миндалины. Стрептококковый тонзиллит из всех тонзиллитов у детей в возрасте 4–11 лет, по данным стационара и поликлиники, составляет всего 25–35%, у детей старше 12 лет — 35–45%, а у детей до 4 лет встречается в единичных случаях [5, 6].

Не меньшее зло причиняют педиатры и при лечении кишечных инфекций, когда антибиотики применяются поголовно даже при водянистых диареях у детей с диагнозом «Ротавирусный гастроэнтерит» [7].

#### О РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Последовательное злоупотребление оральными тетрациклинами в 80-е годы привело к тому, что к этим препаратам стали устойчивы большинство штаммов пневмококков и гемофильной палочки. В 90-е годы к такому же эффекту привело злоупотребление ко-тримоксазолом, что исключило его из «арсенала» респираторных средств [8].

В течение 2000-х в результате злоупотребления антибиотиками произошло резкое и быстрое повышение резистентности респираторной флоры (данные за 2013–2015 гг.).

**Пневмококки** сохраняют высокую (>90% штаммов) чувствительность к амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму, цефтриаксону; резистентны к пенициллину (до 50% штаммов), 14- и 15-членным макролидам (более чем 40% штаммов), 16-членным макролидам (30% штаммов) [9, 10]. Резистентность резко возросла к оральным цефалоспорином. Например, МПК<sub>50</sub><sup>1</sup> цефиксима в отношении пневмококков достигла 0,5 мкг/мл, что в 4 раза выше, чем в отношении амоксициллина.

**Стрептококки гемолитической группы А** сохраняют чувствительность ко всем β-лактамам. Резистентность повышается к макролидам, достигая 15% и выше (к 14- и 15-членным — до 15–20%, к 16-членным — до 10%) [11, 12].

**Гемофильная палочка** на 90–95% чувствительна к амоксициллину и на 100% — к амоксициллину/клавуланату. Она чувствительна к цефалоспорином 2–3-го поко-

<sup>1</sup> МПК<sub>50</sub> — значение минимальной подавляющей концентрации антибиотика для 50% штаммов исследуемой популяции микроорганизмов.

Vladimir K. Tatochenko

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

## Antibiotic Resistance and Ways to Overcome It. Commentary on the Article of Svetlana V. Ilyina «Irrational Use of Antibiotics in Medicine: Crisis of Antibiotic Resistance and what We Can Do»

(For citation: Vladimir K. Tatochenko. Antibiotic Resistance and Ways to Overcome It. Commentary on the Article of Svetlana V. Ilyina «Irrational Use of Antibiotics in Medicine: Crisis of Antibiotic Resistance and what We Can Do» *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 514–519. doi: 10.15690/pf.v14i6.1835)

ления — как парентеральным, так и оральным. Указания на чувствительность этого возбудителя к макролидам, отмечаемую *in vitro*, ставятся под сомнения с учетом их низкой эффективности при отите, при котором он играет заметную роль.

**Микоплазмы и хламидии.** Несмотря на имеющиеся публикации о росте устойчивости этих микроорганизмов к макролидам, снижения их клинической эффективности при атипичных инфекциях пока не наблюдается. Наиболее активны 16-членные макролиды (МПК<sub>50</sub> джозамицина к микоплазме 8 мк/мл, азитромицина — 32 мкг/мл, кларитромицина — 128 мкг/мл).

**Кишечная палочка (*Escherichia coli*)** — основной возбудитель инфекции мочевыводящих путей (ИМП; самой частой бактериальной инфекции у детей) — давно устойчива к амоксициллину, но сохраняет (в отличие от взрослых) достаточно высокий уровень (80–85%) чувствительности к амоксициллину/клавуланату и цефтриаксону.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

**Отит, пневмония.** Все отечественные и зарубежные рекомендации (перечень представлен в [13]) в качестве стартовых препаратов ставят амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (при наличии факторов риска резистентной гемофильной или другой грамотрицательной инфекции). При показаниях к парентеральному лечению препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат и цефтриаксон.

Такие же рекомендации дает Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), обновившая в марте 2017 г. список жизненно необходимых лекарственных средств, в т.ч. антибиотиков для лечения инфекций у детей (см. Приложение) [14].

**Бактериальный риносинусит** требует назначения амоксициллина/клавуланата из-за возможности анаэробной инфекции.

Дозировки амоксицилинов в случаях, когда резистентность пневмококков вероятна (предшествующее лечение антибиотиками, посещение детского дошкольного учреждения пациентом или его сибсами), следует повышать до 80–100 мг/кг в сутки в 2 приема, в отсутствие факторов риска — по 50–60 мг/кг в сутки. Воспаление в полостях (отит, синусит) также требует более высоких доз амоксицилинов. Указание на более низкие дозы в устаревших инструкциях не должны быть препятствием к назначению больших доз.

Длительность курса неосложненной пневмонии — 5–7 дней (48 ч после снижения температуры), отита — 10 (у детей до 2 лет) и 7 (у старших) дней, риносинусита — 2 нед.

**Острый тонзиллит.** Возможно использовать все β-лактамы, прежде всего амоксициллин в дозе 50 мг/кг в сутки курсом 10 дней, что, как правило, родителями и не выполняется. Имеются данные о том, что цефалоспорины 2–3-го поколения позволяют сократить курс до 5 дней.

В связи с ростом устойчивости стрептококков к макролидам их применение при тонзиллите может быть оправданно аллергией ко всем β-лактамам: в этих случаях необходим бактериологический контроль через 3–4 нед.

**Микоплазмоз, хламидиоз.** Используют макролиды: предпочтительны 16-членные (джозамицин, мидекамицин). Длительность курса — 7–10 дней.

**Инфекция мочевых путей.** Амоксициллин/клавуланат (доза 90 мг/кг в сутки) или цефтриаксон (80 мг/кг

в сутки). Длительность лечения — не более 7 (в крайнем случае — 10) дней.

### СПЕКТР АНТИБИОТИКОВ И ИХ ДОЗ, НАЗНАЧАЕМЫЙ ПЕДИАТРАМИ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Наши наблюдения [14], как и наблюдения других авторов [15, 16], показали, что педиатры игнорируют рекомендации. Так, рекомендованный амоксициллин был назначен лишь 1% больных отитом и 4% больных типичной пневмонией. Амоксициллин/клавуланат получили соответственно 30 и 28% больных, что также недостаточно и к тому же неоправданно чаще амоксициллина.

В то же время не рекомендованные макролиды получили 29% больных отитом и 34% — типичной пневмонией, оральные цефалоспорины — соответственно 28 и 18%. При атипичной пневмонии макролиды были назначены только 19% больных.

Анализ этих назначений показал крайне низкую эффективность как макролидов (при отите — 9%, при пневмонии — 8%), так и оральных цефалоспоринов (соответственно 1 и 31%). Эти данные коррелируют с низкой чувствительностью пневмококков к макролидам и оральным цефалоспорином.

Несоответствие антибиотиков, назначаемых при атипичных пневмониях, еще выше: β-лактамы были назначены 81% больных, и они, естественно, были неэффективны.

Назначение антибиотиков в дозах, ниже указанных в современных рекомендациях (в старых инструкциях дозы занижались в 2–3 раза), наблюдается среди педиатров со значительной частотой. Так, в указанном выше исследовании [14] показано, что дозы амоксициллина и амоксициллина/клавуланата 45 мг/кг в сутки и выше получали лишь 40% больных, тогда как остальные — дозы 25–35 мг/кг в сутки или неизвестные: в этой группе эффективность лечения отита и пневмонии была ниже 28–30%.

С учетом спектра назначений и доз амоксицилинов наблюдаем, что при отитах и типичных пневмониях неэффективны 75% назначений, при атипичных пневмониях — 80%.

Приведенные клинические оценки эффективности макролидов и оральных цефалоспоринов демонстрируют их бесполезность при лечении отитов и типичных пневмоний. Цефиксим, весьма популярный у педиатров в России, рекомендован только для лечения стрептококкового тонзиллита и инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями (ИМП, кишечные инфекции).

Единственно надежными препаратами для лечения респираторных заболеваний являются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат, а также парентеральные цефотаксим и цефтриаксон.

### КАК ПЕРЕЛОМИТЬ СИТУАЦИЮ

С.В. Ильина излагает в заключении ряд правил для врача и пациента, следование которым, безусловно, обеспечит рациональность антибиотикотерапии. Вопрос лишь — почему эти широко публикуемые правила не выполняются?

Выше указывалось на сложности с получением информации: не будет ошибкой обвинить устаревшую «либеральную» установку на полную самостоятельность врача в оценке состояния больного и выборе лечения. Но нельзя не отметить устоявшееся невнимательное

(фактически попустительское) отношение медицинской администрации всех уровней к вопросам качества лечения (каждого больного, а не вообще), отсутствие системы контроля за соответствием лечения рекомендациям. Важна роль и негативных импульсов («не назначил антибиотик — вот родители и написали на тебя жалобу»). Как получилось, что при наличии здравотделов, главных специалистов всех уровней на практике сложилось столь неудовлетворительное положение с антибиотикотерапией?

Несоответствие использования на практике антибиотиков уровням резистентности основных патогенов и рекомендациям («лечим всех лихорадящих детей подряд небольшими дозами антибиотиков, предпочтительно более «продвинутых») можно рассматривать как нарастание энтропии при отсутствии упорядочивающих воздействий. Опыт проведения комплекса мероприятий по программе ВОЗ обучающие тренинги врачей по современным схемам лечения, поддержка администраторов + аудит + поддерживающий мониторинг за их использованием показал, что на каждом этапе можно резко повысить «уровень рациональности» применения антибиотиков — снизить частоту необоснованных назначений, в т.ч. препаратов 2-го ряда, уменьшить травматичность терапии путем сокращения парентеральных назначений за счет оральных антибиотиков [17, 18].

### РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ ПО ВЫБОРУ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ (МАРТ 2017 г.)

Все препараты разделены на 3 группы.

**1-я группа** — ключевые **ДОСТУПНЫЕ** антибиотики — включает антибиотики 1-й линии. При их неэффективности переходят на другие препараты этой же или 2-й категории. Если и они не работают, используют препараты 3-й категории — из резерва (табл.).

**2-я группа** — антибиотики группы **НАБЛЮДЕНИЯ**: их можно применять и как препараты 1-го выбора, только для лечения ограниченного числа инфекций.

**3-я группа** — **РЕЗЕРВНЫЕ** — должны рассматриваться как «антибиотики последней надежды», и использовать их можно только в самых тяжелых случаях, когда все остальные способы лечения исчерпаны. Особенно это важно при лечении опасных для жизни инфекций, которые вызывают бактерии с множественной лекарственной устойчивостью.

**Таблица.** Ключевые ДОСТУПНЫЕ антибиотики

**Table.** Key AVAILABLE antibiotics

β-лактамы		Антибиотики других групп	
Амоксициллин	Оксациллин	Амикацин	Гентамицин
Амоксиц./клавул.	Цефотаксим*	Азитромицин*	Метронидазол
Ампициллин	Цефтриаксон*	Хлорамфеникол	Нитрофурантоин
Бензилпенициллин	V-пенициллин	Ципрофлоксацин*	Спектиномицин
Бенз.-б./пеницил.	Прок.-б./пеницил.	Кларитромицин*	Ко-тримоксазол
Цефалексин	Пипер./тазобактам*	Клиндамицин*	Ванкомицин р.о.*
Цефазолин	Меропенем**	Доксициклин	Ванкомицин в/в**
Цефиксим*	-	-	-

*Примечание.* \* — препараты группы НАБЛЮДЕНИЯ, включенные для ограниченного использования только при определенной патологии; \*\* — препараты дополнительного списка.

*Note.* \* — preparations of the STUDY group included for a limited use only for a specific pathology; \*\* — supplementary list preparations.

Показания для эмпирического использования антибиотиков разных групп представлены в Приложении. В перечне не приведены показания, вытекающие из микробиологических данных у конкретного больного.

### ПРИЛОЖЕНИЕ

#### Показания к применению пенициллинов

##### Амоксициллин

- 1-й выбор: отит, синусит, тонзиллит, внебольничная пневмония (среднетяжелая, тяжелая);
- 2-й выбор: острый бактериальный менингит.

##### Амоксициллин/Клавуланат

- 1-й выбор: внебольничная пневмония (тяжелая), внутрибольничная пневмония, абдоминальная инфекция, синусит, ИМП, инфекции кожи, фебрильная нейтропения;
- 2-й выбор: инфекции костей и суставов, пневмония (среднетяжелая), отит.

##### V-пенициллин

- 2-й выбор: БГСА<sup>2</sup>-тонзиллит.

##### Пенициллин: сифилис (врожденный).

##### Бензатин-бензилпенициллин

- 1-й выбор: сифилис.

##### Прокаин-бензилпенициллин

- 1-й выбор: сифилис.

##### Ампициллин

- 1-й выбор: внебольничная пневмония (тяжелая);
- 2-й выбор: менингит.

##### Оксациллин

- 1-й выбор: инфекция костей, суставов, кожи;
- 2-й выбор: сепсис.

##### Пиперациллин/тазобактам

- 1-й выбор: фебрильная нейтропения, внутрибольничная пневмония, абдоминальная инфекция (тяжелая).

#### Применение цефалоспоринов

##### (группа НАБЛЮДЕНИЯ)

##### Цефалексин

- 2-й выбор: кокковые инфекции кожи, БГСА-тонзиллит.

##### Цефазолин

- 2-й выбор: инфекция костей и суставов.

##### Цефиксим

- 2-й выбор: инвазивная диарея, дизентерия.

<sup>2</sup> БГСА — бета-гемолитический стрептококк группы А.

**Цефотаксим**

- 1-й выбор: вне- и внутрибольничная пневмония (тяжелые), бактериальный менингит, абдоминальная инфекция (тяжелая), пиелонефрит (тяжелый);
- 2-й выбор: сепсис новорожденных, инфекция костей и суставов.

**Цефтриаксон:** то же + 2-й выбор + острая бактериальная дизентерия.

**Цефтазидим:** инфекции, в т.ч. внутрибольничные (синегнойной палочкой и др., неферментирующими возбудителями). На кокки не действуют.

**Применение других препаратов из групп ДОСТУПНЫХ и НАБЛЮДЕНИЯ****Азитромицин**

- 1-й выбор: холера;
- 2-й выбор: инвазивная кишечная инфекция, дизентерия.

**Кларитромицин**

- 2-й выбор: фарингит.

**Метронидазол**

- 1-й выбор: абдоминальная инфекция, инфекция *Clostridium difficile*.

**Ко-тримоксазол**

- 1-й выбор: ИМП;
- 2-й выбор: острая кишечная инфекция, дизентерия.

**Нитрофурантоин**

- 1-й выбор: цистит.

**Ванкомицин** (внутрь)

- 2-й выбор: инфекция *C. difficile*.

**Клиндамицин**

- 2-й выбор: инфекция костей и суставов.

**Доксициклин**

- 1-й выбор: холера;
- 2-й выбор: пневмония (нетяжелая).

**Хлорамфеникол**

- 2-й выбор: гнойный менингит.

**Амикацин**

- 1-й выбор: пиелонефрит;
- 2-й выбор: сепсис новорожденных, фебрильная нейтропения (тяжелая).

**Гентамицин**

- 1-й выбор: пневмония (тяжелая), тяжелое нарушение питания, сепсис новорожденных и детей.

**Ципрофлоксацин**

- 1-й выбор: пиелонефрит нетяжелый, диарея/дизентерия, нейтропения (низкий риск);
- 2-й выбор: холера, осложненная абдоминальная инфекция.

**Ванкомицин** (внутривенно)

- 2-й выбор: тяжелая фебрильная нейтропения (из дополнительного списка).

**Меропенем**

- 2-й выбор: менингит у новорожденного, тяжелая абдоминальная инфекции, фебрильная нейтропения (из дополнительного списка).

**Препараты РЕЗЕРВА****(показания взяты из инструкций)**

**Азтреонам:** устойчивая грамотрицательная флора.

**Цефепим** (ЦС-4): тяжелые госпитальные грамотрицательные инфекции.

**Линезолид:** MRSA<sup>3</sup>, устойчивые к ванкомицину энтерококки.

**Даптомицин:** ванкорезистентные стафило- и энтерококки.

**Тигециклин:** инфекции кожи, абдоминальные, пневмония, в т.ч. MRSA, но не псевдомонадная.

**Фосфомицин** (внутривенно): устойчивая грамотрицательная флора.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Исследование проведено на личные средства автора. Комментарий опубликован при поддержке компании «Сандоз».

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

В.К. Таточенко сотрудничает с компаниями Astellas, ООО «Джонсон & Джонсон», ГлаксоСмитКляйн, Сандоз, Рэкит Бенкизер.

**ORCID**

**В.К. Таточенко** <http://orcid.org/0000-0001-8085-4513>

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бондарь Г.Н., Лучанинова В.Н. Применение антибактериальных препаратов у детей при острых респираторных инфекциях в амбулаторной практике Владивостока // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. — Т.4. — №1 — С. 19–22. [Bondar' GN, Luchaninova VN. Application of antibacterial medications among children, suffering from acute respiratory diseases in dispensary practices of Vladivostok. *Pediatric pharmacology*. 2007;4(1):19–22. (In Russ).]
2. Байбарина Е.Н., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., и др. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2016. — Т.71. — №3 — С. 214–223. [Baybarina EN, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. Pediatric health quality assessment in different regions of Russian Federation. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2016;71(3):214–223. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn688.
3. Жукова О.В., Кононова С.В., Коньшикина Т.М. Распределение затрат на фармакотерапию острого обструктивного бронхита у детей в условиях реальной клинической практики и с учетом фармакоэкономических исследований // *Фарматека*. — 2011. — №18 — С. 63–67. [Zhukova OV, Kononova SV, Konyshkina TM.

Allocation of costs for pharmacotherapy of acute obstructive bronchitis in children in real-life clinical practice with account of pharmaco-economic studies. *Farmateka*. 2011;(18):63–67. (In Russ).]

4. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Миронов К.О., и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2013. — Т.15. — №4 — С. 1–12. [Kozlov RS, Krechikova OI, Muravyev AA, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children 0–5 years in Russia and role of *S. pneumoniae* or *H. influenzae* in the etiology of the diseases. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2013;15(4):1–12. (In Russ).]

5. Черкасова Е.Н., Кузнецова Т.А. Эпидемиологические особенности острого тонзиллита у детей: этиологическая диагностика и лечение // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т.12. — №2 — С. 132–136. [Cherkasova EN, Kuznetsova TA. Acute tonsillitis on the pediatric district: etiologic diagnosis and treatment. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(2):132–136. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i2.1283.

<sup>3</sup> MRSA (от Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus) — метициллинрезистентный золотистый стафилококк.

6. Поляков Д.П. Принципы антибактериальной терапии стрептококкового тонзиллофарингита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №2 — С. 83–88. [Polyakov DP. Principles of antibacterial therapy of streptococcal tonsillopharyngitis. *Current pediatrics*. 2014;13(2):83–88. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i2.976.
7. Грекова А.И., Жаркова Л.П. Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (результаты многоцентрового аналитического исследования) // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. — Т.4. — №4 — С. 16–19. [Grekova AI, Zharkova LP. Selection of the antibacterial therapy for acute enteric infections among children (results of the multicentral analytical research). *Pediatric pharmacology*. 2007;4(4):16–19. (In Russ).]
8. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2010. — Т.12. — №4 — С. 329–341. [Kozlov RS, Sivaya OV, Kretchikova OI, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999–2009: results of multicenter prospective study PEHASus. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2010;12(4):329–341. (In Russ).]
9. Biedenbach DJ, Badal RE, Huang MY, et al. In vitro activity of oral antimicrobial agents against pathogens associated with community-acquired upper respiratory tract and urinary tract infections: a five country surveillance study. *Infect Dis Ther*. 2016;5(2):139–153. doi: 10.1007/s40121-016-0112-3.
10. Лазарева М.А., Куличенко Т.В., Алябьева Н.М., и др. Носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т.14. — №2 — С. 246–255. [Lazareva MA, Kulichenko TV, Alyab'eva NM, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in orphans, preschool children and unorganized children under 5 years. *Current pediatrics*. 2015;14(2):246–255. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i2.1293.
11. Катосова Л.К., Лазарева А.В., Хохлова Т.А., и др. Распространение и механизм устойчивости к макролидам *Streptococcus pyogenes*, выделенных у детей // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2016. — Т.61. — №3–4 — С. 23–29. [Katosova LK, Lazareva AV, Khokhlova TA, et al. Macrolide resistance and its molecular genetic mechanisms in *Streptococcus pyogenes* isolated from children. *Antibiotics and chemotherapy*. 2016;61(3–4):23–29. (In Russ).]
12. Сидоренко С.В., Грудина С.А., Филимонова О.Ю., и др. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2008. — Т.17. — №2 — С. 28–32. [Sidorenko SV, Grudinina SA, Filimonova OYu, et al. Rezistentnost' k makrolidam i linkozamidam sredi *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes* v Rossiiskoi Federatsii. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2008;17(2):28–32. (In Russ).]
13. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С., и др. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №5 — С. 425–430. [Bakradze MD, Tatochenko VK, Polyakova AS, et al. Amoxicillin, the main drug for treating community-acquired pneumonia and otitis media, recommended but often not followed. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):425–430. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i5.1636.
14. WHO Model List of Essential Medicines for Children [Internet]. 6th List [updated 2017 March; cited 2017 Oct 9]. Available from: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th\\_EMLc2017.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th_EMLc2017.pdf).
15. Спичак Т.В. Критерии диагностики и соответствие лечения внебольничной пневмонии у детей современным стандартам // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2010. — Т.2. — №6 — С. 31–34. [Spichak TV. Diagnostic criteria and conformity of treatment for community-acquired pneumonia in children with modern standards. *Pediatric diagnostics*. 2010;2(6):31–34. (In Russ).]
16. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К., и др. Анализ подходов к применению антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей: результаты опроса участковых педиатров // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2016. — Т.18. — №1 — С. 20–32. [Rachina SA, Kozlov RS, Tatochenko VK, et al. Paediatricians approach to prescribing of systemic antimicrobials in outpatient children with upper respiratory tract and ENT infections: data from multicenter survey. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2016;18(1):20–32. (In Russ).]
17. 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.
18. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (5): 341–354. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782 [Leyla S. Namazova-Baranova, Alexander A. Baranov. Antibiotic Resistance in Modern World. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 341–354. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782]

Ю.Г. Левина, А.А. Алексеева, Е.А. Вишнёва, К.Е. Эфендиева, Е.А. Добрынина

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,  
Москва, Российская Федерация

# Место топического глюкокортикостероида метилпреднизолона ацепоната в наружной терапии атопического дерматита у детей\*

## Контактная информация:

Левина Юлия Григорьевна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Статья поступила: 11.12.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Статья посвящена описанию основных характеристик местных глюкокортикостероидов (ГКС), являющихся «золотым стандартом» наружной терапии атопического дерматита, позволяющих быстро и эффективно достичь контроля над заболеванием. Метилпреднизолона ацепонат 0,1% — нефторированный местный ГКС, препарат с наиболее благоприятным терапевтическим индексом, эффективность и безопасность которого продемонстрирована в многочисленных рандомизированных исследованиях, — является оптимальным терапевтическим выбором при лечении АтД у детей с 4 мес.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, дети, местные глюкокортикостероиды, метилпреднизолона ацепонат.

(Для цитирования: Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнёва Е.А., Эфендиева К.Е., Добрынина Е.А. Место топического глюкокортикостероида метилпреднизолона ацепоната в наружной терапии атопического дерматита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 520–526. doi: 10.15690/pf.v14i6.1836)

## ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное аллергическое заболевание кожи с рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Манифестируя, как правило, в раннем детстве, АтД зачастую продолжается и в зрелом возрасте, значительно ухудшая качество жизни как самого пациента (воспаление, зуд), так и его родителей.

В течение последних 30 лет в индустриально развитых странах заболеваемость АтД выросла в 2–3 раза; в Российской Федерации, по результатам международного стандартизованного эпидемиологического исследования астмы и аллергии в детском возрасте, выполненного в 2008 г. (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC), распространенность симптомов болезни составляла от 6,2 до 15,5% в разных регионах, при повторном (через 5 лет) исследовании в рамках этой же программы наблюдался рост показателя в детской популяции в 1,9 раза. Разработанная в 2008 г. Комитетом экспертов по астме и аллергии Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения программа GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) преследовала цель определить истинную распространенность аллергических болезней, в том числе заболеваемость АтД. По данным стандартизованных вопро-

сников, 1/3 (33,35%) подростков из Москвы и Томска в возрасте от 15 до 18 лет, включенных в одномоментное параллельно-групповое исследование в сплошной выборке, отметили наличие симптома «зудящая сыпь» на протяжении 6 мес. Доля девочек среди респондентов в отдельно взятых регионах и в общей популяции была достоверно выше, чем доля мальчиков ( $p < 0,05$ ). Врачебно-верифицированный диагноз, по результатам анкет, составил 9,9%. На II этапе исследования по результатам комплексного обследования диагноз АтД был выставлен 6,9% участников.

По данным Минздрава России, официальная заболеваемость атопическим дерматитом в Москве в 2008 г. составляла 1,3%, в 2015 г. — 1%. Таким образом, истинная распространенность АтД оказалась в 5 раз выше данных официальной статистики [1–4].

АтД развивается, как правило, у лиц с генетической предрасположенностью, часто является первым проявлением атопического марша и сочетается с другими аллергическими болезнями [5].

Патогенетическими особенностями АтД являются нарушение барьерной функции кожи, супрессия защитных механизмов врожденного иммунитета и активация Th2 клеток. Установлено, что предрасположенность к развитию АтД (до 40% в некоторых европейских популяциях), выраженная сухость кожи у пациентов связана с дефектом гена, кодирующего синтез гидрофильного

\* В статье использованы материалы статьи Ю.Г. Левиной, А.А. Алексеевой, Е.А. Вишнёвой, К.Е. Эфендиевой, А.Ю. Томиловой, «Особенности наружной терапии атопического дерматита у детей: роль метилпреднизолона ацепоната». *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (5): 52–58.

белка эпидермиса, — филаггрина [6, 7]. Мутации в гене филаггрина также являются фактором риска развития астмы и других аллергических болезней [8]. Дефект барьерной функции кожи может способствовать проникновению различных аллергенов и ирритантов из окружающей среды. В коже больных АтД дендритных клеток (клеток Лангерганса) значительно больше в сравнении со здоровыми лицами. Клетки Лангерганса презентуют антиген CD4+ Th2 лимфоцитам. Активированные дендритные клетки способствуют процессу синтеза Th2 лимфоцитами цитокинов IL4, IL5, IL13, TNF $\alpha$ , тогда как секреция IL10 и TNF $\gamma$  (Th1) снижается. При повторном контакте с аллергеном происходит дегрануляция тучных клеток, выделяются медиаторы воспаления, которые запускают раннюю фазу аллергической реакции. При АтД это проявляется такими симптомами, как зуд, гиперемия и отек. В позднюю фазу аллергической реакции под действием IL5, IL6, IL8 происходит усиление миграции эозинофилов и макрофагов в очаг воспаления, и аллергическое воспаление приобретает хронический характер [9].

Основной целью терапии АтД является поддержание контроля над заболеванием и уменьшение частоты обострений. С учетом хронического аллергического воспаления в коже при атопическом дерматите применяется наружная противовоспалительная терапия, основной целью которой является купирование воспаления и зуда. Для ежедневного ухода за кожей на всех ступенях терапии АтД с целью восстановления водно-липидного слоя и барьерной функции кожи используются эмоленты. Выраженность клинических проявлений АтД определяет объем необходимой терапии [1, 3, 4].

Местные глюкокортикостероиды (ГКС) — «золотой стандарт» лечения АтД, — обладают высокой противовоспалительной активностью и успешно применяются в терапии АтД уже более 60 лет. Местные ГКС обладают комплексным противовоспалительным, противозудным и иммуномодулирующим эффектом, являются препаратами выбора при лечении обострений АтД, т.к. воздействуют на раннюю и позднюю фазы аллергического воспаления, предотвращая, таким образом, формирование эпикутанной сенсибилизации и развитие системного иммунного ответа с вовлечением в процесс других органов-мишеней. Важно начинать наружную терапию как

можно раньше — при первых признаках аллергического воспаления в коже, наносить препарат на все пораженные участки и столько дней, сколько необходимо для полного купирования симптомов АтД. При правильном и своевременном использовании местные ГКС могут эффективно контролировать симптомы заболевания и улучшать качество жизни как самих пациентов, так и их родителей. Однако, прерывание курса лечения до достижения полного контроля над симптомами угрожает развитием новых обострений АтД.

Зачастую мы встречаемся со стероидофобией со стороны родителей пациентов и даже участков педиатров, связанной с боязнью побочных эффектов от местных ГКС. Стероидофобия является причиной низкой приверженности терапии, приводит к неправильному применению местных ГКС, прерыванию курса лечения до полного разрешения симптомов заболевания. При этом используются различные неэффективные наружные препараты, не содержащие стероидного компонента, которые, по мнению родителей, не нанесут вреда ребенку. Однако, отсутствие адекватной терапии приводит к затяжному течению АтД, распространению процесса на другие участки кожи, присоединению вторичной инфекции.

С целью уменьшения стероидофобии педиатры должны быть информированы о механизмах действия, фармакокинетики и возможных причинах развития побочных эффектов.

Побочные эффекты при использовании местных ГКС у детей могут возникать при нарушении режима их применения. Риск развития местных побочных эффектов, таких как стрии, атрофия кожи, телеангиэктазии, повышается чаще всего при длительном нанесении препаратов высокой активности на обширную поверхность и/или чувствительные (лицо, шея, складки) участки кожи. Минимизировать возможные нежелательные проявления можно путем использования наименее сильных местных ГКС с целью контроля заболевания, при этом непрерывный курс стероидной терапии у детей не должен превышать 2 нед [4].

#### **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТНЫХ ГКС**

По силе воздействия топические глюкокортикостероиды подразделяются на разное число классов — четыре

**Yuliya G. Levina, Anna A. Alekseeva, Elena A. Vishneva, Kamilla E. Efendieva, Elena A. Dobrynina**

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

## **The Role of Topical Glucocorticosteroid Methylprednisolone Aceponate in External Therapy of Atopic Dermatitis in Children**

*The article describes the main characteristics of local glucocorticosteroids (GCS) which are the «gold standard» for external therapy of atopic dermatitis allowing to achieve control over the disease quickly and effectively. Methylprednisolone aceponate 0.1% — non-fluorinated local GCS, the drug with the most favourable therapeutic index, the efficacy and safety of which has been demonstrated in numerous randomized trials — is the optimal therapeutic option in the treatment of AtD in children from 4 months.*

**Key words:** atopic dermatitis, children, local glucocorticosteroids, methylprednisolone aceponate.

**(For citation):** Yuliya G. Levina, Leila S. Namazova-Baranova, Anna A. Alekseeva, Elena A. Vishneva, Kamilla E. Efendieva, Elena A. Dobrynina. The Role of Topical Glucocorticosteroid Methylprednisolone Aceponate in External Therapy of Atopic Dermatitis in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 520–526. doi: 10.15690/pf.v14i6.1836)

**Таблица 1.** Классификация глюкокортикостероидов по степени активности (Miller&Munro, 1980, с дополнениями)**Table 1.** Classification of glucocorticosteroids by the degree of activity (Miller&Munro, 1980, with amendments)

Класс (степень активности)	Название препарата
IV (очень сильные)	<b>Клобетазол</b> (код ATX D07AD01) 0,05% крем, мазь
III (сильные)	<b>Бетаметазон</b> (бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, код ATX D07AC01) 0,1% крем и мазь; 0,05% крем и мазь <b>Гидрокортизон</b> (гидрокортизона бутират, код ATX D07BB04, D07AB02) 0,1% мазь, крем, эмульсия, раствор <b>Метилпреднизолона ацепонат</b> (код ATX D07AC14) 0,1% жирная мазь, мазь, крем, эмульсия <b>Мометазон</b> (мометазона фуруат, код ATX D07AC13) 0,1% мазь, крем, раствор <b>Триамцинолона ацетонид</b> (код ATX D07AB09) 0,1% мазь, <b>Флуоцинолона ацетонид</b> (код ATX D07AC04) 0,025% мазь, крем, гель, линимент <b>Флутиказон</b> (флутиказона пропионат, код ATX D07AC17) 0,005% мазь и 0,05% крем
II (средней силы)	<b>Алклометазон</b> (алклометазона дипропионат, код ATX D07AB10) 0,05% мазь, крем
I (слабые)	<b>Гидрокортизон</b> (гидрокортизона ацетат, код ATX D07AA02) 0,5%, 1% мазь <b>Преднизолон</b> (код ATX D07AA03) 0,5% мазь

в Европе (классификация Miller&Munro, 1980) (табл. 1) и семь в США. По содержанию в молекуле кортикостероида атома фтора выделяют фторированные и нефторированные ГКС [2, 3].

Так, у детей с тяжелым обострением АТД, при локализации очагов аллергического воспаления на конечностях и туловище лечение местными ГКС начинают с препаратов III класса. Для обработки чувствительных участков кожи (лицо, шея, складки) предпочтение отдается I классу местных ГКС или ингибиторам кальциневрина. У детей до 14 лет не рекомендуется применять препараты IV класса [2–4].

Важным моментом для повышения эффективности, безопасности и улучшения приверженности терапии АТД является мультидисциплинарный подход и обучение пациентов и членов их семей правилам применения местных ГКС и правильному уходу за кожей. Необходимо объяснить и продемонстрировать родителям, какое количество препарата должно быть нанесено на пораженный участок кожи, выдать заключение с подробным описанием плана действий, касающегося кратности и длительности применения препаратов наружной терапии. К примеру, использование слишком маленькой дозы препарата приводит к снижению его эффективности, а слишком большой, напротив, — к нежелательным местным побочным реакциям. Родители или лица, осуществляющие уход за ребенком с признаками аллергического воспаления, должны знать правило фаланги пальца (единица дозирования FTU, от fingertip unit — количество крема или мази на фаланге пальца взрослого человека), чтобы определить оптимальное количество наносимого препарата. Количество необходимых единиц FTU зависит от возраста ребенка и области тела с пораженными участками [10, 11] (табл. 2).

От особенностей фармакокинетики зависит частота нанесения местных ГКС. Современные препараты, такие как метилпреднизолона ацепонат и мометазона фуруат, имеют длительный противовоспалительный эффект, что позволяет применять их 1 раз/сут. Исследования метилпреднизолона ацепоната показали, что нанесение препарата 1 раз/сут было также эффективно, как и 2 раза/сут (92 и 90% пациентов соответственно с положительным эффектом от лечения) [12–14]. Назначение коротких курсов (3 дня) сильнодействующих местных ГКС у детей эквивалентно длительному применению (7 дней) препаратов низкого класса [4]. По данным рандомизированных контролируемых исследований, разведение официальных

**Таблица 2.** Дозирование глюкокортикостероида для различных частей тела в зависимости от возраста**Table 2.** Dosage of glucocorticosteroids for different parts of the body depending on the age

Возраст ребенка Площадь кожной поверхности	FTU (доза, ед)	ГКС (доза, в граммах)
<b>4–12 мес</b>		
Лицо + шея	1	0,5
Вся рука + кисть	1	0,5
Передняя поверхность грудной клетки + живот	1	0,5
Спина + ягодицы	1,5	0,75
Вся нога + ступня	1,5	0,75
<b>1–2 года</b>		
Лицо + шея	1,5	0,75
Вся рука + кисть	1,5	0,75
Передняя поверхность грудной клетки + живот	2	1
Спина + ягодицы	3	1,5
Вся нога + ступня	2	1
<b>3–5 лет</b>		
Лицо + шея	1,5	0,75
Вся рука + кисть	2	1
Передняя поверхность грудной клетки + живот	3	1,5
Спина + ягодицы	3,5	2
Вся нога + ступня	3	1,5
<b>6–10 лет</b>		
Лицо + шея	2	1
Вся рука + кисть	2,5	1,25
Передняя поверхность грудной клетки + живот	3,5	1,75
Спина + ягодицы	5	2,5
Вся нога + ступня	4,5	2,25

*Примечание.* FTU — единица дозирования, ГКС — глюкокортикостероид.

*Note.* FTU — единица дозирования, ГКС — глюкокортикостероид.

топических местных ГКС индифферентными мазями при наружной терапии АтД значительно снижает терапевтический эффект при сохранении частоты побочных симптомов [4].

Оценка соотношения уровня польза/риск (терапевтический индекс) для местных ГКС является предпочтительной в педиатрической популяции. Преимуществом обладают препараты с высоким терапевтическим индексом [4]. Глюкокортикостероиды лучше абсорбируются в областях воспаления и шелушения и значительно легче проникают через тонкий роговой слой у младенцев [4]. Анатомические области с тонким эпидермисом значительно более проницаемы для местных ГКС [4].

Увеличение концентрации конкретного лекарственного средства в зависимости от формы его выпуска усиливает лечебное действие [4]. Оклюзионные повязки способствуют увлажнению кожного покрова и значительно (до 100 раз) увеличивают абсорбцию и активность местных ГКС [4]. Мазевая основа препарата обычно улучшает абсорбцию действующего вещества, обладая более мощным действием, чем кремы и лосьоны [4].

Противопоказаниями к назначению местных ГКС являются индивидуальная гиперчувствительность к отдельным компонентам препарата, туберкулез кожи, вирусные, бактериальные, грибковые инфекции, акне, розацеа, беременность, период лактации, опухоли кожи [4].

### МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА АЦЕПОНАТ

#### Фармакокинетика

Местные ГКС III класса, синтезированные в конце 80-х – начале 90-х годов XX века, имеют наиболее оптимальное соотношение уровня польза/риск. Особое место в педиатрической практике занимает разрешенный к применению уже с 4-месячного возраста метилпреднизолон ацепонат (МПА) 0,1% — местный ГКС III класса, продемонстрировавший высокую эффективность и хорошую переносимость у младенцев и детей. По данным Немецкого общества дерматологов, МПА имеет самый высокий терапевтический индекс (соотношение риска побочных проявлений и терапевтического эффекта), что обусловлено его химической структурой [11, 13, 15] (табл. 3).

Метилпреднизолон ацепонат — негалогенизированный диэстер 6α-метилпреднизолон, высокая активность которого связана с введением метильной группы в положение С6 [16]. В отличие от большинства сильных галогенизированных местных ГКС, в положениях С6, С9 и С12 отсутствует фтор и хлор, что позволяет свести к минимуму местные и системные побочные эффекты

[16]. Двойная эстерификация (в положениях С17 и С21) обеспечивает высокую липофильность молекулы, возможность быстрого проникновения через роговой слой эпидермиса и высокую концентрацию в дерме. Препарат не задерживается в роговом слое, поэтому не вызывает побочных эффектов [11, 13, 15–19].

В дерме под воздействием эстераз из метилпреднизолон ацепоната образуется активный метаболит 6α-метилпреднизолон-17-пропионат, который связывается с глюкокортикостероидными рецепторами внутри клетки, что в свою очередь стимулирует серию биологических эффектов, одним из которых является индуцирование синтеза макрокортина, который тормозит высвобождение арахидоновой кислоты и снижает выработку маркеров воспаления, таких как простагландины и лейкотриены [17]. В кровотоке МПА попадает в минимальных концентрациях (0,27–2,5%), конъюгирует с глюкуроновой кислотой и инактивируется в печени; выводится из организма в виде неактивных метаболитов, в связи с чем значительно снижается риск развития системных побочных эффектов [17]. Благодаря депонированию в эпидермисе и высокому сродству к глюкокортикостероидным рецепторам клеток кожи препарат может использоваться 1 раз в день в виде нанесения тонкого слоя на участки аллергического воспаления.

Противовоспалительная активность позволяет МПА быстро и эффективно купировать обострение АтД, что продемонстрировано в рандомизированных исследованиях у детей и взрослых [20, 21].

#### Безопасность и переносимость

Проведенные исследования у животных, а также среди здоровых добровольцев и пациентов продемонстрировали, что побочные эффекты МПА ниже, чем у других местных ГКС такого же класса активности, и соответствуют менее сильным местным ГКС. Одним из местных побочных эффектов препарата является атрофия кожи. Антипролиферативная активность глюкокортикостероидов в отношении кератиноцитов и фибробластов приводит к истончению эпидермиса и дермы [21]. Истончение эпидермиса частично обратимо, чего нельзя сказать об атрофии дермы. Стрии и телеангиэктазии — проявления атрофии — часто беспокоят пациентов и врачей [21–24]. МПА имеет низкий атрофогенный потенциал, который определяется истончением кожи и появлением телеангиэктазий, возможно ниже, чем у других представителей III класса, бетаметазона крема и мази, мометазона фураата [21, 25], сравним с гидрокортизона бутиратом.

**Таблица 3.** Классификация топических глюкокортикостероидов по соотношению эффективность/безопасность

**Table 3.** Classification of topical glucocorticosteroids by the efficiency/safety ratio

Топические глюкокортикостероиды	Противовоспалительная активность	Риск развития атрофии	Терапевтический индекс
Идеальный глюкокортикоид	4	1	4
Метилпреднизолон ацепонат (Адвантан)	3	1	3
Мометазон фураат	3	2	1,5
Клобетазол пропионат	4	4	1
Бетаметазон дипропионат	3	3	1

*Примечание.* Противовоспалительная активность: 1 — слабая, 2 — средняя, 3 — сильная, 4 — очень сильная. Атрофогенность: 1 — низкая, 2 — средняя, 3 — высокая, 4 — очень высокая.

*Note.* Anti-inflammatory activity: 1 — weak, 2 — medium, 3 — strong, 4 — very strong. Atrophogenicity: 1 — low, 2 — medium, 3 — high, 4 — very high

Так, у 20 здоровых добровольцев, применявших МПА крем 1 раз в день, не было отмечено истончения кожи в сравнении с плацебо, в то же время бетаметазона валерат уменьшал толщину кожи [12, 21].

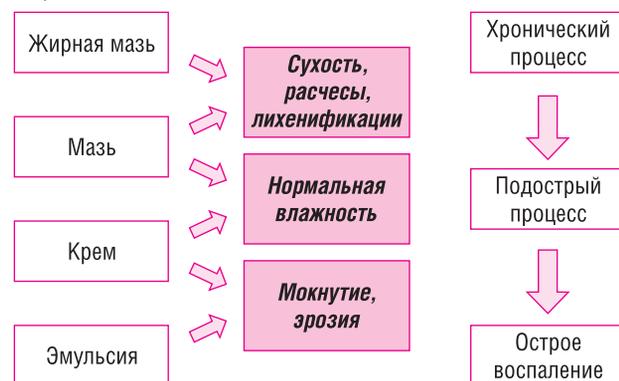
Системные побочные эффекты могут быть связаны с абсорбцией местных ГКС через кожу, включают гипергликемию, гипертензию, лейкоцитоз и др. [21, 24]. МПА характеризуется быстрым началом действия; его метаболиты инактивируются после абсорбции, в связи с чем риск системного действия у препарата низкий. Никакие из вышеуказанных побочных эффектов не были выявлены при применении 0,1% мази МПА в течение 3 мес [21].

Системные глюкокортикостероиды могут подавлять функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в связи с чем возникал вопрос о возможном системном действии местных ГКС. На примере 100 здоровых добровольцев не наблюдалось изменений уровня кортизола в плазме крови после 8 дней нанесения 0,1% МПА в дозе 40 г на 60% поверхности тела [13, 21, 22]. В других работах при выраженных терапевтических эффектах МПА (0,1%, мазь) не выявлено ингибирования функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при лечении АтД у младенцев и детей (с 4-месячного возраста) при ежедневном нанесении на 5–20% поверхности тела в течение 7 дней [20, 21, 26].

Метилпреднизолона ацепонат выпускается в 4 формах — крем, мазь, жирная мазь и эмульсия, что в сочетании с его высоким терапевтическим индексом удовлетворяет потребностям маленьких пациентов и их родителей. Выбор лекарственной формы осуществляется в зависимости от стадии и проявлений АтД [17] (рис. 1). Учитывая, что эффективность местных ГКС зависит от скорости их проникновения в эпидермис и дерму, скорость проникновения МПА зависит как от используемой лекарственной формы (крем, лосьон, мазь), так и от липофильности самого стероида: имея большее сродство к органическим веществам, накапливается в клетках кожи в высокой концентрации и медленнее выходит из них в кровь (т.е. дольше оказывает местное лечебное воздействие, не давая системного побочного эффекта). Наиболее оптимальная величина липофильности стероидов (коэффициент распределения октанол/вода), обеспечивающая их быстрое проникновение через биомембраны, — 2000–3000 относительных единиц (у метилпреднизолона ацепоната — ~2500, у гидрокортизона бутирата — 160) [11, 27].

**Рис. 1.** Выбор лекарственной формы метилпреднизолона ацепоната

**Fig. 1.** Choosing a dosage form of methylprednisolone aceponate.



## Эффективность

Многочисленные сравнительные и двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования показали высокую эффективность и безопасность МПА у детей с АтД уже через 1–4 нед применения препарата в режиме 1 раз в день [20, 21, 28, 29]. Сравнительные исследования топического МПА 0,1% крем, мазь или жирная мазь продемонстрировали схожую эффективность с бетаметазона валератом 0,1% и гидрокортизона бутиратом 0,1% в аналогичных формах выпуска. Уже через 1–3 нед лечения около 90% детей, получавших МПА, достигли ремиссии или значительного улучшения симптомов, полная ремиссия зафиксирована у 45–65% пациентов [11, 19].

Сравнительная оценка эффективности МПА и такролимуса у детей с тяжелым и очень тяжелым течением АтД была проведена в рандомизированном двойном слепом исследовании Т. Vieberg и соавт. [28]. Из 265 участников исследования (из них закончили исследование 257) МПА получали 129 детей, такролимус — 136, при необходимости допускалось использование эмолентов. МПА 0,1% в виде мази наносился на пораженную поверхность тела 1 раз/сут, такролимус 0,03% в аналогичной форме выпуска — 2 раза/сут на протяжении 2–3 нед, а также в течение 7 дней после очищения кожи. Согласно Глобальной шкале оценки исследователя (Investigator Global Assessment, IGA), оба препарата продемонстрировали схожую высокую эффективность. При этом в группе МПА было больше пациентов, у которых кожа очистилась полностью к окончанию исследования — 37,2% против 29,4% в группе такролимуса. Индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index, EASI) снижался так же значительно быстрее в группе МПА. Кроме того, у пациентов этой группы наблюдалось значимое улучшение качества сна, что было связано авторами с уменьшением интенсивности зуда.

В группе МПА ни один пациент не был исключен из исследования в связи с нежелательными явлениями, в группе такролимуса таких было четверо. Результаты исследования показали, что метилпреднизолона ацепонат при низких медицинских затратах приводит к быстрому уменьшению симптомов атопического дерматита у детей и подростков с тяжелым и очень тяжелым течением заболевания [11, 28].

При тяжелом и среднетяжелом течении АтД с риском частых обострений разработана стратегия, которая подразумевает проактивный подход к терапии с целью предупреждения обострений. В исследовании с участием 221 взрослого пациента с АтД применялся МПА 0,1% крем в режиме 1 раз в день до достижения контроля над заболеванием. После рандомизации по группам пациенты в течение 16 нед применяли МПА 2 раза/нед (в выходные) вместе с эмолентами либо только эмоленты. Отсутствие обострения заболевания отмечено у 87,1% пациентов группы МПА, в группе эмолентов — у 65,8%. Метилпреднизолона ацепонат был также эффективнее эмолентов в отношении частоты рецидивов, интенсивности зуда и уровня дерматологического индекса качества жизни у детей. За 16 нед проактивной терапии МПА у пациентов не выявлено признаков атрофии кожи, стрий, телеангиэктазий, раздражения или инфицирования [30]. Требуется дальнейшее исследование для оценки долгосрочной безопасности проактивной терапии АтД с применением местных ГКС у детей [31, 32].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит часто дебютирует уже в первые месяцы жизни ребенка. Двойные слепые иссле-

дования продемонстрировали, что раннее назначение эмолентов у детей группы риска по развитию АТД могут снизить возможность возникновения заболевания на 50%. Однако, зачастую пациенты попадают к специалисту уже при наличии обострения АТД, когда применение только эмолентов в качестве монотерапии уже неэффективно, плохо переносится, вызывает жжение и зуд, ухудшает течение процесса. Своевременное применение местных ГКС уже при первых признаках обострения АТД позволяет быстрее и эффективнее достичь контроля над заболеванием, улучшить качество жизни маленьких пациентов и их родителей. В противном случае кожный процесс распространяется, может осложняться присоединением вторичной инфекции, что потребует в дальнейшем более интенсивной и длительной терапии. Необходимо проводить образовательные программы для родителей пациентов, обучать педиатров распознавать ранние признаки обострения АТД с целью своевременного назначения эффективной наружной противовоспалительной терапии местными ГКС. Для достижения контроля над заболеванием местные ГКС должны наноситься на все участки с активным аллергическим воспалением. Фармакокинетический профиль метилпреднизолона ацепоната, низкий риск возникновения побочных эффектов, возможность применения 1 раз в день позволяют успешно применять этот препарат

для лечения хронического АТД с частыми обострениями. Метилпреднизолона ацепонат, разрешенный к применению уже с 4-месячного возраста, представленный в разнообразных формах, имеющий высокий терапевтический индекс, является оптимальным терапевтическим выбором при лечении детей и младенцев с обострением атопического дерматита.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья издается при поддержке компании «Байер».

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ORCID

**Е.А. Вишнёва**

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

**А.А. Алексеева**

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

**К.Е. Эфендиева**

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

**Ю.Г. Левина**

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

**Е.А. Добрынина**

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит. Серия: Болезни детского возраста от А до Я. Руководство для врачей / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2014. — 72 с. [*Atopicheskii dermatit. Seriya: Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya. Rukovodstvo dlya vrachei.* Ed by Namazova-Baranova L.S. Moscow: Paediatrician Publishers; 2014. 72 p. (In Russ).]
2. Аллергология и иммунология / Под общей ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России; 2011. [*Allergologiya i immunologiya.* Ed by Baranov A.A., Khaitov R.M. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. (In Russ).]
3. Аллергия у детей — от теории к практике / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой — М.; 2010. — 668 с. [*Allergiya u detei — ot teorii k praktike.* Ed by Namazova-Baranova L.S. Moscow; 2010. 668 p. (In Russ).]
4. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т.15. — №3 — С. 279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic dermatitis in children: current clinical guidelines for diagnosis and therapy. *Current pediatrics.* 2016;15(3):279–294. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
5. Spengel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6 Suppl):S118–127. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.033.
6. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441–446. doi: 10.1038/ng1767.
7. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040.
8. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):280–291. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.668.
9. Основы клинической иммунологии и аллергологии / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, Л.В. Ганковской, Р.Я. Мешковой. — М.: ПедиатрЪ, 2016. — 152 с. [*Osnovy klinicheskoi immunologii i allergologii.* Ed by Namazova-Baranova L.S., Gankovskaya L.V., Meshkovaya R.Ya. Moscow: Paediatrician Publishers; 2016. 152 p. (In Russ).]

10. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol.* 1998;138(2):293–296.
11. Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., и др. Особенности наружной терапии атопического дерматита у детей: роль метилпреднизолона ацепоната // *Педиатрическая фармакология.* — 2014. — Т.11. — №5 — С. 52–58. [Levina YG, Alekseeva AA, Vishneva EA, et al. Peculiarities of external therapy of atopic dermatitis in children: role of methylprednisolone aceponate. *Pediatric pharmacology.* 2014;11(5):52–58. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i5.1165.
12. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders — a clinical update. *Int J Clin Pract.* 2006;60(1):85–92. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00754.x.
13. Zaumseil RP, Fuhrmann H, Kecskes A, et al. [Methylprednisolone aceponate (Advantan) — an effective topical corticoid therapy with few side effects. (In German).] *Jahrb Dermatol.* 1992;3:247–263.
14. Fritsch P. Clinical experience with methylprednisolone aceponate (MPA) in eczema. *J Dermatolog Treat.* 1992; 3(Suppl 2):17–19. doi: 10.3109/09546639209092768.
15. Luger T, Loske KD, Elsner P, et al. [Topical skin therapy with glucocorticoids-therapeutic index. (In German).] *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004;2(7):629–634.
16. Волкова Е.Н., Ланге Д.А., Родина Ю.А., Тарасова М.В. Метилпреднизолона ацепонат в комплексной терапии хронических дерматозов: анализ тактических ошибок применения // *Клиническая дерматология и венерология.* — 2010. — №5 — С. 97–102. [Volkova EN, Lange DA, Rodina YuA, Tarasova MV. The use of methylprednisolone aceponate in the combined treatment of chronic dermatoses: analysis of erroneous applications. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2010;(5):97–102. (In Russ).]
17. Blume-Peytavi U, Wahn U. Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(5):508–515. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03942.x.
18. Meffert H, Schuppler J. Methylprednisolone aceponate lotion for treatment of acute eczema. *Zeitschrift fur Hautkrankheiten.* 1999;74:88–94.
19. Haria M, Bryson HM. Amorolfine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of onychomycosis and other superficial fungal infections. *Drugs.* 1995;49(1):103–120. doi: 10.2165/00003495-199549010-00008.

20. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Шимановский Н.Л. Опыт применения адвантана в лечении atopического дерматита у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2000. — Т.79. — №5 — С. 18. [Korotky NG, Taganov AV, Shimanovsky NL. Experience of Advantan usage in treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatriia*. 2000;79(5):18. (In Russ).]
21. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2017;56(6):691–697. doi: 10.1111/ijd.13485.
22. Luger TA. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):251–258. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x.
23. Wozniacka A, Sysa-Jedrzejowska A. Topical steroids—a new approach after 50 years. *Med Sci Monit*. 2001;7(3):539–544.
24. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1–18. doi: 10.1016/j.jaad.2005.01.010.
25. Mirshahpanah P, Docke WD, Merbold U, et al. Superior nuclear receptor selectivity and therapeutic index of methylprednisolone aceponate versus mometasone furoate. *Exp Dermatol*. 2007;16(9):753–761. doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00597.x.
26. Alchorne MM, Da CP, Cestari S, et al. A multicenter, comparative, open-labelled, randomized study of tolerability and efficacy of methylprednisolone aceponate and mometasone furoate in children from 2 to 14 years of age suffering from atopic dermatitis. *Ped Mod*. 2003;39:275–280.
27. Петрова Г.А. *Наружная кортикостероидная терапия дерматозов*. — Н. Новгород: НГМА; 2000. — 135 с. [Petrova GA. *Naruzhnaya kortikosteroidnaya terapiya dermatozov*. N. Novgorod: NGMA; 2000. 135 p. (In Russ).]
28. Bieber T, Vick K, Folster-Holst R, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2007;62(2):184–189. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01269.x.
29. Niedner R, Zaumseil R-P. [Advantan® milk/cream/ointment in children with atop eczema and other dermatoses - an observational study in 558 children. (In German).] *Akt Dermatol*. 2004;30(6):200–203. doi: 10.1055/s-2004-814472.
30. Peserico A, Stadler G, Sebastian M, et al. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):801–807. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08436.x.
31. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atop dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–823. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
32. Шупенько Н.М. *Применение топических глюкокортикостероидных гормонов в дерматологической практике* [интернет]. [Shupen'ko NM. *Primenenie topicheskikh glyukokortikosteroidnykh gormonov v dermatologicheskoi praktike*. (In Russ).] Доступно по: [http://www.vitapol.com.ua/user\\_files/pdfs/uzd\\_vk/871290699233169\\_07102009202427.pdf](http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/uzd_vk/871290699233169_07102009202427.pdf). Ссылка активна на 02.11.2017.

DOI: 10.15690/pf.v14i6.1837

М.И. Броева, А.Н. Сурков, В.В. Черников

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Современные проблемы диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей

## Контактная информация:

Броева Марика Индикоевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением общей педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

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

Статья поступила: 11.12.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Выполнен анализ распространенности, клинических проявлений, диагностики и лечения функциональных нарушений (ФН) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей раннего возраста. Показано, что в основе развития ФН в младенчестве лежат нарушения моторной функции и соматической чувствительности органов пищеварения, изменения секреторной и всасывающей функций этой системы, в значительной мере обусловленные анатомо-физиологическими особенностями раннего возраста. Рассмотрены особенности срыгивания, колики, запоров как наиболее частых проявлений ФН ЖКТ у детей раннего возраста; проанализированы современные подходы к их лечению, включающие ряд мероприятий, в том числе психологическую подготовку родителей, поддержку грудного вскармливания, рациональное питание матери при грудном вскармливании, при необходимости подбор смесей для смешанного или искусственного вскармливания, использование лекарственных средств, применение пробиотиков. Отмечено, что высокая частота и неблагоприятные последствия ФН ЖКТ у детей определяют актуальность изучения механизмов их развития для совершенствования лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, функциональные заболевания, дисбактериоз, колики, гастроэзофагеальный рефлюкс.

(Для цитирования: Броева М.И., Сурков А.Н., Черников В.В. Современные проблемы диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 527–534. doi: 10.15690/pf.v14i6.1837)

## ВВЕДЕНИЕ

Соотношение функциональных и органических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляет собой важнейший вопрос современной гастроэнтерологии [1, 2]. При этом к функциональным заболеваниям органов пищеварения имеются противоположные подходы, характеризующиеся как признанием, так и полным их отрицанием. Тем не менее общепризнанно, что именно в детском возрас-

те функциональные проявления болезней ЖКТ позволяют наиболее эффективно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

## ТЕРМИНОЛОГИЯ

### ЧАСТОТА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ

Под функциональными нарушениями пищеварения рассматривается комплекс симптомов (клинических или

527

Marika I. Broeva, Andrei N. Surkov, Vladislav V. Chernikov

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

## Current Issues of Diagnosis and Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Children

The analysis of the prevalence, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of functional gastrointestinal disorders (FGID) in infants was carried out. According to the analysis results the development of FGID in infancy is caused by disorders of motor function and somatic sensitivity of the digestive organs, changes in the secretory and suction functions of this system, largely due to anatomophysiological features of an early age. The peculiarities of possetting, colic, and constipation are considered as the most frequent FGID manifestations in infants. The current approaches to the treatment of the specified manifestations are analyzed, including a number of activities, in particular, psychological preparation of parents, support of breastfeeding, rational nutrition of the mother during breastfeeding, if necessary, the selection of formulas for mixed or artificial feeding, the use of medicines and probiotics. We noted that the high incidence and adverse effects of FGID in children determine the urgency to research on the mechanisms of their development in order to improve preventive and curative interventions.

**Key words:** gastrointestinal tract, functional disorders, dysbacteriosis, colic, gastroesophageal reflux.

(For citation: Marika I. Broeva, Andrei N. Surkov, Vladislav V. Chernikov. Current Issues of Diagnosis and Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 527–534. doi: 10.15690/pf.v14i6.1837)

биохимических) со стороны ЖКТ при отсутствии выраженных органических изменений — структурных аномалий, воспалительных проявлений, инфекций, опухолей [2, 3]. Развитие этих сдвигов связывают, как правило, с нарушениями моторной функции и соматической чувствительности органов пищеварения, изменениями секреторной и всасывающей функций системы [2–4].

Функциональные нарушения пищеварения широко распространены у детей грудного возраста, что обусловлено их анатомо-физиологическими особенностями [1, 5, 6]. Считается, что наиболее часто у детей отмечают такие функциональные нарушения, как срыгивания, гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) и колики. По данным популяционных исследований, до 3-месячного возраста срыгивания наблюдаются примерно у 50% детей, в полгода — у 20%, в год — у 5% детей [7]. Среди причин ГЭР у грудных детей более 40% случаев может быть обусловлено аллергией к белкам коровьего молока [7]. Частота возникновения колик варьирует от 5 до 80% [5].

Нарушения функционирования ЖКТ, безусловно, отражаются на процессах переваривания и усвоения питательных веществ, необходимых для роста и развития ребенка. Считают, что целый ряд распространенных болезней ЖКТ у взрослых имеет свои истоки в детстве [8].

### **ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Важной особенностью функционального состояния пищеварительного тракта ребенка является постепенное формирование функции кислотообразования клетками желудка, источником водородных ионов у новорожденных считается молочная кислота. К концу первого года гидролиз белков происходит при все более кислой реакции и повышающейся активности пепсина; устанавливается «физиологическая гиперхлоргидрия», которая сохраняется до подросткового возраста. При нарушении согласованной моторной деятельности пищевода и желудка проявляется язвцерогенная агрессивность кислого желудочного секрета по отношению к слизистой оболочке пищевода, развивается рефлюкс-эзофагит [9].

Образование желчи начинается еще внутриутробно и после рождения нарастает. Этот процесс зависит от ряда факторов, ключевыми из которых являются уровень протеинемии и проницаемость специфических мембран, которые претерпевают значительные изменения в процессе биологического созревания ребенка [3, 5].

У младенцев в составе желчи отмечается преобладание таурохолевой кислоты над гликохолевой, что биологически целесообразно, так как первая характеризуется хорошими антисептическими свойствами и усиливает отделение сока поджелудочной железы [5].

Экскреторная функция поджелудочной железы у детей грудного возраста недостаточна, однако при изменении нутритивного состава дуоденального химуса (при искусственном вскармливании или введении прикорма) удельная активность большинства пищеварительных ферментов, а также соотношение в панкреатическом секрете ферментов и их дебитов существенно изменяются [10].

Завершающая фаза функционального созревания кишечника начинается при рождении ребенка [11]. Исследования последних лет подтвердили, что регуляцию развития кишечника осуществляют амниотическая жидкость, молозиво, грудное молоко, микробиота, циркулирующие в крови факторы роста, глюкокортикоиды и другие эндогенные факторы [12]. Большое внимание в последние годы уделяется защитным компонентам

грудного молока, действие которых определяется механизмами, включающими стимуляцию роста бифидобактерий и лактобацилл, активизацию местного иммунного ответа, благоприятным влиянием на эпителий и выработку слизи клетками пищеварительного тракта и др. [13–16].

В приспособлении младенца к условиям окружающей среды существенную роль играет кишечная микробиота. Благодаря современным исследованиям стало известно, что характер первичной микробной колонизации младенца претерпел критические изменения, что связано с увеличением контингента женщин с перинатальными факторами риска, обусловленными осложненным течением беременности (гестозы, угроза прерывания беременности) и нарушением микробиологического статуса. Кроме того, все больше подтверждений находит гипотеза о том, что современная санитованная среда с соблюдением строгих правил гигиены, характерная для развитых стран, также меняет естественный ход заселения кишечника в период новорожденности. Это состояние, в свою очередь, ослабляет и задерживает постнатальное созревание функции приобретенного иммунитета [16–18].

Накапливается все больше данных о том, что кишечная микробиота ребенка оказывается в прямой зависимости от характера питания. У младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, формируется относительно стабильный состав микробиота, в кишечнике создаются благоприятные условия преимущественно для роста бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis* и *Bifidobacterium breve*). Кроме того, основным видом энтеробактерий является *Escherichia coli* [19].

Введение прикорма сопровождается существенным изменением структуры микробиоты кишечника, поскольку происходит колонизация большим количеством энтеробактерий и энтерококков [20]. У детей, получающих искусственные смеси, микробиота кишечника более разнообразна по составу: из бифидобактерий доминирует штамм *Bifidobacterium longum*, лактобактерии определяются в высоком титре, клостридии превышают допустимый уровень, содержание бактериоидов и вейлонелл достаточно высоко. Под влиянием последних отмечаются повышенное газообразование и развитие диспепсии [21].

При оценке функционального состояния пищеварительного тракта ребенка важно учитывать, что его кишечник имеет большие по сравнению с таковыми у взрослых длину и площадь поверхности, что благоприятно для детского организма, так как обеспечивается максимальное использование ферментных систем, участвующих в процессах пищеварения, всасывания и секреции [10]. Вместе с тем слизистая оболочка кишечника грудного ребенка обладает большей проницаемостью и, соответственно, не обеспечивает надежную адаптацию пищеварения к постоянным изменениям в питании и неблагоприятным внешним воздействиям [22].

У детей раннего возраста отмечается относительная слабость илеоцекального клапана, в связи с чем содержимое слепой кишки, богатое микробной флорой, может забрасываться в подвздошную кишку и способствовать ее избыточной колонизации, что приводит к метеоризму и болям в животе [10]. Наличие длинной брыжейки создает угрозу инвагинации всех слоев кишечной стенки, иногда на большом протяжении. Слепая кишка абсолютно и относительно короче других отделов кишечника и расположена выше илеоцекального клапана. У детей

грудного возраста нет четкой границы между слепой кишкой и аппендиксом: она появляется на 2–4-м году жизни ребенка [2, 5].

В кишечнике детей раннего возраста наблюдается слабая миелинизация нервных волокон и сплетений, что способствует возникновению функциональных нарушений [10].

Было показано, что центральные рефлекторные механизмы по своей значимости преобладают в начальном отделе пищеварительного тракта и убывают — в каудальном направлении. Гормональные механизмы действуют в «средней» части ЖКТ, в дистальных его отделах наиболее выражены локальные механизмы регуляции [10]. Возможно, этим можно объяснить высокую частоту развития дисфункций ЖКТ у детей первого полугодия жизни, что обусловлено незрелостью вегетативной нервной системы и ферментативной (в основном лактазной) недостаточностью. К таким дисфункциям относятся ГЭР, детские колики, функциональная диарея, функциональный запор, ферментопатии (лактазная недостаточность).

Многообразие этиологически значимых факторов обуславливает сложность однозначного решения проблемы функциональных расстройств пищеварения у детей раннего возраста.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В настоящее время целый ряд особенностей течения заболеваний ЖКТ требует дальнейшего изучения с использованием достижений в области фундаментальных направлений современной медицины.

**Срыгивание** представляет собой ретроградный пассаж (заброс) содержимого желудка в глотку/ротовую полость или из ротовой полости [23]. У младенцев, находящихся на лактотрофном питании, срыгивание носит физиологический характер и связано с механизмом сосания, когда в желудок попадает избыток воздуха. Пищевод у детей раннего возраста широкий, впадает в округлый желудок под прямым углом. Это облегчает отхождение заглатываемого ребенком воздуха, но в то же время способствует и срыгиванию.

**Гастроэзофагеальный рефлюкс.** Появление срыгивания также связано с объемом принятой пищи: его увеличение приводит к удлинению времени опорожнения желудка, повышению внутрижелудочного давления и учащению эпизодов спонтанных транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, что создает предпосылки для развития у ребенка ГЭР [5]. В основе ГЭР лежит ретроградное передвижение содержимого желудка за пределы органа. *Физиологический ГЭР* (понятие, имеющее в основном теоретическое значение):

- 1) встречается у абсолютно здоровых людей любого возраста;
- 2) отмечается чаще после приема пищи;
- 3) характеризуется невысокой частотой (не более 20–30 эпизодов в день) и незначительной длительностью (не более 20 сек);
- 4) не имеет клинических эквивалентов;
- 5) не приводит к формированию рефлюкс-эзофита.

**Колиты.** Согласно Римским критериям III (2006), это «эпизоды повышенной раздражительности, беспокойства или плача, возникающие и завершающиеся без очевидных причин, которые продолжаются 3 ч в день и более по меньшей мере 3 дня в неделю на протяжении не менее одной недели» [24]. Данное расстройство с одинаковой частотой наблюдается у детей обоих полов, находящихся на естественном или искусственном вскармливании [25].

Предполагают, что в основе механизма их происхождения лежат погрешности в диете кормящей матери, пищевая аллергия у ребенка (прежде всего аллергия к белкам коровьего молока), нарушения функционирования ЖКТ, различные виды пищевой непереносимости (в том числе связанные с транзитным снижением активности лактазы), ГЭР, изменение уровня гастроинтестинальных гормонов, нарушение сбалансированного равновесия состава кишечной микрофлоры и др. [26–28].

**Запоры.** У детей младше 4 мес жизни характер питания играет ключевую роль в регуляции режима дефекации. У здоровых младенцев, находящихся на естественном вскармливании, периодичность дефекации может варьировать от очень частой (12 раз в день) до очень редкой (1 раз в 3–4 нед) [5, 6].

Запором считается нарушение функции кишечника, проявляющееся увеличением интервалов между дефекациями по сравнению с нормой. Показано, что 10% детей грудного возраста, получавших детские смеси, продолжали сохранять твердый стул, несмотря на применение смесей, обогащенных пробиотическими штаммами бактерий или пребиотиками. Появление уплотненного или твердого стула часто возникает при переводе ребенка с грудного на искусственное вскармливание или после введения в рацион прикорма. Запоры как и разжиженный стул также могут быть проявлениями пищевой аллергии (аллергии к белкам коровьего молока). Твердый стул нередко встречается у детей, получающих смеси, которые в качестве основного источника жиров содержат пальмовый олеин или пальмовое масло [24].

### ДИАГНОСТИКА

В соответствии с рН-метрическими критериями диагностики, большинство эпизодов ГЭР продолжаются менее 3 мин, возникают в постпрандиальный период (после приема пищи) и сопровождаются небольшим числом клинических проявлений (или протекают бессимптомно) [29]. Согласно Римским критериям III, диагноз синдрома срыгивания у здоровых детей в возрасте от 3 нед до 12 мес может быть установлен при наличии эпизодов срыгивания по меньшей мере 2 раза в день на протяжении не менее 3 нед на фоне отсутствия тошноты, примеси крови в рвотных массах, аспирации желудочного содержимого, апноэ, отставания в темпах физического развития, затруднений во время кормления или в процессе проглатывания пищи, а также неправильного положения тела [23]. Соответствие перечисленным критериям имеет место более чем у 50% детей грудного возраста.

В отличие от физиологического *патологический ГЭР*:

- встречается в любое время суток;
- часто не зависит от приема пищи;
- характеризуется высокой частотой (более 50 эпизодов в день);
- ведет к повреждению слизистой оболочки пищевода разной степени выраженности с возможным формированием пищеводных и внепищеводных проявлений.

Дети младшего возраста с патологическим ГЭР чаще страдают рецидивирующими рвотами и срыгиваниями. У них нередко выявляются различные «симптомы тревоги»: снижение массы тела, рвота «фонтаном», рвота с примесью крови или желчи, а также респираторные нарушения вплоть до развития апноэ и синдрома внезапной смерти. Так как частота срыгиваний у детей первого года жизни варьирует в довольно широком диапазоне, при оценке степени тяжести срыгиваний используется пятиступенчатая шкала J. Vandenplas и соавт. [24].

Патологический ГЭР у детей первого года жизни встречается с частотой 8–11% среди всех проявлений этого синдрома у детей [5]. Основные причины развития этого состояния — натальная травма шейного отдела позвоночника, аллергия к белкам коровьего молока, лактазная недостаточность, аксиальная грыжа, нарушение вегетативной регуляции. У недоношенных детей поведенческие реакции при рефлюксе, как правило, отсутствуют.

У детей с упорным срыгиванием необходимо провести тщательный сбор анамнеза и полное физикальное обследование с целью исключения настораживающих симптомов («тревожных сигналов»), свидетельствующих о наличии органического заболевания. Одним из важных этапов обследования является анализ антропометрических показателей, что позволяет оценить темпы физического развития. Нельзя ставить диагноз «Физиологический ГЭР» при наличии рвоты или на фоне снижения темпов прибавки массы тела [5, 30].

Основополагающим клиническим симптомом колики является чрезмерный и упорный громкий плач, который в большинстве случаев имеет тенденцию возникать во второй половине дня. Во время каждого эпизода ребенок становится возбужденным, раздраженным и беспокойным, сучит ножками. Также наблюдают покраснение лица и, нередко, урчание в животе. При подозрении на колику необходима дифференциальная диагностика клинических симптомов заболевания с аллергией к белкам коровьего молока, ГЭР и транзиторным снижением активности лактазы [24].

Первостепенную роль в установлении причины запоров у детей грудного возраста играют тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование. Задержка отхождения мекония в течение 24–48 ч после рождения может указывать на болезнь Гиршпрунга или муковисцидоза [6].

В тех случаях, когда родители предъявляют жалобы на наличие запоров у ребенка, ключевое значение имеет установление ясной клинической картины, включая общую продолжительность данного состояния, частоту дефекации, консистенцию и размеры каловых масс, наличие боли во время акта дефекации, присутствие крови в стуле, а также признаки наличия болей в животе. У детей грудного возраста рекомендуют использовать определение запора, предложенное Biggs и Dery [5, 6]: «затруднение или урежение актов дефекации продолжительностью не менее двух недель».

Диагноз функционального запора может быть установлен на основании данных анамнеза и результатов обследования. При отсутствии подозрения на наличие органического заболевания использование дополнительных методов обследования не показано. Чем меньше возраст ребенка, тем выше у него риск анатомической аномалии или органического поражения, однако функциональный запор продолжает оставаться наиболее распространенным состоянием у детей всех возрастных групп. Аноректальное обследование позволяет оценить чувствительность в перианальной области, положение и тонус ануса, размеры прямой кишки, наличие анального рефлекса, количество и консистенцию каловых масс, а также их положение внутри прямой кишки. Специальные методы исследования могут быть использованы в тех случаях, когда имеются другие симптомы (болевого синдрома, отставание в темпах физического развития, интермиттирующая диарея, вздутие живота) [5]. Несмотря на то, что аллергия к белкам коровьего молока является причиной запоров у ряда пациентов, точная численность этой группы детей неизвестна, а патофизиологические механизмы данного явления остаются неясными.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение функциональных расстройств ЖКТ остается непростой задачей. Основными его направлениями являются нормализация режима и характера питания, а также назначение лекарственных средств с широким спектром терапевтического действия. Общепринятый среди отечественных врачей подход к коррекции функциональных нарушений — это оптимизация режима естественного вскармливания или подбора адаптированной молочной смеси в случае искусственного вскармливания.

С точки зрения педиатра, к настоящему времени назрела необходимость пересмотра существующих диетических рекомендаций, имеющих важное терапевтическое значение для кормящих женщин. Известно, что с помощью специальных наборов продуктов и характера диеты можно влиять не только на функциональное состояние ЖКТ, но и его микробиоту (это касается как матери, так и ребенка). Именно поэтому в настоящее время в комплексе мероприятий по коррекции дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника кормящей женщины все шире используется нутритивная поддержка, предусматривающая специальные питательные смеси и модули, пре- и пробиотики, биологически активные добавки к пище.

С учетом преобладания в ЖКТ ферментирующих бактерий для нутритивной поддержки микробиологической системы необходимо создавать такие пищевые рационы, которые примерно на 70% состоят из компонентов, достигающих толстой кишки в неизменном состоянии, — это фрукты, овощи, клубневые, молочнокислые продукты.

При грудном вскармливании для лечения функционального нарушения рекомендуется исключение молока и всех молочных продуктов в рационе матери при адекватном наполнении его витаминами и минералами. Эффективность подобной диетотерапии оценивают через 2 нед, после чего рекомендуется продолжить безмолочную диету у матери [31, 32]. При искусственном вскармливании показаны смеси на основе частичного гидролиза молочного белка, обогащенные олигосахаридами, эффективность которых ранее была доказана [33, 34], при этом некоторые авторы считают, что эффективность других формул, например содержащих пробиотики, должна быть доказана в дополнительных исследованиях [35].

Важное место в лечении колик отводят также коррекции психоэмоционального состояния матери и окружающих родственников. Из медикаментозной терапии для устранения кишечных колик можно использовать препараты симетикона, который полностью выводится из организма и имеет большую доказательную базу по эффективности при коррекции колик у детей [36, 37].

Согласно Национальной программе по питанию, введение прикорма раньше 4 мес угрожает развитием таких форм патологии, как пищевая аллергия, диарея, запоры, срыгивания, а также повышает риск развития целиакии, ожирения и сахарного диабета [38]. Однако, и более позднее введение прикорма обуславливает выраженный дефицит микронутриентов, а из-за необходимости введения сразу большого ряда продуктов повышается антигенная нагрузка, что ведет к задержке формирования навыков жевания и глотания густой пищи [38, 39]. Основные правила введения прикорма таковы: ребенок должен быть здоров; индивидуальный подход; ведение пищевого дневника; наблюдение за состоянием ребенка (лучше вводить новый продукт с утра перед кормлением

грудью/смесью); в консистенции прикорма соблюдать принцип «от простого к сложному» — гомогенная смесь (4–6 мес), пюреобразная и мелкокусочковая (7–9 мес), плотная крупнокусочковая пища (10–12 мес) [37].

Мероприятия по лечению **синдрома физиологического регургитации** включают обучение родителей (например, информирование о том, что перекармливание способствует срыгиванию). При синдроме срыгивания у детей грудного возраста снижение частоты и объема срыгивания может быть достигнуто путем использования антирефлюксных смесей с загустителями. Придание ребенку горизонтального положения на животе (положения анти-Тренделенбурга) не рекомендуется вследствие риска синдрома внезапной детской смерти либо применять только в период бодрствования младенца [5].

Показана неэффективность антисекреторных препаратов и прокинетики при физиологической регургитации [24].

Лечебные мероприятия **при патологическом ГЭР** состоят из трех компонентов:

- 1) комплекс немедикаментозных воздействий, главным образом нормализация режима и питания;
- 2) консервативная терапия;
- 3) хирургическая коррекция [5].

Необходимо начинать специфическую антирефлюксную терапию, не дожидаясь момента «созревания» защитного кардиального механизма, которая должна включать постуральную терапию (терапия положением), диетическую коррекцию (использование сгущенных или коагулированных смесей) [39, 40].

Показана эффективность применения высокогидролизированных смесей или смесей на основе аминокислот у детей, находящихся на искусственном вскармливании, со срыгиванием, вызывающим беспокойство, и рвотой продолжительностью до 4 нед [29].

Нутритивная терапия ГЭР подразумевает применение антирефлюксных смесей с загустителями, которые уменьшают симптомы срыгивания, сокращают эпизоды беспокойства, способствуют улучшению сна, снижают частоту рвоты и суммарный объем рвотных масс, нормализуют темпы прибавки массы тела [36]. Антирефлюксные смеси содержат рисовый, кукурузный или картофельный крахмал, гуаровую камедь или камедь бобов рожкового дерева [29].

В тех случаях, когда у детей, находящихся на грудном вскармливании, отсутствует ответ на проводимое лечение, также может быть целесообразным назначение пробной безмолочной диеты кормящим матерям [5, 6]. Наличие ГЭР и/или синдрома срыгивания почти никогда не является показанием к прекращению грудного вскармливания [40].

На первом этапе лечения ГЭР необходимо успокоить родителей, обучить их простейшим приемам постуральной терапии и правильной технике вскармливания с целью предотвращения аэрофагии, детям на искусственном вскармливании назначить молочную смесь с загустителем. Важно отметить, что у детей на грудном вскармливании добавление смеси может приводить к быстрому переводу на искусственное вскармливание. При отсутствии эффекта в течение 1–2 нед у детей с патологическим ГЭР рекомендуется назначить прокинетик домперидон в виде суспензии из расчета 2,5 мл на 10 кг массы тела ребенка в сутки [33]. В случае положительного эффекта лечение этим препаратом продолжается еще 1 нед с последующим уменьшением суточной дозы (индивидуально). При отсутствии эффекта назначается обследование ребенка с применением эзофагогастро-

дуоденоскопии и/или рентгенологического обследования, ультразвукового исследования, биохимических тестов и др. [34].

При лечении **кишечной колики** рекомендуемый первый шаг — выявление возможныхстораживающих симптомов («тревожных сигналов»). При их отсутствии следует оценить технику вскармливания, успокоить лиц, осуществляющих уход за ребенком, и предоставить им общие рекомендации, подчеркивая отсутствие необходимости специфического лечения данного заболевания. Если ребенок находится на естественном вскармливании, матери следует посоветовать продолжать кормление грудью, а в некоторых случаях рекомендовать ей исключить коровье молоко из собственного рациона. Длительность поддержания элиминационной диеты должна составлять не менее 2 нед с последующим продолжением при достижении клинического ответа у ребенка. Для детей, находящихся на искусственном вскармливании, эффективными методами лечения колики являются исключение белка коровьего молока из рациона питания и применение смесей на основе высокогидролизированных белков [28].

Эффективность частично гидролизированных смесей на основе молочной сыворотки была продемонстрирована в ходе различных рандомизированных контролируемых клинических исследований. Некоторые из данных смесей содержат уменьшенное количество лактозы (или являются безлактозными), а также имеют в своем составе пребиотики. Их применение способствует снижению как количества эпизодов плача в неделю, так и суммарного времени плача (при различных уровнях доказательности) [24]. При этом этиологическая роль непереносимости лактозы может быть подвергнута сомнению, поскольку вскармливание детей смесями на основе сои не обеспечивало клинического улучшения [6].

В рамках ряда исследований также изучали эффективность холинолитиков дицикломина и дицикловерина, циметропия бромид. Полученные результаты показали, что применение последнего препарата было ассоциировано с высокой частотой вестибулопатии и/или сонливости [24]. Ряд авторов полагает, что симетикон по эффективности не отличался от плацебо [41].

В ряде клинических исследований изучали эффективность и безопасность применения пробиотиков при колике [32]. Несмотря на обнадеживающие результаты, выраженность клинического эффекта и качество доказательной базы являлись недостаточными и требуют дальнейшего изучения. В ходе некоторых исследований, изучавших эффективность ингибиторов протонной помпы при психомоторном возбуждении у детей грудного возраста, не было достигнуто клинического ответа [24].

Полагают, что колики являются результатом неблагоприятного психологического климата в семье, созданного неопытными и тревожными родителями. На раздражение и депрессивный настрой родителей малыш реагирует беспокойством и плачем, что в свою очередь усиливает стрессовую ситуацию для родителей [42]. Существуют убедительные свидетельства в пользу того, что изменение подходов родителей к уходу за ребенком, начиная с 6-недельного возраста, способствует предотвращению ночных пробуждений и плача после 12-й недели жизни [6].

Современная концепция уменьшения болевого синдрома при коликах сводится к его пошаговой коррекции [41]. В идеологию «шаговой» терапии заложен путь от более простых мероприятий к более сложным, что позволяет или купировать функциональные кишечные колики,

или выявить наличие патологического процесса у ребенка («тревожные сигналы»). В «шаговой» терапии проводятся мероприятия для купирования острого болевого синдрома и его профилактики («фоновая коррекция»). В задачи фоновой коррекции входят мероприятия, направленные на создание благоприятного фона в кишечнике, при котором колики могут и не возникнуть [32].

Фоновая коррекция включает:

- психологическую подготовку родителей;
- поддержку грудного вскармливания;
- рациональное питание матери при грудном вскармливании;
- подбор смесей при необходимости смешанного или искусственного вскармливания;
- использование у ребенка, не склонного к аллергии, растительных лекарственных препаратов с доказанным спазмолитическим и ветрогонным действием, содержащих плоды и эфирное масло фенхеля;
- применение пробиотиков у ребенка, находящегося на искусственном и смешанном вскармливании с преобладанием искусственного (пробиотики, имеющие в своем составе штаммы бифидо- и лактобактерий: *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*) [15–17].

Для детей раннего возраста, получающих неадаптированные кисломолочные виды прикорма, следует делать выбор в пользу специализированных детских продуктов, обогащенных пробиотическими штаммами с доказанными свойствами. Примером таких продуктов являются кисломолочные напитки под торговой маркой «ФрутоНяня» (АО «ПРОГРЕСС», Россия): биолакты (обогатены *Lactobacillus acidophilus* LA5), питьевые йогурты (обогатены *B. bifidum* BB12).

Первым этапом лечения **запоров** у детей является обучение родителей. Специалисту следует обратить внимание родителей на то, что данное функциональное нарушение является одним из наиболее распространенных неопасных состояний в педиатрии, которое в большинстве случаев со временем исчезает. Тем не менее при отсутствии стула более 2 сут, особенно впервые возникшего, рекомендуется обращаться к врачу для исключения органического поражения [9].

Положительный эффект может наблюдаться при соблюдении диетических рекомендаций [37]. Если вероятность органического поражения является низкой, достаточно информировать родителей об отсутствии опасности для здоровья ребенка и осуществлять пристальное наблюдение за пациентом [43]. Если ребенок получает стандартную детскую смесь, рекомендуется продолжать вскармливание ребенка этой смесью. В ряде случаев рекомендуется приготовление смесей на минеральных водах, обогащенных магнием. Употребление сливового, грушевого и яблочного соков, которые содержат сорбитол, может способствовать уменьшению запоров [44].

При острых запорах, когда необходимо добиться опорожнения прямой кишки, желаемый эффект может быть достигнут с помощью микроклизм или ректальных суппозиторий с глицерином [45]. Из-за риска развития аспирационной пневмонии ряд экспертов считают нецелесообразным использование минеральных масел. При функциональном запоре, сопровождающемся плотным

стулом, возможно пероральное использование раствора лактулозы (с рождения) и макроголя (с 6 мес) [46].

Эффективным альтернативным способом лечения функционального запора может быть применение детских смесей на основе частично или высокогидролизованых белков, обогащенных пробиотическими штаммами бактерий и/или пребиотиками, без содержания пальмового масла как основного источника жиров в смеси масел [47]. Некоторые детские смеси, представленные на рынке, позиционируются как «смеси для детей с запорами». Однако доказательная база их эффективности не всегда является достаточной [43].

Несовершенство моторной функции у детей раннего возраста, как правило, сопровождается нарушением секреции (значительная вариабельность активности желудочной, панкреатической и кишечной липазы, низкая активность пепсина), незрелостью дисахаридаз, в частности лактазы, а также незрелостью и/или нарушением состояния микробиоты кишечника [44, 45]. В качестве дополнительных средств в лечении функционального запора могут рассматриваться спазмолитические препараты растительного происхождения, влияющие на секрецию желудочного сока и перистальтику кишечника [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, функциональные расстройства пищеварительной системы у детей раннего возраста являются патологическим состоянием, которое с высокой частотой встречается в детской популяции и оказывает значительный вклад в общую заболеваемость этой возрастной группы. Распространенность и специфика болезней органов пищеварения у детей, особенности их поведения, социально-экономические и бытовые условия обуславливают необходимость совершенствования оказания им специализированной медицинской помощи. Перечисленные выше особенности функциональных заболеваний подчеркивают взаимосвязь и взаимообусловленность современных проблем детской гастроэнтерологии. Высокая частота неэффективности проводимого лечения и связанные с этим неблагоприятные последствия определяют актуальность дальнейшего изучения механизмов развития рассмотренной патологии у детей, проведения лечебно-профилактических мероприятий на качественно новом уровне.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено на личные средства авторов. Статья опубликована при поддержке компании АО «ПРОГРЕСС».

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ORCID

**М.И. Броева**

<https://orcid.org/0000-0002-4669-9510>

**В.В. Черников**

<https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

**А.Н. Сурков**

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гмошинская М.В., Суржик А.В. Основные подходы к коррекции функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у детей // *Фарматека*. — 2014. — №11 — С. 63–68.

[Gmoshinskaya MV, Surzhik AV. Osnovnye podkhody k korrektsii funktsional'nykh narushenii so storony zheludochno-kishechnogo trakta u detei. *Farmateka*. 2014;(11):63–68. (In Russ).]

2. Васечкина Л.И., Тюрина Т.К. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей — алгоритмы диагностики и подходы к лечению // *Альманах клинической медицины*. — 2012. — №27 — С. 3–8. [Vasechkina LI, Tyurina TK. Functional disturbances of child digestive apparatus - diagnostic algorithms and approaches to treatment. *Almanac of clinical medicine*. 2012;(27):3–8. (In Russ).]
3. Сапожников В.Г., Воробьева А.В. Клинические проявления хронических болезней органов пищеварения у детей // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2015. — Т.22. — №1 — С. 23–27. [Sapozhnikov VG, Vorobiyova AV. The clinical manifestations of chronic diseases of the digestive system in children. *Journal of new medical technologies*. 2015;22(1):23–27. (In Russ).]
4. Chopra J, Patel N, Basude D, et al. Abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children. *Br J Nurs*. 2017;26(11):624–631. doi: 10.12968/bjon.2017.26.11.624.
5. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М.: Союз педиатров России; 2010. — С. 39–42. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2010. pp. 39–42. (In Russ).]
6. Хавкин А.И. Коррекция функциональных запоров у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — Т. 57. — №4-1 — С. 127–130. [Khavkin AI. Correction of functional constipations in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2012;57(4-1):127–130. (In Russ).]
7. Landgren K, Kvorning N, Hallstrom I. Acupuncture reduces crying in infants with infantile colic: a randomised, controlled, blind clinical study. *Acupunct Med*. 2010;28(4):174–179. doi: 10.1136/aim.2010.002394.
8. Mahon J, Lifschitz C, Ludwig T, et al. The costs of functional gastrointestinal disorders and related signs and symptoms in infants: a systematic literature review and cost calculation for England. *BMJ Open*. 2017;7(11):e015594. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015594.
9. Холодова И.Н., Ильенко Л.И., Рубцова А.А. Тактика лечения функциональных нарушений ЖКТ у детей раннего возраста // *Медицинский совет*. — 2015. — №1 — С. 46–49. [Kholodova IN, Il'enko LI, Rubtsova AA. Treatment tactics for functional disorders of the gastrointestinal tract in infants. *Meditsinskii sovet*. 2015;(1):46–49. (In Russ).]
10. Захарова И.Н., Яцык Г.В., Боровик Т.Э. и др. *Младенческие кишечные колики: лечить или не лечить?* — М.; 2013. [Zakharova IN, Yatsyk GV, Borovik TE, et al. *Mladencheskie kishhechnye koliki: lechit' ili ne lechit'?* Moscow; 2013. (In Russ).]
11. Savino F, Ceratto S, De Marco A, Cordero di Montezemolo L. Looking for new treatments of infantile colic. *Ital J Pediatr*. 2014;40:53. doi: 10.1186/1824-7288-40-53.
12. Shergill-Bonner R. Infantile colic: practicalities of management, including dietary aspects. *J Fam Health Care*. 2010;20(6):206–209.
13. Savino F, Palumeri E, Castagno E, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(11):1304–1310. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602457.
14. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Андрюхина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Тактика педиатра при младенческих коликах // *Русский медицинский журнал*. — 2010. — Т.18. — №1 — С. 11–15. [Zakharova IN, Sugyan NG, Andryukhina EN, Dmitrieva YuA. Taktika pediatria pri mladencheskikh kolikakh. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;18(1):11–15. (In Russ).]
15. Макарова С.Г. Пребиотики как функциональный компонент питания ребенка // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т.12. — №5 — С. 8–17. [Makarova SG. Prebiotics as a «functional» component of child nutrition. *Current pediatrics*. 2013;12(5):8–17. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i5.792.
16. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., и др. Гастроинтестинальные проявления аллергии на белок коровьего молока у детей // *Медицинский совет*. — 2014. — №1 — С. 28–34. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Borovik TE, et al. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy in children. *Meditsinskii sovet*. 2014;(1):28–34. (In Russ).]
17. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т.12. — №1 — С. 38–45. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS. Intestinal microbiota and use of probiotics in pediatric practice: news. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(1):38–45. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i1.1245.
18. Sung V, Collett S, de Gooyer T, et al. Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2013;167(12):1150–1157. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.2572.
19. Самсыгина Г.А. *Кишечная колика у детей грудного возраста. Пособие для практических врачей*. — М.; 2007. — 23 с. [Samsygina GA. *Kishechnaya kolika u detei grudnogo vozrasta. Posobie dlya prakticheskikh vrachei*. Moscow; 2007. 23 p. (In Russ).]
20. Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, et al. [Hagers handbuch der drogen und arzneistoffe simethicon. (In German).] Berlin: SpringerVerlag; 2006.
21. medicinescomplete.com [Internet]. Martindale: the complete drug reference on Medicines Complete [cited 21 Nov 2017]. Available from: [https://www.medicinescomplete.com/pdf/mc3\\_martindale\\_36\\_userguide.pdf](https://www.medicinescomplete.com/pdf/mc3_martindale_36_userguide.pdf).
22. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ. [(In Russ).] Доступно по: <http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/nacprog.pdf>. Ссылка активна на 12.11.2017.
23. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(5):1278–1295. doi: 10.1038/ajg.2009.129.
24. Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*. 2013;29(1):184–194. doi: 10.1016/j.nut.2012.08.008.
25. Shergill-Bonner R. Infantile colic: practicalities of management, including dietary aspects. *J Fam Health Care*. 2010;20(6):206–209.
26. Miranda A. Early life stress and pain: an important link to functional bowel disorders. *Pediatr Ann*. 2009;38(5):279–282.
27. Cohen-Silver J, Ratnapalan S. Management of infantile colic: a review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(1):14–17. doi: 10.1177/0009922808323116.
28. Critch JN, Comm NG. Infantile colic: is there a role for dietary interventions? *Paediatr Child Health*. 2011;16(1):47–49. doi: 10.1093/pch/16.1.47.
29. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(4):498–547. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181b7f563.
30. Stroud LR, Paster RL, Goodwin MS, et al. Maternal smoking during pregnancy and neonatal behavior: a large-scale community study. *Pediatrics*. 2009;123(5):E842–E848. doi: 10.1542/peds.2008-2084.
31. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics*. 2002;110(5):972–984. doi: 10.1542/peds.110.5.972.
32. Henning S. *Functional development of the gastrointestinal tract*. In: Johnson LR, editor. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press; 1987. pp. 285–300.
33. Martin R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143(6):754–758. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028.
34. Martin R, Olivares M, Marin ML, et al. Probiotic potential of 3 lactobacilli strains isolated from breast milk. *J Hum Lact*. 2005;21(1):8–21. doi: 10.1177/0890334404272393.
35. Holt P. *Гигиеническая гипотеза: модуляция atopического фенотипа. Обзор материалов. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда*. — М.; 2005. — С. 42–45. [Holt P. *Gigienicheskaya gipoteza: modulyatsiya atopicheskogo fenotipa. Obzor materialov. Allergicheskie zabolevaniya u detei i okruzhayushchaya sreda*. Moscow; 2005. pp. 42–45. (In Russ).]
36. Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics*. 1983;72(3):317–321. doi: 10.1111/j.1348-0421.1984.tb00754.x.

37. Jiang TN, Suarez FL, Levitt MD, et al. Gas production by feces of infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(5):534–541. doi: 10.1097/00005176-200105000-00009.
38. Lebenthal E, Lee PC. Alternate pathways of digestion and absorption in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984;3(1):1–3.
39. Железная Л.А. Структура и функции гликопротеинов слизи (муцинов) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 1998. — Т.8. — №1 — С. 30–37. [Zheleznaya LA. Struktura i funktsii glikoproteinov slizi (mutsinov). *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 1998;8(1):30–37. (In Russ).]
40. Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, et al. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. *Acta Paediatr.* 2009;98(7):1189–1193. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01306.x.
41. Savino F, Brondello C, Cresi F, et al. Cimetropium bromide in the treatment of crisis in infantile colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34(4):417–419. doi: 10.1097/00005176-200204000-00020.
42. Weizman Z, Alkrinawi S, Goldfarb D, Bitran C. Efficacy of Herbal Tea Preparation in Infantile Colic. *J Pediatr.* 1993;122(4):650–652. doi: 10.1016/S0022-3476(05)83557-7.
43. Moro GE, Mosca F, Miniello V, et al. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. *Acta Paediatr.* 2003;92:77–79.
44. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста и их диетологическая коррекция. В кн.: *Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации.* — М.: Союз педиатров России; 2010. — С. 39–42. [Funksional'nye narusheniya zheludochno-kishechnogo trakta u detei grudnogo vozrasta i ikh dietologicheskaya korrektsiya. In: *Natsional'naya programma optimizatsii vskarmivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii.* Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2010. pp. 39–42. (In Russ).]
45. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. — Л.: Медицина; 1991. — 224 с. [Frol'kis AV. *Funksional'nye zabolevaniya zheludochno-kishechnogo trakta.* Leningrad: Meditsina; 1991. 224 p. (In Russ).]
46. Кешишян Е.С. Комплексная коррекция функциональных нарушений ЖКТ у детей раннего возраста // *Практика педиатра.* — 2014. — №1. — С. 26–30. [Keshishyan ES. Kompleksnaya korrektsiya funktsional'nykh narushenii ZhKT u detei rannego vozrasta. *Praktika pediatera.* 2014;(1):26–30. (In Russ).]
47. Koo WW, Hockman EM, Dow M. Palm olein in the fat blend of infant formulas: effect on the intestinal absorption of calcium and fat, and bone mineralization. *J Am Coll Nutr.* 2006;25(2):117–122. doi: 10.1080/07315724.2006.10719521.

## Анонс

### Уважаемые коллеги!

В следующем номере нашего журнала в память о прекрасном человеке, известном педиатре, основоположнице отечественной школы детской диетологии, профессоре **Калерии Сергеевне Ладодо** мы напечатаете главу из ее неоконченной книги, посвященную истории создания детских кисломолочных продуктов в России, которую подготовила к печати в соответствии с последней волей автора ученица Калерии Сергеевны д.м.н., проф. С.Г. Макарова.

70 лет Калерия Сергеевна преданно служила педиатрической науке и здравоохранению. Большая часть ее профессиональной деятельности была посвящена питанию детей. С 1970 по 2000 г. К.С. Ладодо возглавляла профильный отдел в Институте питания АМН СССР, где активно занималась вопросами детской нутрициологии, включая весь круг проблем, связанных с питанием как больного, так и здорового ребенка. Калерия Сергеевна создала целую школу детских диетологов — специалистов в разных областях педиатрии, заложила основу для новых научных направлений. Будучи главным специалистом — детским диетологом Минздрава СССР, она сочетала научные исследования с активной работой по организации питания детей во всех регионах огромной страны. Вместе со своими сотрудниками она разрабатывала новые детские продукты, в том числе и лечебные, заложила основы сотрудничества с зарубежными фирмами и локализации производства продуктов для детей на территории нашей страны. Долгие годы Калерия Сергеевна являлась лидером в разработке современных методов диетического лечения, создании специализированных лечебных продуктов. С 2000 года Калерия Сергеевна продолжила работу в Институте педиатрии, вернувшись в эти стены вместе со всеми своими учениками благодаря поддержке академика А.А. Баранова. До последнего дня она плодотворно работала над созданием новых продуктов для детей. Всегда особой любовью у нее пользовались кисломолочные продукты, применению которых у детей она придавала огромное значение. И именно кисломолочным продуктам посвящена незаконченная книга Калерии Сергеевны, над которой она работала последние все месяцы жизни....

**А.А. Модестов**Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,  
Москва, Российская Федерация

## Комментарий к статье З.Ж. Джунусовой и С.А. Буровой «Формирование мотивации грудного вскармливания у родильниц в послеродовом отделении»\*

**Контактная информация:**

Модестов Арсений Арсеньевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научного отдела Организация сестринского дела в педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-01-50, **e-mail:** modestov@yandex.ru**Статья поступила:** 20.10.2017 г., **принята к печати:** 25.12.2017 г.**(Для цитирования:** Модестов А.А. Комментарий к статье З.Ж. Джунусовой и С.А. Буровой «Формирование мотивации грудного вскармливания у родильниц в послеродовом отделении». *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 535.)

Очень хотелось назвать комментарий к статье «Двадцать лет спустя». Поводом для этого могла стать ссылка на руководство для матерей «Кормление грудных детей», выпущенное Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения (Копенгаген) в 1997 г. Однако, ограничусь цитатой из этого руководства: «Ребенок, вскармливаемый грудью, получает самую питательную, самую роскошную и самую подходящую для него пищу, которая когда-либо была известна. Ребенок миллионера, которого кормят детской молочной смесью, получает рацион питания беднее, чем ребенок из самой бедной семьи, которого кормят грудью». В 2009 г. на XVI Съезде педиатров России была принята Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ. В 2014 г. ВОЗ был принят Комплексный план осуществления действий в области питания матерей, а также детей грудного и раннего возраста: глобальной задачей под № 5 является грудное вскармливание, которым до 2025 г. предполагается охватить в мире 50% детей в возрасте до 6 месяцев жизни. В РФ этот показатель составляет 42%. В Волгоградской области доля детей, находящихся на грудном вскармливании в возрасте до 6 месяцев жизни, составила 72,6% в 2016 г. Это выдающийся результат, который, в том числе, закладывается у родильниц в послеродовом отделении.

Обращаю внимание, что выполненное авторами исследование отражает работу сестринского

персонала по мотивации родильниц в трех направлениях.

Первое — доказательная сестринская практика, включающая результаты научных исследований. Акцент в работе с роженицами делается на том, что питание ребенка на первом году жизни «программирует» метаболизм таким образом, что те или иные нарушения питания могут увеличить риск развития целого ряда заболеваний, таких как аллергические болезни, ожирение, метаболический синдром, остеопороз и некоторые другие.

Второе — развитие у сестринского персонала коммуникативных навыков, ориентированных на женщин различных социальных страт, возраста, рожавших первого ребенка и уже имеющих детей. Технология обучения коммуникативным навыкам остается «как-бы за кадром», но без этой компоненты описанные авторами результаты недостижимы.

Третье — использование интернет-технологий (социальных сетей) для усиления доказательной аргументации в пользу грудного вскармливания.

Авторами делается акцент на то, что «проведенное исследование подтвердило эффективность уже известных факторов, влияющих на продолжительность грудного вскармливания у женщин». Однако содержание статьи дает основание утверждать, что полученные результаты достигаются не повторением медицинскими сестрами ранее описанных приемов, а в результате их специальной подготовки, включающей новые профессиональные компетенции.

\* Статья подготовлена при поддержке научного отдела «Организация сестринского дела в педиатрии» НИИ им. Г.Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

**Arseniy A. Modestov**

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

## Commentary on the Article by ZZh Dzhunusova and SA Burova «Breastfeeding Motivation for Puerperas in the Maternal and Child Health Department»

**(For citation:** Arseniy A. Modestov. Commentary on the Article by Z.Zh. Dzhunusova and S.A. Burova «Breastfeeding Motivation for Puerperas in the Maternal and Child Health Department» *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 535.)

DOI: 10.15690/pf.v14i6.1838

З.Ж. Джунусова<sup>1</sup>, С.А. Бурова<sup>2</sup><sup>1</sup> Клиническая больница №5, Волгоград, Российская Федерация<sup>2</sup> Волгоградский медицинский колледж, Волгоград, Российская Федерация

# Формирование мотивации грудного вскармливания у родильниц в послеродовом отделении

**Контактная информация:**

Бурова Светлана Арнольдовна, методист, преподаватель Волгоградского медицинского колледжа

Адрес: 400050, Волгоград, ул. Казахская, д. 12, тел.: +7 (8442) 46-92-94, e-mail: sveta-burova72@mail.ru

Статья поступила: 20.10.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

По данным анализа медицинской документации и анкетирования, проведенного среди пациенток послеродовых отделений родильного дома, проанализированы факторы, влияющие на формирование мотивации грудного вскармливания у родильниц.

**Ключевые слова:** продолжительность грудного вскармливания, медицинская сестра, дети.

(Для цитирования: Джунусова З.Ж., Бурова С.А. Формирование мотивации грудного вскармливания у родильниц в послеродовом отделении. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 536–538. doi: 10.15690/pf.v14i6.1838)

536

**ВВЕДЕНИЕ**

В Волгоградской области около 20 лет работает инициатива ВОЗ «Больница доброжелательного отношения к ребенку». В число 178 медицинских организаций региона, получивших этот статус, входят 28 акушерских стационаров, 25 детских поликлиник или детских поликлинических отделений ЦРБ Волгоградской области, 11 детских стационаров, 18 женских консультаций, 96 фельдшерско-акушерских пунктов [1]. Таким образом, статус «Больница, доброжелательная к ребенку» имеют учреждения, входящие в трехуровневую систему родовспоможения.

Участие в проекте способствовало распространению грудного вскармливания, улучшило показатели здоровья детей в регионе. В стационарах снизились показатели гнойно-септических заболеваний у новорожденных (в 9,4 раза), сократилось число послеродовых кровотечений у женщин, в поликлиниках отмечено снижение заболеваемости инфекционными заболеваниями в группе детей раннего возраста.

Сравнительный анализ грудного вскармливания среди детей первого года жизни на территории Волгоградской области позволяет говорить о высоких показателях его распространения относительно данных по России в целом. Так, из родильных домов Волгоградской области исключительно на грудном вскармливании выписаны в 2015 г. 96,2% детей, в 2016 — 96,4% [2]. В родильных домах практически все дети находятся в палатах совместного пребывания (по данным 2016 г. — 95,3%). Доля детей в Волгоградской области, находящихся на грудном вскармливании до 6 мес жизни, составила в 2016 г. 70 % [3].

Несмотря на высокие показатели распространенности грудного вскармливания в первые полгода жизни, во втором полугодии данные остаются более низкими, что обусловлено рядом причин, в том числе снижением мотивации матерей к продолжению кормления грудью [4].

**Цель исследования** — проанализировать факторы, влияющие на продолжительность грудного вскармливания, и определить направления деятельности медицинской сестры по формированию данной мотивации в послеродовых отделениях родильного дома.

Z Zh. Dzhunusova<sup>1</sup>, Svetlana A. Burova<sup>2</sup><sup>1</sup> Clinical Hospital No.5, Volgograd, Russian Federation<sup>2</sup> Volgograd Medical College, Volgograd, Russian Federation

## Breastfeeding Motivation in Puerperas in the Maternal and Child Health Department

We analyzed the factors influencing the formation of motivation for breastfeeding in maternities basing on the data analysis of clinical records and questionnaire among patients of postpartum departments of the maternity hospital.

**Key words:** duration of breastfeeding, nurse, children.

(For citation: Dzhunusova Zul'fiya Zh., Svetlana A. Burova. Breastfeeding Motivation in Puerperas in the Maternal and Child Health Department. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 536–538. doi: 10.15690/pf.v14i6.1838)

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### База исследования

Родильный дом ГУЗ «Клиническая больница №5» г. Волгограда находится в составе многопрофильной городской клинической больницы. В 2002 г. родильному дому присвоено почетное звание «Больница, доброжелательная к ребенку», все палаты в отделениях оборудованы под совместное размещение матери и ребенка. В родильном доме развернуто несколько отделений, среди них 2 послеродовых — акушерское физиологическое и акушерское обсервационное на 25 коек каждое. В течение года в родильном доме рожают до 2000 женщин, каждые сутки на свет появляются 5–6 младенцев.

Помощь родильницам в грудном вскармливании оказывают консультант по грудному вскармливанию, а также медицинские сестры послеродовых отделений, которые проходят обучение по курсу «Консультирование по грудному вскармливанию», включающее не только теоретические знания и коммуникативные навыки, но и практические умения, в том числе такие манипуляции, как прикладывание ребенка к груди, контроль эффективности кормления, помощь в случае возникновения трудностей при кормлении.

Информационная база исследования представлена Учетной формой питания новорожденных (форма № 2), отражающей как характер питания младенца, так и мероприятия по организации естественного вскармливания новорожденного на протяжении его пребывания в родильном доме.

### Участники исследования

Для выявления проблем у родильниц, возникающих при грудном вскармливании, проведено анкетирование 125 женщин, находившихся в момент опроса (с 1 марта по 31 мая 2016 г.) в послеродовых отделениях и давших согласие принять участие в исследовании, при этом первые роды были у 77 (61,6%) из них, повторные — у 48 (38,4%). Анкета содержала вопросы по эффективности помощи, оказанной медицинскими сестрами, в организации вскармливания детей. Возрастные группы респондентов:

- 18–24 года — 30 (24%);
- 25–30 — 75 (60%);
- 31–36 — 15 (12%);
- от 37 и более — 5 (4%).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ формы № 2 проведен за период с марта по май 2016 г., что позволило получить следующие данные. Общая численность младенцев, выписанных за период сбора данных, составила 589 человек, из них детей, родившихся путем самостоятельных родов, — 372 (63%), путем кесарева сечения — 217 (37%).

Численность детей, приложенных к груди не позднее чем через час после рождения или ранее, составила 561 (95%).

Находились во время пребывания исключительно на грудном вскармливании 588 (99%) детей.

В палате совместно с матерями находились 562 (95%) новорожденных.

Проведен опрос 125 (21,2% от числа выписанных) родильниц: 68 (54%) из них о влиянии грудного вскармливания на здоровье ребенка и матери узнали от медицинских работников, 35 (28%) — от родственников, 23 (18%) — из средств массовой информации, в том числе интернета.

Планируют кормить ребенка до 6 мес жизни 10 (8%) матерей, от 6 до 12 мес — 60 (48%), от 1 года до 2 лет — 50 (40%); не собираются кормить грудью 5 (4%) респонденток.

Из 48/125 (38,4%) повторно рожавших женщин 28/48 (58,3%) кормили детей более года, 10/48 (20,8%) — до трех лет.

Трудности при кормлении, которые испытывали 37/125 (30%) родильниц, заключались в физиологической гипогалактии (в первые дни после родов), нагрубании молочных желез, прикладывании младенца к груди при измененных формах сосков (плоские, втянутые).

Школы матерей, организованные на базе женских консультаций, при беременности посещали 28 (22%) респонденток. На занятиях большое внимание уделяется подготовке беременных к грудному вскармливанию, поэтому женщины, не посещавшие Школы, нуждаются в дополнительном информировании по данному вопросу [4]. Несмотря на широкое использование в родильном доме наглядной информации (санбюллетени, плакаты, информационные листки, памятки, буклеты), 78/125 (62%) опрошенных были недостаточно информированы специалистами по вопросам грудного вскармливания, а именно: о преимуществах грудного молока перед искусственными молочными смесями, проблемах, связанных с искусственным вскармливанием, особенностях формирования зрелого молока после родов, методах стимуляции лактации.

Как считают 90 (72%) анкетированных, именно консультант по грудному вскармливанию оказывает помощь в его организации, по мнению 15 (12%) — медсестра послеродового отделения, 20 (16%) — родственники, знакомые.

Консультант по грудному вскармливанию осуществляет наблюдение за кормлением новорожденных в родильном доме, объясняет правила прикладывания ребенка к груди и оценивает эффективность сосания, помогает родильницам наладить процесс кормления новорожденного, при необходимости объясняет правила сцеживания молока, обучает приемам повышения лактации, консультирует родственников родильницы, мотивируя семью на дальнейшее продолжение грудного вскармливания. В беседах учитываются не только индивидуальные, но и социальные особенности матерей, такие как уровень и направление образования родильницы, семейное положение, уклад семьи, ее традиции и обычаи, условия проживания и уровень экологической безопасности, а также подверженность стрессам молодой матери.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Для мотивации матерей к грудному вскармливанию используются различные технологии и методы на всех этапах беременности и в послеродовом периоде. Так, в женской консультации — это беседы с психологом и акушеркой о необходимости и рациональности грудного вскармливания, пользе грудного молока для здоровья, стимуляции физического и нервно-психического развития ребенка, а также для профилактики онкологических заболеваний репродуктивной сферы у будущей матери [4]. Эффективны тренинги и деловые игры, направленные на формирование уверенности у будущей родильницы в возможности продолжительного грудного вскармливания.

Продолжение формирования мотивации происходит в родильном доме. Уже в родильном зале сразу после

рождения ребенка прикладывают к материнской груди (бондинг и импринтинг), организуют совместное пребывание матери и ребенка в родильном доме (стимуляция окситоцинового и пролактинового рефлекса), в работе консультантов по грудному вскармливанию и медицинских сестер, осуществляющих наблюдение за новорожденными и родильницами, используются сведения профессиональных интернет-сайтов [5].

По данным проведенного анкетирования, 84% женщин настроены на продолжительное кормление грудью, а 4% респондентов требуют дополнительного информирования со стороны медицинского персонала по вопросам длительного вскармливания.

Медицинскими сестрами в работе с первородящими женщинами при проведении индивидуальных бесед и организации групп поддержки грудного вскармливания [6], которые традиционно создаются в медицинских организациях, имеющих статус «Больница, доброжелательная к ребенку», используется положительный опыт грудного вскармливания повторно рождающих матерей.

Проведенное исследование подтвердило эффективность уже известных факторов, влияющих на продолжительность грудного вскармливания:

- посещение Школы матерей при беременности;
- раннее прикладывание ребенка к груди (в первый час после родов);
- исключительное грудное вскармливание в родильном доме;
- информирование матерей о преимуществах грудного вскармливания в родильном доме;
- успешный предыдущий опыт грудного вскармливания;
- отсутствие проблем при вскармливании или своевременное их решение;
- оказание помощи матерям консультантами по грудному вскармливанию и медицинскими сестрами послеродовых отделений.

По итогам исследования был разработан алгоритм работы медицинских сестер послеродовых отделений по формированию мотивации грудного вскармливания у рожениц с учетом их возрастных особенностей, числа родов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хворостова А.В. Грудное вскармливание — проблема государственной важности. [Khvorostova AV. Grudnoe vskarmlivanie — problema gosudarstvennoy vazhnosti. (In Russ).] Доступно по: <http://vocmp.oblzdrav.ru/grudnoe-vskarmlivanie-problema-gosu.html>. Ссылка активна на 02.11.2017.
2. Сарванова С.В. Неделя 2016: грудное вскармливание — ключ к устойчивому развитию. [Sarvanova SV. Nedelya 2016: grudnoe vskarmlivanie — klyuch k ustoychivomu razvitiyu. (In Russ).] Доступно по: <http://vocmp.oblzdrav.ru/nedelya-2016-grudnoe-vskarmlivanie-klyuch-k.html>. Ссылка активна на 02.11.2017.
3. Сарванова С.В. Всемирная неделя грудного вскармливания 2017. [Sarvanova SV. Vsemirnaya nedelya grudnogo vskarmlivaniya 2017. (In Russ).] Доступно по: <http://vocmp.oblzdrav.ru/vsemirnaya-nedelya-grudnogo-vskar-2.html>. Ссылка активна на 02.11.2017.

## ВЫВОДЫ

По данным проведенного исследования, основными направлениями деятельности медицинских сестер по формированию мотивации продолжительного грудного вскармливания являются:

- индивидуальное консультирование родильниц, проведение групповых занятий по грудному вскармливанию для матерей в послеродовом отделении;
- учет индивидуальных, возрастных и социальных особенностей родильниц;
- организация индивидуального и группового (группы поддержки грудного вскармливания) общения первородящих женщин с повторнородящими, имеющими положительный опыт грудного вскармливания, особенно после выписки из родильного дома;
- выявление трудностей при кормлении и своевременное оказание помощи родильницам, особенно первородящим;
- распространение наглядной информации в различных формах, рекомендации по индивидуальному использованию интернет-ресурсов соответствующих сайтов по вопросам организации грудного вскармливания после выписки из роддома;
- привлечение родственников к поддержке грудного вскармливания в домашних условиях в качестве основных помощников по уходу за новорожденным ребенком с целью организации дополнительного отдыха кормящей матери для повышения у нее лактации;
- направление родильниц в Школу матери на базе детской поликлиники.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мотивирование матерей к продолжению грудного вскармливания является одним из ключевых механизмов в сохранении и укреплении здоровья детей первого года жизни.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

4. Кони́на А.Б. Работа по повышению мотивации будущих мам в кормлении грудью // *Старшая медицинская сестра*. — 2015. — №7 — С. 23–25. [Konina AB. Rabota po povysheniyu motivatsii budushchikh mam v kormlenii grud'yu. *Starshaya meditsinskaya sestra*. 2015;(7):23–25. (In Russ).]
5. Таран Н.Н. Грудное вскармливание // *Справочник фельдшера и акушерки*. — 2012. — №6 — С. 72–79. [Taran NN. Grudnoe vskarmlivanie. *Spravochnik fel'dshera i akusherki*. 2012;(6):72–79. (In Russ).]
6. Старцева В. Грудное вскармливание — научно о естественном // *Медицинская сестра*. — 2013. — №4 — С. 6–8. [Startseva V. Grudnoe vskarmlivanie — nauchno o estestvennom. *Med Sestra*. 2013;(4):6–8. (In Russ).]

И.Н. Захарова<sup>1, 2</sup>, А.Л. Заплатников<sup>1, 2</sup>, Н.Л. Власова<sup>2</sup>, О.В. Михеева<sup>2</sup>, М.В. Власова<sup>2</sup><sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Ассоциация врачей по содействию повышения квалификации врачей-педиатров, Москва, Российская Федерация

# Кафедре педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования — 85 лет: от прошлого к будущему

**Контактная информация:**

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ДПО «РПАНПО» Минздрава России

Адрес: 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: +7 (499) 496-52-38, e-mail: Zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 09.11.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

**Ключевые слова:** кафедра педиатрии ЦИУВ, ЦОЛИУВ, РМАПО, РМАНПО, Г.Н. Сперанский, образование педиатров, дети, наука.**(Для цитирования):** Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Власова Н.Л., Михеева О.В., Власова М.В. Кафедре педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования — 85 лет: от прошлого к будущему. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 539–545. doi: 10.15690/pf.v14i6.1839

Что такое педиатрия для современного общества? Это, в первую очередь, забота о будущих поколениях: без здоровых детей дальнейшее развитие просто невозможно. Врачи, которые лечат детей с самого раннего возраста, даря им ласку и любовь, исполняют важнейшую миссию.

Педиатрия — это наука: исследования позволяют применять все новые методы, совершенствовать рекомендации, развивать определенные технологии. Педиатрия — это еще и образование: благодаря постоянному, непрерывному обновлению знаний педиатры могут применять новейшие научные исследования на практике. Именно такой педиатрией — в полном ее смысле — вот уже 85 лет занимаются сотрудники кафедры педиатрии Российской медицинской акаде-

мии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). В юбилейный 2017 год все этапы развития кафедры разворачиваются как кинематографическая лента, на которой отображена более чем полувековая работа сотрудников кафедры во благо детей.

История кафедры началась 20 декабря 1932 г., когда в Центральном Институте усовершенствования врачей (ЦИУВ), созданном в соответствии с решением Правительства РСФСР от 1 декабря 1930 г., открыли несколько новых кафедр, в том числе раннего детского возраста. По предложению заведующей отделом охраны материнства и младенчества (ОММ) Наркомата здравоохранения РСФСР Веры Павловны Лебедевой (директор ЦИУВ с 1938 по 1959 г.), кафедру возглавил профессор Георгий Несторович Сперанский — первый директор

Irina N. Zakharova<sup>1,2</sup>, Andrei L. Zaplatnikov<sup>1,2</sup>, Nadezhda L. Vlasova<sup>2</sup>, Oksana V. Mikheeva<sup>2</sup>, Mariya V. Vlasova<sup>2</sup><sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Medical Association for the Promotion of Pediatric Continuous Education, Moscow, Russian Federation

## The 85th Anniversary of the Department of Pediatrics of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education: From Past to Future

**Key words:** Department of Pediatrics, Central Institute for Advanced Training of Doctors, Central Order of Lenin Institute for Advanced Training of Doctors, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Georgy N. Speransky, education of pediatricians, children, science.**(For citation):** Irina N. Zakharova, Andrei L. Zaplatnikov, Nadezhda L. Vlasova, Oksana V. Mikheeva, Mariya V. Vlasova. The 85th Anniversary of the Department of Pediatrics of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education: From Past to Future. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 539–545. doi: 10.15690/pf.v14i6.1839

Государственного научного Института ОММ (ГНИОММ), руководитель терапевтического отделения института и заведующий первой в стране кафедры патологии раннего детского возраста, созданный при ГНИОММ.

Следует отметить, что ГНИОММ, которому в 1929 г. было присвоено имя одного из его основателей В.П. Лебедевой, руководившей также кафедрой социальной гигиены женщины и ребенка при институте, имел богатую историю: Императорский Московский воспитательный дом с лазаретами для грудных детей и многопрофильной детской больницей (1763–1918 гг.), Дом охраны младенца (1918–1922 гг.), реорганизованный в ГНИОММ. В 1940 г. учреждение было преобразовано в Институт педиатрии, в 1998 г. вошло в состав Научного центра здоровья детей, с 2017 г. по настоящее время — Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей.

После получения кафедры раннего детского возраста в ЦИУВ в 1932 г. Г.Н. Сперанский покинул должность директора Центрального Института ОММ, но остался профессором Института и заведующим сектором лечебной помощи детям, образовавшимся после реструктуризации ГНИОММ [1]. Территориально кафедра осталась в стенах ГНИОММ, да и сотрудники остались те же. Все вместе — педиатры, сифилидологи, патологоанатомы, педагоги, руководители лабораторий — они создали уникальный облик подразделения, позволившего проводить всесторонние научные исследования.

Основной проблемой в тот период являлись заболевания желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Разрабатывались вопросы классификации и патогенеза токсических состояний, были изучены клинические симптомы острых отитов. В 1939 г. под редакцией Г.Н. Сперанского вышло пособие для врачей «Профилактика и лечение летних детских поносов», определяющее особенности патогенеза, клинического течения, лечения и профилактики острых и хронических расстройств питания, а также подробно описывающее систему мероприятий детских консультаций и яслей в борьбе с патологией. Многие работы были посвящены вопросам питания ребенка. Так, например, были исследованы методы рационального вскармливания ребенка раннего возраста (Г.Н. Сперанский, И.Н. Шапиро), патогенез (А.С. Розенталь), особенности ребенка-гипотрофика с недостаточностью ферментативной деятельности (Вишневская), моторной недостаточностью терморегуляторных приспособлений.

Диссертация А.С. Розенталь «Клиника и терапия хронических расстройств питания и пищеварения» подвела итог всем исследованиям, касающимся дистрофии, выявив реактивность ребенка-дистрофика. Профессорами Г.Н. Сперанским и А.С. Розенталь была предложена новая классификация дистрофий, введен термин «гипостатура», раскрывающий особенности ребенка-дистрофика. В результате было доказано, что на фоне гипотрофии каждое заболевание приобретает своеобразный характер, особую тяжесть, тенденцию к затяжному течению, обуславливает высокую смертность.

Помимо этого, на кафедре разрабатывались основы организации детского здравоохранения. Начало этим разработкам положила деятельность кафедры социальной гигиены женщины и ребёнка ГНИОММ, сотрудники которой создавали новые организационные формы ОММ, проводили их апробацию на отдельных объектах до внедрения в массовые учреждения, а также решали другие актуальные задачи, стоявшие перед советской системой ОММ [1]. Многие сотрудники принимали уча-

стие в разработке первого в мире пятилетнего плана развития детского здравоохранения. Были разработаны нормативы обеспечения детей различными видами лечебно-профилактической помощи, типовые штаты детских учреждений, их оснащение.

Особое внимание уделялось также вопросам передачи врачебного опыта, ведь только через образование можно было внедрить достижения науки в практику. Вместе с курсантами профессора кафедры проводили утренние обходы, которые затем обсуждали в аудиториях, что помогало вырабатывать у молодых врачей навыки диагностики и лечения. Помимо этого, на лекциях слушателей знакомили с передовыми методами профилактики и лечения болезней детского возраста.

В 1939 г. подразделение получило название кафедры педиатрии ЦИУВ, что позволяло заниматься не только детьми до трехлетнего возраста, но и более старшими — до 14 лет. Благодаря этому значительно расширилась научная тематика: так, например, сотрудники кафедры приступили к изучению сердечно-сосудистых заболеваний, которые редко встречались у детей раннего возраста. Перспективы научных исследований были великолепными, но их воплощение в жизнь было приостановлено войной...

В 1941 г. Институт был эвакуирован в Свердловск (ныне Екатеринбург). По возвращению в Москву практически все пришлось начинать сначала. Заслуженный деятель науки профессор Г.Н. Сперанский писал: «Моя работа в институте все еще не налаживается, масса хозяйственных неполадок, ремонт, доставка дров, отсутствие печек мешают открыть отделения. Заработка нет...» [2]. Однако, в то же время, в 1942 г., Георгий Несторович был удостоен ордена Ленина за безупречный труд по оказанию помощи детям, эвакуированным из прифронтовой полосы, за поиск заменителей молока, разработку мер профилактики дистрофии.

И действительно: первоочередной научной задачей Института в военное время была разработка заменителей дефицитного коровьего молока. Коллектив научных сотрудников во главе с Г.Н. Сперанским создал технологию приготовления соевого и дрожжевого молока. Помимо этого, активно изучались проблемы сепсиса у детей. Внедрение в клиническую практику антибактериальных препаратов (сульфаниламидов и пенициллина), гемотерапии и гемотрансфузий позволило значительно снизить летальность от сепсиса.

В 1944 г. Г.Н. Сперанский опубликовал свою статью о планировании научно-исследовательской работы по педиатрии в условиях военного времени с целью «восстановления здоровья детей, пострадавших от войны и немецко-фашистской оккупации». А вся деятельность врачей ЦИУВ в годы Второй мировой впоследствии была зафиксирована в 35-томном издании «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов».

В 1948 г. из стен Института педиатрии (бывший ГНИОММ) кафедра переехала в многопрофильную детскую больницу имени Ф.Э. Дзержинского (сегодня ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского). В зданиях этой больницы, построенных на средства благотворителя Флора Ермакова во второй половине XIX в., советская власть развернула трудовую колонию для 600 беспризорных и безнадзорных детей, потерявших родителей в годы Первой мировой и гражданской войн. А с 1923 г. в одном из них был размещен изолятор на 150 детей, больных малярией. В 1937 г. после ремонта все корпуса стали больничными. Детская больница на 350 коек с педиа-

трическими, хирургическими, глазным, неврологическим и отоларингологическим отделениями начала свою жизнь. По окончании войны больница расширилась, был введен в строй инфекционный корпус. В 1948 г. она насчитывала уже 810 коек, и в ней базировались клиники патологии раннего и старшего возраста, кардиологическая клиника, клиника желудочно-кишечных заболеваний.

Профессор А.С. Розенталь о периоде переезда сообщила следующее: «Сотрудников было немного: 2 профессора (Г.Н. Сперанский и я), 2 доцента (М.Е. Сухарева и Р.Л. Гамбург), 6 ассистентов и 6 ординаторов на две базы — больницу имени Ф.Э. Дзержинского и больницу имени С.П. Боткина, где находилось инфекционное отделение кафедры. Администрация больницы встретила нас хорошо. Но надо сознаться, что после больших светлых палат, широких коридоров когда-то «милой сердцу» Солянки теснота помещений больницы, особенно для детей старшего возраста, недостаточность света, солнца, отсутствие комнат для занятий с курсантами немножко угнетали, но только немножко, так как общее настроение сотрудников кафедры было хорошим, бодрым, все мы осознавали, что отныне больница — наша больница, мы должны освоить ее, сработаться с товарищами, найти общий язык, повысить качество медицинского обслуживания детей, сгладить те трудности, которые возникнут в связи с преподавательской работой, то есть с работой курсантов ЦИУВ в больничных палатах.

<...> Постепенно расширялись наши штаты: увеличилось количество доцентов, ассистентов, ординаторов, появились аспиранты. <...> Условия педагогической работы постепенно улучшались. Были выделены из терапевтического отделения дети-ревматики. Для них было открыто специальное ревматологическое отделение в 3-м корпусе.

<...> Администрация больницы шла навстречу потребностям кафедры: у нас появились учебные комнаты. Особенно улучшилась наша педагогическая работа в связи с открытием нового 4-го корпуса. Больные дети раннего и старшего возраста получили светлые, солнечные палаты, где и болезнь как бы легче протекает, и эмоциональный тонус как больных, так и медицинского

персонала повышается. Такое помещение ко многому обязывает. И врачевный, и средний, и младший персонал чувствует себя более подтянутым.

<...> В ревматологическом отделении работают 2 доцента (Р.Л. Гамбург и М.П. Матвеев) и 1 ассистент (О.Г. Соломатина). Между сотрудниками кафедры и больницы очень тесная связь. Это большая, дружная семья, связанная общими интересами. Доцент Р.Л. Гамбург, возглавляющая это отделение, проводит еженедельный обход больных со всеми врачами отделения — как больничными, так и кафедры. Помимо этого, Р.Л. Гамбург, М.П. Матвеев и О.Г. Соломатина ведут ежедневно, по мере надобности, консультации с ординаторами больницы.

<...> В грудном отделении работают доцент С.Г. Звягинцева и 3 ассистента — Р.А. Тюркян, А.М. Киркевич, М.И. Петренко. С.Г. Звягинцева проводит еженедельный обход больных отделения; кроме того, ежедневно консультирует тяжелых больных, участвует в разрешении ряда организационных вопросов.

<...> Ежемесячно в каждом из отделений проводятся семинарские занятия. Так, в ревматологическом отделении их проводит доцент М.П. Матвеев и ассистент О.Г. Соломатина. Ординаторы знакомятся с соответствующей литературой, посвященной вопросам этиологии, патогенеза, клиники и терапии ревматизма; в терапевтическом отделении эти семинарские занятия так же раз в месяц проводит ассистент Е.П. Котельникова. На этих занятиях изучаются болезни почек, органов дыхания, заболевания кровеносной системы, геморрагические диатезы и т.д.; в грудном отделении семинарские занятия проводит ассистент Р.А. Тюркян. Семинары посвящены раннему детскому возрасту, отдельным вопросам физиологии и патологии раннего детского возраста — вскармливанию, рахиту, гипотрофии, гемолитической болезни и т.д.» [3].

Вот так начала свою работу кафедра педиатрии в новых стенах. В Институте же педиатрии до сих пор период директорства Георгия Несторовича называют «эрой Сперанского» (рис. 1). А в жизни Георгия Несторовича и кафедры педиатрии на базе больницы

**Рис. 1.** Георгий Несторович Сперанский с сотрудниками кафедры педиатрии ЦИУВ

**Fig. 1.** Georgy Nestorovich Speransky with the staff of the Department of Pediatrics of the CIATD



им. Ф.Э. Дзержинского начался новый, очень плодотворный этап, продлившийся следующие 20 лет.

В эти годы кафедра педиатрии ЦИУВ вышла в авангард педиатрической науки. На ней воспитана плеяда ученых, ставших ведущими специалистами в различных отраслях медицинского знания: среди них академик Михаил Александрович Скворцов, профессора Мирра Марковна Райц, Иосиф Вениаминович Цимблер, Анна Сергеевна Розенталь, Мария Ефимовна Сухарева, доцент, позже профессор Раиса Львовна Гамбург-Юделович, ассистент, позже профессор Софья Георгиевна Звягинцева. В послевоенные годы на кафедре педиатрии ЦИУВ более 40 врачей стали кандидатами медицинских наук.

В конце 50-х в ряды уже именитых педиатров приходят новые молодые перспективные врачи. Споры, диспуты, обсуждения были осью развития кафедры. Свободный обмен мнениями позволял быстро развиваться молодым ученым — Н.М. Когану, Ю.Е. Вельтищеву (впоследствии академик РАМН, директор НИИ педиатрии и детской хирургии), В.А. Таболину (в будущем академик РАМН, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии 2-го Московского государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова) и другим.

Вырастив прекрасную смену, Георгий Несторович в возрасте 89 лет написал заявление об уходе на пенсию.

Достойной кандидатурой на место заведующего кафедрой в тот момент стала профессор Раиса Львовна Гамбург-Юделович, которая выполняла эти обязанности с 1962 по 1966 г. С 1928 г. она работала в ГНИОММ, а с 1934 — ассистентом на кафедре педиатрии. В круг ее научных интересов входили вопросы ревматизма, артритов, нефропатий, болезней органов дыхания и дизентерии. Раиса Львовна, являясь членом Фармакологического комитета Минздрава, много внимания уделяла изучению новых лекарственных средств. Так, например, одной из первых она применила пенициллин у больного пневмонией. При этом на кафедре продолжалась педагогическая деятельность.

Вот письмо от курсантки из Днепрпетровска Л.А. Лещинской, прошедшей курс усовершенствования в ЦИУВ на кафедре педиатрии в 1965 г.: «Передайте, пожалуйста, профессору Р.Л. Гамбург, что труды и знания, отданные нам, не пропали даром, а умножились. Я стала диагностировать то, что раньше не могла — лейкозы, сама читаю миелограмму, делаю стерильные пункции, даже читаю о лейкозах на врачебных городских конференциях с демонстрацией больных и анализов крови. Также поставила двоим детям стафилококковую пневмонию с пласчевидным плевритом у годовалого ребенка. Его прооперировали под моим нажимом, обещают через месяц выписать, а второй — со стафилококковой пневмонией с полостями... Он лечится у нас и хорошо себя чувствует. Ведь этих диагнозов при жизни мы не ставили, а только патологоанатомически, а сейчас 3 случая уже были вовремя поставлены, и дети спасены» [4].

А в 1966 г. ЦИУВ был переименован в Центральный ордена Ленина институт усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ). На кафедре педиатрии продолжались исследования, а их центром постепенно стала лаборатория, созданная по инициативе Г.Н. Сперанского. В академическую группу при лаборатории входили 2 научных сотрудника, 6 лаборантов, из них двое старших. Работа в лаборатории осуществлялась вместе с профессорско-преподавательским коллективом кафедры: в первой

**Рис. 2.** Георгий Несторович Сперанский осматривает маленького пациента в детской больнице имени Дзержинского (на кафедре педиатрии ЦИУВ).

Слева профессор М.П. Матвеев, справа ассистент Р.А. Тюркян

**Fig. 2.** Georgy Nestorovich Speransky examines a small patient at the Children's Hospital named after Dzerzhinsky (at the Department of Pediatrics, CIAT).

To the left — professor MP Matveev, to the right — assistant RA Tjurkian



половине дня исследования проводили члены академической группы, а во второй — аспиранты и соискатели (например, Г.И. Клайшевич, Ю.Е. Вельтищев, М.С. Игнатова, Л.П. Гаврюшова, Н.А. Коровина). Долгое время основным направлением работы лаборатории были гематологические исследования, а также изучение отдельных биохимических показателей, отражающих активность воспалительного процесса у детей с различной соматической патологией.

В 1966 г. заведующим кафедрой педиатрии стал Михаил Павлович Матвеев (рис. 2). С 1947 г. он был аспирантом Института педиатрии АМН СССР и входил в академическую группу Г.Н. Сперанского, затем перешел в ЦИУВ, где был сначала ассистентом, потом доцентом (1954), профессором (1965) и позже, в течение 17 лет, — заведующим кафедрой педиатрии. Сфера научных интересов Михаила Павловича охватывала нефротический синдром, инфекции мочевых путей и пиелонефрит у детей. Только за период до 1983 года кафедрой было опубликовано свыше 300 докладов и статей по нефрологии, выполнено 25 диссертаций.

Помимо этого, возглавляемая Михаилом Павловичем кафедра занималась научными исследованиями по кардиологии и системным заболеваниям соединительной ткани. Они касались вопросов режима и двигательной нагрузки, особенностей применения нестероидных противовоспалительных препаратов и антибиотиков, методов и сроков санации хронических очагов, изучения комплексной медикаментозно-гормональной терапии ревматизма и других заболеваний.

Известный казанский профессор-педиатр Станислав Викторович Мальцев вспоминает: «До сих пор при консультировании детей с заболеваниями почек перед глазами у меня встают мои учителя, и прежде всего профессор Михаил Павлович Матвеев — «типичный» профессор старой закалки: всегда спокойный, невозмутимый, интеллигентный в полном смысле этого слова. Его лекции всегда были наполнены самыми последними данными отечественной и иностранной литературы, их смело можно назвать проблемными.

В последующие годы на кафедре педиатрии под руководством профессора М.П. Матвеева (затем и профессора Г.И. Клайшевича) регулярно проводились циклы повышения квалификации для заведующих

кафедрами педиатрии институтов усовершенствования врачей всего Советского Союза. Для обучения и обмена опытом приезжали профессоры и доценты — заведующие кафедрами педиатрии — из Ленинграда, Минска, Киева, Казани, Ташкента, Еревана, Тбилиси, Новокузнецка, Вильнюса, Риги. Лекции читали не только сотрудники кафедры: профессор О.Г. Соломатина, профессор Г.И. Клайшевич, доцент С.В. Левицкая, доцент Л.П. Гаврюшова, доцент А.В. Чебуркин. На этих циклах мы также слушали незабываемые лекции академиков Ю.Е. Вельтищева и В.А. Таболина на самые актуальные темы педиатрии. Это было очень важно для преподавателей системы последиplomного образования, так как тогда не было интернета и возможности регулярно читать зарубежные медицинские журналы» [5].

По словам Л.В. Будаковой, «авторитет Михаила Павловича как ученого, руководителя кафедры был огромен. Его обширные знания, обаятельность, интеллигентность способствовали тому, что на кафедре была очень доброжелательная обстановка. И даже такие сложные циклы, как для заведующих кафедрами усовершенствования врачей (проходили 1 раз в 3–5 лет), проходили спокойно, а выступать с сообщениями-лекциями приходилось даже ассистентам, анонимную оценку которым проводили преподаватели этих кафедр» [6].

Важно отметить, что в этот период сотрудники кафедры активно выезжали за границу с тем, чтобы помочь становлению систем детского здравоохранения в дружественных странах. В географию миссий сотрудников кафедры входили ГДР, Индия, Алжир, Камбоджа. Они также участвовали в международных конгрессах в Чехословакии, ФРГ, Финляндии, Австрии, Италии, Канаде, Турции.

Болезнь прервала научную деятельность М.П. Матвеева, и после его ухода в течение двух лет кафедрой фактически заведовал Георгий Иосифович Клайшевич, который до этого занимал должность декана педиатрического факультета. Георгием Иосифовичем была разработана таблица дозировок сердечных гликозидов у детей, а его докторская диссертация была посвящена недостаточности кровообращения при ревматизме у детей. Он был автором статей по ревматизму, методом функциональной диагностики, ревматоидному артриту, сердечной недостаточности, септическим состояниям, сосудистым дистониям, отеком состоянием, общим вопросам педиатрии. Позже Г.И. Клайшевич останется профессором на кафедре — настоящей «душой» коллектива, а также непререкаемым авторитетом в области детской кардиологии.

Затем заведующей кафедрой педиатрии ЦОЛИУВ стала профессор Нина Алексеевна Коровина. Она работала на кафедре с 1961 г., а в 1971 г. перешла в НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ в качестве старшего научного сотрудника отдела нефрологии, где и проработала до 1984 г. Научные исследования, проводимые в этот период Н.А. Коровиной, были посвящены изучению этиологии, иммунологии, клинических особенностей, диагностики и рационального лечения различных заболеваний почек у детей. В 1984 г. Нина Алексеевна возглавила кафедру педиатрии ЦОЛИУВ, которой успешно руководила на протяжении последующих 24 лет.

После аварии на Чернобыльской АЭС, с июня 1986 г., Н.А. Коровина организовала обследование и лечение детей из загрязненных районов на базе ДКБ № 7. Под ее руководством сотрудниками кафедры разработаны инструкции по диспансерному наблюдению и лечению

детей и подростков, беременных женщин и новорожденных, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии.

В 1985 г. состоялось важное событие — переезд кафедры из 9-й больницы в Тушинскую детскую больницу. Эта больница, открытая в 1985 г., была построена на деньги одного субботника и спроектирована специально с учетом того, что на ней будут базироваться почти все кафедры педиатрического факультета ЦОЛИУВ. В этой больнице были предусмотрены комнаты для занятий, лекционные залы, а главное, в ней были открыты самые различные отделения — нефрологии, гастроэнтерологии, раннего возраста, отоларингологии, хирургии, неврологии. Храня традиции, кафедральные сотрудники перевезли в Тушинскую больницу и вещи Г.Н. Сперанского из его кабинета в 9-й КДГБ.

В сложные годы перестройки Нина Алексеевна вместе со своими сотрудниками разрабатывала и внедряла в работу новые формы последиplomного образования врачей-педиатров — короткие тематические семинары, прерывистые циклы, школы, интерактивные семинары, телематериалы, издание пособий для врачей, формуляров и протоколов в серии «Последиplomное образование».

В последние десятилетия на кафедре изучались и продолжают исследоваться наиболее острые вопросы детской нефрологии, кардиологии, гастроэнтерологии. Особое внимание при этом уделяется патологии детей раннего возраста. Под руководством Н.А. Коровиной защищены 5 докторских и более 50 кандидатских диссертаций. Она является автором более 500 публикаций в периодической печати, многочисленных пособий для врачей, а также соавтором 9 монографий.

Нина Алексеевна внесла большой вклад в развитие нефрологической службы, оказывая неоценимую помощь практическому здравоохранению. Более 20 лет она была главным детским нефрологом Минздрава России, а также главным детским нефрологом Москвы. Под ее руководством были организованы детский нефрологический санаторий № 9, ряд специализированных летних лагерей для реабилитации детей с заболеваниями органов мочевой системы.

Нина Алексеевна Коровина, заслуженный врач Российской Федерации, до последних дней работала на кафедре педиатрии. А в ее кабинете висел портрет Г.Н. Сперанского...

На смену Н.А. Коровиной на должность заведующей кафедрой педиатрии, но уже РМАПО, образованной в 1994 г. на базе ЦОЛИУВ, пришла доктор медицинских наук, профессор Ирина Николаевна Захарова (рис. 3).

**Рис. 3.** Профессор И.Н. Захарова

**Fig. 3.** Professor Irina N. Zakharova



Ирина Николаевна с отличием закончила Куйбышевский медицинский институт имени Д.И. Ульянова по специальности «Лечебное дело». Выйдя замуж за военного, Ирина Николаевна начала вместе с ним ездить по гарнизонам. В Казахстане ей пришлось стать педиатром, поскольку других ставок не было. Так, педиатрия стала делом ее жизни. В течение 9 лет Ирина Николаевна работала участковым врачом-педиатром в различных регионах СССР и за рубежом. В 1988 г. поступила в клиническую ординатуру на кафедру педиатрии ЦОЛИУВ, на которой прошла путь от ординатора, врача, старшего лаборанта, ассистента, доцента, профессора до заведующей кафедрой, которой стала в 2008 г. В 1994 г. под руководством профессора Н.А. Коровиной она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Значение динамической нефросцинтиграфии в диагностике тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей», а в 2000 г. — докторскую диссертацию «Клинические и патогенетические аспекты тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей».

Ирина Николаевна — почетный профессор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Исполкома Союза педиатров России, председатель Диссертационного совета Д 208.071.01, председатель сертификационной комиссии по педиатрии МИДа, полный член Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), член Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), главный редактор журналов «Медицинский совет. Педиатрия» и «Консилиум медукам. Педиатрия».

На современном этапе на кафедре активно выстраиваются научные связи с зарубежными исследователями. Так, в июне 2011 г. произошло выдающееся событие в жизни отечественных педиатров — впервые в России состоялась выездная школа ESPGHAN. Все мероприятия Школы прошли на высочайшем уровне: 16 крупных городов России делегировали 55 детских врачей для участия в форуме, 8 ведущих профессоров педиатров-гастроэнтерологов Европы выступали с докладами. Деловая атмосфера четко организованных мероприятий Школы и теплое межличностное общение стали залогом долгих дружеских отношений и плодотворной работы европейских профессоров и кафедры педиатрии РМАПО.

В настоящее время кафедра педиатрии РМАПО поддерживает личные и научные контакты с иностранными профессорами, среди которых П. Плутовски (Польша), И. Ванденплас (Бельгия), М. Ленц (Германия), Х. Диас (Португалия), Ф. Савино (Италия), Т. Визикари (Финляндия) и многие другие.

Важным научным направлением кафедры на современном этапе стали исследования, посвященные недостаточности витамина D. Так, по всей стране членами Ассоциации по изучению витамина D под руководством И.Н. Захаровой было проведено исследование «РоДничок», посвященное изучению уровня витамина D у детей разных возрастных групп. Результаты работы показали, что дети России не получают достаточного количества этого витамина, особенно весной. А ведь его назначение в каплях могло бы уменьшить количество весенних респираторных заболеваний! Проблема низкого уровня витамина D в организме детей и взрослых сегодня очень актуальна в мире, даже в самых

развитых странах. Именно поэтому Европейская ассоциация по изучению витамина D, которую возглавляет профессор Павел Плутовски (Польша), заинтересовалась этим исследованием и пригласила российскую сторону в свои ряды.

Вплощая в жизнь заветы Георгия Несторовича Сперанского о постоянном совершенствовании врачей в профессии, усилиями кафедры несколько лет назад создана Ассоциация врачей по содействию в повышении квалификации врачей-педиатров. Главным направлением деятельности этой общественной организации стала помощь врачам в получении новых, современных, актуальных медицинских знаний. Любимым детищем Ассоциации педиатров стала Образовательная программа для врачей-педиатров России. За годы работы программы профессора кафедры педиатрии во главе с И.Н. Захаровой провели более чем в 55 городах страны конференции, аккредитованные по системе непрерывного медицинского образования. Слушателями лекций стали уже свыше 15 тыс. врачей.

Кафедра под руководством профессора И.Н. Захаровой продолжает научную работу по проблемам вскармливания здорового и больного ребенка, синдрома мальабсорбции, целиакии, функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, воспалительных заболеваний кишечника, антибиотикассоциированных диарей, иммунопрофилактики и иммунотерапии острых вирусных инфекций.

Являясь ведущим центром последипломного образования в России, кафедра педиатрии ежегодно проводит сертификационные циклы для врачей-педиатров, детских гастроэнтерологов, неврологов, кардиологов, а также курсы первичной переподготовки для указанных специалистов.

Профессор С.В. Мальцев пишет: «...сплав опыта старших преподавателей на кафедре и энергии молодых позволяет ей держать достойный уровень своей работы, что заслуженно высоко оценивается врачами-педиатрами страны» (рис. 4).

В дружный коллектив кафедры сегодня входят профессора И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников, И.Н. Холодова, доценты Э.Б. Мумладзе, Т.М. Творогова, Г.Е. Зайденварг, И.М. Колобашкина, А.Н. Горайнова, В.И. Свиницкая, И.В. Бережная, Ю.А. Дмитриева, Н.Г. Сугян, ассистенты Е.Б. Мачнева, И.И. Пшеничникова, а также совместители — профессора Н.П. Котлукова, А.Н. Пампура, Л.С. Приходина.

**Рис. 4.** Сотрудники и ординаторы кафедры педиатрии, 2013 г.

**Fig. 4.** Staff and residents of the Department of Pediatrics, 2013



В 2017 г. кафедре педиатрии исполнилось 85 лет. Сквозь годы были пронесены традиции, заложенные ее основателем Г.Н. Сперанским, — любовь к детям, активные научные исследования и важность непрерывного

образования врача. Бережно храня эти традиции, кафедра развивалась и продолжает развиваться, идя в ногу со временем, успешно отвечая на все новые вопросы и упорно двигая педиатрию страны только вперед.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. История Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук (1763-2013). — М.: Издательство Педиатр; 2013. — 468 с. [Al'bitskii VYu, Baranov AA, Sher SA. *Istoriya Nauchnogo tsentra zdorov'ya detei Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* (1763–2013). Moscow: Izdatel'stvo Peditr; 2013. 468 p. (In Russ).]
2. Овчинников А.А. *Главный детский доктор. Г.Н. Сперанскому посвящается...* — М.; 2009. — 410 с. [Ovchinnikov AA. *Glavnyi detskii doktor. G.N. Speranskomu posvyashchaetsya...* Moscow; 2009. 410 p. (In Russ).]
3. Розенталь А.С. Рукопись. *Архивы кафедры*. [Rozenal' AS. *Arkhivy kafedry*. [manuscript] (In Russ).]
4. Лещинская Л.А. Рукописное письмо. *Архивы кафедры*. [Leshchinskaya LA. *Rukopisnoe pis'mo. Arkhivy kafedry*. (In Russ).]
5. Мальцев С.В. *Юбилей кафедры педиатрии РМАНПО*. Рукопись. — 2017. [Mal'tsev SV. *Yubilei kafedry pediatrii RMANPO*. [manuscript] 2017. (In Russ).]
6. Будакова Л.В. *Воспоминания*. Рукопись. — 2017. [Budakova LV. *Vospominaniya*. [manuscript] 2017. (In Russ).]

# Ладодо Калерия Сергеевна

## 22 октября 1924 г. – 10 ноября 2017 г.



10 ноября 2017 г. ушла из жизни прекрасный педиатр, блестящий ученый, основоположник отечественной школы детской диетологии, доктор медицинских наук, профессор **Калерия Сергеевна Ладодо** — почетный профессор Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Минздрава России.

В течение 70 лет Калерия Сергеевна преданно служила педиатрической науке и здравоохранению.

Калерия Сергеевна родилась 22 октября 1924 г. в семье военного. Учеба во 2-м Московском медицинском институте пришлось на годы Великой Отечественной войны и проходила в основном в эвакуации в Омске. «В первые месяцы мы не учились, нас направили на рубку леса», — так написала Калерия Сергеевна в своих воспоминаниях. «Учились мы в холодном помещении в перчатках, стены были все в инее. У нас были карточки на хлеб 400 г и еще талоны на обед».

Свой трудовой путь Калерия Сергеевна начала в 1947 г. — тяжелое послевоенное время — в ординатуре Института педиатрии Минздрава СССР (впоследствии АМН СССР, в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России), куда была зачислена по конкурсу после окончания с отличием 2-го Московского медицинского института. В книге воспоминаний она написала: «Когда я вела тяжелого больного, я не отходила от него и просиживала с ним до поздней ночи, стараясь не оставить его на попечение дежурного врача, возвращалась домой на последней электричке... <...> Часто встречающуюся гипотрофию, анемию лечить было трудно, так как специальных препаратов и питания не было... <...> Большой опыт мы приобретали, когда приходили на вскрытие... А в то время дети умирали почти каждый день. Теперь в это, слава Богу, трудно поверить, но в те времена так было. На вскрытии мы с трепетом ждали, подтвердит ли патологоанатом наш клинический диагноз. Если были ошибки, мы на них учились».

Калерии Сергеевне довелось работать под руководством легендарных педиатров Г.Н. Сперанского и А.И. Доброхотовой, которых она считала своими учителями. После окончания ординатуры в 1950 г. Калерия Сергеевна поступила в аспирантуру. Кандидатская диссертация была посвящена поражению нервной системы при коклюше. В 1969 г. была защищена и докторская диссертация.

С 1970 по 2000 г. К.С. Ладодо возглавляла отделение питания больного ребенка в Институте питания АМН СССР, где активно занималась вопросами детской диетологии, включая весь круг проблем, связанных с питанием как здоровых детей, так и пациентов с различными заболеваниями. Калерия Сергеевна создала целую школу детских диетологов — специалистов в разных областях педиатрии, заложила основу для новых научных направлений. Будучи

главным специалистом — детским диетологом Минздрава СССР, она сочетала научные исследования с активной работой по организации питания детей во всех регионах огромной страны. Вместе со своими сотрудниками она разрабатывала новые детские продукты, в том числе и лечебные; заложила основы сотрудничества с зарубежными фирмами. Долгие годы Калерия Сергеевна являлась лидером в разработке современных методов диетического лечения, создании специализированных лечебных продуктов.

За годы работы под руководством Калерии Сергеевны были защищены 43 кандидатские и 7 докторских диссертаций. Имена ее учеников известны в настоящее время не только в России, но и в странах ближнего и дальнего зарубежья — Средней Азии, Азербайджане, Латвии, Грузии, Китае, Вьетнаме, Монголии.

Калерией Сергеевной было опубликовано более 600 научных работ, в том числе 20 монографий, многие из которых стали настольными книгами целых поколений педиатров: «Руководство по лечебному питанию детей», «Рациональное питание детей раннего возраста», «Клиническая диетология детского возраста», «Организация лечебного питания детей в стационарах», «Организация питания детей в дошкольных учреждениях», «Питание детей раннего возраста» и др. Ею написаны более 10 книг для родителей, такие как «Азбука детского питания», «Питание здорового и больного ребенка», «Продукты и блюда в детском питании», «Как вкусно и правильно накормить ребенка в детском саду и дома», «Питание детей» и др.

В 2000 г. благодаря поддержке академика А.А. Баранова Калерия Сергеевна продолжила работу в Институте педиатрии, вернувшись в родные стены со всеми своими учениками. До последнего дня она плодотворно работала в должности главного научного сотрудника отделения питания здорового и больного ребенка НИИ педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей.

За добросовестный труд Калерия Сергеевна награждена медалями, а также многочисленными грамотами и дипломами АМН СССР / МЗ СССР / РФ. В 2008 г. ей присвоено звание «Почетный профессор Института педиатрии НЦЗД», в 2013 г. была награждена медалью Г.Н. Сперанского «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей», в 2016 г. — стала победителем конкурса Союза педиатров России «Лучший врач года» в номинации «Врач. Ученый. Педагог».

Калерия Сергеевна обладала огромным жизнелюбием, врожденной интеллигентностью, мудростью и невероятными душевными качествами. Работать рядом с ней, учиться у нее было большим подарком судьбы. Для всех, кто знал Калерию Сергеевну, она стала примером стойкости духа, оптимизма, любви к ближним, высочайшего профессионализма и верности долгу врача.

Дело Калерии Сергеевны продолжается: оно живет в ее учениках, работающих во всех научных направлениях, заложенных ею; в написанных книгах, которыми зачитываются и врачи, и родители; продолжается в ее детях и внуках...

*Ученики, друзья, коллеги,*

*редакция журнала «Педиатрическая фармакология»*

# 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
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии    Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное 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](mailto:sales@nczd.ru)

Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)

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
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии    Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____



# XX КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ

с международным участием «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

16–18 февраля 2018 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли



Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» и проходящих в его рамках VI Всероссийской конференции «Неотложная детская хирургия и травматология», VIII Форуме детских медицинских сестер и XI Международном форуме детских хирургов.

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Союз педиатров России
- Российская академия наук
- Европейская педиатрическая ассоциация EPA/UNEPSA
- Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
- Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России
- Российская академия педиатрии
- НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы
- ООО «Новые информационные технологии»

## НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА

- Об исполнении Указа Президента Российской Федерации от 29.05.2017 г. № 240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства»
- Научные и практические аспекты развития педиатрии
- Аудит качества оказания медицинской помощи детям
- Медицинская помощь детям в образовательных организациях: школьная медицина
- Вакцинопрофилактика в педиатрии, семейная вакцинопрофилактика
- Питание здорового и больного ребенка
- Перинатальная медицина. Неонатальная хирургия
- Неотложные состояния в педиатрии и детской хирургии
- Социально-значимые болезни в практике педиатра. Проблемы детской инвалидности
- Педиатрическое образование: проблемы и пути решения
- Роль медицинских сестер в медицинской помощи детям
- Международное сотрудничество в области детского здравоохранения

На церемонии открытия Конгресса — 16 февраля 2018 года в 18:00 — будут подведены итоги конкурсов:

- «Детский врач 2017 года»;
- «Детская медицинская сестра 2017 года»;
- «Медицинская организация педиатрического профиля 2017 года»;
- на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии.

На церемонии закрытия Конгресса — 18 февраля 2018 года — будут подведены итоги конкурса научных работ молодых ученых.

## Заявки принимаются:

- на доклады и симпозиумы — до 7 января 2018 г. на электронный адрес [antonova@nczd.ru](mailto:antonova@nczd.ru)
- тезисы для публикации — до 25 декабря 2017 г. в электронной форме на сайте:  
[http://www.pediatr-russia.ru/spr\\_kongress2018.html](http://www.pediatr-russia.ru/spr_kongress2018.html) — для врачей  
<http://www.nczd.ru/tezism.phtml> — для проекта «Детская медицинская сестра»

**ВНИМАНИЕ! Тезисы принимаются только через электронную форму. Тезисы, присланные другим способом, рассматриваться НЕ БУДУТ!**

Ответственная за тезисы Л.В. Архипова — [arkhipova.lv@nczd.ru](mailto:arkhipova.lv@nczd.ru)

- участие в конкурсах «Детский врач 2017 года», «Детская медицинская сестра 2017 года», «Медицинская организация педиатрического профиля 2017 года» — до 14 декабря 2017 г. на электронный адрес [orgkomitet@nczd.ru](mailto:orgkomitet@nczd.ru)
- конкурсные работы на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии — до 25 декабря 2017 г. на электронный адрес [redactor@nczd.ru](mailto:redactor@nczd.ru)
- работы на конкурс научных работ молодых ученых — до 12 января 2018 г. на электронный адрес [konkursmu@nczd.ru](mailto:konkursmu@nczd.ru)



Информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефонам в Москве:

8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65

и на сайтах: [www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru), [www.nczd.ru](http://www.nczd.ru), [www.kdcenter.ru](http://www.kdcenter.ru), [www.academyofpediatrics.ru](http://www.academyofpediatrics.ru)

Адрес оргкомитета: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1,

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России  
e-mail: [orgkomitet@nczd.ru](mailto:orgkomitet@nczd.ru)