



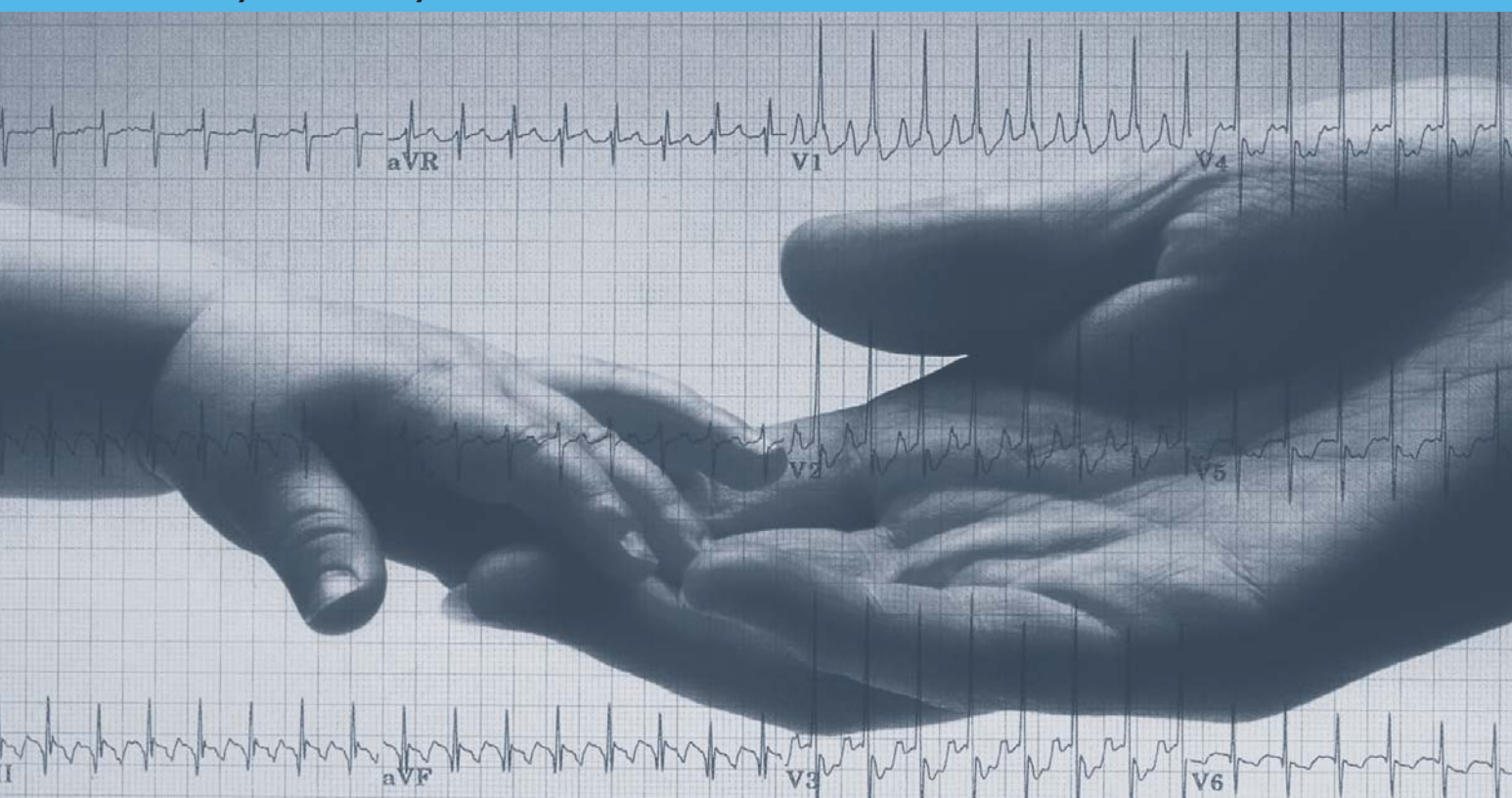
Союз
педиатров
России

ISSN 1682-5527

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Вопросы современной педиатрии

2015 / том 14 / № 4



On-Line версия журнала
www.pediatr-russia.ru www.spr-journal.ru

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф.,
академик РАН

Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., д.м.н., проф.;
Ван Ден Анкер Д., д.м.н., проф.;
Эрих Й., проф.

Научный редактор

Литвицкий П.Ф., д.м.н., член-корр. РАН

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Секретариат редакции

Антонова Е.В., д.м.н.;
Слепцова Т.В., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@nczd.ru
Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru
Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
Телефон (499) 132-72-04
Факс (499) 132-30-43
e-mail: vsp@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

Редколлегия

Акоев Ю.С. (Москва), д.м.н., проф.

Александров А.Е. (Москва), д.м.н., проф.

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Баканов М.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Баранов К.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Гедике Г. (Берлин, Германия), проф.

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.

Горелова Ж.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Дворяковский И.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф.

Зоркин С.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Иванова В.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Катосова Л.К. (Москва), д.м.н., проф.

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Краснов М.В. (Чебоксары), д.м.н., проф.

Кучма В.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Лильин Е.Т. (Москва), д.м.н., проф.

Лыскина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Моя М. (Аликанте, Испания), проф.

Муталов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.

Найговзина Н.Б. (Москва), д.м.н., проф.

Намазова-Баранова Л.С. (Москва), д.м.н., проф.,

член-корр. РАН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Новиков П.В. (Москва), д.м.н., проф.

Орел В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

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

Петоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Римарчук Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Сайгитов Р.Т. (Москва), д.м.н.

Самсыгина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.

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

Смирнов И.Е. (Москва), д.м.н., проф.

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

Сухарева Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Чистяков Д.А. (Москва), д.б.н., проф.

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Шестакова М.В. (Москва), д.м.н., проф.

Школьников М.А. (Москва), д.м.н., проф.

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Эрдес С.И. (Москва), д.м.н., проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Яцык С.П. (Москва), д.м.н., проф.

433

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2015 / ТОМ 14 / № 4

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
119991, г. Москва,
Ломоносовский проспект, 2/62
Тел./факс: (499) 132-30-43



Журнал «Вопросы современной педиатрии» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 25.07.2003 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ №ФС77-22768.

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

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Ларго», 117342, Москва, Севастопольский проспект, д. 56/40.

Тираж 7000 экземпляров.
Подписные индексы в каталоге «Роспечать»: для физических лиц — 82574
для юридических лиц — 82575

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2015 / ТОМ 14 / № 4

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- 446 Л.В. Эрман, Н.П. Шабалов, А.С. Симаходский, М.В. Эрман
КТО ВЫ, ПРЕПОДАВАТЕЛЬ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА?

НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- 450 П.Ф. Литвицкий
ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 464 Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, А.М. Чомахидзе, Т.В. Слепцова, Н.И. Тайбулатов, А.Н. Фетисова, М.Ш. Шингарова
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АДАЛИМУМАБА С ИММУНОДЕПРЕССАНТАМИ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ
- 477 М.М. Костик, Е.В. Гайдар, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Л.С. Снегирёва, И.А. Чикова, Е.А. Исупова, Т.Н. Никитина, Е.Д. Серогодская, О.В. Калашникова, А. Равелли, В.Г. Часнык
СПОСОБНА ЛИ ТЕРАПИЯ МЕТОТРЕКСАТОМ ПРЕДОТВРАЩАТЬ РАЗВИТИЕ УВЕИТА У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
- 483 Н.В. Минаева, Д.М. Ширяева
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ АНТИГИСТАМИННЫМ ПРЕПАРАТОМ В КОМБИНАЦИИ С НАЗАЛЬНЫМ СПРЕЕМ НА ОСНОВЕ ЭКТОИНА И МОНОТЕРАПИИ АНТИГИСТАМИННЫМ ПРЕПАРАТОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
- 489 Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, А.М. Чомахидзе, Т.В. Слепцова, А.Н. Фетисова, Н.И. Тайбулатов
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ЭТАНЕРЦЕПОМ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ И ПОЗДНИМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- 497 А.А. Шавров (мл.), А.Ю. Харитонов, А.А. Шавров, Д.А. Морозов
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ
- 503 Н.Ю. Каширская, С.А. Красовский, А.В. Черняк, В.Д. Шерман, А.Ю. Воронкова, Л.А. Шабалова, В.С. Никонова, Ю.В. Горинова, О.И. Симонова, Е.Л. Амелина, Е.И. Кондратьева, Н.И. Капранов, Н.В. Петрова, Р.А. Зинченко
ДИНАМИКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В МОСКВЕ, И ЕЕ СВЯЗЬ С ПОЛУЧАЕМОЙ ТЕРАПИЕЙ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗА 1993–2013 гг.
- 509 О.И. Симонова
ПРОСТЫЕ ОТВЕТЫ НА СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ О МУКОЛИТИКАХ ДЛЯ ДЕТЕЙ

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- 514 И.В. Давыдова, А.В. Аникин, О.В. Кустова, А.В. Сиденко, Е.Ю. Басаргина, Е.В. Павлюкова, В.К. Пожарищенская
БРОНХОЛЕГочНАЯ ДИСПЛАЗИЯ В ПОСТСУРФАКТАНТНУЮ ЭРУ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 519 Х.М. Диаб, Н.А. Дайхес, А.Р. Сираева, Д.С. Кондратчиков, О.А. Пашинина, Д.П. Поляков
ОДНОМОМЕНТАННАЯ БИЛАТЕРАЛЬНАЯ КОХЛЕАРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ У ШЕСТИМЕСЯЧНОГО РЕБЕНКА С МЕНИНГИТОМ В АНАМНЕЗЕ
- 522 М.Ю. Рыков, И.В. Филинов, Е.И. Петров, Н.Д. Вашакмадзе, А.К. Геворкян, Е.Н. Архипова, И.В. Сильнова, Е.Н. Басаргина, Н.В. Бучинская, А.И. Иванов, Е.А. Исупова, М.М. Костик, Н.А. Абрамова, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык, А.Е. Александров, Д.А. Морозов, В.Г. Поляков
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ВЕНОЗНЫХ ПОРТ-СИСТЕМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ И БОЛЕЗНЬЮ ПОМПЕ): ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

Энбрел

ИСПОЛНЯЕТ ЖЕЛАНИЯ

детей с ювенильным артритом



Первый генно-инженерный биологический препарат
для терапии ювенильного идиопатического полиартрита у детей
при неэффективности или непереносимости метотрексата¹⁻⁴

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел 10 мг (лиофилизат), рег. уд. ЛП 002122-110214. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел 25 мг (лиофилизат), рег. уд. ЛСР-006031/09 от 27.02.14. 3. Mariekke H Otten et al Efficacy of biological agents in JIA: a systematic review using indirect comparisons, Ann Rheum Dis 2012;0:1-7. doi:10.1136 4. Е.С. Жолобова и др. Этанерцепт в реальной клинической практике лечения больных активным ювенильным идиопатическим артритом, Научно-практическая ревматология 2013; 51 (1): 44-47

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Один флакон с лиофилизатом содержит 10,0 мг или 25,0 мг этанерцепта. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО.

Показания к применению: Ювенильный идиопатический полиартрит у детей и подростков с 2-х лет, распространенный олигоартрит у детей и подростков с 2-х лет, псориатический артрит у подростков с 12-х лет, артрит, ассоциированный с энтезитами с 12 лет, ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз у взрослых и детей с 6 лет.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы; сепсис или риск возникновения сепсиса; активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез); Беременность и период лактации; детский возраст до 2-х лет.

Меры предосторожности: Больные должны обследоваться на наличие инфекций до назначения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии Энбрелом. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До назначения Энбрела все больные должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае

диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом.

Способ применения и дозы: Энбрел вводится подкожно. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза – 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалами 3-4 дня. Альтернативный режим дозирования 0,8 мг/кг массы тела 1 раз в неделю (максимальная разовая доза – 50 мг). По другим показаниям – см. полную информацию в инструкции по применению.

Побочное действие: Очень часто (>1/10): инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи), местные реакции после инъекций (включая кровотечения, образование подкожной гематомы, эритему, зуд, боль, припухлость). Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов с ревматоидным артритом.

Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °С не более 6 часов.



ООО «Пфайзер», Россия, 123317 Москва,
Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



WRUENBAD 15058.

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

ISSN 1682-5527

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., MD, professor,
academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Alexeeva E.I., MD, professor;
Erikh Y., prof.;

Van Den Anker D., PhD, prof.

Research editor

Litvitsky P.F., MD,
RAS corresponding member

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

Secretaries-general

Antonova Ye.V., MD;

Sleptsova T.V., MD

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@nczd.ru

Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru

Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

№ 2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991

Phone: (499) 132-72-04

Fax: (499) 132-30-43

e-mail: vsp@nczd.ru

www.spr-journal.ru

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

Editorial board

Akoev Yu.S. (Moscow), PhD, prof.

Albitsky V.Yu. (Moscow), MD, professor

Aleksandrov A.E. (Moscow), PhD, prof.

Bakanov M.I. (Moscow), PhD, prof.

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

Bogomil'skiy M.R. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Baranov K.N. (Moscow), PhD, prof.

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

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

Chistyakov D.A. (Moscow), PhD, prof.

Chumakova O.V. (Moscow), PhD, prof.

Dvoryakovskiy I.V. (Moscow), PhD, prof.

Dul'kin L.A. (Chelyabinsk), PhD, prof.

Erdes S.I. (Moscow), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

Gedike G. (Berlin, Germany), prof.

Gorelov A.V. (Moscow), PhD, prof.

Gorelova Zh.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Ivanova V.V. (Saint-Petersburg), PhD, prof., RAS cor. member

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Katosova L.K. (Moscow), PhD, prof.

Konova S.R. (Moscow), PhD, prof.

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), prof.

Kon' I.Ya. (Moscow), PhD, prof.

Korotkiy N.G. (Moscow), PhD, prof.

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Krasnov M.V. (Cheboksary), PhD, prof.

Kuchma V.R. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Lil'in E.T. (Moscow), PhD, prof.

Lyskina G.A. (Moscow), PhD, prof.

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

McIntosh D. (London, United Kingdom), prof.

Moya M. (Alicante, Spain), prof.

Mutalov A.G. (Ufa), PhD, prof.

Naygovzina N.B. (Moscow), PhD, prof.

Namazova-Baranova L.S. (Moscow), PhD, prof.,

RAS cor. member

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

Novik G.A. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Novikov P.V. (Moscow), PhD, prof.

Orel V.I. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

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

Pechkurov D.V. (Samara), PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

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

Rakhmanina N. (Washington, USA), prof.

Rimarchuk G.V. (Moscow), PhD, prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Saygitov R.T. (Moscow), MD, PhD

Samsygina G.A. (Moscow), PhD, prof.

Semikina E.L. (Moscow), PhD, prof.

Shestakova M.V. (Moscow), PhD, prof.

Simakhodskiy A.S. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Smirnov I.E. (Moscow), PhD, prof.

Sukharev A.G. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Sukhareva L.M. (Moscow), PhD, prof.

Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.

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

Uchaykin V.F. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

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

Shkol'nikova M.A. (Moscow), PhD, prof.

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

Yatsyk G.V. (Moscow), PhD, prof.

Yatsyk S.P. (Moscow), PhD, prof.

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.

Zorkin S.N. (Moscow), PhD, prof.

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC

2/62, Lomonosov avenue,

Moscow, 119991

tel./fax: (499) 132-30-43



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.

Series ПИ № 77-159878 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 «**Current pediatrics**»

Printed in the printing-office «Largo»,
56/40, Sevastopolsky prospect, Moscow, 117342

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

CURRENT PEDIATRICS / 2015 / volume 14 / № 4

CONTENT

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- L.V. Erman, N.P. Shabalov, A.S. Simakhodsky, M.V. Erman
446 WHO ARE YOU, MEDICAL COLLEGE TEACHER?

CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION

- P.F. Litvitsky
450 PATHOLOGY IN THE SYSTEM OF RED BLOOD CELLS

ORIGINAL ARTICLES

- E.I. Alexeeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, R.V. Denisova, K.B. Isaeva, E.G. Chistyakova, A.M. Chomakhidze, T.V. Sleptsova, N.I. Taibulatov, A.N. Fetisova, M.Sh. Shingarova
464 EFFICACY AND SAFETY OF ADALIMUMAB LONG-TERM ADMINISTRATION WITH IMMUNOSUPPRESSANTS AT JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITHOUT SYSTEMIC MANIFESTATIONS
- M.M. Kostik, E.V. Gaydar, M.F. Dubko, V.V. Masalova, L.S. Snegireva, I.A. Chikova, E.A. Isupova, T.N. Nikitina, E.D. Serogodskaya, O.V. Kalashnikova, A. Ravelli, V.G. Chasnyk
477 CAN THE METHOTREXATE THERAPY PREVENT THE DEVELOPMENT OF UVEITIS IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY
- N.V. Minaeva, D.M. Shiryayeva
483 COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICACY IN TREATING CHILDREN WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS USING ANTIHISTAMINE COMBINED WITH ECTOINE NASAL SPRAY AND ANTIHISTAMINE MONOTHERAPY: RESULTS OF AN OPEN RANDOMIZED STUDY
- T.M. Bzarova, E.I. Alexeeva, S.I. Valieva, R.V. Denisova, K.B. Isaeva, E.G. Chistyakova, A.M. Chomakhidze, T.V. Sleptsova, A.N. Fetisova, N.I. Taibulatov
489 EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF ETANERCEPT THERAPY IN PATIENTS WITH EARLY AND LATE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITHOUT SYSTEMIC MANIFESTATIONS

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- A.A. Shavrov (Jr.), A.Yu. Kharitonova, A.A. Shavrov, D.A. Morozov
497 MODERN METHODS OF ENDOSCOPIC DIAGNOSTICS AND TREATMENT FOR UPPER GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES IN PEDIATRICS
- N.Yu. Kashirskaya, S.A. Krasovsky, A.V. Chernyak, V.D. Sherman, A.Yu. Voronkova, L.A. Shabalova, V.S. Nikonova, Yu.V. Gorinova, O.I. Simonova, E.L. Amelina, E.I. Kondrat'eva, N.I. Kapranov, N.V. Petrova, R.A. Zinchenko
503 TRENDS IN LIFE EXPECTANCY OF CYSTIC FIBROSIS PATIENTS IN MOSCOW AND THEIR CONNECTION WITH THE TREATMENT RECEIVED: RETROSPECTIVE ANALYSIS FOR 1993–2013
- O.I. Simonova
509 SIMPLE ANSWERS TO COMPLEX QUESTIONS ABOUT MUCOLYTICS FOR CHILDREN

A DOCTOR'S AID

- I.V. Davydova, A.V. Anikin, O.V. Kustova, A.V. Sidenko, E.Yu. Basargina, E.V. Pavlyukova, V.K. Pozharishchenskaya
514 BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN POST-SURFACTANT ERA: RESULTS OF AN OBJECTIVE ASSESSMENT OF THE DISEASE

CLINICAL OBSERVATIONS

- Kh.M. Diab, N.A. Daikhes, A.R. Siraeva, D.S. Kondratchikov, O.A. Pashchinina, D.P. Polyakov
519 SIMULTANEOUS BILATERAL COCHLEAR IMPLANTATION FOR A 6-MONTH CHILD WITH A HISTORY OF MENINGITIS
- M.Yu. Rykov, I.V. Filinov, E.I. Petrov, N.D. Vashakmadze, A.K. Gevorkyan, E.N. Arkhipova, I.V. Sil'nova, E.N. Basargina, N.V. Buchinskaya, A.I. Ivanov, E.A. Isupova, M.M. Kostik, N.A. Abramova, O.V. Kalashnikova, V.G. Chasnyk, A.E. Aleksandrov, D.A. Morozov, V.G. Polyakov
522 USE OF IMPLANTABLE VENOUS PORT SYSTEMS IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH ORPHAN DISEASES (MUCOPOLYSACCHARIDOSIS AND POMPE DISEASE): CASE SERIES

Герпенокс[®]

для местного применения by R.O.C.S.[®]

гель стоматологический

Товар сертифицирован. На правах рекламы



- Устраняет ощущение боли, жжение, зуд, отёк и воспаление*
- Повышает местный иммунитет
- Ускоряет заживление и предотвращает появление трещин и шрамов*
- Предупреждает развитие герпетических высыпаний

ЭФФЕКТ ЗАМЕТЕН ПОСЛЕ ПЕРВОГО ПРИМЕНЕНИЯ!

ОРИГИНАЛЬНОЕ ЗАПАТЕНТОВАННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ И МИКРОТРАВМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА, КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ И КОЖИ ВОКРУГ НИХ (СТОМАТИТ, ГИНГИВИТ, ПАРОДОНТИТ, ГИНГИВОСТОМАТИТ, КАНДИДОЗ, АФТОЗ, ХЕЙЛИТ, «ПРОСТУДА НА ГУБАХ» И ДР.), В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА

* Клинические исследования Сарап Л.Р.

www.herpenox.ru

СТОП ГЕРПЕС, СТОМАТИТ, ПАРОДОНТИТ, АФТОЗ и др.

Bebi®

ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ



На правах рекламы



ПРЕБИОТИКИ – незаменимая помощь для развития иммунитета и комфортного пищеварения.

Адаптированная молочная смесь Bebi® 0-12 рекомендуется для смешанного и искусственного вскармливания и обеспечивает:

ПРАВИЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ И РОСТ – молочная смесь содержит все необходимые питательные вещества, витамины, макро- и микроэлементы для здорового роста и гармоничного развития ребенка на первом году жизни.

ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА – молочная смесь содержит пребиотики – компоненты, необходимые для формирования нормальной микрофлоры кишечника, улучшения перистальтики, а также способствует всасыванию кальция, железа, цинка и магния.

СТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ – пребиотики, содержащиеся в молочной смеси, играют важную роль в формировании естественных защитных сил организма и снижают риск инфекционных заболеваний.

ЗАБОТА О ЖИВОТИКАХ

Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание. Но, если кормление грудью становится невозможным или недостаточным, мы советуем вам проконсультироваться у вашего педиатра.

www.bebi.ru





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

КСОЛАР

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

КСОЛАР / XOLAIR®
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

МНН: омализумаб. **Лекарственная форма.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК) а также вспомогательные вещества. **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **Дозы и способ применения.** *Атопическая бронхиальная астма:* В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. *Хроническая идиопатическая крапивница:* Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **Предостережения.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инфекций, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, используемыми для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **Побочное действие.** На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции, включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. *Очень часто:* головная боль. *Часто:* гипертермия (*очень часто – у детей 6-12 лет с атопической бронхиальной астмой*), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекции мочевыводящих путей, синусит, головная боль и головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. *Нечасто:* головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. *Редко:* гельминтные инфекции, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алоpecia, отек суставов. **Форма выпуска.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой растворителя и с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению. НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.

Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007

Литература:

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

329412/Xol/A9/04.2015/7000

АЦЦ®. БЫСТРЕЕ КАШЛЯ



Сироп для детей



Рег. номер: ЛП-002668

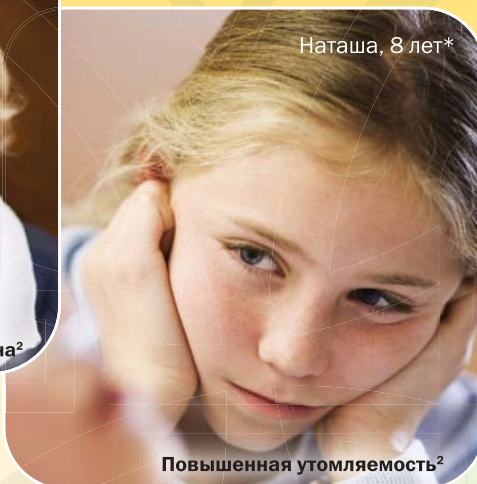
ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: АЦЦ® сироп 20 мг/мл. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ацетилцистеин (acetylcysteine). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты: острые и хронические бронхиты, обструктивный бронхит, трахеит, ларинготрахеит, пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиолиты, муковисцидоз. Острые и хронические синуситы, воспаления среднего уха (средний отит). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ацетилцистеину или другим компонентам препарата, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность и период лактации, кровохарканье, легочное кровотечение, детский возраст до 2 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, бронхиальная астма, печеночная и/или почечная недостаточность, непереносимость гистамина (следует избегать длительного приема препарата), варикозное расширение вен пищевода, заболевания надпочечников, артериальная гипертензия. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: нечасто (>1/1000, <1/100) наблюдаются кожный зуд, сыпь, экзантема, крапивница, ангионевротический отек, снижение артериального давления, тахикардия; стоматит, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, шум в ушах. Кашель является одним из симптомов заболеваний органов дыхания, сопровождающихся вязкой трудноотделяемой мокротой. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: пациентам, соблюдающим диету, направленную на ограничение потребления натрия необходимо учитывать, что 1 мл сиропа содержит 41,02 мг натрия. При применении ацетилцистеина очень редко сообщалось о случаях развития тяжелых аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла. Возможны взаимодействия с другими средствами (см. соответствующий раздел инструкции). Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

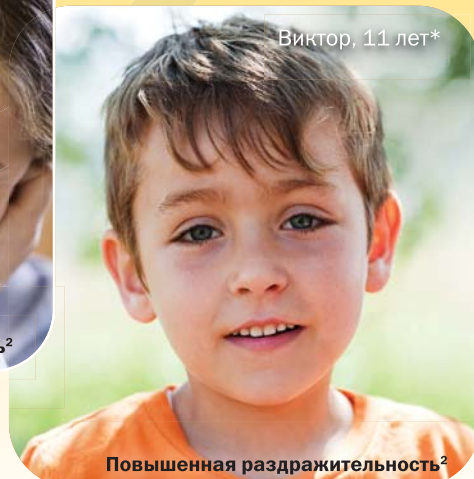
МАГНЕ В₆[®] — препарат первого выбора при лечении дефицита магния у детей от года^{1,2}



Егор, 3 года*



Наташа, 8 лет*



Виктор, 11 лет*

Курс Магне В₆[®]

поможет устранить дефицит магния и связанные с ним симптомы³

Магне В₆[®] ампулы: раствор для приема внутрь для детей от 1 года²



- обеспечивает быстрое повышение уровня магния в плазме крови (в течение 2–3 часов)⁴
- возможность более точного дозирования⁵
- простой способ применения — разведение раствора в воде для приема внутрь²
- имеет приятный запах карамели²
- не содержит сахара²

Магне В₆[®] форте для детей от 6 лет



Удобная форма приема — одна таблетка вместо двух⁶

Пер. уд. МЗ РФ П №013203/01. Пер. уд. МЗ РФ П №013203/02. ЛСР-007053/09

¹Доля в назначениях магнийсодержащих препаратов среди педиатров России по данным Synovate Compton Healthcare Prindex «Drug Prescriptions Monitoring», 11 городов, осень 2014. ²Инструкция по медицинскому применению Магне В₆[®] (ампулы), ³Громова О. А. Магний и пиридоксин. Обучающие программы ЮНЕСКО. М. 2006. С.176. ⁴Громова О. А. и пр. Динамика концентрации магния в крови после приема различных магнесодержащих препаратов. Фарматека. 2009;10:63-68. ⁵Заваденко Н. Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: диагностика, патогенез, принципы лечения. Вопросы практической педиатрии 2012. Вопросы практической педиатрии 2012; 7(1): 54-62. ⁶Отличие от формы приема Магне В₆[®] N50. * Данные пациента изменены.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆[®]. Состав. Таблетки, покрытые оболочкой: магния лактата дигидрат — 470 мг, пиридоксина гидрохлорид — 5 мг. Раствор для приема внутрь. Действующие вещества: магния лактата дигидрат** — 186,00 мг, магния гидрогидрат** — 936,00 мг, пиридоксина гидрохлорид — 10,00 мг. *Эквивалентно суммарному содержанию магния (Mg++) 100мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет (для таблетированной лекарственной формы) и до 1 года (для раствора), при непереносимости фруктозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицит сахаразы - изомальтазы (только для препарата в форме таблеток из-за наличия в составе сахаразы), одновременный прием леводопы. **С осторожностью.** При умеренной недостаточности функции почек, так как существует риск развития гипермагниемии. **Применение при беременности и в период лактации.** Магне В₆[®] может применяться в период беременности только по рекомендации врача. Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью. **Способ применения и дозы.** Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом. Таблетки, покрытые оболочкой. Взрослым рекомендуется принимать 6-8 таблеток в сутки. Детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) 4-6 таблеток в сутки. Раствор для приема внутрь: взрослым рекомендуется принимать 3-4 ампулы в сутки. Для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10-30 мг магния/кг веса (0,4 - 1,2 ммоль магния/кг) и равняется 1-4 ампулам. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимая во время еды, запивая стаканом воды. Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2-3 раза в день во время еды. В среднем продолжительность лечения 1 месяц. Лечение следует прекратить сразу же после нормализации концентрации магния в крови. **Внимание.** Самонадрывающаяся ампула с Магне В₆[®] не требует использования иглы. Чтобы открыть ампулу, возьмите ее за кончик, предельно поковыряв ее куском ткани, и отломите ее резким движением. **Побочное действие.** Аллергические реакции к компонентам препарата. Расстройства желудочно-кишечного тракта: боли в животе, диарея, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** При нормальной функции почек пероральный прием магния не вызывает токсических реакций. Однако отравление магнием может развиваться при почечной недостаточности. Токсические эффекты в основном зависят от содержания магния в сыворотке крови. Симптомы передозировки: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение ЦНС, снижение рефлексов, искажение результатов электрокардиограммы, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурический синдром. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может значительно уменьшать всасывание магния в желудочно-кишечном тракте. Препараты магния снижают всасывание тетрациклинов, рекомендуется делать интервал в 3 часа перед применением Магне В₆[®]. Магний ослабляет действие пероральных тромболитических средств, уменьшает усвоение железа. Витамин В₆ угнетает активность леводопы. **Особые указания.** Информация для больных сахарным диабетом: таблетки, покрытые оболочкой, содержат сахарозу в качестве вспомогательного вещества. **С осторожностью.** В случае сопутствующего дефицита кальция, при частом употреблении слабительных средств, алкоголем, напряженных физических и эмоциональных нагрузках, у больных группы риска (аллергические реакции, включая анафилактические), таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. Для детей младшего возраста рекомендуется препарат в форме раствора для приема внутрь. **Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆[®] форте.** Состав. Таблетки, покрытые оболочкой. Действующие вещества: магния цитрат — 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния (Mg++), пиридоксина гидрохлорид — 10 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Если через месяц лечения отсутствуют уменьшение этих симптомов, продолжение лечения нецелесообразно. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), фенилкетонурия, возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены), наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы), одновременный прием леводопы (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** умеренная почечная недостаточность (опасность развития гипермагниемии), при одновременном дефиците кальция и магния. **Беременность и период грудного вскармливания.** Беременность. В период беременности препарат принимается только по рекомендации врача. **Период грудного вскармливания.** Принимая во внимание, что магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью. **Способ применения и дозы:** таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. Взрослые: 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) 2-4 таблетки в 2-3 приема, во время еды. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц. **Побочное действие.** Аллергические реакции, в т. ч. кожные, расстройства желудочно-кишечного тракта: диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Симптомы передозировки, выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов, изменения на электрокардиограмме (угнетение ритма сердца), угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурия. Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** **Противопоказанные комбинации:** с леводопой. **Нерекомендуемые комбинации.** Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция. **Особые указания.** Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.

SANOFI

АО Санофи Россия.125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00. www.sanofi.ru. ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ.

для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению

Новая бутылочка Philips AVENT серии Natural



**Помогает сохранить
грудное вскармливание.
Доказано клинически***

Реклама

81,7% доношенных детей в возрасте 2–6 недель не изменили отношения к кормлению из груди после кормления из бутылочки серии Natural и продолжили легко комиться из груди матери.

Клиническая оценка эффективности использования новых бутылочек Philips AVENT серии Natural и серии Classic.

Авторы: Лукоянова О.Л.¹, Боровик Т.Э.¹, Беляева И.А.¹, Фурцев В.И.²

¹ ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва.

² Красноярский государственный медицинский университет, Красноярский центр грудного вскармливания.



Philips AVENT стремится к тому, чтобы матери выбирали грудное вскармливание, так как грудное молоко является идеальной пищей для младенца. Мы понимаем, что, не смотря на то, что в некоторых ситуациях женщинам бывает необходимо докармливать ребенка сцеженным молоком или смесью, большинство мам хочет сохранить грудное вскармливание.

Поэтому для того, чтобы процесс кормления из бутылочки был максимально близок к естественному, мы разработали новую бутылочку серии Natural, которая имеет физиологичную соску, имитирующую форму женской груди, и стимулирует ребенка широко открывать рот для правильного захвата.

Это позволяет ребенку осуществлять во время кормления нормальные перистальтические движения языком и создавать внутриротовой вакуум для извлечения молока из бутылочки, как если бы он получал молоко непосредственно из груди матери.



Физиологичная форма для естественного захвата

Широкая соска физиологичной формы способствует естественному захвату, идентичному захвату материнской груди, облегчая чередование кормления из бутылочки и из груди.



Уникальные лепестки — мягкая, гибкая соска

Уникальные лепестки делают соску гибкой и одновременно упругой, как грудь. Упругость соски не дает ей потерять форму и способствует непрерывному поступлению молока в ответ на сосание ребенка.



Инновационная конструкция клапана —

усовершенствованная система против колик

Инновационный двойной антиколиковый клапан снижает риск возникновения колик и дискомфорта, так как пропускает воздух в бутылочку, а не в животик ребенка.

Все о грудном вскармливании на сайте
www.philips.ru/avent



Лучше дышать!
Меньше болеть!
Легче жить!



Уникальный муколитик для базисной терапии муковисцидоза

- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания¹
- Снижает риск возникновения инфекции дыхательных путей¹
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов²
- Снижает обсемененность мокроты *St.aureus* и *Ps.aeruginosa*³

Показания: Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов с показателем ФЖЕЛ не менее 40% от нормы. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период кормления грудью. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. Условия хранения: Список Б. Хранить при температуре 2–8°С, в защищенном от света и недоступном для детей месте. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Пульмозим. РУ П N014614/01 от 23.08.2010.**

¹ J. M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139: 813-820

² K. Paul et al. Am J Respir Crit Care Med 2004, vol.169: 719-725

³ Капранов Н.И. и др. Муковисцидоз. Методические рекомендации. Москва, 2005



Пульмозим
дорназа альфа

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru





Жизнь должна продолжаться, не ЮИА

Создает возможности

Улучшает качество жизни

Избавляет от страданий*

abbvie

destination you™

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

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: ООО «Эббви», Россия.
См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

Номер регистрационного удостоверения: ЛС-002422
Международное непатентованное наименование: адалимумаб
Лекарственная форма: раствор для подкожного введения
В 0,8 мл раствора содержится активное вещество: адалимумаб 40 мг
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимумаб селективно связывается с фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО-α.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Взрослые
— Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами).
— Активный периферический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами).
— Активный анкилозирующий спондилит.
— Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени).
— при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии.
— при неэффективности (или снижении эффективности) или непереносимости инфlixимаба.
— Хроническая обструктивная болезнь (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия или фототерапия и когда другие варианты системной терапии не являются оптимальными.

Дети

— Ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 4 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.
— Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) у пациентов от 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— Гиперчувствительность к адалимумабу или любым его вспомогательным компонентам.
— Период грудного вскармливания.
— Детский возраст до 18 лет, кроме пациентов от 4 до 17 лет с ювенильным идиопатическим артритом и пациентов от 6 лет и старше с болезнью Крона (среднетяжелой и тяжелой степени).
— Инфекционные заболевания, в том числе туберкулез.
— Совместный прием с другими генно-инженерными биологическими противовоспалительными препаратами (например, анакинра и абатацепт), в том числе антагонистами ФНО.

СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ

— Рецидивирующие инфекции в анамнезе.
— Носительство вируса гепатита В.
— Злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе.
— Сердечная недостаточность.
— Демиелинизирующие заболевания нервной системы, в том числе в анамнезе.
— Пациенты старше 65 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ХУМИРА®

Подкожно. Рекомендуемая доза препарата Хумира® у взрослых с ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом (ПСА) и анкилозирующим спондилитом (АС) составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении препарата Хумира® терапия глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (в т.ч., салицилатами), анальгетиками (наркотическими и ненаркотическими), метотрексатом и другими базисными противовоспалительными препаратами может быть продолжена. У некоторых больных не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения препарата Хумира® до 40 мг один раз в неделю.

Ювенильный идиопатический артрит

У детей в возрасте от 4 до 12 лет препарат назначают в дозе 24 мг/м² площади поверхности тела, при этом максимальная доза составляет 40 мг. Препарат вводят подкожно 1 раз в 2 недели. Объем инъекции определяют исходя из роста и веса пациента (см. Таблицу в инструкции по применению). Для пациентов, которым необходимо введение менее 40 мг, необходимо использовать препарат Хумира® во флаконе. Детям от 13 до 17 лет назначают по 40 мг раз в 2 недели. Клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Приблизительно у 14 % пациентов можно ожидать развития реакций в месте введения препарата (одни из наиболее часто встречающихся побочных реакций при введении адалимумаба в контролируемых клинических исследованиях). Побочные реакции, возможно причинно-связанные с применением препарата, как клинические, так и лабораторные, приведены ниже с указанием частоты (очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$, нечасто $\geq 1/1000$, но $< 1/1000$, редко $\geq 1/10000$, но $< 1/10000$). Включались наивысшая частота, наблюдаемая среди различных показаний. Инфекции. Очень часто: инфекции дыхательных путей (включая инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, назофарингит и герпес-вирусную пневмонию). Часто: генерализованные инфекции (включая сепсис, кандидоз и грипп), инфекции ЖКТ (включая вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (включая паронихии, целлюлит, импетиго, некротизирующий фасциит и опоясывающий лишай), инфекции уха, инфекции полости рта (включая простую герпес, оральный герпес и поражения зубов), инфекции половой сферы (включая вульвовагинальную микотическую инфекцию), инфекции мочевыводящей системы (включая пиелонефрит), грибовые инфекции, инфекции суставов. Нечасто: оппортунистические инфекции и туберкулез (включая кок-

цидиомикоз, гистоплазмоз и комплекс инфекций, вызываемых Mycobacterium avium), неврологические инфекции (включая вирусный менингит), инфекции глаз, бактериальные инфекции. Новообразования. Часто: доброкачественные новообразования, рак кожи, кроме меланомы (включая базально-клеточную карциному и чешуйчато-клеточную карциному). Нечасто: лимфома, паренхиматозные новообразования, новообразования (включая рак молочной железы, новообразования легкого и щитовидной железы), меланомы. Со стороны крови и лимфатической системы. Очень часто: лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), анемия. Часто: тромбоцитопения, лейкоцитоз. Нечасто: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Редко: панцитопения. Со стороны иммунной системы. Часто: реакции гиперчувствительности, аллергические реакции (включая сезонную аллергию). Со стороны обмена веществ. Очень часто: повышение концентрации липидов. Часто: гипокальциемия, повышение концентрации мочевой кислоты, аномальные концентрации натрия, гипокальциемия, гипергидратация, гипонатриемия, дисгидратация. Нарушения психики. Часто: изменение настроения (включая депрессию), тревожные расстройства, бессонница. Со стороны нервной системы. Очень часто: головная боль. Часто: парестезии (включая гипестезии), мигрень, неврастгия, судорожное нервное, вестибулярное головокружение. Нечасто: тремор, нейропатия. Редко: рассеянный склероз. Со стороны органов чувств. Часто: конъюнктивит, нарушения зрения, блефарит, отек века. Нечасто: диплопия, глухота, звон в ушах. Со стороны сердечно-сосудистой системы. Часто: повышение артериального давления, приливы, гематомы, тахикардия. Нечасто: аритмия, хроническая сердечная недостаточность, артериальная окклюзия, тромбоэмболия, аневризма артерии. Редко: остановка сердца. Со стороны системы дыхания. Часто: кашель, астма, диспноэ. Нечасто: хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких, пневмония. Со стороны системы пищеварения. Очень часто: тошнота, диарея, боль в животе, повышение уровня печеночных ферментов. Часто: диспепсия, гастроэзофагальный рефлюкс, сухость во рту, желудочно-кишечные кровотечения. Нечасто: панкреатит, диспепсия, отек языка, колит, метеоризм, повышение концентрации билирубина, печеночный стазис. Со стороны кожи и подкожных тканей. Очень часто: сыпь (в т.ч., экфолиативная). Часто: зуд, крапивница, кровоизлияния (в т.ч., петурия), дерматит (в т.ч., экзема), ломкость ногтей, гипергидроз. Нечасто: ночная потливость, рубцы. Со стороны костно-мышечной системы. Очень часто: костно-мышечная боль. Часто: мышечные спазмы. Нечасто: ночная потливость. Рубцы. Со стороны мочеполовой системы. Часто: гематурия, почечная недостаточность. Нечасто: иктурия, эректильная дисфункция. Прочие, включая реакции в месте введения. Очень часто: реакции в месте введения (включая эритему). Часто: боль в грудной клетке, отек, удушье, зажимание рта. Нечасто: воспаление. Лабораторные показатели. Часто: нарушения в системе свертывания крови (включая увеличение активированного частичного тромбопластинного времени), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двойной спирали ДНК), увеличение концентрации лактатдегидрогеназы. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ**
У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат, нет необходимости в коррекции дозы адалимумаба или метотрексата. Вместе с тем метотрексат при однократном и повторном применении снижает клиренс адалимумаба на 29% и 44% соответственно. В клинических исследованиях не отмечено признаков взаимодействия адалимумаба с другими базисными средствами (сульфасалазин, гидроксихлорид, лефлуномид и парентеральные препараты золота), глюкокортикостероидами, салицилатами, нестероидными противовоспалительными препаратами и анальгетиками. Комбинированное применение с азатиоприном, 6-меркаптопирином. В клинических исследованиях с участием взрослых с болезнью Крона, увеличение частоты злокачественных новообразований и серьезных побочных реакций, связанных с инфекциями, наблюдалось в группе пациентов, у которых применялось комбинированное применение адалимумаба с азатиоприном/6-меркаптопирином по сравнению с монотерапией адалимумабом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Инфекция. Применение адалимумаба не следует начинать у пациентов с активными инфекционными заболеваниями, включающими хронические или очаговые инфекции, до купирования инфекции. У пациентов, у которых был контакт с туберкулезом, а также у пациентов, посещавших места с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом или других эндемичными микозами, как гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомиоз, риск и эффективность лечения адалимумабом должны оцениваться до начала терапии. Как и в случае с другими антагонистами ФНО, пациенты должны быть тщательно обследованы по поводу инфекционных заболеваний до, во время и после лечения адалимумабом. Пациенты, у которых развивалось инфекционное заболевание во время лечения адалимумабом, должны быть выявлены и полностью обследованы. Применение адалимумаба должно быть приостановлено, если у пациента развивается серьезное инфекционное осложнение или сепсис, при этом соответствующая антибактериальная и противогрибковая терапия должна проводиться до излечения инфекционного заболевания. С осторожностью следует назначать адалимумаб пациентам с рецидивирующими инфекциями в анамнезе и при наличии условий, предрасполагающих к инфекционным осложнениям. Пожилые пациенты. Адалимумаб следует назначать с осторожностью у пожилых пациентов в связи с высокой вероятностью возникновения инфекционных заболеваний. Различий в эффективности у данной группы пациентов по сравнению с более молодыми пациентами не выявлено, корректировки дозы не требуется. Дети. Эффективность и безопасность применения адалимумаба у детей показана только для лечения идиопатического ювенильного артрита от 4 лет до 17 лет и болезни Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) у пациентов от 6 лет и старше.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для подкожного введения 40 мг/0,8 мл. Препарат в одностороннем шприце.
Препарат во флаконе.
Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «Эббви» по адресу: 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Ленинградская, вл. 39, стр. 5. Химки Бизнес-Парк. Тел.: 8 495 258 42 70, факс: 8 495 258 42 71.

* Значительное уменьшение выраженности болевого синдрома — T. Schmalbach et al., Experience with adalimumab in 123 patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) — poster tours, abs FRI0324, EULAR 2012.

Л.В. Эрман¹, Н.П. Шабалов², А.С. Симаходский³, М.В. Эрман⁴¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Российская военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Кто Вы, преподаватель клинических дисциплин медицинского вуза?

Контактная информация:

Эрман Лев Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-48, e-mail: ermanlev@mail.ru

Статья поступила: 30.06.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

В статье обсуждается вопрос о роли и месте преподавателя медицинского вуза в подготовке врача-педиатра. Проводится анализ учебной, лечебной, методической и научной нагрузки. Сделан вывод о наличии дисбаланса в видах деятельности, который сказывается на качестве преподавания.

Ключевые слова: преподаватель медицинского вуза, виды деятельности.

(Для цитирования: Эрман Л. В., Шабалов Н. П., Симаходский А. С., Эрман М. В. Кто Вы, преподаватель клинических дисциплин медицинского вуза? Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 446–449. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1383)

В соответствии с Декларацией по медицинскому образованию, принятой 39-й Всемирной медицинской ассамблеей в Мадриде в октябре 1987 г., «медицинское образование есть процесс непрерывного обучения, начинающийся с момента поступления на медицинский факультет и заканчивающийся после прекращения лечебной практики». Мы поведем разговор о первом этапе в становлении врача.

Одним из оснований для написания данной статьи послужила публикация [1], в которой авторы представили данные статистического анализа результатов расчета рейтинговых баллов для различных категорий преподавателей. Ими обосновывается необходимость применения системы рейтингов в условиях возросших требований в учреждениях высшего профессионального образования по повышению их эффективности.

Оттолкнемся от нижеследующих утверждений соавторов: «Неизбежность перемен, уже случившихся или назревших, далеко не всегда поддерживается реальным вузовским сообществом. Определенный консерватизм преподавательской среды — некая данность, которая позволяет сохранять преемственность научных школ, университетских коллективов, оправдавших себя методов и приемов обучения студентов» и «существует устойчивое свойство преподавательской среды: стремление вступать в дискуссию, обсуждать происходящее, предлагать собственное видение ситуации».

Университет — один из самых старых видов организаций, дошедших из Средневековья до наших дней, — таит в себе множество загадок. Ответ на одну из них — об особой природе академических контрактов — ищут авторы из Высшей школы экономики [2].

L.V. Erman¹, N.P. Shabalov², A.S. Simakhodsky³, M.V. Erman⁴¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation² S.M. Kirov Russian Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation³ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation⁴ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Who Are You, Medical College Teacher?

The article discusses the role and place of the medical college teacher in preparing a pediatrician. It gives an analysis of academic, medical, methodical and scientific load. It is concluded that there is an imbalance in the types of activities that affects the quality of teaching.

Key words: medical college teacher, types of activities.

(For citation: Erman L. V., Shabalov N. P., Simakhodsky A. S., Erman M. V. Who Are You, Medical College Teacher? Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (4): 446–449. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1383)

Что же подвигло вузы к очередной модернизации? Как известно, Правительство РФ утвердило «Программу поэтапного совершенствования системы оплаты труда в государственных (муниципальных) учреждениях на 2012–2018 годы». Иными словами, вступил в активную фазу этап заключения эффективных контрактов с научно-педагогическими работниками. Зарплата последних должна зависеть от объема и качества услуг, ими оказываемых. Эффективность, как утверждает Л. Раицкая, — категория экономическая. Под эффективностью понимают производительность труда. Выполнение преподавателем большого объема работы, по сравнению с установленным (законодательством и планом) за определенный период времени, показывает более высокую результативность труда этого преподавателя. Для определения эффекта деятельности необходима система количественных показателей, которые учитывают все виды работы, показывают их трудозатраты; количественные показатели должны иметь понятный алгоритм подсчета.

Анализ введенных систем эффективных контрактов в ведущих вузах России в течение последних 3 лет позволил выделить 2 основных подхода:

- системы, базирующиеся на учете часов, затраченных на каждый вид работ;
- системы, базирующиеся на баллах по видам работ.

Вне зависимости от применяемой системы подсчета, во всех вузах выделены критерии по 3 основным группам: учебная и учебно-методическая работа, научная работа, прочая деятельность (воспитательная, общественная и пр.) [3].

Вступая в дискуссию, хотелось бы, во-первых, обратить внимание на то, что заработная плата преподавателей вуза задолго до порождения эффективного контракта нуждалась во внимании и пересмотре. Во-вторых, неясно, почему не рассматривается «реципиент» преподавательских услуг, не будет ли он тянуть вниз балльно-рейтинговый статус преподавателя? Касательно предмета дискуссии: как быть с оценкой труда преподавателей клинических кафедр медицинского вуза? Применима ли к нему следующая последовательность в оценке качества деятельности: научная, учебно-методическая, организационно-воспитательная и лечебная работа?

Для ответа на этот вопрос привлечем Антуана Сент-Экзюпери (цитата из предисловия к номеру журнала, посвященному летчикам-испытателям): «Я тоже думаю, что настанет день, когда заболев непонятным недугом, мы обратимся к ученым, которые даже не станут нас расспрашивать, а вытянут у нас шприцем капельку крови, установят по ней несколько величин и перемножат их одну на другую, а потом заглянут в таблицу логарифмов и выльчат нас одной пилюлей. И все-таки, захворав, я пока еще позову старого сельского врача, который посмотрит на меня внимательно краешком глаза, пощупает живот, положит мне на спину старый платок, послушает через него, потом кашляет, раскурит трубку, потрет подбородок и улыбнется мне, чтобы лучше меня вылечить» [4]. Поражает предвидение Сент-Экзюпери, особенно в плане разрушения принципов наблюдения пациента — сбора анамнеза, пальпации, перкуссии, формулировки предварительного диагноза, составления

плана обследования. Исходя из современных тенденций, вполне понятно, что культ аппарата не должен идти в ущерб больному.

В наш век колоссальных потоков научной информации слушание лекций и научных докладов, а докладчики фильтруют и фокусируют через свой мозг самое важное, по их мнению, в различных разделах медицины, спасает нас от опасности «захлебнуться» или такой дисперсии прочитываемого материала по поверхности, что синтезировать его невозможно.

Задача клинической школы и представителя такой школы сводится к тому, чтобы научить клинически мыслить, думать и видеть, а не к тому, чтобы выпустить учеников, уложивших в своих мозгах множество знаний по типу справочника.

Клиническая школа сказывается и на обследовании больного. Врач, по существу, в форме своей работы — естествоиспытатель. Это постоянно подчеркивал С. П. Боткин: «Если практическая медицина должна быть поставлена в ряд естественных наук, то понятно, что приемы, употребляемые в практике для исследования, наблюдения и лечения больного, должны быть приемами естествоиспытателя» [5].

Подробно и очень ярко осветил проблемы воспитания клинической школы и ведения больных проф. Г. П. Шульцев [6]. Классические («старые») физические методы обследования больного должны оставаться для врача приоритетными. Опрос больного (анамнез) не только не потерял своего значения, но на фоне подавляющей врачебное мышление всеобъемлющей техники приобретает в последнее время все большую важность в деятельности мыслящего врача. Здесь следует больше внимания уделять нервно-психическим факторам, генетической предрасположенности, перенесенным физическим и психическим травмам, профессиональным вредностям, непереносимости лекарственных средств и т. п. Все исследования должны четко и целенаправленно планироваться, они должны быть подчинены научно-врачебной логике. Классические исследования позволяют рационально и экономично обоснованно использовать современные высокотехнологичные методы обследования.

Возвратившись к статье авторов из Саратовского государственного университета [1], можно сказать, что предвидеть результаты мониторинга труда преподавателей было возможно: они однотипны — среди ассистентов, доцентов, профессоров и заведующих кафедрами приблизительно 30% имеют балльную оценку ниже средней. В этих группах зафиксированы также преподаватели с высокими показателями, и это вполне объяснимо: это ассистенты, которые стремятся к доцентуре, доценты, которые видят себя профессорами, и профессора, являющиеся резервом на заведование кафедральными коллективами.

Авторы статьи не преследовали целью определить, как будет оформлен эффективный контракт в случае низких значений индекса Хирша и других составляющих балльно-рейтингового показателя, как будет в отдельных случаях происходить повышение, а в других — снижение заработной платы сотрудника медвуза клинической

кафедры, как будет «чувствовать» себя вуз, когда произойдет отток (при низкой заработной плате) преподавателей с большим клиническим опытом и уникальным опытом преподавания данной дисциплины, поскольку это лица из старых клинических школ, но с невысоким, по нынешним меркам, индексом цитирования и малым числом публикаций в журналах из перечня Высшей аттестационной комиссии. Кстати, следует отметить, что некоторые авторы указывают, что введение эффективных контрактов приводит к сокращению профессорско-преподавательского состава вузов (иногда до 5–10%). Ряду преподавателей предлагается переход на 0,75 (или менее) ставки, либо отработать невыполненную «вторую половину дня» за счет дополнительной учебной и, прежде всего, аудиторной нагрузки. По нашему мнению, вначале следовало бы принять достойную преподавателя медицинского вуза базовую заработную плату (а не 10 или 14 тыс. руб.), а затем принимать рекомендации по заключению эффективных контрактов с предлагаемыми составляющими.

Как не каждый окончивший школу должен поступать в вуз, точно так же нет необходимости понуждать ассистента к защите докторской диссертации, а тем более планировать эти защиты. Основная задача ассистента — быть педагогом, методистом. При этом преподаватель не должен забывать, что основное воздействие на учащегося осуществляется «методом показа». Опытный ассистент, будущий доцент, посвятивший себя преподавательской работе, — одна из центральных фигур кафедры, носитель ее лучших традиций.

В университетах, по мысли Я. И. Кузьмина [7], отмечается увеличение числа или, по крайней мере, устойчивое существование группы преподавателей, к которым не применяются стандартные требования активной научной работы. По мнению автора, типичный «чистый» преподаватель вуза по своей трудовой мотивации должен быть близок к школьному учителю или занимать промежуточное положение между ним и преподавателем-исследователем. Этот класс коллег придает университетам большую гибкость, устойчивость к обстоятельствам. Доля «чистых» преподавателей в составе университетов, по мнению Я. И. Кузьмина, не должна превышать 10–20% прослойки. Такие преподаватели служат носителями основных методологических школ, которые предполагают определенный порядок и образ действий обучаемого в овладении предметом.

Не подвергая сомнению утверждение В. С. Анищенко и Е. Г. Елиной о том, что преподаватель вуза должен заниматься научными разработками [1], обращает на себя внимание довольно узкий круг предложений по реализации этого тезиса. По мысли авторов, для повышения профессионального уровня профессорско-преподавательского состава необходима специальная программа развития и поддержания научных школ университета. Программа должна предусматривать укрепление материально-технической базы соответствующих кафедр и лабораторий, предоставление возможности стажировок в ведущих научных центрах страны и мира, а также учет достижений научной школы при определении штатного расписания структурного подразделения. Нужно

полагать, что эти рекомендации не приведут к существенному росту научной продукции сотрудников университета по той причине, что они нереальны по каждому пункту. Хотелось бы напомнить, что педагогическая нагрузка (аудиторная) в настоящее время составляет 900 ч в год, и в ней не отводится времени для проведения научных изысканий. Финансовое наполнение всех научных идей должно происходить в результате поиска грантов.

Смещая акцент в работе преподавателя клинических кафедр, мы забываем о том, что на старших курсах медицинского вуза должна происходить (не без помощи опытного преподавателя-клинициста) трансформация общенаучного мышления в мышление клиническое, репродуктивная методология переходит в продуктивную, цель которой — не достижение истины, а извлечении пользы для больного. Мы должны придерживаться принципов С. П. Боткина: «Лечить не болезнь, а больного». Мы должны быть верны принципам М. Я. Мудрова и Н. И. Пирогова: «Обучение через практическое действие».

Наш учитель академик А. Ф. Тур утверждал: «Преподавание — живое дело, которое неизбежно станет мертвым, обратится в схоластику, начетничество, станет скучным и тягостным и для преподавателя и для студента, если преподаватель не будет смотреть на свою работу как на творческий процесс, требующий постоянно некоторых изменений в зависимости и от новейших достижений преподаваемой дисциплины, от новых течений и возможностей преподавания, от особенностей студенческой группы. Преподаватель должен быть неутомимым искателем новых возможностей и новых путей улучшения педагогического процесса, только подлинный знаток и энтузиаст своего дела может быть отличным учителем, а от преподавателя-клинициста, в частности — педиатра, требуется еще и большая искренняя любовь к своим маленьким пациентам, внимательное, ласковое и любовное отношение к ним и чуткость к их родителям» [8]. Возникает вопрос, какими баллами возможно измерить этот раздел в деятельности преподавателя клинических кафедр?

Преподаватель на клинической кафедре одновременно является и врачом, поэтому то, каким врачом он предстанет перед студентами, во многом определяет этику учебного процесса. Возникают одновременно и патерналистские, и партнерские отношения [9]. Патерналистские — потому, что преподаватель учит тому, что знает сам, обучает навыкам, которыми владеет; «делай как я» — основной профессионально-психологический принцип. Не возникает этических коллизий, если преподаватель много знает и многому может научить. Сделать это в условиях современной высшей медицинской школы все труднее. Клиническая медицина становится все более и более специализированной. Преподаватель-врач зачастую сам является узким специалистом. Студент приходит к нему, уже пройдя ряд клинических кафедр, и нередко ставит в тупик вопросами, на которые преподаватель ответить не может. Каждый преподаватель выходит из этого затруднительного положения по-своему: в силу своего воспитания, усвоенной преподавательской этики, темперамента и характера.

Партнерские отношения возникают потому, что преподаватель-врач и студент (будущий врач) в учебном процессе при клиническом разборе становятся коллегами. Здесь преподаватель может поправить свой пошатнувшийся авторитет, продемонстрировать клиническое мышление, умение общаться с больным, навыки его обследования, грамотный подход к интерпретации результатов лабораторного и инструментального исследования. Умение преподавателя вовлечь студентов в активное участие в клиническом разборе больного высоко ценится ими.

Следует упомянуть еще об одном аспекте в деятельности врача-клинициста. О данном разделе в деятельности врача весьма хорошо повествует в своем неисторическом романе филолог, специалист по древнерусской литературе Е. Г. Водолазкин: «Предполагают, что слово «врач» происходит от слова «врати» — заговаривать. Такое родство подразумевает, что в процессе лечения существенную роль играло слово. Слово как таковое — что бы оно ни означало. Ввиду ограниченного набора медикаментов роль слова в Средневековье была значительнее, чем сейчас. И говорить приходилось довольно много. Говорили врачи. Им были известны кое-какие средства против недугов, но они не упускали возможности обратиться к болезни напрямую. Произнося ритмичные, внешне лишённые смысла фразы, они заговаривали болезнь, убеждая ее покинуть тело пациента. Грань между врачом и знахарем была в ту эпоху относительной. Говорили больные. За отсутствием диагностической техники им приходилось подробно описывать все, что происходило в их страдающих телах. Иногда им казалось, что вместе с тягучими, пропитанными болью словами, мало-помалу из них выходила болезнь. Только врачам они могли рассказать о болезни во всех подробностях,

и от этого им становилось легче. Говорили родственники больных. Они уточняли показания близких или даже вносили в них поправки, потому что не все болезни позволяли страдальцам дать о пережитом достоверный отчет. Родственники могли открыто выразить опасение, что болезнь неизлечима, и (Средневековье не было временем сентиментальным) пожаловаться на то, как трудно иметь дело с больным. От этого им тоже становилось легче» [10].

И вот данный раздел работы врача решили свести к минимуму эксперты Министерства здравоохранения РФ. Согласно предложенным экспертами нормативам, опрос и осмотр пациента должен отнимать у педиатра 9, у участкового терапевта — 10, а у врача общей практики — 12 мин. Дополнительно половина от указанной нормы должна добавляться на «вспомогательную работу» — мытье рук, заполнение медицинской карты, выписку рецептов. Комментарии по поводу подобных проектов излишни.

В этой статье озвучены лишь некоторые из существующих проблем. Мы далеки от мысли, будто в ней исчерпана вся сложная суть методики преподавания клинических дисциплин в медицинском вузе на современном этапе. Читатель, как мы надеемся, легко заметит, что авторы не столько дают готовые ответы, сколько ставят вопросы. Мы хотели бы верить, что читатель не пройдет мимо того побудительного мотива, которым руководствовались авторы в процессе раздумий во время многолетнего труда в великолепных клинических школах.

На многих методических пособиях для преподавателей А. Ф. Тур в качестве эпиграфа использовал фразу римского философа Сенеки из его «Писем»: «*Homines, dum docent, discunt*» («Пока люди учат — они учатся»). Его ученики следуют этому призыву.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анищенко В. С., Елина Е. Г. Об опыте количественной оценки работы преподавателей в Саратовском национальном исследовательском университете. *Alma mater. Вестник высшей школы*. 2015; 3: 30–37.
2. Контракты в академическом мире. Под ред. М. М. Юдакевич. М.: ВШЭ. 2011. 392 с.
3. Раицкая Л. Зачем университетам эффективный контракт? URL: <http://www.mgimo.ru/news/experts/document249763.phtml>. (дата обращения: 03.08.2015).
4. Сент-Экзюпери А. Предисловие к номеру журнала «Документ», посвященному летчикам-испытателям. Пер. с фр. *Документ*. 1939.
5. Боткин С. П. Вступительная лекция осеннего семестра 1862.
6. Шульцев Г. П. Цит. по И. А. Кассирскому «О врачевании». М.: Медицина. 1973.
7. Кузьминов Я. И. Академическое сообщество и академические контракты: вызовы и ответы последнего времени. В сб.: Контракты в академическом мире. М.: ВШЭ. 2011. С. 13–31.
8. Тур А. Ф., Тарасов О. Ф., Шабалов Н. П. М.: Медицина. 1973. 80 с.
9. Артамонов Р. Г. Этика учебного процесса на клинических кафедрах. *Медицинская кафедра*. 2003; 4: 165–169.
10. Водолазкин Е. Г. Лавр: роман. М.: АСТ. 2015. 440 с.

П.Ф. Литвицкий

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

Патология системы эритроцитов

Контактная информация:

Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: +7 (495) 708-34-81, e-mail: litvicki@mma.ru

Статья поступила: 11.06.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

В лекции характеризуются основные виды, причины, ключевые звенья механизмов развития различных форм патологии в системе эритроцитов, их основные проявления и принципы устранения.

Ключевые слова: эритроцитоз, анемия гемолитическая, постгеморрагическая, дизэритропоэтическая.

(Для цитирования: Литвицкий П. Ф. Патология системы эритроцитов. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 450–463. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1384)

450

Эритроцит — это безъядерная клетка диаметром 7–8 мкм (нормоцит). У здорового человека продолжительность жизни (время циркуляции в периферической крови) эритроцита равна 100–120 сут. Особая форма эритроцита в виде двояковогнутого диска создает наибольшую площадь поверхности по отношению к его объему, что обеспечивает максимальную величину газообмена.

К типовым формам изменений и патологии в системе эритроцитов относят:

- эритроцитоз,
- эритропению,
- анемию.

ЭРИТРОЦИТОЗ

Эритроцитоз (эритремия, полицитемия) — состояние, характеризующееся увеличением выше нормы числа эритроцитов в единице объема крови.

Виды эритроцитозов

Выделяют первичные и вторичные эритроцитозы (рис. 1).

Первичные эритроцитозы

(самостоятельные формы болезни)

К первичным эритроцитозам относят истинную полицитемию (болезнь Вакеза) и семейные (наследуемые) формы.

Наиболее часто из первичных эритроцитозов встречается болезнь Вакеза.

Ключевыми звеньями патогенеза первичного эритроцитоза при болезни Вакеза являются:

- увеличение числа злокачественных опухолевых клеток-предшественниц миелопоэза в гемопоэтической ткани;
- чрезмерная активация миелопролиферативного опухолевого процесса в гемопоэтической ткани, что отмечается не только в костном мозге, но также нередко в селезенке и печени, колонизируемых клетками-предшественницами миелопоэза; о моноклональном характере миелопролиферации при болезни Вакеза свидетельствуют факты наличия в эритроцитах, гранулоцитах и тромбоцитах одного и того же дефекта хромосом (абберрации, анеуплоидии и др.) или дефектного фермента, кодируемого одним и тем же мутантным аллелем.

Среди вторичных эритроцитозов (симптомов других болезней, патологических состояний или процессов) выделяют абсолютные (вследствие усиления эритропоэза и/или поступления эритроцитов в сосудистое русло из костного мозга) и относительные формы. Последние могут быть результатом гемоконцентрации (гиповолемические эритроцитозы) и/или перераспределения крови.

Признаки болезни Вакеза

Эритремия сопровождается существенными изменениями в костном мозге, периферической крови, нарушениями функций сердечно-сосудистой и других систем.

Гематологические проявления эритремии

В костном мозге:

- интенсивная пролиферация опухолевого пула миелоидных клеток (в проксимальных и дистальных отделах трубчатых костей, а также в плоских костях, печени и селезенке);

P.F. Litvitsky

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Pathology in the System of Red Blood Cells

The lecture describes basic types, causes, and main development mechanisms of various forms of pathology in red blood cells, their main manifestations and principles of elimination.

Key words: erythrocytosis, hemolytic, hemorrhagic, dyserythropoietic anemia.

(For citation: Litvitsky P.F. Pathology in the System of Red Blood Cells. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (4): 450–463. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1384)

Рис. 1. Виды эритроцитозов

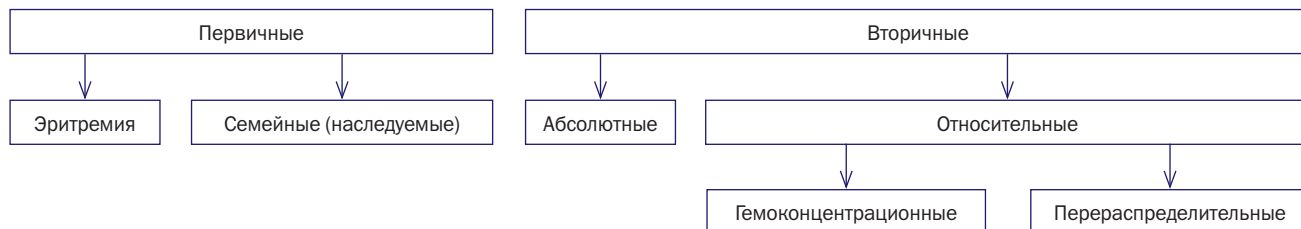


Рис. 2. Основные гематологические проявления эритремии

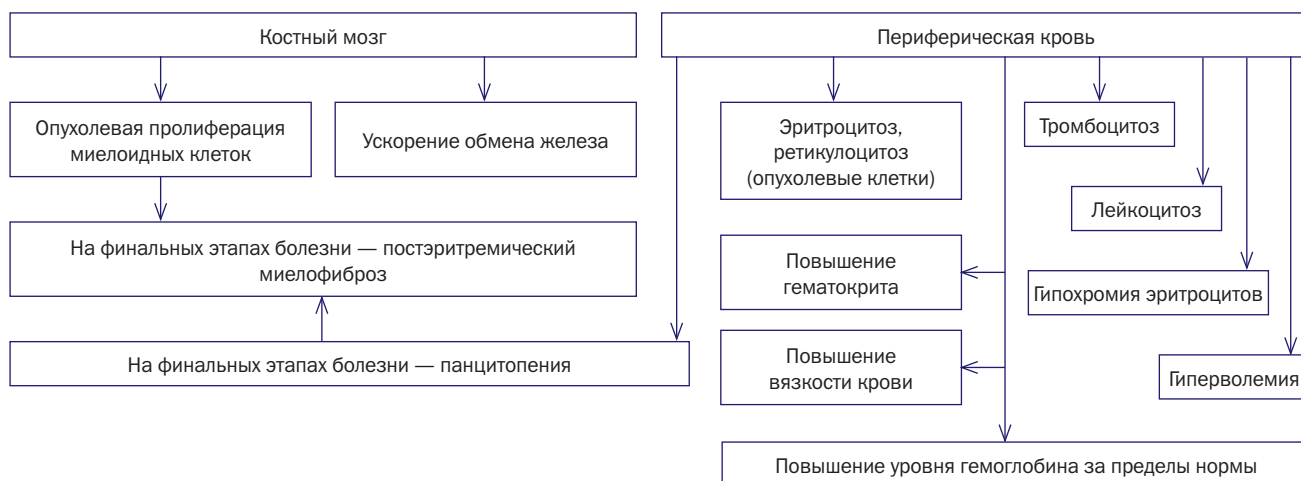
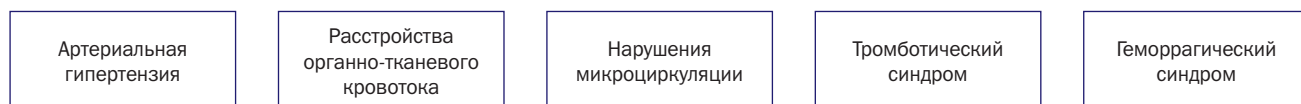


Рис. 3. Изменения в системе кровообращения при эритремии



- ускорение обмена железа (введение в кровь препаратов, содержащих ^{59}Fe и ^{52}Fe , сопровождается увеличением скорости процессов утилизации железа тканью костного мозга и последующего выведения его);
- уменьшение массы эритропоэтической ткани костного мозга (постэритремический миелофиброз); на поздних стадиях эритремии это приводит к развитию анемии и тромбоцитопении.

В периферической крови:

- эритро-, ретикуло-, тромбоцитоз, нейтрофилия (с ядерным сдвигом влево до метамиелоцитов и даже миелоцитов), эозино- и базофилия, моноцитоз;
- гиперволемия (полицитемическая);
- увеличение концентрации гемоглобина (Hb, обычно до 180–200 г/л);
- гипохромия эритроцитов (является результатом отставания синтеза Hb от темпов эритроидной пролиферации);

На финальных этапах болезни развиваются эритро-, тромбоцито- и даже панцитопения: уменьшение численности всех или многих клеток миелоидного ряда в связи с постэритремическим миелофиброзом (рис. 2).

Нарушения в системе кровообращения при эритремии (рис. 3)

При эритремии обычно имеют место следующие состояния.

- **Артериальная гипертензия** (развивается почти у половины пациентов с эритремией; сочетание эритроцитоза с артериальной гипертензией называют синдромом Гайсбека). Причинами артериальной гипертензии при эритремии являются: увеличение сердечного выброса крови (как следствие гиперволемии; при длительном течении эритремии сердечный выброс снижается в связи с развитием сердечной недостаточности); повышение общего периферического сосудистого сопротивления вследствие гиперволемии; активация системы ренин–ангиотензин–альдостерон–АДГ (что обусловлено нарушением кровообращения в почках, склерозированием и тромбозом почечных артерий).
- **Расстройства органно-тканевого кровотока** в виде ишемии, венозной гиперемии и стаза. Эти изменения вызваны в основном повышением вязкости крови в связи с полицитемией.
- **Нарушения микроциркуляции**, главным образом интраваскулярные (замедление кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, стаз, турбулентный ток крови), вызванные существенным повышением вязкости крови и микротромбами в артериях, венах, микрососудах.
- **Высокая частота тромбоза сосудов.** Обусловлено это полицитемией, повышением вязкости крови, снижением скорости кровотока в сосудах, а также тромбоцитозом и тромбоцитопатиями, способствующими

адгезии, агрегации и агглютинации форменных элементов крови, а также высвобождению из них прокоагулянтов.

- **Частые геморрагии.** Они вызваны нарушением структуры и функции эритроцитов и тромбоцитов (как следствие их опухолевого атипизма) и потреблением факторов гемокоагуляции.

Помимо болезни Вакеза, к первичным эритроцитозам относят ряд семейных наследуемых немиелопролиферативных (т.е. не обусловленных опухолевой трансформацией клеток эритроидного ряда) форм патологии. Все они характеризуются увеличением числа эритроцитов в единице объема крови, гиперволемией и другими признаками истинной полицитемии.

Вторичные эритроцитозы

Вторичные эритроцитозы представляют собой симптомы других болезней или патологических процессов, устранение причин которых приводит к ликвидации вторичных эритроцитозов без специализированного лечения.

Вторичные эритроцитозы подразделяют на абсолютные и относительные.

Абсолютные вторичные эритроцитозы характеризуются увеличением числа эритроцитов в единице объема крови в результате активации эритропоэза и выхода избытка эритроцитов из костного мозга в сосудистое русло.

Непосредственными причинами вторичных абсолютных эритроцитозов являются повышенное образование эритропоэтина и/или повышение чувствительности к нему эритроидных клеток. В свою очередь, эти нарушения наиболее часто оказываются следствием:

- общей, как правило, хронической гипоксии любого генеза (гипоксия — важнейший фактор, стимулирующий продукцию эритропоэтина);
- ишемии почек, реже — печени, селезенки (при кистах в них, отеке, стенозе их артерий, воспалении), что стимулирует выработку эритропоэтина;
- опухолевого роста, сопровождающегося избыточной продукцией эритропоэтина (например, новообразования почки, печени, селезенки, матки).

Признаки вторичных абсолютных эритроцитозов приведены на рис. 4.

В костном мозге:

- увеличение числа пролиферирующих клеток эритроидного ростка костного мозга (под влиянием эритропоэтина и/или в связи с повышением чувствительности к нему клеток-мишеней);
- увеличение числа эритроидных клеток разной степени зрелости (от эриробластов до ретикуло- и эритроцитов).

В периферической крови:

- эритро- и ретикулоцитоз;

- полицитемическая гиперволемия, повышение гематокрита и вязкости крови; при длительном значительном эритроцитозе происходит гипертрофия миокарда. В отличие от истинной полицитемии эритроцитозы, как правило, не сопровождаются тромбоцитозом и лейкоцитозом.

Относительные вторичные эритроцитозы характеризуются увеличением числа эритроцитов в единице объема крови без активации их продукции в костном мозге и без увеличения их абсолютного числа в крови.

Причинами относительных вторичных эритроцитозов чаще всего бывают:

- снижение объема плазмы крови (гемоконцентрация) при потере организмом жидкости (диарея, рвота, плазморрагия при ожоговой болезни, лимфоррагия); это обуславливает развитие полицитемической гиповолемии;
- избыточный выход в циркулирующую кровь эритроцитов из органов и тканей, депонирующих их (при стресс-реакции, острой гипоксии, гиперкатехоламинемии), с развитием полицитемической гиперволемии.

Признаки относительных вторичных эритроцитозов:

- повышение гематокрита (Ht) как результата гемоконцентрации;
- нормо- или гиповолемическая полицитемия (в основном за счет эритроцитоза);
- повышение вязкости крови.

АНЕМИЯ

Анемия — это уменьшение общего количества гемоглобина, которое характеризуется снижением его концентрации в единице объема крови (за исключением острой кровопотери).

В большинстве случаев анемия сопровождается эритропенией. Исключением являются некоторые железодефицитные состояния и талассемии. При них число эритроцитов может быть нормальным или даже увеличенным.

Термин «анемия» отражает только изменения в крови, установленные лабораторными методами. Таким образом, анемия может либо характеризовать конкретное заболевание (например, железодефицитная анемия), либо быть одним из симптомов других патологических состояний.

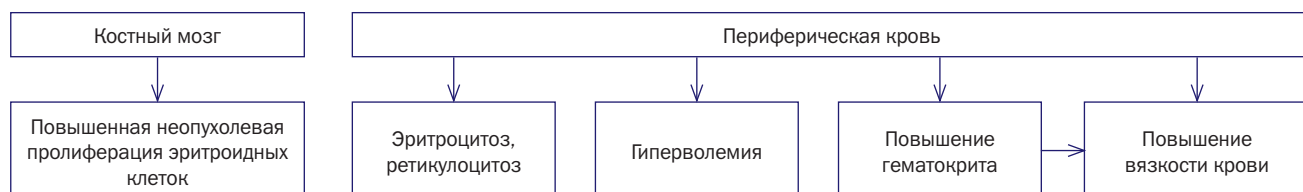
Лабораторные признаки анемии

К общим признакам анемии относят:

- содержание гемоглобина в периферической крови ниже 100 г/л;
- число эритроцитов менее $4 \times 10^{12}/л$;
- уровень железа в сыворотке крови ниже 14,3 мкмоль/л.

Во врачебной практике возможно наличие одного признака анемии или их сочетание (например, для талассемий не характерно снижение числа эритроцитов).

Рис. 4. Основные гематологические проявления вторичных абсолютных эритроцитозов



С практической точки зрения, основной и обязательной характеристикой анемии является снижение содержания гемоглобина в единице объема крови.

Сущность анемии и ее значение для организма определяются прежде всего уменьшением кислородной емкости крови, приводящей к гипоксии гемического типа. Именно с гипоксией связаны основные клинические симптомы и расстройства жизнедеятельности у больных с анемией.

От анемий следует отличать гидремии: состояния, обусловленные увеличением жидкой части крови (гемодилуция) при нормальном общем содержании в организме Hb и эритроцитов. Концентрация гемоглобина в единице объема крови при этом снижена, что дает формальную картину анемии. В данном случае речь идет о ложной анемии, поскольку общее количество Hb в крови не уменьшается. Ложная анемия может наблюдаться и после инфузии в сосудистое русло большого количества жидкости, плазмы или сыворотки крови.

Необходимо помнить также о возможности развития так называемой скрытой анемии. Так, при обезвоживании организма у пациентов с анемией (рвота, понос, интенсивное и/или длительное потение без восполнения утраченного объема жидкости) может наблюдаться «сгущение» крови (гемоконцентрация), при котором в единице ее объема количество Hb может быть нормальным или даже повышенным, несмотря на снижение его общего содержания в организме.

Виды анемий

Анемия — это, как правило, симптом других заболеваний, поэтому строгая классификация анемии отсутствует. Тем не менее предложены классификационные критерии, позволяющие дифференцировать анемию по ряду признаков:

По причине:

- первичная (наследственная, врожденная);
- вторичная (приобретенная).

По инициальному звену патогенеза:

- постгеморрагическая;
- гемолитическая;
- дизэритропоэтическая.

По типу кроветворения:

- нормобластная (нормоцитарная);
- мегалобластная (мегалоцитарная).

По концентрации Hb в крови:

- легкая (Hb от 80 до 100 г/л);
- средняя (от 60 до 80 г/л);
- тяжелая (ниже 60 г/л).

По размеру эритроцитов:

- нормоцитарная (диаметр эритроцита равен 7–8 мкм, а эритроцитарный объем — 80–94 фемтолитра [фл]);
- микроцитарная (диаметр эритроцита менее 7 мкм);
- макроцитарная (диаметр эритроцита более 8 мкм);
- мегалоцитарная (диаметр эритроцита более 9–10 мкм).

По остроте развития:

- острая (развивается в течение нескольких суток);
- хроническая (наблюдаются в течение нескольких недель–лет).

По регенераторной способности эритроидного ростка костного мозга (ее оценивают по числу ретикулоцитов

в периферической крови — в норме число ретикулоцитов в циркулирующей крови равно 0,5–1,5%, или 5–15‰) анемию дифференцируют:

- на регенераторную, когда число ретикулоцитов превышает 1,5%, что свидетельствует об активации эритропоэза, например при гемолитических или железодефицитных анемиях; иногда выделяют гиперрегенераторную анемию, если число ретикулоцитов значительно превышает верхнюю границу нормы;
- гипорегенераторную, если число ретикулоцитов в периферической крови ниже нормы;
- арегенераторную — ретикулоциты отсутствуют в периферической крови, но обнаруживаются в костном мозге, хотя и в значительно меньшем, чем в норме, количестве; это свидетельствует о снижении эффективности эритропоэза (например, при гемобластозах или витамин B₁₂-дефицитной анемии);
- апластическую, при которой ретикулоциты не обнаруживаются ни в периферической крови, ни в костном мозге (например, при апластической анемии или после высокодозного радиоактивного облучения).

По степени насыщения эритроцитов гемоглобином или содержанию сывороточного железа (среднее содержание гемоглобина в эритроците в норме составляет 27–33 пг). На практике наиболее доступный метод определения содержания Hb в эритроцитах — расчет цветового показателя. С учетом этого показателя выделяют анемию:

- нормохромную (цветовой показатель колеблется в диапазоне 0,8–1,0);
- гипохромную (цветовой показатель менее 0,8);
- гиперхромную (цветовой показатель более 1,0).

Патогенез анемии

В зависимости от особенностей механизма развития анемии ее подразделяют:

- на постгеморрагическую;
- гемолитическую;
- дизэритропоэтическую (обусловленную нарушением эритропоэза).

Постгеморрагическая анемия

Постгеморрагическая анемия развивается в результате острого или хронического кровотечения.

Острая постгеморрагическая анемия, как правило, представляет собой нормохромную нормоцитарную гиперрегенераторную анемию, возникающую вследствие острой кровопотери в течение короткого периода времени. Тяжесть клинической картины определяется количеством потерянной крови, скоростью и источником кровотечения.

Причина острой постгеморрагической анемии — массивное кровотечение из поврежденных крупных сосудов или полостей сердца (травмы и хирургические вмешательства, внематочная беременность, нарушения гемостаза, различные заболевания внутренних органов, сопровождающиеся острым кровотечением).

К числу общих признаков острой постгеморрагической анемии относят тахикардию, одышку, падение артериального и венозного давления, бледность кожного покрова и слизистых оболочек. Выраженность указанных изменений может не соответствовать степени тяжести анемии, т.к. нередко они появляются в ответ на причину кровотечения (например, боль или травму).

Изменения в периферической крови носят стадийный характер и зависят от времени, прошедшего после кровотечения.

В первые часы и сутки после кровопотери выявляют:

- нормоцитемическую гиповолемию (эквивалентное уменьшение общего содержания форменных элементов и плазмы крови);
- уменьшение объема циркулирующих эритроцитов;
- нормальные показатели гематокрита, числа эритроцитов, концентрации гемоглобина в единице объема крови.

На 2–3-е сут после кровопотери наблюдают:

- эритропению;
- снижение концентрации гемоглобина и гематокрита ниже нормы;
- нормальный цветовой показатель (в связи с тем, что в крови циркулируют зрелые эритроциты, находившиеся до кровопотери в сосудистом русле и депо);
- тромбоцитопению (в результате потребления кровяных пластинок в процессе тромбообразования, гемодилуции, а также утраты их при кровопотере);
- лейкопению (вследствие потери лейкоцитов во время кровотечения и последующей гемодилуции).

На 4–5-е сут после кровопотери обычно регистрируют:

- сниженное содержание гемоглобина;
- эритропению;
- сниженный гематокрит;
- гипохромию эритроцитов — цветовой показатель ниже 0,85 (результат отставания скорости синтеза гемоглобина от темпа пролиферации эритроидных клеток);
- ретикулоцитоз, иногда наличие полихроматофильных и оксифильных эритробластов (как результат высокой регенераторной способности костного мозга);
- тромбоцитопению;
- лейкопению.

Хроническая постгеморрагическая анемия является результатом длительных повторяющихся кровотечений в результате нарушения целостности стенок сосудов (например, при инфильтрации в них опухолевых клеток, экстрамедуллярном кроветворении, выраженной венозной гиперемии, язвенных процессах в желудочно-кишечном тракте, коже, слизистых оболочках); эндокринопатий (например, при дисгормональной аменорее); расстройств в системе гемостаза (например, при нарушении сосудистого, тромбоцитарного или коагуляционного механизма у пациентов с геморрагическими диатезами).

Патогенез и признаки хронической постгеморрагической анемии обусловлены в основном нарастающим

дефицитом железа в организме. Эта анемия является частным вариантом железодефицитных анемий. В связи с этим механизм и проявления хронических постгеморрагических анемий рассматриваются ниже, в разд. «Дизэритропоэтическая анемия».

Гемолитическая анемия

Гемолитическая анемия — группа заболеваний, характеризующихся снижением средней продолжительности жизни эритроцитов и преобладанием гемолиза эритроцитов над их образованием.

Гемолиз (разрушение эритроцита) может быть двух видов: вне- (в селезенке, печени или костном мозге) и внутрисосудистый.

Виды гемолитической анемии

По степени замещения разрушенных клеток новыми эритроцитами выделяют компенсированную и некомпенсированную анемию.

По этиологическому фактору анемию дифференцируют на идиопатическую (причина не обнаружена) и симптоматическую, или вторичную (вызванную, к примеру, приемом лекарственных средств);

По течению различают острую, подострую и хроническую гемолитическую анемию.

По происхождению, типу дефекта в эритроцитах или и/или патогенного воздействия на них анемии разделяют на первичные (наследственные и врожденные) и вторичные (приобретенные, симптоматические; табл.).

Этиология гемолитических анемий

Гемолитические анемии возникают при дефектах либо самих эритроцитов (внутриклеточные факторы), либо под воздействием внешних по отношению к эритроцитам причин (внеклеточные факторы). Обычно внутриклеточные факторы — наследуемые или врожденные, а внеклеточные — приобретенные.

Внеклеточные причины гемолитических анемий. Микроокружение эритроцитов представлено плазмой крови и эндотелием сосудов. Присутствие в плазме крови ауто- или изоантител, токсических веществ или инфекционных агентов вызывает изменения плазмолеммы эритроцита, что и приводит к его разрушению. Это можно наблюдать при изоиммунной гемолитической анемии у плодов с эритробластозом, микроангиопатиях (например, при гемолитической микроангиопатической анемии), гемоглобинурии пароксизмальной холодовой, гемолизе эритроцитов энзимопатического генеза, воз-

Таблица. Виды гемолитической анемии в зависимости от ее происхождения, характера дефекта эритроцита и/или патогенного воздействия на него

Наследственная или врожденная (первичная) анемия вследствие:	Приобретенная (вторичная) гемолитическая анемия вследствие:
• первичной мембранопатии эритроцита (например, наследственные сфероцитоз и эллиптоцитоз); • ферментопатии эритроцита (например, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и/или пируваткиназы; • гемоглобинопатии (например, при талассемии или серповидно-клеточной анемии)	• вторичной мембранопатии эритроцита (например, при пароксизмальной ночной гемоглобинурии); • механической травмы эритроцита (например, в результате турбулентности тока крови при артериальной гипертензии, стенозе аорты, искусственных клапанов); • коагулопатии внутрисосудистой (например, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбоцитопенической пурпуре); • иммунной аутоагрессии (например, при изо-, ауто-, аллоиммунном гемолизе); • инфекции (например, при малярии или инфекционной интоксикации)

действию некоторых лекарственных средств (например, сульфаниламидов, противомалярийных препаратов).

Внутриклеточные причины гемолитических анемий. К числу внутриклеточных дефектов, которые, как правило, наследуются (исключая пароксизмальную ночную гемоглобинурию), относятся:

- мембранопатии (например, наследуемый сфероцитоз и эллиптоцитоз, гемоглобинурия пароксизмальная ночная);
- гемоглобинопатии (например, серповидно-клеточная анемия) — известно более 300 заболеваний, обусловленных точечными мутациями генов глобинов, дефект молекулы глобина нарушает его полимеризацию; при этом изменяются мембраны и форма эритроцита, а также увеличивается подверженность гемолизу;
- энзимопатии (например, повышенная активность аденозиндезаминазы — ген *ADA*, 102700, 20q13.11);
- недостаточность аденилаткиназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гексокиназы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатионсинтетазы, глюкозо-6-фосфатизомеразы, дифосфоглицератмутаза, пируваткиназы, фосфофруктокиназы и других ферментов.

Общий механизм лизиса эритроцитов заключается в дезорганизации фосфолипидно-белковой структуры их мембраны (рис. 5).

Мембранопатии. Масштаб повреждений мембраны эритроцита может колебаться в широком диапазоне: от микроразрывов до декомпозиции макромолекул и образования пор. В двух последних случаях инициируется каскад перечисленных ниже реакций: повышение проницаемости мембран клеток эритроидного ряда (от проэритробласта до зрелого эритроцита) для ионов и органических веществ; утрата клетками эритроидного ряда микро- и макромолекулярных веществ (K^+ , фосфатов, ферментов и др.); избыточное поступление в эритроциты Na^+ , Ca^{2+} , органических соединений и воды; высвобождение в цитозоль ионов, микро- и макромолекулярных соединений, ранее находившихся в митохондриях, эндоплазматической сети и других органоидах; увеличение осмоляльности внутриклеточной жидкости (за счет ионов, метаболитов, липидов, углеводов, белков и их соединений); ток избытка жидкости в клетки по градиенту осмотического и онкотического давления; гипергидратация эритроидных клеток, их набухание, утрата дискоидной формы, округление (сфероцитоз); разрушение эритроидных клеток. Высвобождающийся из эритроцитов гемоглобин трансформируется в билирубин. Он циркулирует в крови, проникает в ткани, а также выводится с экскрементами и мочой. Это выражается гемолитической желтухой со свойственными ей расстройствами функций физиологических систем организма.

Гемолиз эритроцитов при первичных (наследуемых и врожденных) гемолитических анемиях обусловлен генетическим парциальным или сочетанным дефектом: структуры их мембран (мембранопатиями), ферментов

Рис. 5. Изменения в эритроцитах, ведущие к их гемолизу



(ферментопатиями), гемоглобина (гемоглобинопатиями). Мембранопатии характеризуются нарушением белково-липидной структуры и физико-химического состояния мембран эритроидных клеток. Причинами мембранопатий являются генетические дефекты синтеза мембранных или околосмембранных полипептидов эритроидных клеток. Механизм развития мембранопатий заключается в синтезе либо аномальных белков (белковозависимые мембранопатии), либо липидов (липидозависимые мембранопатии, например при акантоцитозе). Примерами гемолитических анемий, развивающихся в результате мембранопатий, могут служить наследственные формы сфероцитоза (болезнь Минковского–Шоффара), эллиптоцитоз, стоматоцитоз, пиропойкилоцитоз, синдром Rh-ноль. Ферментопатии обуславливают нарушение белково-липидной структуры и физико-химического состояния мембран эритроидных клеток. Это наблюдается при генных мутациях ряда их ферментов.

Гемоглобинопатии. Описано большое число гемоглобинопатий, сопровождающихся гемолитической анемией. Примером их могут быть талассемии (см. далее).

Гематологические проявления гемолитических анемий

Они разнообразны и в значительной степени определяются конкретным заболеванием. Общие гематологические признаки гемолитических анемий представлены на рис. 6.

Дизэритропоэтическая анемия

Дизэритропоэтическую анемию дифференцируют в зависимости от ее происхождения (рис. 7).

Дизэритропоэтические гипо- и апластические анемии являются следствием повреждения стволовых клеток, сочетающегося с подавлением функций костного мозга.

Рис. 6. Основные гематологические проявления гемолитических анемий

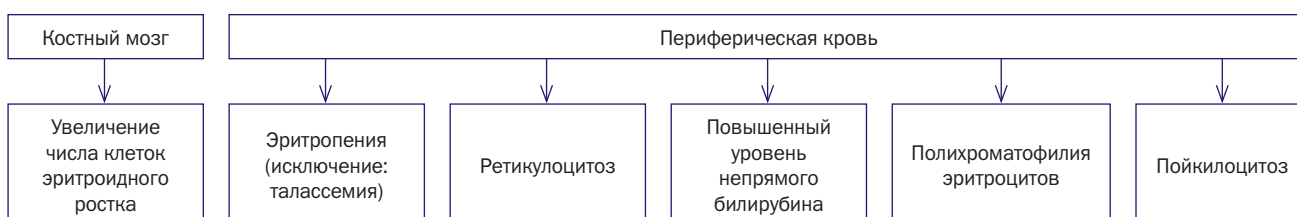


Рис. 7. Виды дизэритропоэтических анемий по их происхождению

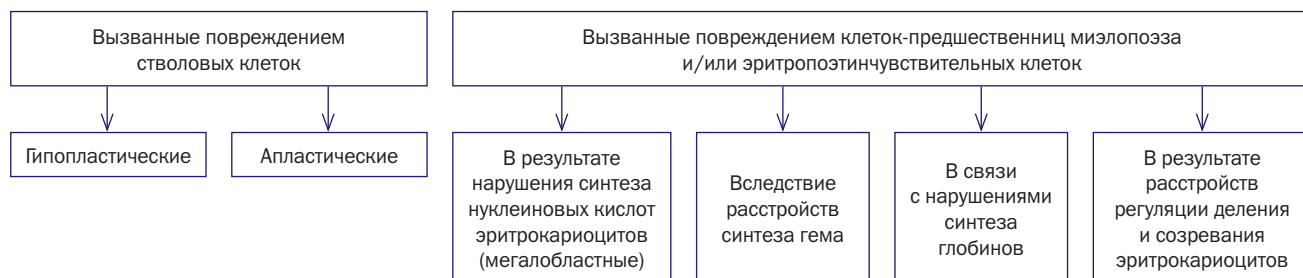
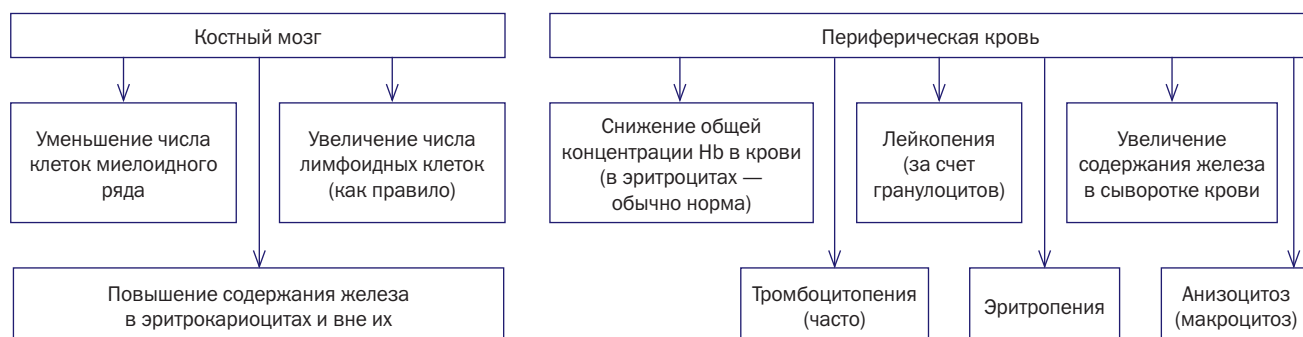


Рис. 8. Основные гематологические проявления гипо- и апластических дизэритропоэтических анемий



По происхождению эти анемии подразделяют на первичные (наследуемые и врожденные, например анемия Фанкони) и вторичные (приобретенные).

Причины гипо- и апластических анемий. Ими могут быть факторы различной природы: физической (например, ионизирующее облучение); химической (чаще всего лекарственные средства, например хлорамфеникол, фенилбутазон, иммунодепрессанты, мепробамат, хлорпромазин, цитостатики и др.); биологической (главным образом вирусы, к примеру, вызывающие гепатит, инфекционный мононуклеоз и другие, а также антиэритроцитарные антитела и Т-цитотоксические лимфоциты).

Патогенез гипо- и апластических анемий. Воздействие физических факторов (например, высоких доз ионизирующей радиации) обуславливает гипоплазию костного мозга. Выраженность ее зависит от дозы облучения. В основе гипоплазии кроветворной ткани лежат необратимое повреждение и гибель стволовых клеток вплоть до их полного исчезновения, наблюдающегося при аплазии. Химические и биологические факторы (например, вирусы и отдельные лекарственные средства) тормозят синтез нуклеиновых кислот и белка в стволовых клетках, нарушают их клеточное и/или физико-химическое микроокружение. Воздействие указанных факторов ведет к расстройствам пролиферации, повреждению и гибели стволовых клеток. Любой из указанных механизмов (или их комбинация) нарушает пролиферацию и/или вызывает гибель стволовых гемопоэтических клеток, включая эритропоэтические. Это и ведет к гипо- или апластической анемии.

Признаки гипо- и апластической анемий. Для гипо- и апластических анемий характерен комплекс изменений в костном мозге и периферической крови, представленный на рис. 8.

Дизэритропоэтическая анемия вследствие нарушения синтеза глобиновых ДНК

Эти анемии, как правило, гиперхромные макроцитарные с мегалобластным типом кроветворения. Мегалобластный эритропоэз возникает вследствие нарушения синтеза ДНК в условиях дефицита витамина В₁₂ (цианкобаламина) или фолиевой кислоты, а также при недостаточности метионинсинтазы и дигидрофолатредуктазы. При макроцитарной мегалобластной анемии эритроидный росток костного мозга представлен аномальными эритроидными клетками — мегалобластами. В эту группу анемий входят пернициозная анемия и другие В₁₂-дефицитные анемии, а также фолиеводефицитная анемия. Указанные анемии протекают тяжело и с трудом поддаются лечению, именно поэтому мегалобластные анемии ранее называли пернициозными (витамин В₁₂-дефицитная анемия, в т.ч. анемия Аддисона–Бирмера).

Гематологические признаки мегалобластных анемий приведены на рис. 9.

Дизэритропоэтические анемии вследствие нарушений обмена железа

К анемиям, развивающимся при расстройствах обмена железа, относят железодефицитные (сидеропенические) и железорефрактерные (сидероахрестические).

Известно, что железо участвует в функционировании всех биологических систем организма. Суточная потребность в железе для мужчин составляет 10 мг, для женщин — 18 мг (в период беременности и лактации — 38 и 33 мг, соответственно). Общее количество железа в организме равно 4–4,5 г. Выделяют 3 фракции железа: клеточное, внеклеточное и железо запасов (рис. 10). Клеточное железо составляет значительную часть

Рис. 9. Основные гематологические проявления мегалобластных анемий

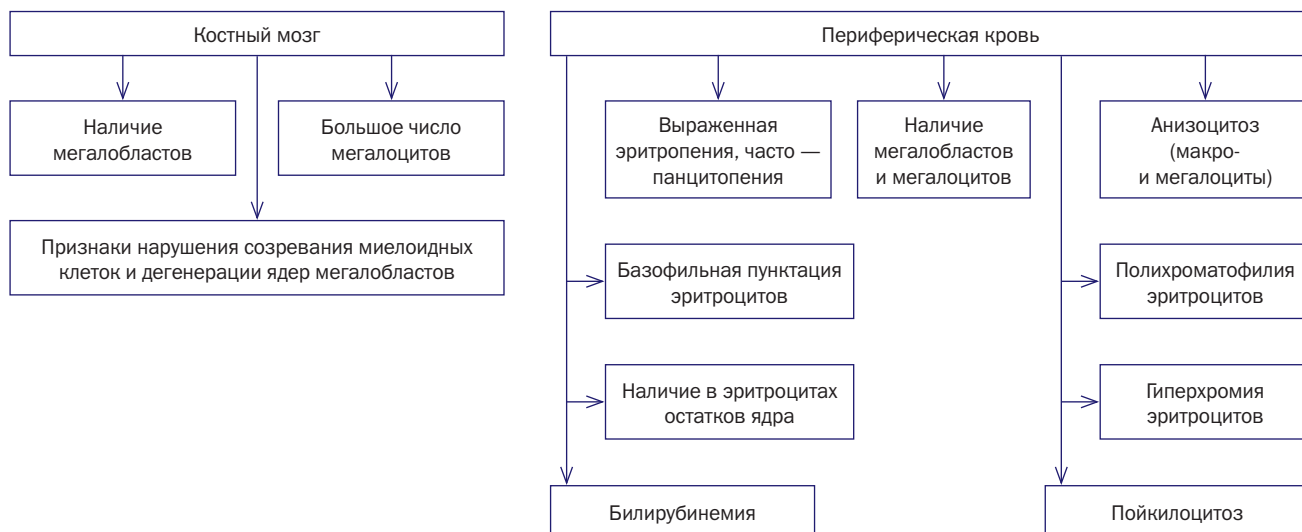
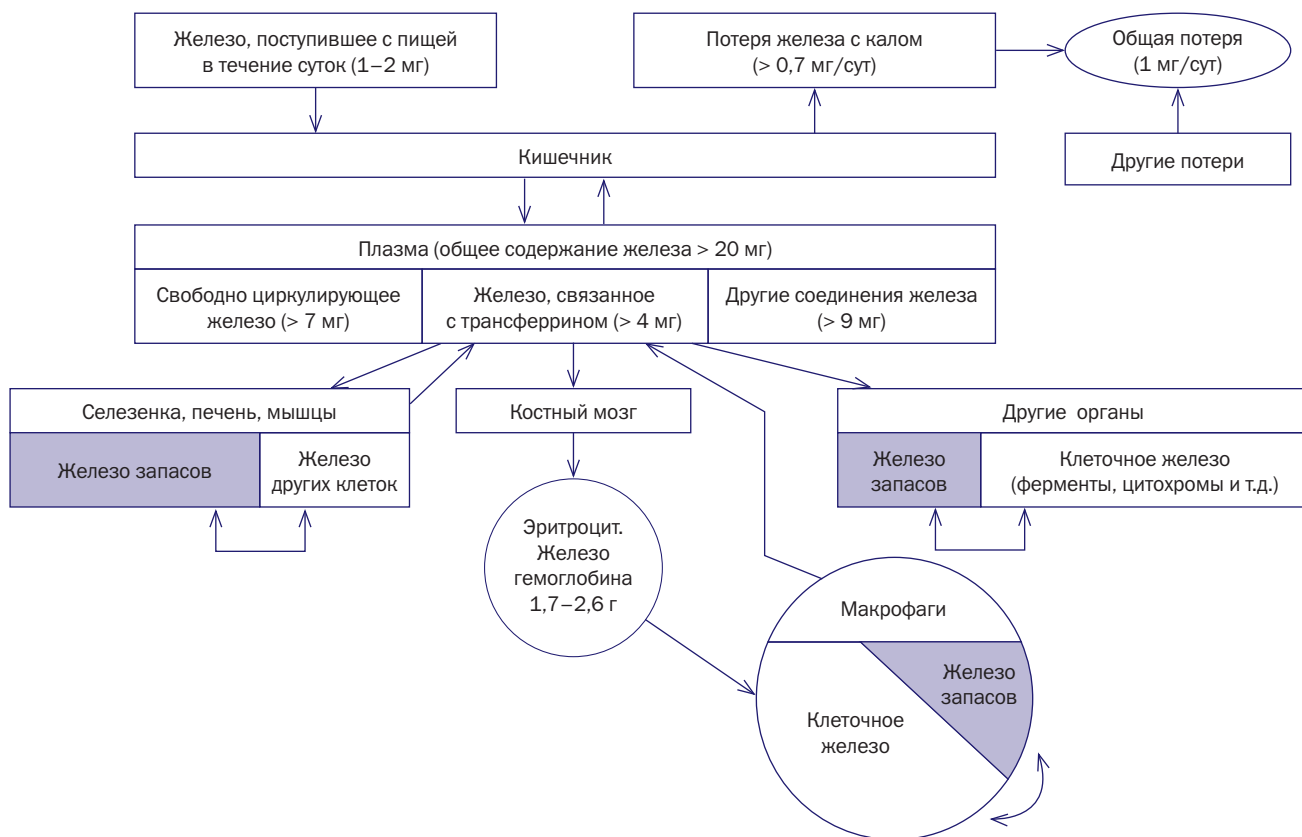


Рис. 10. Схема обмена железа в организме здорового мужчины массой тела 70 кг



общего количества железа в организме. Оно участвует во внутреннем обмене железа и входит в состав гемсодержащих соединений (гемо- и миоглобина, других ферментов, например цитохромов, каталаз, пероксидазы), негемовых ферментов (например, НАДН-дегидрогеназы), металлопротеидов (например, аконитазы). Внеклеточное железо включает свободное железо плазмы крови и железосвязывающие сывороточные белки (трансферрин, лактоферрин), участвующие в транспорте железа. Железо запасов находится в виде двух белковых соеди-

нений: ферритина и гемосидерина (с преимущественным отложением их в печени, селезенке и мышцах), которые включаются в обмен при недостаточности клеточного железа.

Дизэритропоэтические железодефицитные анемии

Дефицит железа в организме развивается в тех случаях, когда его потери превышают 2 мг/сут. Причинами этого могут быть снижение поступления железа в организм вследствие общего голодания, значительного уменьше-

ния в рационе продуктов питания, содержащих железо; нарушения всасывания железа в желудочно-кишечном тракте (там всасывается, главным образом, двухвалентное железо, входящее в состав гема; нарушение этого процесса развивается при хронических гастритах, энтеритах, резекциях желудка и особенно тонкой кишки); увеличение потерь железа организмом при хронических, повторных кровопотерях (желудочных, кишечных, маточных и др.), а также массивных кровоизлияниях; возрастание расхода железа организмом при беременности и последующем вскармливании ребенка (за этот период теряется в общей сложности более 800 мг железа), особенно на фоне еще не проявляющегося клинического дефицита железа.

Патогенез железодефицитных анемий. Дефицит железа в плазме крови и клетках организма обуславливает снижение его содержания в митохондриях эритроидных клеток костного мозга. Это тормозит синтез гема, соединение его с глобином и, следовательно, образование гемоглобина (рис. 11). Одновременно с этим нарушается синтез и других железосодержащих соединений, как в эритроидных клетках (каталазы, глутатионпероксидазы), так и в клетках паренхиматозных органов (цитохромов, миоглобина, пероксидазы, каталазы и др.). Недостаток указанных ферментов в эритроцитах обуславливает снижение их резистентности к повреждающему действию перекисных соединений, повышенному их гемолизу и укорочению времени циркуляции в крови.

Проявления железодефицитной анемии весьма специфичны (рис. 12).

В костном мозге:

- сохранен нормобластический тип кроветворения;
- часто (но не всегда) выявляется умеренная гиперплазия клеток красного ростка гемопоэза;

- увеличено число базофильных и полихроматофильных эритробластов при уменьшении количества оксифильных (признак торможения эритропоэза);
- уменьшено содержание депонированного в костном мозге железа и числа сидеробластов (нормобластов с гранулами железа).

В периферической крови:

- снижено число эритроцитов;
- уменьшены концентрация гемоглобина (до 30–40 г/л, что обуславливает развитие гемической гипоксии) и цветовой показатель (до 0,6 и менее);
- у разных пациентов встречается различное число ретикулоцитов — от нормального до пониженного (при хроническом течении анемии) или даже повышенного (на начальных этапах анемии);
- пойкилоцитоз;
- анизоцитоз (много микроцитов);
- наличие «теней» эритроцитов (в связи со сниженным содержанием в них гемоглобина);
- понижен уровень железа (Fe^{2+}) в плазме крови (сидеропения) до 1,8–7,2 мкмоль/л (при норме 12–30 мкмоль/л);
- лейкопения (за счет нейтрофилов);
- обычно нормальное число тромбоцитов.

В тканях и органах можно наблюдать признаки различных видов дистрофий. Они вызваны дефектами структуры, активности железосодержащих ферментов и других соединений (например, глутатионпероксидаз, каталазы, пероксидаз, цитохромов, миоглобина). В связи с этим, а также вследствие развития тканевой гипоксии наблюдаются мышечная слабость (миастения), шелушение и трещины кожи, а также слизистых оболочек, повышенная ломкость ногтей, выпадение волос, изменения стенок желудочно-кишечного тракта (сопровождающиеся гипотрофическим глосситом, гастритом, энтеритом).

Рис. 11. Ключевые звенья патогенеза железодефицитных анемий

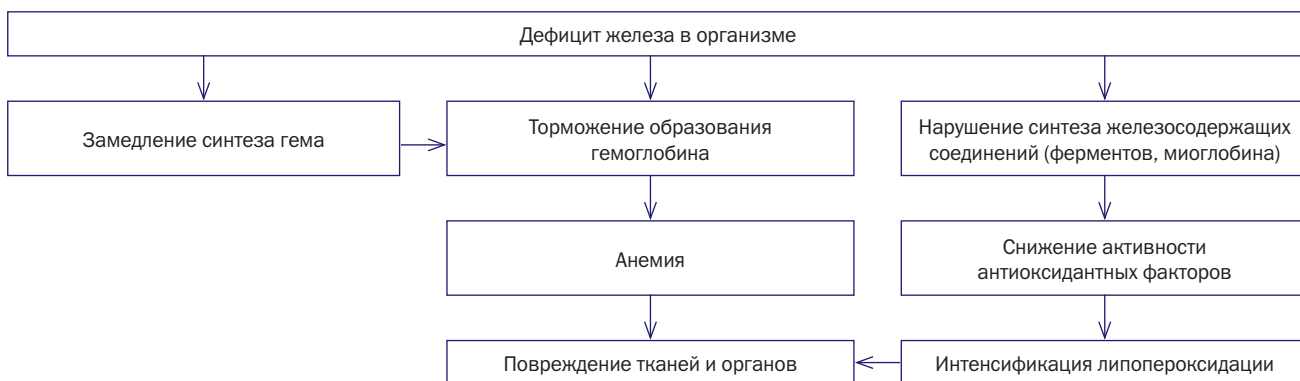


Рис. 12. Основные гематологические проявления железодефицитных анемий

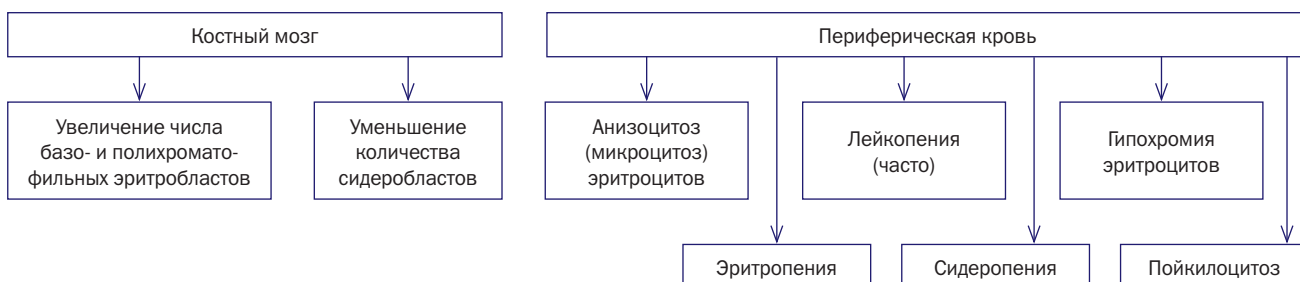
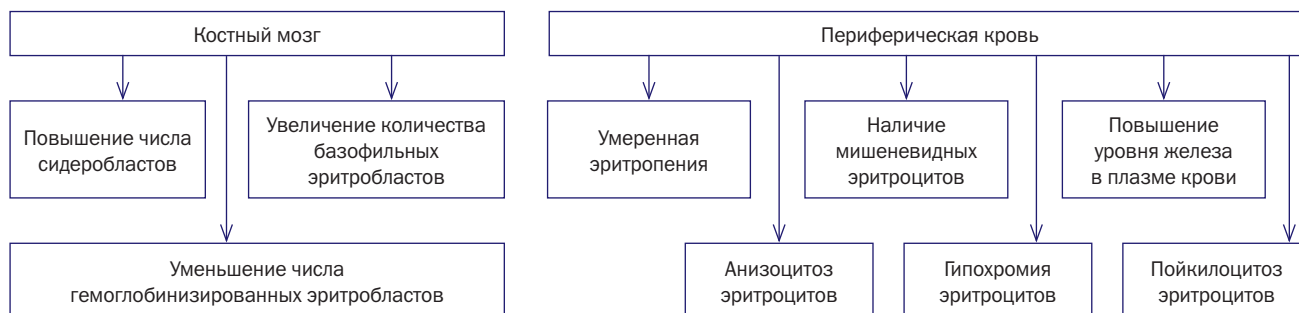


Рис. 13. Основные гематологические проявления первичных железорефрактерных (порфиринодефицитных) анемий



Дизэритропоэтические железорефрактерные анемии

Железорефрактерная (порфиринодефицитная, сидеробластная, сидероахрестическая) анемия развивается в результате нарушения включения железа в гем и синтез гемоглобина. Эта анемия гипохромная, микроцитарная и гипорегенераторная. Содержание железа в митохондриях эритробластов нормальное или даже повышенное. В результате этого в костном мозге увеличивается число сидеробластов — нормобластов с характерным кольцевидным расположением гранул железа вокруг ядра (кольцевидные сидеробласты).

По происхождению железорефрактерные анемии подразделяют на первичные (наследственные и врожденные) и вторичные (приобретенные).

Наследственная сидеробластная анемия обусловлена аномалией метаболизма пиридоксина (витамина В₆ — кофермента, необходимого для синтеза δ-аминолевулиновой кислоты) и недостаточностью синтетазы δ-аминолевулиновой кислоты. Обычно это состояние диагностируют уже в подростковом возрасте. Массивные дозы пиридоксина обеспечивают частичную коррекцию анемии. Отдельно выделяют врожденную форму сидеробластной анемии, резистентной к лечению пиридоксином. При ней содержание свободного эритроцитарного копропорфирина повышено, а свободного эритроцитарного протопорфирина — снижено (недостаточность копропорфириногенаксидазы). Признаки первичных железорефрактерных анемий перечислены на рис. 13.

Приобретенная сидеробластная анемия возникает под действием веществ, ингибирующих ферментные системы синтеза протопорфирина (например, свинца, алкоголя, изониазида, циклосерина, хлорамфеникола), при опухолевых заболеваниях (лимфогранулематозе, множественной миеломе), иммунных аутоагрессивных заболеваниях (ревматоидный артрит), при дефиците пиридоксина (витамина В₆). Примерно у 10% пациентов с идиопатической сидеробластной анемией развивается острый лейкоз.

Признаки приобретенной железодефицитной анемии включают изменения в системе крови, а также признаки поражения нервной системы и желудочно-кишечного тракта.

В костном мозге увеличено число эритробластов и сидеробластов.

В периферической крови:

- эритропения (эритроциты гипохромные, мишеневидные, с базофильной пунктиацией цитоплазмы);
- ретикулоцитоз;
- повышение содержания железа (до 60–80 мкмоль/л).

В клетках разных органов и тканей также обнаруживается железо, т.е. развивается гемосидероз. В моче значительно увеличено содержание аминолевулиновой кислоты. Это один из наиболее характерных признаков свинцового отравления (как следствие блокады свинцом синтетазы δ-аминолевулиновой кислоты). Поражение нервной системы характеризуется развитием энцефалопатии (проявляющейся головной болью, снижением памяти, судорогами), полиневритов (с расстройством движений и чувствительности), парезов. Повреждение желудочно-кишечного тракта выражается в снижении аппетита; «свинцовых» коликах (схваткообразная сильная боль в животе); запорах. Для витамин В₆-дефицитной анемии характерны незначительная эритропения; выраженная гипохромия эритроцитов; анизоцитоз (макроцитоз); пойкилоцитоз; мишеневидные эритроциты; увеличение концентрации железа в сыворотке крови.

Дизэритропоэтические анемии, развивающиеся вследствие нарушения синтеза глобинов

К дизэритропоэтическим анемиям вследствие нарушений синтеза глобинов (гемоглобинопатии) относят множество заболеваний, в т.ч. талассемию, серповидноклеточную анемию, болезнь нестабильного гемоглобина.

Талассемия — группа наследственных гипохромных микроцитарных анемий. Все они обусловлены укорочением или отсутствием одной из цепей гемоглобина. Тип нарушенной цепи определяет тяжесть заболевания. Талассемия распространена в странах Средиземноморья, Юго-Восточной Азии, Африке, Азербайджане, Грузии, Дагестане, Туркмении, Узбекистане.

Патогенез талассемии. В связи с тем, что одна из цепей глобина синтезируется в меньшем количестве либо совсем отсутствует, нарушается закономерная для нормы количественная сбалансированность двух цепей глобина (рис. 14). «Несбалансированная»

Рис. 14. Основные звенья патогенеза талассемий

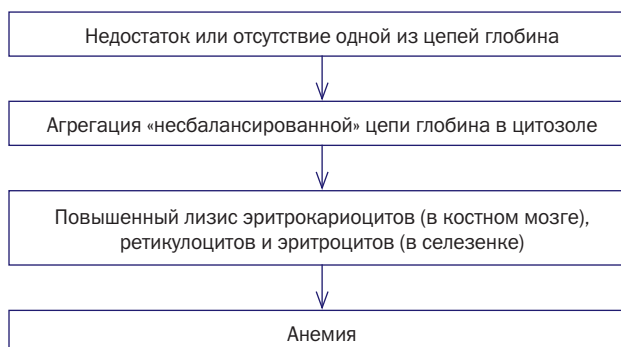
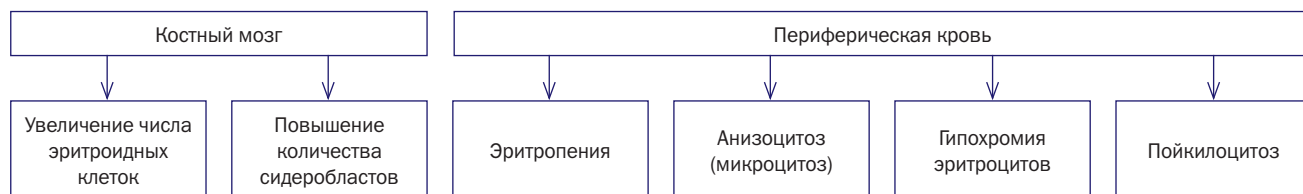


Рис. 15. Основные гематологические проявления талассемий



(т.е. не имеющая пары) цепь агрегирует и выпадает в осадок в цитозоле эритроидных клеток, в т.ч. в ретикулоцитах и эритроцитах периферической крови (тельца Хайнца). Измененная мембрана делает эритроидные клетки мишенями для собственных фагоцитов. Разрушение эритроцитов в костном мозге приводит к усиленному эритропоэзу и, как следствие, к дисплазии и деформации костей уже в детском возрасте. Хроническая (чаще тяжелая) анемия приводит к нарушению физического и психического развития больного. Наблюдается значительное увеличение печени и селезенки вследствие массивного разрушения эритроцитов, экстрамедуллярного (внекостномозгового) гемопоэза, вторичного гемохроматоза (отложение железа в клетках), возникающего при многочисленных трансфузиях. Ядросодержащие эритроидные клетки с несбалансированными агрегированными цепями разрушаются в костном мозге, а ретикулоциты и эритроциты, циркулирующие в крови — в селезенке. В связи с повышенным разрушением эритроидных клеток в костном мозге и селезенке часто развивается эритропения. Вместе с тем при некоторых формах талассемии (например, при малой β -талассемии) выявляется эритроцитоз.

Признаки талассемии перечислены на рис. 15.

Серповидно-клеточная анемия

Наиболее частая наследственная гемоглобинопатия. Серповидно-клеточная анемия характеризуется умеренным хроническим гемолизом эритроцитов, рецидивирующими острыми болевыми кризами и повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям (в особенности вызываемым *Streptococcus pneumoniae*).

Причиной является патологическая форма гемоглобина — гемоглобин S (HbS).

Этиология. На молекулярном уровне выявляется дефект гена *HBB*. HbS образуется в результате замены валина на глутаминовую кислоту в положении 6 β -цепи молекулы гемоглобина, а также других мутаций. В венозном русле (в условиях гипоксии) HbS полимеризуется с формированием длинных цепей, изменяющих форму эритроцитов (они становятся серповидными). Серповидные эритроциты повышают вязкость крови и вызывают стаз, создают механические преграды в мелких артериолах и капиллярах, приводя к тканевой ишемии (с чем связаны болевые кризы). Кроме того, серповидные эритроциты менее устойчивы к механическим воздействиям, что приводит к их гемолизу.

Проявляется серповидно-клеточная анемия умеренной желтухой, трофическими язвами в области лодыжек, отставанием в физическом развитии (особенно у мальчиков), приапизмом, болевыми кризами, спленомегалией, холелитиазом, аваскулярными некрозами, язвами кожи ног, остеонекрозом с развитием остеомиелита.

Принципы лечения дизэритропоэтических анемий

Этиотропный. Имеет целью устранение или прекращение действия причинных факторов, вызывающих нарушение пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток (этиотропная терапия).

Патогенетический — направлен на разрыв ключевых звеньев патогенеза анемии (гипоксии, гемосидероза, нарушений кислотно-основного состояния).

Симптоматическая терапия обеспечивает устранение последствий и неприятных симптомов анемии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зильбернагель С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Атлас. Пер. с англ. Под ред. П.Ф. Литвицкого. М.: Практическая медицина. 2015. С. 32–45.
2. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология. М.: Практическая медицина. 2015. С. 497–512.
3. Copstead L., Banasic J. Pathophysiology. 4th Edn. Philadelphia: Saunders. 2010. P. 290–329.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА К ЛЕКЦИИ

ЗАДАЧА

Девушка Щ., возраст 17 лет, поступила в клинику с диагнозом: «Рецидивирующая бронхопневмония». Предъявляла жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, одышку, периодические носовые кровотечения, кровоточивость десен, немотивированные приступы фебрильной лихорадки.

При осмотре: кожа бледная, слабая иктеричность склер, регионарные лимфатические узлы увеличены, границы печени и селезенки умеренно увеличены.

Рентгенологически: правосторонняя бронхопневмония, прикорневые лимфатические узлы увеличены.

Клинический анализ крови

Гемоглобин	94 г/л
Эритроциты	$3,1 \times 10^{12}/л$
Цветовой показатель	0,9
Ретикулоциты	0,8%
Тромбоциты	$115 \times 10^9/л$
Лейкоциты	$58 \times 10^9/л$

В сыворотке крови повышено содержание непрямого билирубина, обнаружены антиэритроцитарные и анти-тромбоцитарные антитела; концентрация γ -глобулинов снижена.

ВОПРОСЫ

1. Каково Ваше заключение по фрагменту гемограммы в сопоставлении с клиническими симптомами?
2. Можно ли ограничиться диагнозом: «Пневмония»?
3. Какие еще виды патологии можно допустить у пациентки?
4. Какие дополнительные данные необходимы Вам для уточнения формы патологии? Дайте оценку этим данным.
5. Совокупность каких признаков позволяет определить вид и характер течения названной Вами формы патологии?
6. Каково происхождение анемии у пациентки?
7. Каково происхождение геморрагий?
8. Каков патогенез одышки?
9. В чем причина увеличения печени, селезенки, лимфатических узлов?
10. Каков патогенез бронхопневмонии?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ЛЕКЦИИ

Примечание. (2) — в круглых скобках рядом с вопросами указано число правильных ответов.

1. Повышение интенсивности выработки эритропоэтина могут вызвать: (2)

- 1) артериальная гипоксемия;
- 2) повышенное насыщение крови кислородом;
- 3) увеличение содержания гемоглобина в крови;
- 4) кровопотеря

2. При дефиците внутреннего фактора Кастла возникает анемия: (1)

- 1) железодефицитная;
- 2) энзимдефицитная;

- 3) B_{12} -дефицитная;
- 4) белководефицитная

3. Ключевым механизмом нарушения функций организма при анемии является: (1)

- 1) полицитемическая гиповолемия;
- 2) гемическая гипоксия;
- 3) циркуляторная гипоксия;
- 4) олигоцитемическая гиперволемия

4. Железодефицитную анемию вызывают: (4)

- 1) дефицит внутреннего фактора слизистой оболочки желудка;
- 2) угнетение секреции соляной кислоты в желудке;
- 3) повышенное расходование железа;
- 4) истощение депо железа;
- 5) уменьшение продукции эритропоэтина;
- 6) нарушение активации фолиевой кислоты;
- 7) некомпенсируемая потеря железа;
- 8) дефицит витамина B_{12}

5. Мегалобластную анемию вызывают: (5)

- 1) гипоксия миелоидной ткани;
- 2) дефицит витамина B_{12} в пище;
- 3) дефицит внутреннего фактора Кастла;
- 4) наследственное нарушение синтеза нормального гемоглобина;
- 5) конкурентное потребление витамина B_{12} ;
- 6) нарушение метаболизма фолиевой кислоты;
- 7) нарушение утилизации витамина B_{12} клетками эритроидного роста;
- 8) хронический дефицит железа

6. Основными причинами гемолитической анемии служат: (6)

- 1) переливание группнесовместимой крови;
- 2) внутривенное дробное введение гипертонических растворов;
- 3) массивные кровоизлияния;
- 4) обширные ожоги;
- 5) малярия;
- 6) синтез аномальных типов гемоглобина;
- 7) образование избытка гемолизина;
- 8) недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов

7. Правильной является следующая последовательность стадий созревания эритроидных клеток: (1)

- 1) нормобласт полихроматофильный;
 - 2) нормобласт базофильный;
 - 3) нормобласт оксифильный;
 - 4) эритроцит;
 - 5) ретикулоцит;
 - 6) пронормобласт;
 - 7) эриробласт.
- А. 7, 6, 2, 1, 3, 5, 4
Б. 2, 1, 3, 6, 5, 7, 4
В. 7, 6, 5, 2, 1, 3, 5

8. Ретикулоциты — это: (1)

- 1) ретикулярные клетки, в норме содержатся в костном мозге (0,1–1,6%), в циркулирующей крови отсутствуют;
- 2) предшественники зрелых эритроцитов, в норме содержатся в периферической крови (0,2–1,2%) и в костном мозге

9. Принятыми в большинстве медицинских учреждений границами нормальных значений показателей периферической крови человека являются: (3)

- 1) гемоглобин 100–120 г/л;
- 2) гемоглобин 120–140 г/л;
- 3) гемоглобин 120–160 г/л;
- 4) эритроциты $3,9-4,7 \times 10^{12}/л$;
- 5) эритроциты $3,9-5,9 \times 10^{12}/л$;
- 6) эритроциты $5,0-6,2 \times 10^{12}/л$;
- 7) цветовой показатель 0,75–1,10;
- 8) цветовой показатель 0,85–1,05;
- 9) цветовой показатель 0,95–1,15

10. К железодефицитной анемии приводят: (3)

- 1) дефицит фолиевой кислоты;
- 2) хроническая кровопотеря;
- 3) дефицит витамина B_{12} ;
- 4) удаление желудка;
- 5) острая кровопотеря;
- 6) хронический энтерит;
- 7) резус-конфликт

11. Развитие гемолитической анемии могут обусловить: (3)

- 1) дефицит гастромукопротеина;
- 2) гемоглобинопатии;
- 3) белковое голодание;
- 4) гемофилия;
- 5) малярия;
- 6) резус-конфликт

12. К мегалобластной анемии могут привести: (4)

- 1) гельминтоз (широкий лентец);
- 2) хроническая кровопотеря;
- 3) дефицит гастромукопротеина;
- 4) белковое голодание;
- 5) удаление желудка;
- 6) авитаминоз B_6 ;
- 7) дефицит фолиевой кислоты

13. Адаптивными реакциями при постгеморрагической и гемолитической анемии являются: (4)

- 1) уменьшение продукции эритропоэтина;
- 2) уменьшение минутного объема сердца;
- 3) увеличение продукции эритропоэтина;
- 4) пойкилоцитоз эритроцитов;
- 5) активация эритропоэза;
- 6) макроцитоз эритроцитов;
- 7) ретикулоцитоз;
- 8) эритропения;
- 9) усиление гемолиза

14. Состояние эритроидного ростка костного мозга при анемии, протекающей с содержанием ретикулоцитов в периферической крови равным 8%, обозначают: (1)

- 1) как регенераторное;
- 2) гипорегенераторное;
- 3) гипопластическое

15. Состояние эритроцитарного ростка костного мозга при анемии, протекающей с концентрацией гемоглобина 60 г/л и содержанием ретикулоцитов периферической крови равным 0,9%, обозначают: (1)

- 1) как регенераторное;
- 2) арегенераторное;
- 3) гипорегенераторное;
- 4) гипопластическое

16. Анемию, протекающую с отсутствием в костном мозге эритробластов и в периферической крови ретикулоцитов, характеризуют: (1)

- 1) как гипорегенераторную;
- 2) гипопластическую;
- 3) арегенераторную;
- 4) апластическую

17. Снижение цветового показателя могут обусловить: (2)

- 1) большое число ретикулоцитов в периферической крови;
- 2) мегалоцитоз и мегалобластоз;
- 3) гиперхромия эритроцитов;
- 4) дефицит гемоглобина в эритроцитах

18. Причинами эритроцитозов могут быть: (3)

- 1) хроническая гиповентиляция легких;
- 2) гипобарическая гипоксия;
- 3) сердечная недостаточность;
- 4) кессонная болезнь;
- 5) гиперволемия

19. Абсолютный эритроцитоз наблюдается: (3)

- 1) при болезни Вакеза;
- 2) мегалобластной анемии;
- 3) хронической гипоксии;
- 4) лимфоме;
- 5) гемодилюции;
- 6) ишемии почек;
- 7) гемоконцентрации

20. Развитием относительного эритроцитоза сопровождаются: (3)

- 1) мегалобластная анемия;
- 2) гемодилюция;
- 3) острая гипоксия;
- 4) болезнь Вакеза;
- 5) гемоконцентрация;
- 6) ишемия почек;
- 7) стресс-реакция

21. β -Талассемия характеризуется: (5)

- 1) наследственным характером возникновения;
- 2) развитием анемии;
- 3) наследственным эритроцитозом;
- 4) усиленным синтезом β -глобина;
- 5) сниженным синтезом β -глобина;
- 6) сниженным содержанием HbF в крови;
- 7) увеличенным содержанием HbF в крови;
- 8) сниженным содержанием HbA₁ в крови

ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ К ЗАДАЧЕ

1. У пациентки развились нормохромная регенераторная нормобластическая анемия, тромбоцитопения, выраженный лейкоцитоз.
2. Ограничиться диагнозом пневмонии недостаточно, поскольку имеются симптомы «заинтересованности» в патологическом процессе в печени, лимфоидной системе, системе гемопозза, т.е. структура заболевания может быть более сложной, или же одновременно существуют несколько независимых патологических процессов.
3. У пациентки могли развиваться инфекционное заболевание (например, туберкулез, краснуха), патология печени, аллергические и/или иммунные аутоагрессивные формы патологии, болезни системы крови.
4. Для уточнения формы патологии необходимы данные полного клинического анализа крови, морфологическое исследование мазка костного мозга, пунктата регионарного лимфатического узла.

а) Клинический анализ крови

Лейкоциты	58,5×10 ⁹ /л
Нейтрофилы:	
• миелоциты	0%
• метамиелоциты	0%
• палочкоядерные	1,5%
• сегментоядерные	17%
Базофилы	0%
Эозинофилы	0,5%
Лимфобласты	2,5%
Лимфоциты	76%
Моноциты	1,5%

В мазке крови обнаружены лимфобласты (тельца Боткина–Клейна–Гумпрехта).

Заключение по анализу крови: существуют основания допускать развитие у пациентки лейкоемической формы хронического лимфолейкоза с абсолютной и относительной нейтропенией, относительными эозино- и моноцитопенией.

- б) Анализ пунктата лимфатического узла: клеточный полиморфизм; наличие большого числа опухолевых лимфобластов.
5. Наличие бластных клеток в периферической крови в сочетании с увеличением в ней числа лимфоцитов, а также обнаружение в мазке крови клеток Боткина–Клейна–Гумпрехта, угнетение миелопоэза,

гиперплазия лимфатических узлов позволяют сделать заключение о генерализованном поражении системы кроветворения: у пациентки хронический лимфолейкоз, лейкоемическая форма. Этот процесс является основным. Большинство других нарушений (увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, приступы лихорадки, геморрагический синдром, аллергия, бронхопневмония) — это проявления лейкоза.

6. Анемия может быть результатом опухолевого подавления эритропоэза, иммуногенного гемолиза эритроцитов (вторичная гемолитическая анемия; известно, что при лимфолейкозе нередко наблюдаются иммунные аутоагрессивные реакции, обусловленные образованием лимфоцитов с нарушенной генетической программой), дефицита трансферритина и уменьшения запаса железа в организме (поражение печени, кровотечения), а также метаплазий красного костного мозга.
7. Геморрагии обусловлены уменьшением числа тромбоцитов вследствие их разрушения аутоантителами.
8. Одышка вызвана как бронхопневмонией (воспалительный отек слизистой оболочки бронхов), так и сдавлением бронхов увеличенными прикорневыми лимфатическими узлами.
9. Основная причина увеличения печени, селезенки, лимфатических узлов — появление в них большого числа инфильтратов, включающих опухолевые клетки.
10. Бронхопневмония — в основном следствие снижения иммуногенной реактивности организма.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1 — 1, 4	12 — 1, 3, 5, 7
2 — 3	13 — 3, 5, 6, 7
3 — 2	14 — 1
4 — 2, 3, 4, 7	15 — 3
5 — 2, 3, 5, 6, 7	16 — 4
6 — 1, 4, 5, 6, 7, 8	17 — 1, 4
7 — А	18 — 1, 2, 3
8 — 2	19 — 1, 3, 6
9 — 3, 5, 8	20 — 3, 5, 7
10 — 2, 4, 6	21 — 1, 2, 5, 7, 8
11 — 2, 5, 6	

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, А.М. Чомахидзе¹, Т.В. Слепцова¹, Н.И. Тайбулатов¹, А.Н. Фетисова¹, М.Ш. Шингарова²

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Эффективность и безопасность длительного применения адалимумаба с иммунодепрессантами при ювенильном идиопатическом артрите без системных проявлений

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 14.08.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

Лечение пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность длительной терапии адалимумабом в сочетании с иммунодепрессантами у пациентов с ЮИА без системных проявлений. **Методы:** проведено моноцентровое наблюдательное сравнительное исследование. Изучали результаты лечения пациентов с ЮИА, получавших адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами ($n = 215$) и метотрексат ($n = 200$). Оценка эффективности терапии проводили с использованием педиатрических критериев Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) и критериев ремиссии С. Wallace на протяжении 5 лет. **Результаты:** через 6 и 12 мес ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 72 и 81% больных, пролеченных адалимумабом в сочетании с иммунодепрессантами, и у 53 и 65%, лечившихся метотрексатом. Лабораторные показатели активности болезни соответствовали референтным значениям через 6 мес у 73 и 48%, через 12 мес — у 94 и 68% больных в группах сравнения, соответственно. Через 6 и 12 мес наблюдения функциональная активность по вопросу СНАQ полностью восстановилась у 63 и 79%; 47 и 62% детей. Через 1 мес улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 было зарегистрировано уже у 87/54/25% наблюдаемых, получавших адалимумаб. Спустя 6 мес показатель АКР_{педи} 30/50/70 составил 93/89/76 и 63/57/47% в условиях терапии адалимумабом с иммунодепрессантами и метотрексатом, соответственно. Адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами в более короткие сроки, чем метотрексат, индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссию — через 5 (3; 8) и 12 (6; 18) мес, соответственно ($p < 0,001$). Через 6 и 12 мес наблюдения стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 43 и 47% больных, лечившихся адалимумабом в сочетании с иммунодепрессантами, и у 9 и 38% пациентов, получавших терапию метотрексатом. Адалимумаб и метотрексат хорошо переносились 58 и 73% пациентов с ЮИА без системных проявлений. Нежелательные явления зарегистрированы у 42 и 27% больных, но явились основанием для отмены препаратов только у 6 и 10% пациентов. **Заключение:** комбинированная терапия адалимумабом в сочетании с иммунодепрессантами обладает более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем лечение классическим иммунодепрессантом метотрексатом.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, адалимумаб, метотрексат, эффективность, безопасность.

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И., Денисова Р. В., Исаева К. Б., Чистякова Е. Г., Чомахидзе А. М., Слепцова Т. В., Тайбулатов Н. И., Фетисова А. Н., Шингарова М. Ш. Эффективность и безопасность длительного применения адалимумаба с иммунодепрессантами при ювенильном идиопатическом артрите без системных проявлений. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 464–476. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1385)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — системное хроническое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет, характеризующееся преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [1].

Лечение ювенильного артрита остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии [2]. В лечении этого заболевания используют широкий спектр противоревматических лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные пре-

параты (НПВП), глюкокортикоиды (для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения), хинолиновые производные, Д-пеницилламин, препараты золота, сульфасалазин, лефлуномид; иммунодепрессанты из группы цитостатиков (циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил), антиметаболитов (метотрексат); селективные иммунодепрессанты (циклоsporин) [3, 4]. Однако у многих пациентов по-прежнему не удается достичь стойкой ремиссии и контроля над заболеванием при помощи базисных противоревматических препаратов [5, 6]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современ-

ных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития болезни [7].

Значительный прогресс в терапии ревматических болезней связан с внедрением в клиническую практику принципиально нового класса препаратов, объединенных общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП) [8–10]. ГИБП — это противовоспалительные лекарственные средства, которые производят с применением биотехнологий. Мишенями для ГИБП служат цитокины, их рецепторы, CD и костимулирующие молекулы и др. [11]. Основным преимуществом биологической терапии является максимальная избирательность воздействия на иммунную систему, позволяющая устранить необходимое звено в патогенетической цепи, не воздействуя на клетки других органов и систем [12].

Центральное звено в патогенезе ЮИА без системных проявлений — фактор некроза опухоли (ФНО) α . Он обладает цитотоксическими, иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, обуславливая хроническое воспаление, деструкцию хряща и кости, потерю костной массы [13]. Центральная роль ФНО α в развитии событий при ЮИА стала основанием для создания препаратов-ингибиторов ФНО α [14].

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность и безопасность длительной терапии пациентов с ЮИА без системных проявлений с применением ГИБП адалимумаба и иммунодепрессанта метотрексата.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено моноцентровое наблюдательное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст до 18 лет;
- подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), включая активное хроническое поли- или олигоартрикулярное заболевание;
- наличие более 1 опухшего сустава и/или более 1 болезненного сустава с ограничением подвижности в течение по крайней мере 6 мес и/или наличие активного увеита;
- получение НПВП и глюкокортикоидов в стабильных дозах в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения адалимумабом;
- отсутствие признаков туберкулеза (латентный туберкулез исключали путем проведения реакции Манту и компьютерной томографии органов грудной клетки);
- отрицательный тест на беременность (у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

Критерии не включения:

- любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могли повлиять на участие пациента в исследовании, согласно клинической оценке исследователя;
- любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препарата, в т.ч.:
 - застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния;
 - текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной;
 - неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов;

E.I. Alexeeva^{1, 2}, T.M. Bzarova¹, S.I. Valieva¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, E.G. Chistyakova^{1, 2}, A.M. Chomakhidze¹, T.V. Sleptsova¹, N.I. Taibulatov¹, A.N. Fetisova¹, M.Sh. Shingarova²

¹ Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Efficacy and Safety of Adalimumab Long-Term Administration with Immunosuppressants at Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations

Background: Treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most complex and urgent problems of rheumatology.

Objective: Our aim was to evaluate the efficacy and safety of adalimumab therapy combined with immunosuppressants in patients with JIA without systemic manifestations. **Methods:** A monocentre observational comparative study was held. We studied the results of treatment of patients with JIA being treated with adalimumab combined with immunosuppressants ($n = 215$) and methotrexate ($n = 200$). The efficacy of the therapy was evaluated using the paediatric criteria of the American College of Rheumatology (ACR_{pedi}) and remission criteria by C. Wallace during 5 years. **Results:** After 6 and 12 months the remission of articular syndrome was registered in 72 and 81% of patients treated with adalimumab combined with immunosuppressants, and in 53 and 65% treated with methotrexate. Laboratory indicators of the disease activity corresponded to the reference values after 6 months in 73 and 48%, after 12 months — in 94 and 68% of patients in the comparison groups, respectively. After 6 and 12 months of supervision the activity according to the CHAQ questionnaire was fully recovered in 63 and 79%; 47 and 62% of children. After 1 month the improvement according to the ACR_{pedi} 30/50/70 criteria was registered in 87/54/25% of the observed treated with adalimumab. After 6 months the ACR_{pedi} 30/50/70 index was 93/89/76% and 63/57/47% for adalimumab therapy with immunosuppressants and methotrexate, respectively. Adalimumab combined with immunosuppressants more quickly than methotrexate induced the stage of inactive disease/remission — after 5 (3; 8) and 12 (6; 18) months, respectively ($p < 0.001$). After 6 and 12 months of supervision the stage of inactive disease/remission was reported in 43 and 47% of patients treated with adalimumab combined with immunosuppressants, and in 9 and 38% of patients receiving the methotrexate therapy. Adalimumab and methotrexate were well tolerated by 58 and 73% of patients with JIA without systemic manifestations. The adverse events were reported in 42 and 27% of patients, but became the reason for drug dechallenge only in 6 and 10% of patients. **Conclusion:** Adalimumab combination therapy combined with immunosuppressants has faster and more evident anti-inflammatory effect than the treatment with classical immunosuppressant methotrexate.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, adalimumab, methotrexate, efficacy, safety.

(For citation) Alexeeva E. I., Bzarova T. M., Valieva S. I., Denisova R. V., Isaeva K. B., Chistyakova E. G., Chomakhidze A. M., Sleptsova T. V., Taibulatov N. I., Fetisova A. N., Shingarova M. Sh. Efficacy and Safety of Adalimumab Long-Term Administration with Immunosuppressants at Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (4): 464–476. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1385)

- нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза;
- социальные или иные причины, которые могли воспрепятствовать проведению регулярных медицинских обследований.

Условия проведения

Исследование проводилось в период с августа 2008 по август 2014 г. на базе специализированного ревматологического отделения Научного центра здоровья детей (Москва). Пациентов включали в исследование последовательно.

Методы регистрации исходов

Всем пациентам выполнялось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование по стандартам ведения ЮА, принятым в Российской Федерации. Оценивали следующие показатели:

- активность суставного синдрома (число припухших суставов, суставов с болью при пальпации и движении, суставов с нарушением функции, длительность утренней скованности);
- функциональную активность пациентов (по данным специального вопросника Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ); функциональную активность считали выраженной при CHAQ > 1,6, умеренной — при значениях от 0,64 до 1,6, минимальной — от 0,14 до 0,63;
- глобальную оценку активности болезни лечащим врачом и субъективную оценку самочувствия пациентом или его родителем (по 100 мм визуальной аналоговой шкале, ВАШ); показатель ниже 5 баллов считали соответствующим норме.

Оценку клинической активности болезни проводили до начала лечения, через 1, 3, 6 мес и далее 1 раз в год.

Лабораторные показатели активности болезни — скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) — определяли до начала терапии и далее при каждом визите пациента.

Эффективность лечения оценивали по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) и критериям ремиссии С. Wallace. Эффективность по АКР_{педи} определяли исходя из общей оценки пациентом (родителями) состояния здоровья, глобальной оценки активности болезни врачом по 100 мм ВАШ (баллы), функциональной способности по вопроснику CHAQ, числа суставов с активным артритом, числа суставов с нарушением функции, величины СОЭ или СРБ. Эффективность по АКР_{педи} 30/50/70 означает улучшение как минимум на 30/50/70% не менее чем по 3 из 6 критериев при возможном ухудшении на 30% не более чем по одному показателю по сравнению с исходным значением [2].

Критерии ремиссии заболевания по С. Wallace включают отсутствие суставов с активным артритом, отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, органомегалии, генерализованной лимфаденопатии, нормальные значения СОЭ и СРБ, отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ), длительность утренней скованности менее 15 мин [2].

Медицинское вмешательство

Исследование не подразумевало экспериментально-го медицинского вмешательства, и все лечение осуществлялось в соответствии со стандартами/рекомендациями лечения ювенильного артрита, принятым в Российской Федерации [1].

Исходы лечения

Целевым показателем эффективности лечения считали достижение стадии неактивной болезни/ремиссии при использовании исследуемых препаратов на протяжении не менее 3 последовательных месяцев через 1, 3, 6, 9 и 12 мес, далее 1 раз в год.

Оценку безопасности терапии проводили путем регистрации числа нежелательных явлений (НЯ), которыми считали любое неблагоприятное изменение в медицинском состоянии пациента, получавшего лекарственный препарат, независимо от причинной связи с лечением. Число НЯ рассчитывали по формуле:

$$\text{Число НЯ} / \text{пациенто-год} \times 100 = \text{число НЯ на 100 пациенто-лет.}$$

Под пациенто-годом понимали суммарный срок наблюдения за пациентами в годах.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей в августе 2008 г. Перед началом лечения родители всех детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие на его проведение.

Статистический анализ

Обработку данных производили с использованием программы STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 415 пациентов с ЮИА без системных проявлений. Больные были разделены на 2 группы: основную ($n = 215$) и группу сравнения ($n = 200$). Пациенты основной группы получали адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами, больные группы сравнения — метотрексат.

Эффективность терапии адалимумабом с иммунодепрессантами оценивали у 214 пациентов, т.к. у 1 ребенка после первой инъекции была отмечена аллергическая реакция, в связи с чем препарат был отменен. Этого пациента учитывали только при оценке переносимости адалимумаба.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. В обеих группах преобладали девочки. Возраст пациентов на момент включения в исследование составил от 0,6 до 17,2 года, длительность болезни — от 3 мес до 15 лет.

На момент начала лечения у 196 (91,6%) пациентов основной группы и всех больных группы сравнения выявлялся активный суставной синдром, у 18 (8,4%) больных основной группы — увеит без активного артрита.

По большинству клинических показателей пациенты обеих групп были сопоставимы друг с другом. Статистически значимая разница между группами отмечалась по 3 параметрам. В основной группе длительность утренней скованности, число суставов с активным артритом и балл оценки пациентом и его родителями общего самочувствия были достоверно выше, чем в группе сравнения (табл. 2).

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась повышением лабораторных показателей: СОЭ — у 143/214 (66,8%) и 121/200 (60,5%), сывороточной концентрации СРБ — у 115/214 (53,7%) и 134/200 (67%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. Показатели СОЭ и сывороточной концен-

Таблица 1. Характеристика пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, включенных в исследование

Показатель	Основная группа (n = 214)	Группа сравнения (n = 200)	p
Девочки, абс. (%)	128 (59)	120 (60)	0,982
Возраст, годы	10,5 (7,0; 13,8)	6,1 (3,5; 11,2)	0,001
Возраст дебюта болезни, годы	4,0 (2; 7,15)	3,0 (2,0; 7,1)	0,390
Длительность заболевания, годы	4,0 (2,0; 7,2)	1,7 (0,7; 4,4)	0,001

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) без системных проявлений при включении в исследование

Показатель	Основная группа (n = 214)	Группа сравнения (n = 200)	p
Диагноз, абс. (%)			
Олигоартикулярный ЮИА	62 (29,0)	87 (43,5)	-
Полиартикулярный ЮИА	89 (41,6)	87 (43,5)	
Энтезитный ЮИА	63 (29,4)	26 (13,0)	
Увеит, абс. (%)	109 (51)	0	-
Число болезненных суставов	4 (2; 10)	4,5 (2; 8,25)	0,199
Число припухших суставов	4 (2; 8)	4 (2; 6,25)	0,249
Число суставов с активным артритом	4 (2; 10)	4 (2; 6)	0,005
Число суставов с нарушением функции	4 (2; 10,75)	5 (2; 9)	0,296
Длительность утренней скованности, мин	60 (20; 120)	45 (20; 60)	0,001
Оценка пациентом (его родителями) общего самочувствия по Визуальной аналоговой шкале, баллы	73 (63; 87,75)	68 (50; 80)	0,005
Общая оценка врачом активности болезни по Визуальной аналоговой шкале, баллы	60,5 (50; 73,75)	60 (46; 80)	0,925
Функциональная способность по CHAQ, баллы	1 (0,5; 1,75)	1 (0,3; 1,5)	0,644
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч (норма до 15 мм/ч)	23 (11; 40)	26 (10; 45)	0,676
С-реактивный белок, мг/л (норма до 5 мг/л)	5,89 (1; 18)	7,89 (1,38; 15,25)	0,850

трации СРБ были сопоставимы у больных обеих групп (см. табл. 2).

По данным специального вопросника CHAQ, выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ > 1,6) наблюдалась у 66/214 (30,8%) и 46/200 (23%), умеренная (индекс CHAQ 0,64–1,6) — у 87/214 (40,6%) и 102/200 (51%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (см. табл. 2).

Общее самочувствие по мнению пациента или его родителей было значительно хуже в основной группе. По оценке врача активность болезни у больных обеих групп существенно не отличалась и соответствовала средней и высокой степени. Необходимо отметить, что в обеих группах пациенты или родители оценивали самочувствие ребенка хуже, чем врач (см. табл. 2).

Таким образом, до начала лечения адалимумабом и метотрексатом у всех детей с ЮИА имели место активный суставной синдром, функциональная недостаточность разной степени выраженности, повышение лабораторных показателей активности (СОЭ, сывороточной концентрации СРБ), плохое самочувствие и высокая активность болезни по мнению пациентов (или их родителей) и врача.

Схема введения препаратов и длительность наблюдения

Адалимумаб вводили в дозе 40 мг (1 шприц независимо от веса и возраста ребенка) 1 раз/2 нед, подкожно, в область живота или наружной поверхности руки, после

обработки кожи спиртовой салфеткой. Доза и режим введения адалимумаба оставались неизменными на протяжении всего срока наблюдения.

Всем детям основной группы (n = 214) было проведено не менее 6 инъекций адалимумаба (3 мес терапии). В течение 3 мес наблюдали 214 пациентов, 6 мес — 191 (89%), 9 мес — 166 (76%), 1 года — 157 (73%), 1,5 лет — 131 (61%), 2 лет — 108 (51%), 2,5 лет — 70 (33%), 3 лет — 51 (24%), 4 лет — 17 (8%), 5 лет — 9 (4%) детей. Средняя длительность наблюдения составила 1,8 (0,9; 2,5) года. Из исследования были исключены 54 (25%) пациента; 5 детей не достигли промежуточной точки «6 мес», 29 — точки «1 год», 65 — точки «2 года», 113 — точки «3 года», 147 — точки «4 года», 152 — точки «5 лет».

Метотрексат назначали в дозе 15 (15; 20) мг/м² в нед в виде подкожных или внутримышечных инъекций в течение не менее 3 мес. В течение 6 мес наблюдали 150 (75%), 1 года — 122 (61%), 2 лет — 112 (56%), 3 лет — 107 (53,5%), 4 лет — 100 (50%) пациентов. Средняя длительность наблюдения составила 2,9 (0,6; 5) года. Из исследования были исключены 102 (51%) пациента (причины исключения из исследования представлены в разд. «Выживаемость»).

Фоновая терапия

Фоновая терапия и дозы иммунодепрессантов представлены в табл. 3. Адалимумаб назначили на фоне лечения иммунодепрессантами 204 (95,3%) больных.

Таблица 3. Характеристика фоновой терапии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений при включении в исследование

Препарат/Доза препарата	Основная группа (n = 214)	Группа сравнения (n = 200)
Преднизолон <i>per os</i> , абс. (%) Доза препарата, мг/кг в сут	20 (9,3) 0,2 (0,05; 0,35)	18 (9,0) 0,2 (0,1; 0,4)
Нестероидные противовоспалительные средства, абс. (%)	135 (63,1)	183 (91,5)
Метотрексат, абс. (%) Доза препарата, мг/м ² в нед	188 (87,8) 15 (15; 20)	-
Циклоспорин, абс. (%) Доза препарата, мг/кг в сут	8 (3,7) 4 (4; 4,5)	-
Сульфасалазин, абс. (%) Доза препарата, мг/кг в сут	8 (3,7) 34 (33; 38)	-

Получали метотрексат 188 (87,8%), комбинацию метотрексата с циклоспорином — 8 (3,7%), сульфасалазином — 8 (3,7%) пациентов. Преднизолон *per os* получали 20 (9,3%) детей.

Характеристика предшествующей терапии

До начала настоящего исследования всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах. По месту жительства в территориальном медицинском учреждении 67 (31,3%) и 32 (16,0%) детям основной и группы сравнения, соответственно, был назначен преднизолон *per os* в дозе от 0,1 до 2 мг/кг в сут; внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов с частотой от 1 до 12 инъекций в год проводились 102 (47,4%) и 88 (44%), пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 5–30 мг/кг массы тела на введение — 14 (6,5%) и 6 (3%) больным обеих групп, соответственно. Все дети получали НПВП.

Все пациенты основной группы до начала исследования получали иммунодепрессанты: метотрексат — 197 (92%), циклоспорин — 94 (44%), лефлуномид — 14 (6,5%), гидроксихлорохин — 27 (12,6%),

сульфасалазин — 70 (32,7%), циклофосфамид — 8 (3,7%), азатиоприн — 5 (2,3%). В группе сравнения у 163 (81,5%) пациентов метотрексат был первым иммунодепрессантом, у 37 (18,5%) — вторым или третьим; 6 (3%) детей получали циклоспорин, 30 (15%) — сульфасалазин, 1 (0,5%) — циклофосфамид. Длительность противоревматической терапии до начала исследования составила 3,3 (2; 6,8) и 1,5 (0,6; 4) года в основной группе и группе сравнения, соответственно ($p < 0,001$).

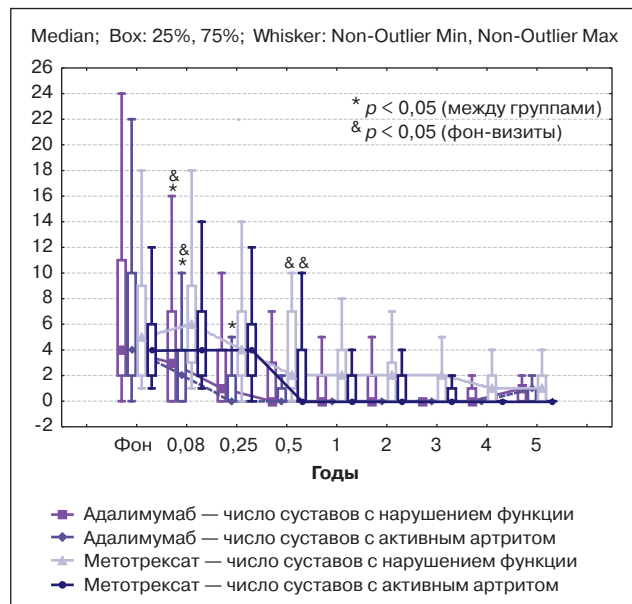
Основные результаты исследования Суставной синдром

Через 1 мес (0,08 года) после первой инъекции адалимумаба число болезненных суставов уменьшилось в 5 раз, число припухших и суставов с активным артритом — в 2 раза, число суставов с нарушением функции — в 1,3 раза по сравнению с фоновым значением (рис. 1). Длительность утренней скованности сократилась в 6 раз и стала значимо меньше, чем у детей, получавших метотрексат. У 157 (52,1%) пациентов полностью купировалась боль в суставах, у 71 (33%) не определялись суставы с активным артритом. У детей группы сравнения на этом сроке наблюдения достоверной динамики значений клинических показателей активности болезни не отмечено. У 6 (3%) больных, получавших метотрексат, уменьшилось число болезненных суставов и суставов с нарушением функции, у 14 (7%) суставной синдром распространился.

Через 3 мес значения показателей активности заболевания в основной группе были по-прежнему ниже, чем у пациентов группы сравнения. У больных, лечившихся адалимумабом, медиана числа болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом стала равна 0. Число суставов с нарушением функции сократилось в 4 раза. Утренняя скованность купировалась у 188 (87,8%), суставной синдром — у 135 (63%) пациентов. У 54 (25,2%) больных суставной синдром стал протекать по типу олигоартрита. У пациентов, получавших метотрексат, значимой динамики значений клинических показателей активности болезни через 3 мес (0,25 года) не зарегистрировано. Отмечена тенденция к уменьшению числа болезненных суставов, припухших суставов и суставов с нарушением функции (см. рис. 1).

Через 6 мес (0,5 года) в основной группе медиана числа болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом и нарушением функции соответствовала 0. В группе сравнения впервые за период наблюдения зарегистрировано достоверное снижение всех показателей активности суставного синдрома. Медиана числа припухших, болезненных суставов и суставов с активным артритом

Рис. 1. Динамика числа суставов у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед



том так же, как и в основной группе, стала равна 0, медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 2,5 раза; длительность утренней скованности сократилась в 2 раза. Разница между группами по этим показателям через 6 мес (0,5 года) наблюдения нивелировалась (см. рис. 1). Суставной синдром купировался у 138/191 (72%) и 79/150 (53%), утренняя скованность — у 175/191 (91,6%) и 55/150 (37%), объем движений полностью восстановился у 107/191 (56%) и 36/150 (24%) больных основной группы и группы сравнения, соответственно.

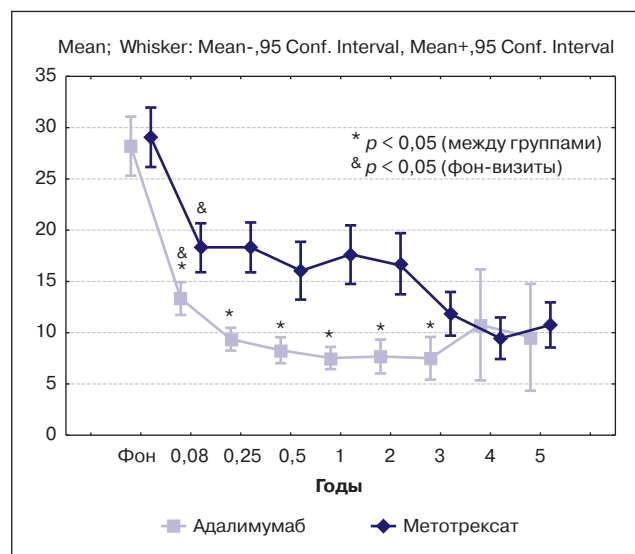
Через 1 год ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 128/157 (81,5%) и 79/122 (65%); полный объем движений в суставах — у 99/157 (63%) и 40/122 (33%) пациентов основной группы и группы сравнения, соответственно. У 21/157 (13,4%) и 43/122 (35%) пациентов обеих групп суставной синдром рецидивировал по типу олигоартрита, у 8/157 (5,1%) и 6/122 (4,9%) — по типу полиартрита.

Через 2 года ремиссия суставного синдрома сохранялась у 90/108 (83%) и 79/112 (70,5%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Активный суставной синдром по типу олигоартрита сохранялся у 15/108 (13,9%) и 27/112 (24%), по типу полиартрита — у 3/108 (2,8%) и 6/112 (5,3%) больных из обеих групп. Однако суставной синдром был по-прежнему значительно активнее у пациентов, получавших метотрексат. У 70/108 (64,8%) и 87/112 (78%) детей из обеих групп не имелось суставов с ограничением движений.

Через 3 года ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 47/51 (92%) и 79/107 (74%), полное восстановление функции в суставах — у 38/51 (74,5%) и 40/107 (38%) пациентов обеих групп, оставшихся в исследовании. Суставы с активным артритом выявлялись у 3/51 (5,9%) и 28/107 (26%) детей из основной группы и группы сравнения.

Через 4 года ремиссию суставного синдрома наблюдали у 14/17 (82%) и 79/100 (79%); полный объем движений в суставах — у 12/17 (70,6%) и 40/100 (40%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. У 3/17 (17,6%) и 21/100 (21%) ребенка основной и группы сравнения через 4 года суставной синдром продолжал рецидивировать.

Рис. 2. Динамика показателя скорости оседания эритроцитов у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед



К 5-му году медианы показателей числа болезненных суставов соответствовали 0 в обеих группах; числа припухших суставов, суставов с активным артритом, с нарушением функции — 1 (0; 1) в основной группе и 0 (0; 0) — в группе сравнения (см. рис. 1). Суставной синдром купировался у 4/9 и 79/98 (81%) больных, объем движений в суставах полностью восстановился у 4/9 и 41/98 (42%) детей, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Лабораторные показатели активности болезни

Динамика лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ) в основной группе и группе сравнения также была неравнозначна. Через 1 мес после первой инъекции адалимумаба показатель СОЭ снизился как по сравнению с исходным значением, так и по отношению к показателями группы сравнения и стал соответствовать референтным значениям у 151/214 (71%) больных. Показатель сывороточной концентрации СРБ у пациентов, лечившихся адалимумабом, также снизился и по сравнению с исходным значением, и с показателем группы сравнения и стал соответствовать норме у 168/214 (78,5%) пациентов. В группе детей, лечившихся метотрексатом, динамика лабораторных показателей была невыраженной. Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям у 150/214 (70%) и 90/200 (45%) больных основной группы и группы сравнения, соответственно (рис. 2, 3).

Через 3 мес у больных основной группы лабораторные параметры продолжали снижаться. Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ нормализовались у 198/214 (92,5%) и 141/214 (65,8%) пациентов, соответственно. В группе сравнения показатель СОЭ нормализовался у 90/200 (45%) больных, однако медиана значения СОЭ по-прежнему была значимо выше, чем в основной группе (см. рис. 2). Значимой динамики показателя сывороточного уровня СРБ у пациентов, получавших метотрексат, не отмечалось, и он был также значимо выше, чем в основной группе (см. рис. 3). Показатель концентрации СРБ в сыворотке крови нормализовался у 58/200 (29%) пациентов.

Рис. 3. Динамика показателя С-реактивного белка у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед

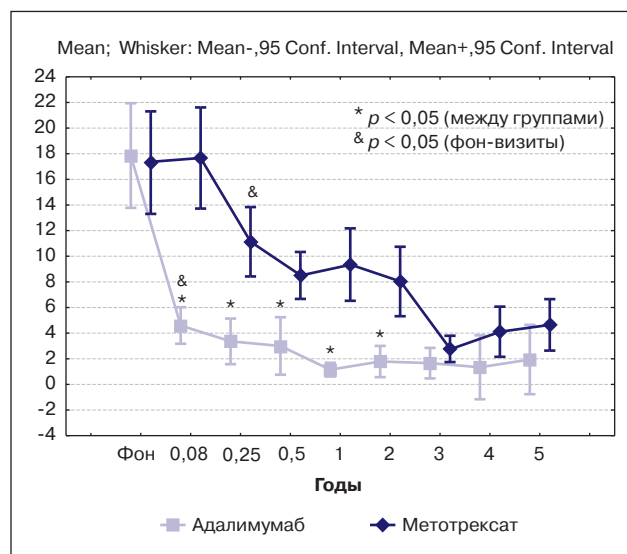
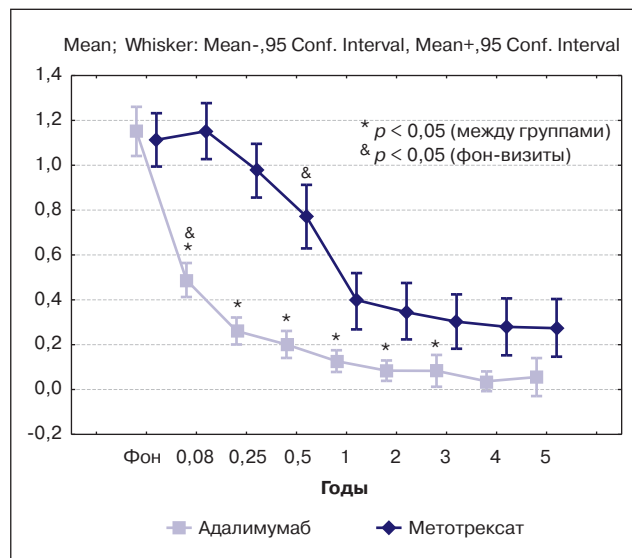


Рис. 4. Динамика индекса функциональной недостаточности у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед



Через 6 мес лабораторные показатели активности болезни нормализовались у 139/191 (72,8%) и 72/150 (48%) детей, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Медианы показателей СОЭ и СРБ соответствовали нормальным значениям в обеих группах. Вместе с тем показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ у пациентов, лечившихся адалимумабом, были значительно ниже, чем у больных, получавших метотрексат (см. рис. 2, 3).

Через 1 год лабораторные показатели активности СОЭ и СРБ соответствовали нормальным значениям у 148/157 (94%) и 102/150 (68%) пациентов обеих групп. Умеренное повышение СОЭ сохранялось у 8/157 (5,1%) и 39/150 (26%), сывороточной концентрации СРБ — у 9/157 (5,7%) и 48/150 (32%) детей, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Через 2 года показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ снизились в обеих группах, но были ниже у пациентов, лечившихся адалимумабом. Нормальные лабораторные показатели зарегистрированы у 100/108 (92,6%) и 79/112 (70,5%) детей основной группы и группы сравнения, соответственно.

К 3-му году наблюдения у 46/51 (90%) и 89/107 (83%) больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям. В группе сравнения показатель СОЭ выше 15 мм/ч зафиксирован у 17/107 (16%) пациентов, повышение сывороточной концентрации СРБ — у 16/107 (15%) больных. Статистически значимых различий между группами не обнаружено (см. рис. 2, 3).

Через 4 года повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялось у 2/17 пациентов основной группы. В группе сравнения ускорение СОЭ наблюдали у 8/100 (8%), повышение сывороточной концентрации СРБ — у 16/100 (16%) пациентов. Максимальное значение СОЭ составило 37 и 55 мм/ч, сывороточного уровня СРБ — 20,11 и 53 мг/л у пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Спустя 5 лет повышение СОЭ отмечено у 12/98 (12%) больных, получавших метотрексат (max 48 мм/ч), сывороточной концентрации СРБ — у 2/9 пациентов основ-

ной группы (max 9,75 мг/л) и 19/98 (19%) детей группы сравнения (max 53 мг/л).

Функциональная способность по вопроснику CHAQ

Влияние исследуемых препаратов на функциональную способность пациентов также значимо отличалось. Через 1 мес после первой инъекции адалимумаба индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ снизился как по сравнению с исходным значением, так и по сравнению с показателем группы сравнения (рис. 4). В группе пациентов, лечившихся метотрексатом, динамики этого показателя отмечено не было.

Полную функциональную активность регистрировали у 88/214 (41%) и 16/200 (8%) пациентов основной группы и группы сравнения, соответственно. Число пациентов с выраженной функциональной недостаточностью через 1 мес лечения в основной группе уменьшилось в 4,7 раза и составило 14/214 (6,5%), до начала лечения — 66/214 (30,8%).

К 3-му мес индекс функциональной недостаточности у пациентов, лечившихся адалимумабом, продолжал снижаться и был ниже, чем в группе сравнения. У пациентов, получавших метотрексат, динамики этого показателя не зафиксировано (см. рис. 4).

У 111/214 (51,8%) пациентов, лечившихся адалимумабом, функциональная способность полностью восстановилась; у детей, получавших метотрексат, нарушения сохранялись на прежнем уровне. Выраженную функциональную недостаточность регистрировали у 7/214 (3,2%) и 55/200 (28%), умеренную или минимальную — у 96/214 (44,8%) и 159/200 (79,5%) пациентов основной группы и группы сравнения, соответственно.

Через 6 мес у детей основной группы функциональная активность по индексу CHAQ продолжала значимо улучшаться. Динамика этого показателя была отмечена и у пациентов, получавших метотрексат. У больных, лечившихся адалимумабом, индекс функциональной недостаточности был по-прежнему значительно ниже, чем в группе сравнения.

Полная функциональная активность по вопроснику CHAQ была зафиксирована у 120/191 (62,8%) и 70/150 (46,7%), умеренная или минимальная функциональная недостаточность — у 65/191 (34%) и 62/150 (41,3%), выраженная функциональная недостаточность — у 6/191 (3,1%) и 18/150 (12%) пациентов основной группы и группы сравнения, соответственно.

Через 1 год индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ у наблюдаемых пациентов значимо не различался. У 4/157 (2,6%) и 45/122 (37%) больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, этот показатель был выше 1.

Через 2 года лечения функциональная активность по вопроснику CHAQ полностью восстановилась у 85/108 (78,7%) и 70/112 (62,5%) пациентов обеих групп. У 4/108 (3,7%) и 13/112 (19%) больных отмечалась умеренная (CHAQ от 0,64 до 1,6), у 19/108 (17,6%) и 19/112 (17%) — минимальная функциональная недостаточность (индекс CHAQ от 0,14 до 0,63). У 4/108 (3,7%) и 10/112 (8,9%) пациентов основной и группы сравнения сохранялось выраженное нарушение функциональной способности.

Спустя 3 года у 40/51 (78%) и 77/107 (72%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно, функциональный статус по вопроснику CHAQ был не нарушен или минимально снижен; у 2/51 (3,9%) и 20/107 (18,7%) детей обеих групп регистрировали умеренную, а у 10/107 (9,3%) пациентов группы

сравнения — выраженную функциональную недостаточность.

Через 4 года функциональная способность по вопросу CHAQ у 14/17 больных основной группы была не нарушена, у 2/17 — нарушена умеренно, у 1 ребенка — минимально. У 70/100 (70%) пациентов группы сравнения индекс CHAQ был равен 0, у 13/100 (13%) — выше 1 балла (что свидетельствовало об умеренной и выраженной функциональной недостаточности); у 17/100 (17%) индекс CHAQ находился в пределах 0,14–0,63, что соответствовало минимальным функциональным нарушениям.

Через 5 лет функциональная способность по вопросу CHAQ не была нарушена у 7/9 больных основной группы и 69/98 (70%) пациентов группы сравнения. У 2/9 и 7/98 (7%) детей, получавших адалимумаб и метотрексат, индекс CHAQ соответствовал минимальным функциональным нарушениям (0,14–0,63). Выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ > 1,6) зафиксирована у 8/98 (8%) больных группы сравнения.

Активность болезни по Визуальной аналоговой шкале по мнению врача и субъективная оценка здоровья пациентом или его родителями

Описанную выше закономерность наблюдали и со стороны показателей субъективной оценки здоровья пациентом или его родителями и активности болезни врачом по ВАШ.

Через 1 мес после первой инъекции адалимумаба оценка состояния здоровья ребенком или его родителем и активности болезни врачом по ВАШ снизилась по сравнению с исходными значениями [Me (25%; 75%) — 73 (63; 87,75); 60,5 (50; 73,75) и 33 (12; 48); 30 (9; 40) баллов по мнению пациента/его родителя и врача до и через 1 мес, соответственно] и аналогичными показателями в группе сравнения [68 (50; 80) и 60 (46; 80); 68 (50; 80) и 61,5 (46; 80) балла, соответственно; $p < 0,0001$]. В группе пациентов, лечившихся метотрексатом, изменения значений этих показателей не происходило.

Через 3 мес активность болезни по ВАШ по мнению врача в основной группе еще более значительно снизилась [60,5 (50; 73,75) и 9,5 (0; 23,75) баллов до и через 3 мес; $p < 0,0001$] и не превышала 5 баллов (что соответствует норме) у 87/214 (40,6%) больных; состояние здоровья по ВАШ по мнению пациента или его родителя значительно улучшилось [73 (63; 87,75) и 12 (0; 27) баллов до и через 3 мес; $p < 0,0001$]. В группе сравнения показатели активности болезни и состояния здоровья по мнению врача и родителей не изменились по сравнению с исходным значением и были значимо выше, чем в основной группе [12 (0; 27) и 9,5 (0; 23,75) баллов — в основной группе; 55,5 (41; 67) и 65 (50; 80) баллов — в группе сравнения, $p < 0,0001$].

Через 6 мес активность болезни по ВАШ по мнению врача продолжала снижаться в основной группе [60,5 (50; 73,75); 5 (0; 18) баллов до и через 6 мес, $p < 0,0001$] и впервые статистически значимо снизилась в группе сравнения [60 (46; 80) и 23 (12; 38) балла до и через 6 мес, соответственно; $p < 0,0001$]. Этот показатель у пациентов, лечившихся адалимумабом, был значимо ниже, чем у больных, получавших метотрексат [5 (0; 18); 23 (12; 38) балла, соответственно; $p < 0,0001$]. Общее самочувствие пациентов по ВАШ по мнению детей и/или их родителей также улучшалось в обеих группах [73 (63; 87,75); 6 (0; 20,5) баллов — до и через 6 мес в основной группе; $p < 0,0001$;

68 (50; 80); 32 (21; 46) балла — до и через 6 мес в группе сравнения, $p < 0,0001$]. Однако пациенты, лечившиеся адалимумабом, оценивали свое состояние здоровья и самочувствие значимо лучше, чем дети, получавшие метотрексат.

Через 1 год активность болезни по ВАШ по мнению врача продолжала снижаться в основной группе [60,5 (50; 73,75); 3,5 (0; 10,75) до и через 1 год; $p < 0,0001$] и в группе сравнения [60 (46; 80) и 1,5 (0; 23) до и через 1 год, соответственно; $p < 0,0001$]. Общее самочувствие пациентов по ВАШ по мнению детей и/или их родителей продолжало улучшаться в обеих группах [73 (63; 87,75); 4 (0; 13) — до и через 1 год в основной группе, $p < 0,0001$; 68 (50; 80); 23 (5; 34) — до и через 1 год в группе сравнения, $p < 0,0001$]. При этом пациенты, лечившиеся адалимумабом, оценивали свое состояние и самочувствие значимо лучше, чем дети, получавшие метотрексат.

Через 2 года общее состояние здоровья по оценке пациентом или его родителем значительно улучшилось у пациентов обеих групп. При этом медиана показателя в основной группе была ниже, чем в группе сравнения [0 (0; 10,25), 5 (0; 24,75); $p = 0,0010$]. По мнению врача, активность болезни по ВАШ в обеих группах была низкой, медиана соответствовала 0.

Через 3 года активность болезни по мнению врача и общее состояние здоровья по оценке пациентом или его родителем по ВАШ оценивали как нормальное (< 5 баллов) у 34/51 (66,7%) и 75/107 (70%) больных основной и группы сравнения, соответственно. Медиана показателей в обеих группах была равна 0. Статистически значимых различий между группами не обнаружено.

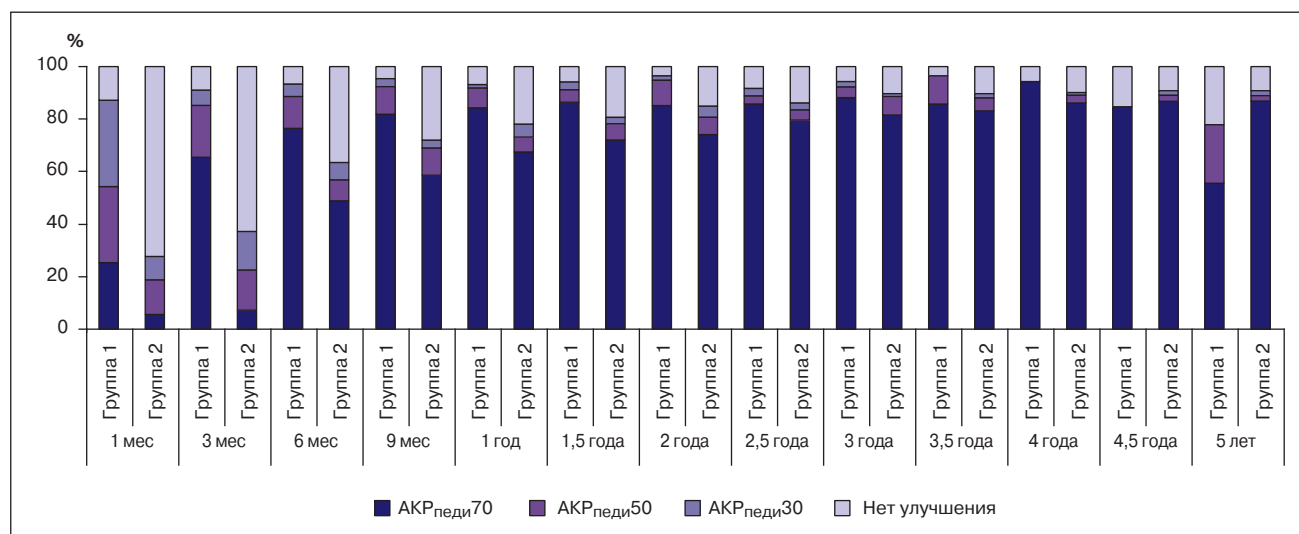
Через 4 года хорошее общее самочувствие по оценке пациента или его родителя по ВАШ зафиксировано у 11/17 и 75/100 (75%) больных основной и группы сравнения [0 (0; 9) и 0 (0; 0), соответственно]. По мнению врача ремиссия болезни (< 5 баллов) имела место у 12/17 и 77/100 (77%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Активность болезни сохранялась у 5/17 и 23/100 (23%) больных основной и группы сравнения.

Через 5 лет наблюдения медиана показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) по ВАШ оставалась равной 0 в обеих группах. Ремиссия болезни по мнению врача отмечалась у 4/9 и 80/98 (82%) пациентов основной группы и группы сравнения.

Оценка эффективности терапии по критериям АКР_{педи}

Через 1 мес критериям улучшения АКР_{педи} 30/50/70 соответствовали 87/54/25% больных, лечившихся адалимумабом, что было значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе пациентов, получавших метотрексат (28/19/6%; рис. 5). Через 3 мес ответ АКР_{педи} 30/50/70 в основной группе составил 91/85/65% и был по-прежнему значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе сравнения (37/23/7%). Через 6 мес у пациентов, получавших метотрексат, впервые был зафиксирован эффект терапии, который составил 63/57/47% по критериям АКР_{педи} 30/50/70, но был ниже ($p < 0,001$), чем в основной группе (93/89/76%). Через 9 и 12 мес уровень ответа по критериям АКР_{педи} у больных, получавших адалимумаб, по-прежнему был выше, чем на фоне лечения метотрексатом: 95/92/82; 72/69/58% ($p < 0,001$) и 93/92/84; 78/73/67% ($p < 0,001$), соответственно. Через 2 года лечения разница между группами сократилась, критериям улучшения АКР_{педи} 30/50/70 соответ-

Рис. 5. Улучшение по критериям АКР_{педи} у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, лечившихся адалимумабом (Группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед (Группа 2)



Примечание (здесь и на рис. 6, 7). «Группа 1» — основная группа, «Группа 2» — группа сравнения.

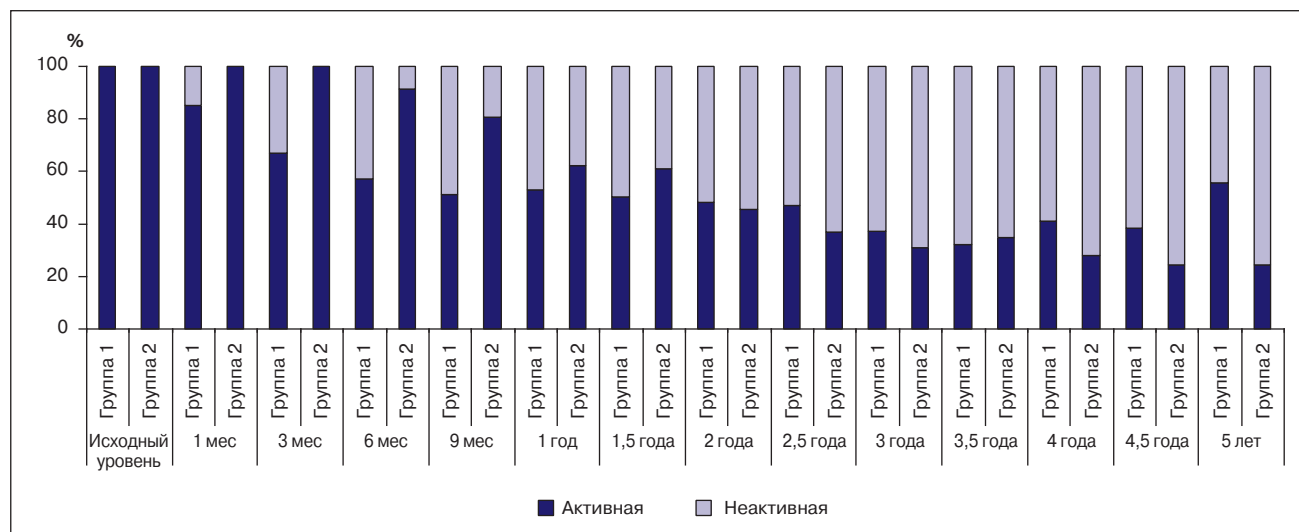
ствовали 96/94/85 и 85/80/74% пациентов ($p = 0,017$). Спустя 3 года разница в ответе уже не обнаруживалась: уровень ответа составил 94/92/88 и 89/88/81% ($p = 0,650$) у пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. В течение последующих 2 лет наблюдения эффективности исследуемых препаратов по критериям АКР_{педи} не различалась (см. рис. 5).

Ремиссия заболевания по критериям C. Wallace

Сроки и частота достижения стадии неактивной болезни/ремиссии и ее длительность в сравниваемых группах значимо отличались на протяжении всего периода наблюдения. Через 1 и 3 мес от начала лечения в основной группе стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 32 (15%) и 71 (33%) больных, соответственно. В группе сравнения ни один пациент не соответствовал оцениваемым критериям (рис. 6). Через 6 мес стадия неактивной болезни/ремиссия была

зарегистрирована у 82 (43%) пациентов, лечившихся адалимумабом, более чем в 4 раза превышая показатель у больных, получавших метотрексат (9%). Через 9 мес значимая разница между группами сохранялась и составила 81 (49%) и 24 (19%), соответственно. Через 1 год частота развития ремиссии в группе сравнения выросла в 2 раза, составила 38% и уже не отличалась от показателя основной группы (47%). Через 2 года разница между группами полностью нивелировалась, стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 56 (52%) и 60 (54%) больных ($p = 0,698$), соответственно. В последующие 3 года наблюдения исследуемые группы по этому показателю не различались. Адалимумаб индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссии в более короткие сроки, чем метотрексат — через 5 (3; 8) и 12 (6; 18) мес, соответственно ($p < 0,001$), а ее длительность была значимо дольше, чем в группе сравнения — 21 (14; 26) и 12 (8; 15) мес, соответственно ($p < 0,001$; см. рис. 6).

Рис. 6. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом (Группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед (Группа 2)



Дополнительные результаты исследования
Влияние лечения адалимумабом и метотрексатом
в дозе 15 мг/м² в нед на фоновую терапию
у пациентов с ювенильным идиопатическим
артритом без системных проявлений

Адалимумаб и метотрексат обладают НПВП- и гормонсберегающим эффектом, однако он более выражен у ингибитора ФНО α . Высокая терапевтическая эффективность адалимумаба позволила отменить НПВП 184 (86%) пациентам уже через 1 мес, 212 (99%) — через 1 год наблюдения; воздержаться от назначения преднизолона *de novo* и повышения его суточной дозы у всех больных; снизить дозу пероральных глюкокортикоидов у 4 (20%) пациентов и отменить их 1 ребенку; прекратить внутрисуставные инъекции и внутривенные инфузии глюкокортикоидов всем пациентам. Метотрексат обладает меньшим противовоспалительным и гормонсберегающим свойством, что связано с его более слабой терапевтической эффективностью. Через 1 мес НПВП отменили 60 (30%), через 1 год — 98 (49%) больным; доза преднизолона была снижена 5 (28%), внутрисуставное и внутривенное введение глюкокортикоидов прекращено 176 (88%) и 100% пациентов, соответственно.

«Выживаемость» терапии адалимумабом
и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед у пациентов
с ювенильным идиопатическим артритом
без системных проявлений

Кумулятивный эффект «выживаемости» терапии адалимумабом был достоверно выше, чем лечения метотрексатом на протяжении всего периода наблюдения и составил через 6 мес — 95 и 77%, через 1 год — 84 и 60%, через 2 года — 73 и 54%, через 3 года — 62 и 53%, через 4 года — 62 и 50%, через 5 лет — 62 и 49% в основной группе и группе сравнения, соответственно (рис. 7). Адалимумаб и метотрексат отменены у 25,1 и 51% пациентов (см. рис. 7).

В течение первых 6 мес из исследования выбыло 19/215 (8,3%) и 50/200 (25%), в течение 1-го года — 29/215 (13%) и 78/200 (39%), в течение 2-го года наблюдения — 13/215 (6%) и 10/200 (5%) больных, получавших адалимумаб и метотрексат (см. рис. 7).

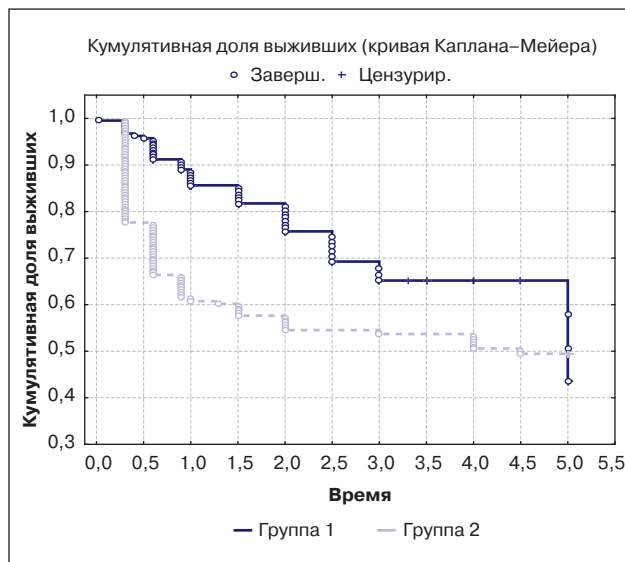
Основные причины отмены метотрексата включали первичную (21%) и частичную (11%) неэффективность, адалимумаба — организационные проблемы (7%), НЯ (5,6%), первичную неэффективность (5,6%).

Нежелательные явления

Адалимумаб и метотрексат хорошо переносили 124 (58%) и 146 (73%) пациентов с ЮИА без системных проявлений. НЯ зарегистрированы у 90 (42%) и 54 (27%) больных, но стали основанием для отмены препаратов только у 13 (6%) и 20 (10%), соответственно. Частота НЯ и серьезных НЯ на фоне лечения адалимумабом была выше, чем при применении метотрексата (57,6 и 27,4; 8,5 и 1,9 на 100 пациенто-лет; $p < 0,001$). Наиболее часто на фоне лечения адалимумабом развивались инъекционные реакции (боль; 16,9 и 0,17 на 100 пациенто-лет) и инфекционные НЯ (35,3 и 20,7 на 100 пациенто-лет; $p < 0,001$).

Инфекционные НЯ включали поражения ЛОР-органов — у 85 (39,5%) и 83 (41,5%), дыхательных путей (бронхит, пневмония) — у 17 (7,9%) и 18 (9%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Из серьезных осложнений следует отметить инфекции верхних и нижних дыхательных путей (являлись основанием для госпитализации и назначения антибактериаль-

Рис. 7. Кривая «выживаемости» терапии адалимумабом (Группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед (Группа 2) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений



ных препаратов), острые кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, генерализованную герпетическую инфекцию, лимфаденит, гепатит.

У пациентов, лечившихся адалимумабом, тубинфицированность и туберкулез легких развивались чаще, чем на фоне терапии метотрексатом: у 13 (6%) и 5 (2,5%) пациентов с частотой 3,2 и 0,9 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности и безопасности длительно-го лечения ингибиторами ФНО α у пациентов с ЮИА является весьма актуальной. Регистрация в Российской Федерации препарата человеческих моноклональных антител адалимумаба в 2008 г. послужила основанием для проведения нашего исследования.

Оценка эффективности терапии адалимумабом

До регистрации адалимумаба по детским показаниям его эффективность и безопасность исследовали у взрослых пациентов.

В исследовании PREMIER [14] к концу 1-го года лечения 50% улучшение по критериям АКР было зарегистрировано у 62% пациентов, получавших комбинацию метотрексата и адалимумаба, и у 46% больных, лечившихся метотрексатом. К концу 2-го года у 49% пациентов, которым проводилась комбинированная терапия ГИБП с метотрексатом, была зарегистрирована ремиссия заболевания.

В нашем исследовании были получены аналогичные результаты. Глобальная эффективность по критериям улучшения АКР_{педи} и критериям ремиссии С. Wallace была значимо выше на фоне лечения адалимумабом с метотрексатом, чем только метотрексатом, в течение 3 лет наблюдения. Через 1 год уровень ответа по критериям АКР_{педи} составил 84 и 67% в условиях терапии адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Через 2 года стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 52 и 54% больных, получавших адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами и метотрексат, соответственно.

Анализ голландского регистра по мониторингу больных ревматоидным артритом, получавших адалимумаб (DREAM), также показал схожую с нашим исследованием эффективность. Через 1 год удовлетворительный и хороший ответ на лечение адалимумабом по критериям Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) отмечен у 78% пациентов [15].

Результаты самого большого открытого мультицентрового исследования эффективности адалимумаба в сочетании с различными иммунодепрессантами (ReAct) были опубликованы в 2007 г. [16]. В исследование вошли 6610 пациентов с ревматоидным артритом, которые получали адалимумаб в дозе 40 мг/нед подкожно в течение 12 нед. К 12-й нед лечения у 69% пациентов зарегистрировано 20%, у 42% — 50%, у 18,4% — 70% улучшение по критериям АКР. По критериям EULAR у 33% пациентов был зарегистрирован хороший, а у 83% — удовлетворительный ответ.

В нашем исследовании также проводилась оценка эффективности адалимумаба через 3 мес от начала лечения. Уровень ответа по критериям АКР_{педи} 30/50/70 был очень высоким и составил 91/85/65%.

В двойном слепом рандомизированном исследовании ARMADA наблюдали значимо более быстрое снижение активности заболевания на фоне лечения адалимумабом по сравнению с плацебо. Ответ на терапию адалимумабом по критерию АКР50 наблюдали у 55,2%, по АКР70 — у 26,9% больных ревматоидным артритом [17].

В российском открытом многоцентровом исследовании эффективности адалимумаба у пациентов с ревматоидным артритом уже ко 2-й нед лечения (после первой инъекции препарата) у 34,3% больных зарегистрировано 20% улучшение по критериям АКР. Начиная с 12-й нед, эффект лечения (по АКР20) оставался стабильно высоким и составил 86,3–87,9%. В то же время число больных с более выраженным ответом на терапию адалимумабом (АКР50 и 70) прогрессивно увеличивалось и к 24-й нед достигло 66,7 и 26,3%, соответственно.

В нашем исследовании первой точкой для определения эффективности был 1-й мес. На этом сроке критериям улучшения АКР_{педи} 30/50/70 соответствовали 87/54/25% больных, лечившихся адалимумабом. Через 12 нед уровень ответа по АКР_{педи} 30/50/70 значимо возрос и составил 91/85/65%. Отличием нашего исследования является более высокий процент пациентов, отвечающих критериям АКР_{педи} 70, тогда как по уровню ответа АКР_{педи} 30/50 в исследованиях различий не было.

В российском исследовании Д. Е. Каратеева и соавт. клиническое улучшение сопровождалось повышением функциональной активности больных с ревматоидным артритом. Индекс HAQ снизился с $1,9 \pm 0,6$ балла на исходном визите до $1,1 \pm 0,641$ балла к 12-й нед и затем оставался стабильным с тенденцией к дальнейшему снижению ($1,04 \pm 0,8$ балла на 24-й нед; $p < 0,001$) [18].

Для оценки функциональной активности больных с ЮИА мы применяли вопросник SNAQ для детской популяции. К 12-й нед лечения среднее значение индекса функциональной недостаточности у пациентов, лечившихся адалимумабом, статистически значимо снизилось с $1,15 \pm 0,81$ до $0,26 \pm 0,45$, через 24 нед — до $0,20 \pm 0,42$ ($p < 0,0001$).

Оценка эффективности терапии адалимумабом у детей

В мире имеется большой положительный опыт применения адалимумаба для лечения ЮИА, включая резуль-

таты многочисленных рандомизированных клинических исследований.

В исследовании D. J. Lovell, N. Ruperto и соавт. [19] уже через 2 нед лечения 30% улучшение по критериям АКР_{педи} было зарегистрировано у 67% больных, через 4 нед — у 77%. Через 16 нед от начала терапии 30% улучшение по критериям АКР_{педи} было достигнуто у 88% детей, получавших адалимумаб, и у 95% пациентов, лечившихся адалимумабом в сочетании с метотрексатом; 70% улучшение было зарегистрировано у 70% больных [19].

В нашем исследовании большинство пациентов основной группы получали адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами и, вероятно, в связи с этим результаты, полученные нами, сопоставимы с группой пациентов, лечившихся адалимумабом с метотрексатом, в исследовании D. J. Lovell, N. Ruperto и соавт. Через 3 мес уровень ответа АКР_{педи} 30/70 в нашем исследовании составил 91/65%, через 6 мес — 93/76%.

В другом исследовании тех же авторов через 48 нед лечения уровень ответа по критериям АКР_{педи} 30/50/70 составил 73/61/24% [20].

В нашем исследовании эффективность адалимумаба была выше, чем в исследовании D. J. Lovell, N. Ruperto и соавт. Через 1 год терапии критериям улучшения АКР_{педи} 30/50/70 соответствовали 93/92/84% пациентов. По-видимому, это связано с тем, что наряду с больными полиартикулярным ЮИА мы включали в исследование пациентов с резистентным олигоартикулярным артритом.

В исследовании D. J. Lovell и соавт. эффективности длительного применения адалимумаба у детей с полиартикулярным ЮИА было установлено, что через 104 нед критериям АКР_{педи} 100 соответствовали 40% детей с ЮИА [20]. Нами было показано, что через 2 года (104 нед) критериям стадии неактивной болезни соответствовали 52% пациентов.

D. J. Kingsbury и соавт. оценивали эффективность адалимумаба в лечении олиго- и полиартикулярного ЮИА у пациентов в возрасте от 2 до 5 лет. Через 12 нед у 91% больных наблюдался положительный клинический ответ (АКР_{педи} 30), который к концу 24-й нед наблюдения сохранялся у 84% пациентов [21]. В нашем исследовании принимали участие 33/214 (15%) пациентов в возрасте до 5 лет. Через 12 нед лечения адалимумабом уровень ответа по критерию АКР_{педи} 30 составил 91%, через 24 нед — 93%, что было сопоставимо с результатами D. J. Kingsbury и соавт.

Результаты шестилетнего исследования D. J. Lovell, N. Ruperto и соавт. убедительно продемонстрировали высокую эффективность длительной терапии адалимумабом. С увеличением длительности применения препарата, особенно в комбинации с метотрексатом, эффективность адалимумаба не снижалась [22]. В нашем исследовании длительное применение адалимумаба также не сопровождалось ускользанием эффекта. Через 3 года лечения стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 69%, через 4 года — у 59%, через 5 лет — у 44% больных.

В доступной литературе мы не встретили достаточного количества информации по «выживаемости» терапии адалимумабом. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом 48-недельном исследовании D. J. Lovell, N. Ruperto и соавт. оценивали «выживаемость» терапии у больных с ЮИА, перешедших в двойную слепую стадию исследования. В итоге 32-недельное лечение закончили 96% пациентов, 4% выбыли из исследования по различным причинам (1 больной — из-за нарушения ведения протокола иссле-

дования, 1 пациент отозвал согласие на проведение исследования, 3 — по другим причинам) [20]. При долгосрочном (6 лет) наблюдении D.J. Lovell, N. Ruperto и соавт. установили, что обострение заболевания отмечалось у 43 и 37% больных, лечившихся адалимумабом или адалимумабом в сочетании с метотрексатом, и у 71 и 65% пациентов, получавших плацебо без/с метотрексатом [20, 22].

В нашем исследовании кумулятивная «выживаемость» терапии адалимумабом составила 95% через 6 мес, 84% — через 1 год, 73% — через 2 года. За весь период наблюдения лечение прекратили 25% пациентов. В течение первых 6 мес из исследования выбыли 8,3%, в течение первого года — 13%, в течение второго года — 6% больных. Основные причины отмены адалимумаба включали организационные проблемы (7%), НЯ (5,6%), первичную неэффективность (5,6%).

Оценка безопасности терапии адалимумабом

При анализе безопасности адалимумаба в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом 48-недельном исследовании, представленном D.J. Lovell, N. Ruperto и соавт., было показано, что адалимумаб в основном хорошо переносился пациентами с ЮИА. Наиболее частыми НЯ были инфекции (в основном острые респираторные). У 4 больных, лечившихся адалимумабом, и у 2, получавших плацебо, отмечены серьезные побочные эффекты на протяжении слепой фазы исследования. О случаях туберкулеза и оппортунистических инфекциях не сообщалось [19].

По другим данным тех же авторов регистрировались случаи тяжелых форм милиарного и внепеченочного туберкулеза [22]. Также зафиксированы случаи инвазивных оппортунистических инфекций (диссеминированный гистоплазмоз, пневмоцистная пневмония, аспергиллез, листериоз) [20].

В исследования ReAct у 6610 взрослых пациентов с ревматоидным артритом серьезные инфекционные осложнения (включая активный туберкулез) были отмечены у 3,1% пациентов, демиелинизирующие заболевания — у 0,06%, системная красная волчанка — у 0,03% [16].

Анализ переносимости терапии ингибитором ФНО α в нашем исследовании показал, что адалимумаб и метотрексат хорошо переносились 58 и 73% пациентов с ЮИА без системных проявлений. НЯ зарегистрированы у 42 и 27% больных, но стали основанием для отмены препаратов только у 6 и 10% пациентов, соответственно. Наиболее часто на фоне анти-ФНО-терапии развивались инъекционные реакции (боль; 16,9 и 0,17 на 100 пациенто-лет) и инфекционные НЯ (35,3 и 20,7 на 100 пациенто-лет; $p < 0,001$). Туберкулез легких развился у 5/215 (2,3%) больных: очаговый — у 1, диссеминированный — у 1, диссеминированный туберкулез легких, внутригрудных лимфоузлов и плеврит — у 1, инфильтративный туберкулез — у 2 детей. Случаев летального исхода от туберкулеза, а также тяжелых оппортунистических инфекций и аутоиммунных заболеваний в нашем исследовании зарегистрировано не было.

Таким образом, в нашем исследовании эффективность адалимумаба в комбинации с иммунодепрессантами была несколько выше, чем эффективность монотерапии адалимумабом в исследованиях других авторов [18]. Эффективность адалимумаба в комбинации с иммунодепрессантами (у 88% с метотрексатом) оказалась сопоставимой с данными аналогичных исследований [19, 20, 22].

Необходимо отметить, что всем детям адалимумаб вводили в дозе 40 мг 1 раз/2 нед независимо от возраста и веса ребенка. Это связано с тем, что исследование было начато до регистрации препарата по детским показаниям, и мы применяли схему лечения, зарегистрированную для взрослых больных ревматоидным артритом. D.J. Lovell, N. Ruperto и соавт. показали, что доза препарата не влияет на его эффективность или переносимость. В первом периоде открытой продленной фазы авторы исследовали эффективность адалимумаба в дозе 24 мг/м², вводимого 1 раз/нед. На следующем этапе у детей с массой тела менее 30 кг ингибитор ФНО α применяли в фиксированной дозе 20 мг 1 раз/2 нед, у детей с массой тела 30 кг и выше — в дозе 40 мг 1 раз/2 нед [22]. Разницы в эффективности и переносимости препарата в разных дозировках получено не было. Сведения, представленные D.J. Lovell, N. Ruperto и соавт., позволяют нам сопоставлять наши результаты с данными других исследователей.

Ограничения исследования

В качестве основного ограничения стоит указать отсутствие рандомизации при разделении на группы, что позволило бы свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость исследователей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибитор ФНО α адалимумаб обладает более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем классический иммунодепрессант метотрексат. Уже через 1 мес после первой инъекции адалимумаб обеспечил значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов и общего самочувствия у 73% пациентов. Метотрексат обладает более медленным и менее выраженным противовоспалительным эффектом. На фоне монотерапии метотрексатом достоверная динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни и улучшение функционального статуса пациентов зарегистрированы лишь через 6 мес от начала лечения. Анти-ФНО-терапия в короткие сроки обеспечивает улучшение и восстановление функции суставов и повседневной активности детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Функциональная активность детей, лечившихся метотрексатом, на протяжении всего периода наблюдения (5 лет) была достоверно ниже, чем при применении адалимумаба. Кумулятивная «выживаемость» при терапии адалимумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений статистически значимо выше, чем при лечении метотрексатом, и сопряжена со значительно меньшим риском отмены с связи с неэффективностью.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

С. И. Валиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева, Е. Г. Чистякова, А. М. Чомахидзе, А. Н. Фетисова — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Педиатрия. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 387–420.
2. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011. 794 p.
3. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005; 294: 1671–1684.
4. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2013; 13 (3): 361–376.
5. El-Gabalawy H.S., Lipsky P.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? *Arthritis Res.* 2004; 4 (Suppl. 2): 297–301.
6. Foster H.E., Marshall N., Myers A., Dunklet P., Griffiths I.D. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 767–775.
7. Minden K., Niewerth M., Listing J., Biedermann T., Bollow M., Schontube M., Zink A. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2392–2401.
8. Woo P., Wilkinson N., Prieur A.M., Southwood T., Leone V., Livermore P., Wythe H., Thomson D., Kishimoto T. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7: 1281–1288.
9. Алексеева Е.И., Баранов А.А. Руководство по биологической терапии. М. 2011. С. 247.
10. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011; 63 (4): 465–482.
11. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51 (2): 163–169.
12. de Vries H.S., van Oijen M.G., Driessen R.J., de Jong E.M., Creemers M.C., Kievit W., de Jong D.J. Appropriate infliximab infusion dosage and monitoring: results of a panel meeting of rheumatologists, dermatologists and gastroenterologists. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 71 (1): 7–19. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03760.x.
13. Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2008; 9: 52.
14. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F., Cohen S.B., Pavelka K., van Vollenhoven R., for the PREMIER investigators et al. The PREMIER study a multicenter, randomized, double blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 26–37.
15. Kievit W., Adang E.M., Fransen J. The effectiveness and medication costs of three antitumor necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (9): 1229–1234.
16. Burmester G.R., Mariette X., Montecucco C., Monteagudo-Saez I., Malaise M., Tzioufas A.G., Bijlsma J.W., Unnebrink K., Kary S., Kupper H. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Doi: 10.1136/ard. — 2006.066761.
17. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A., Teoh L.A., Fischkoff S.A., Chartash E.K. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 35–45.
18. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. *Терапевтический архив*. 2012; 8: 22–28.
19. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S., Reiff A., Jung L., Jarosova K., Nemcova D., Mouy R., Sandborg C., Bohnsack J., Elewaut D., Foeldvari I., Gerloni V., Rovinsky J., Minden K., Vehe R.K., Weiner L.W., Horneff G., Huppertz H.I., Olson N.Y., Medich J.R., Carcereri-DePrati R., McIlraith M.J., Giannini E.H., Martini A. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (8): 810–820.
20. Ruperto N., Lovell D.J., Goodman S., Reiff A., Nemcova D., Prieur A.M., Joos R., Gerloni V., Bohnsack J., Wagner-Weiner L., Huppertz H.I., Olson N., McIlraith M., Medich J., Martini A., Giannini E.H. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): data over two years of treatment in a phase III study. Abstract presented at: 8th Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007). *Barcelona, Spain*. 2007. Abstract THU0195.
21. Kingsbury D.J., Pierre Quartier D.J., Karunaratne P.M., Kalabic J., Kupper H. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Clin. Rheumatol.* 2014. Doi: 10.1007/s10067-014-2498-1.
22. Ruperto N., Lovell D.J., Reiff A., Gamir M., Higgins G., Kone-Paut I., Jones O.Y., Chalom E., Ilowite N., Wouters C., McIlraith M.J., Liu S., Kupper H., Giannini E.H., Martini A. OLE DE038: Long-Term Efficacy and Safety of ADA for up to 6 years in Patients with JIA. *ACR11. Arthritis Rheum.* 2011; 63 (10). Abstr. 265.

М.М. Костик¹, Е.В. Гайдар¹, М.Ф. Дубко¹, В.В. Масалова¹, Л.С. Снегирёва¹, И.А. Чикова¹,
Е.А. Исупова¹, Т.Н. Никитина¹, Е.Д. Серогодская¹, О.В. Калашникова¹, А. Равелли^{2,3}, В.Г. Часнык¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Институт Г. Газлини, Генуя, Италия

³ Университет Генуи, Генуя, Италия

Способна ли терапия метотрексатом предотвращать развитие увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 28.04.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

Увеит является одним из наиболее частых внесуставных проявлений ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). В настоящее время изучается возможность снижения риска развития увеита у детей с ЮИА при применении метотрексата. **Цель исследования:** проанализировать результаты терапии детей с ЮИА, изучив связь применения метотрексата с риском развития увеита. **Методы:** проведено ретроспективное неконтролируемое исследование. Изучены истории болезни пациентов с ЮИА, которые лечились на протяжении не менее 2 лет с момента дебюта заболевания. Сравнивали результаты лечения больных, получавших и не получавших метотрексат (базовая терапия — нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов). Учитывали установленные случаи развития увеита. **Результаты:** в исследовании проанализированы результаты наблюдения 281 ребенка с ЮИА. В группе метотрексата развитие увеита зафиксировано у 22/191 (11,5%), в группе сравнения — у 42/90 (46,7%) больных (ОШ 6,7; 95% ДИ 3,7–12,3). Время между дебютом ЮИА и развитием увеита в сравниваемых группах не различалось и составило 24 (12; 67) и 17 мес (7; 35), соответственно ($p = 0,232$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что основными предикторами развития увеита были олигоартикулярный вариант течения ЮИА (ОР = 1,89), позитивность по антинуклеарному фактору (ОР = 2,14), дебют ЮИА в возрасте до 5 лет (ОР = 2,56), женский пол (ОР = 1,82) и отсутствие в схеме терапии метотрексата (ОР = 0,24). **Заключение:** лечение метотрексатом может приводить к снижению риска развития увеита у пациентов с ЮИА. Для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение рандомизированных исследований.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, увеит, риск, метотрексат.

(Для цитирования: Костик М. М., Гайдар Е. В., Дубко М. Ф., Масалова В. В., Снегирёва Л. С., Чикова И. А., Исупова Е. А., Никитина Т. Н., Серогодская Е. Д., Калашникова О. В., Равелли А., Часнык В. Г. Способна ли терапия метотрексатом предотвращать развитие увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 477–482. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1386)

M.M. Kostik¹, E.V. Gaydar¹, M.F. Dubko¹, V.V. Masalova¹, L.S. Snegireva¹, I.A. Chikova¹, E.A. Isupova¹,
T.N. Nikitina¹, E.D. Serogodskaya¹, O.V. Kalashnikova¹, A. Ravelli^{2,3}, V.G. Chasnyk¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Giannina Gaslini Institute, Genoa, Italy

³ University of Genoa, Genoa, Italy

Can the Methotrexate Therapy Prevent the Development of Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Retrospective Study

Background: Uveitis is one of the most common extra-articular manifestations of juvenile idiopathic arthritis (JIA). Currently, the possibility of reducing the risk of uveitis in children with JIA by using methotrexate has been studied. **Objective:** Our aim was to analyze the results of treatment of children with JIA by studying the relation between the use of methotrexate and the risk of uveitis. **Methods:** A retrospective uncontrolled study. The case histories of patients with JIA who were treated for at least 2 years after the onset of the disease were studied. The results of treatment of patients who received and who did not receive methotrexate were studied (standard therapy — non-steroidal anti-inflammatory drugs and intra-articular injections of glucocorticoids). The established cases of uveitis were taken into account. **Results:** The study analyzed the results of observation of 281 children with JIA. In the methotrexate group, uveitis was detected in 22/191 (11.5%), and in the control group — in 42/90 (46.7%) of patients (OR 6.7; 95% CI 3.7–12.3). The time period between the onset of JIA and development of uveitis in two groups under study was the same and equal to 24 (12; 67) and 17 months (7; 35), respectively ($p = 0.232$). Multivariate regression analysis showed that the main predictors of uveitis were oligoarticular course of JIA (HR = 1.89), positive antinuclear antibody test (HR = 2.14), onset of JIA under the age of 5 (HR = 2.56), female gender (HR = 1.82), and the absence of methotrexate in the therapy (HR = 0.24). **Conclusion:** The treatment with methotrexate may reduce the risk of uveitis in patients with JIA. To confirm this hypothesis, randomized studies are needed.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, uveitis, risk, methotrexate.

(For citation: Kostik M. M., Gaydar E. V., Dubko M. F., Masalova V. V., Snegireva L. S., Chikova I. A., Isupova E. A., Nikitina T. N., Serogodskaya E. D., Kalashnikova O. V., Ravelli A., Chasnyk V. G. Can the Methotrexate Therapy Prevent the Development of Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Retrospective Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (4): 477–482. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1386)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — частая причина развития хронического переднего увеита в детском возрасте — наиболее распространенного внесуставного проявления заболевания [1]. Начало хронического переднего увеита часто протекает бессимптомно, при этом могут поражаться один или оба глаза [2]. Особенность увеита состоит в том, что его практически невозможно диагностировать без офтальмологического обследования с применением биомикроскопии. Поздняя диагностика увеита, а также его неконтролируемое течение приводят к развитию таких осложнений, как катаракта, кератопатия, формирование задних синехий и развитие глаукомы, вызывают снижение остроты зрения вплоть до слепоты [3]. В настоящее время увеит является причиной слепоты у каждого десятого пациента в развитых странах мира [4].

Увеит развивается почти у 20% пациентов с ЮИА, преимущественно в первые 2 года от дебюта суставного синдрома [5–7]. Более короткий интервал между началом артрита и развитием увеита служит прогностическим признаком тяжелого течения увеита [8]. В предшествующих исследованиях было показано, что основными факторами риска развития увеита являются олигоартикулярный субтип артрита, ранний возраст дебюта и серопозитивность по антинуклеарному фактору (АНФ) [9].

Профилактика глазных осложнений ЮИА напрямую зависит от своевременной диагностики и правильного лечения заболевания [3]. Так, Американская академия педиатрии, Международная лига ревматологических ассоциаций (ILAR) и Американская коллегия ревматологов (ACR) рекомендуют пациентам с ЮИА диспансерный осмотр окулистом с выполнением биомикроскопии каждые 3–6 или 12 мес в зависимости от возраста и субтипа заболевания [10, 11]. Однако в последнее время появляются рекомендации по проведению биомикроскопии чаще — каждые 3 мес [12].

Лечение увеита носит ступенчатый характер и, как правило, начинается с локальной терапии глюкокортикоидами с последующим применением метотрексата [13]. При неэффективности метотрексата к нему могут быть добавлены другие небиологические (циклоsporин А, азатиоприн, микофенолата мофетил) и биологические (адалимумаб, инфликсимаб, абатацепт) болезнью-модифицирующие базисные противоревматические препараты [14].

Метотрексат — основной небиологический противоревматический препарат, используемый в лечении ЮИА. Он способен вызывать ремиссию артрита более чем у половины больных с некоторыми субтипами ЮИА [15, 16], ремиссию увеита в 50–73% случаев [17–19]. Также показано, что отмена метотрексата приводила к обострению увеита у больных, находившихся в состоянии ремиссии [20]. Нерешенным остается вопрос, снижает ли препарат риск развития увеита у детей с ЮИА. Решение этого вопроса позволит расширить показания для применения метотрексата в лече-

нии детей с олигоартритом, поскольку именно для этой категории больных характерна высокая распространенность увеита. Вместе с тем дети с олигоартритом, как правило, не являются кандидатами для терапии метотрексатом, по крайней мере в начале заболевания [21].

В одном из последних исследований, выполненных в Италии, показано, что раннее назначение метотрексата было связано с двукратным снижением риска развития увеита [22]. Однако следует отметить, что в Европе и Северной Америке основой лечения олигоартикулярных вариантов ЮИА является внутрисуставное введение пролонгированных глюкокортикоидов [21]. Данная схема терапии в России применяется редко в связи с отсутствием пролонгированных глюкокортикоидов в реальной клинической практике. Зачастую российские пациенты с ЮИА начинают получать лечение метотрексатом при неэффективности предшествующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или глюкокортикоидами при их внутрисуставном введении. Указанные различия в терапии детей с ЮИА указывают на необходимость проведения национального исследования эффективности метотрексата по предупреждению развития увеита у таких пациентов.

Целью настоящего исследования было изучить профилактическую эффективность раннего назначения метотрексата для снижения риска развития увеита у российских детей с ЮИА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное контролируемое исследование.

Критерии соответствия

В исследовании анализировали истории болезни пациентов с ЮИА, диагностированным согласно критериям ILAR [23], постоянно лечившихся по поводу ЮИА на протяжении не менее 2 лет.

Сравнивали результаты лечения больных, получавших и не получавших метотрексат. Больные в группе метотрексата могли получать дополнительно только НПВП и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов. Пациенты из группы сравнения получали только НПВП и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов.

Пациентов, получавших любые другие лекарственные препараты, кроме метотрексата, НПВП и внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, исключали из исследования. Кроме того, не рассматривали результаты лечения больных с системным артритом, полиартритом, позитивным по ревматоидному фактору (РФ), и энтезитоассоциированным артритом. Также исключали пациентов, у которых развитие увеита было зафиксировано до развития суставного синдрома или до первого наблюдения в педиатрическом отделении нашей клиники.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе педиатрического отделения № 3 и отделения микрохирургии глаза клини-

ки Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Продолжительность исследования

Отбирали истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении № 3 с 2002 по 2012 гг.

Исходы исследования

Основной исход исследования включал в себя формулирование гипотезы о том, что раннее назначение метотрексата способно уменьшать риск развития увеита в популяции детей с ЮИА. Дополнительные исходы исследования — поиск предикторов увеита в группе детей с ЮИА, а также подтверждение/опровержение гипотезы о том, что пациенты с ЮИА с/без увеита отличаются по ряду клинико-лабораторных признаков.

Методы регистрации исходов

Для каждого пациента анализировали как минимум двухлетний период наблюдения, в течение которого фиксировали факт развития увеита. Для диагностики увеита всем пациентам было рекомендовано офтальмологическое обследование с использованием биомикроскопии каждые 3–4 мес которое выполнялось опытными офтальмологами. Диагностика хронического увеита основывалась на критериях Рабочей группы по стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group, SUN) [24, 25].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (протокол № 4 от 25.03.2013). Исследование затрагивало только работу с медицинской документацией, все данные о пациентах были анонимизированы. Экспериментальные методы диагностики и лечения в исследовании не применяли.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ выполнен при помощи пакетов программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных переменных представлено в виде медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения двух групп категориальных переменных использовали тесты χ^2 и точный критерий Фишера, для сравнения количественных переменных — тест Манна–Уитни. При анализе факторов риска развития увеита использовали регрессионную модель Кокса, для каждой независимой переменной рассчитывали отношение шансов (ОШ) или отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Анализ выживаемости проведен при помощи метода Каплана–Мейера с использованием первого эпизода увеита в качестве интересующего события. Для сравнения двух кривых выживаемости применялся логранговый критерий (log-rank test).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании проанализированы результаты лечения 281 ребенка (из них 69,8% — девочки) с медианой продолжительности анамнеза ЮИА 4,8 (2,3; 8,6) года. Доля пациентов с возрастом дебюта до 5 лет составила 51,2%. Позитивность по АНФ выявлена у 40%, олигоартикулярный вариант течения ЮИА — у 73,3% пациентов. Лабораторные параметры активности представлены умеренно повышенной скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) — 16 (5; 25) мм/ч и практически нормальной концентрацией С-реактивного белка (СРБ) — 2,6 (0,2; 0,8) мг/л. Лечение НПВП получали 78%, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов — 49% детей. В целом пациенты имели сравнительно небольшое число активных суставов — медиана 2 (1; 5); наиболее часто отмечалось вовлечение коленного (76%) и голеностопного (39%) суставов.

Метотрексат в дозе 15 мг/м² площади поверхности тела в нед получал 191 пациент. Путь введения препарата выбирал лечащий врач: преимущественно (у 90,6% больных) это был подкожный способ введения преднаполненными шприцами.

При сравнении пациентов в зависимости от терапии метотрексатом выявлено, что у детей с ЮИА, получавших метотрексат, к моменту постановки диагноза имелись большее число активных суставов, более высокая СОЭ. В этой же группе реже встречался олигоартикулярный вариант течения болезни, чаще поражались лучезапястный и голеностопный суставы, а также мелкие суставы кистей и стоп (табл. 1). При оценке риска развития увеита у детей, получавших и не получавших метотрексат, в зависимости от возраста дебюта ЮИА получены разные результаты. Так, среди детей с возрастом дебюта ЮИА менее 5 лет частота развития увеита на терапии метотрексатом составила 20,8% по сравнению с детьми, не получавшими препарат (60,5%; ОШ = 5,8; 95% ДИ 2,7–12,7). Среди детей в возрасте старше 5 лет частота новых случаев увеита на терапии метотрексатом составила всего 2,2% по сравнению с детьми, не получавшими препарат (31,9%; ОШ = 20,6; 95% ДИ 4,5–95,2).

Основные результаты исследования

В течение периода наблюдения, составившего не менее 2 лет, развитие увеита было зафиксировано у 64 (22,8%) пациентов, медиана срока постановки диагноза после дебюта ЮИА — 1,6 (0,7; 3,8) года. Частота увеита была ниже в группе детей, получавших метотрексат: 11,5% (22/191) по сравнению с 46,7% (42/90) в группе детей, получавших только НПВП и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ОШ 6,7; 95% ДИ 3,7–12,3; рис.). Время между дебютом ЮИА и развитием увеита в сравниваемых группах не различалось и составило 24 (12; 67) и 17 мес (7; 35), соответственно ($p = 0,232$).

Факторы риска развития увеита у больных с ювенильным идиопатическим артритом

Пациенты, у которых в течение 2 лет после дебюта ЮИА был диагностирован увеит, имели младший возраст,

Таблица 1. Различия между пациентами в зависимости от наличия терапии метотрексатом

Показатель	MT+ (n = 191)	MT- (n = 90)	p
Пол, женский, абс. (%)	132 (69,1)	64 (71,1)	0,728
Возраст дебюта ЮИА, годы	4,4 (2,3; 7,9)	5,3 (2,1; 9,6)	0,171
Олигоартрит, абс. (%)	125 (65,5)	81 (90,0)	0,001
АНФ+, абс. (%)	61/151 (40,4)	29/72 (40,3)	0,988
СОЭ, мм/ч	17,0 (5,0; 25,0)	11,0 (5,0; 21,0)	0,041
СОЭ > 20 мм/ч, абс. (%)	85/180 (47,2)	31/86 (36,1)	0,092
СРБ, мг/л	3,8 (0,2; 9,0)	2,0 (0,2; 7,0)	0,448
НПВП, абс. (%)	143/189 (75,7)	74/89 (83,2)	0,162
ВСГК, абс. (%)	53/180 (29,4)	27/83 (32,5)	0,606
Число активных суставов	3 (1; 7)	2 (1; 3)	0,001
Активные суставы, абс. (%):			
• шейный отдел	16 (8,4)	5 (5,6)	0,414
• височно-нижнечелюстной	4 (2,1)	0	0,171
• плечевой сустав	8 (4,2)	1 (1,1)	0,171
• локтевой сустав	23 (12,0)	5 (5,6)	0,089
• лучезапястный сустав	36 (18,9)	7 (7,8)	0,016
• голеностопный сустав	83 (43,5)	27 (30,0)	0,033
• коленный сустав	145 (75,9)	69 (76,7)	0,892
• тазобедренный сустав	22 (11,5)	12 (13,3)	0,664
• мелкие суставы кисти	62 (32,5)	11 (12,2)	0,001
• мелкие суставы стопы	36 (18,9)	6 (6,7)	0,007

Примечание. MT (+)/(-) — группы больных, получавших (+) и не получавших (-) метотрексат. Здесь и в табл. 2, 3: АНФ — антинуклеарный фактор, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ВСГК — внутрисуставные глюкокортикоиды, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок. Полужирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.

у них чаще встречался олигоартрит, отмечались более высокие значения СРБ и СОЭ, серопозитивность по АНФ (табл. 2).

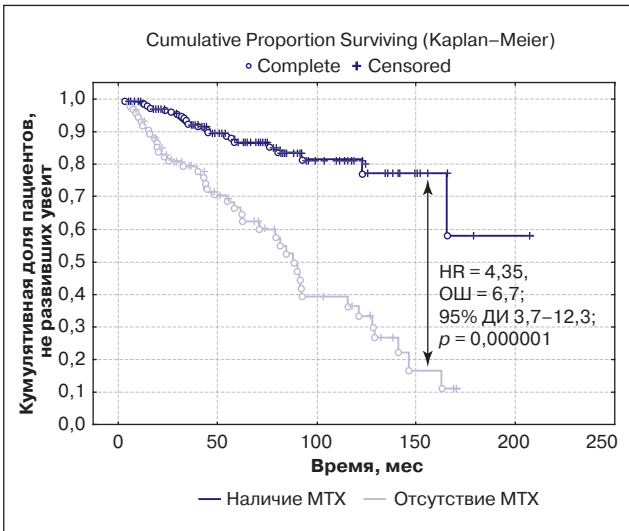
Многофакторный регрессионный анализ показал, что основными предикторами развития увеита были

олигоартикулярный вариант течения ЮИА, позитивность по АНФ, дебют ЮИА в возрасте до 5 лет, женский пол и отсутствие в схеме лечения метотрексата (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные дают основание для формулирования гипотезы о том, что назначение метотрексата способно снижать риск развития увеита. Примечательно, что в сравнении с исследованием, выполненном в Италии [22], увеличение в 2 раза пропорции пациентов, получающих метотрексат, привело к снижению риска развития увеита более чем в 4 раза. Нами определены основные предикторы развития увеита, хорошо известные по результатам ряда предыдущих исследований [6, 9, 12]. Патофизиологические основы эффективного предотвращения риска увеита показаны в экспериментальных исследованиях, отражающих способность метотрексата проникать в ткани глаза и создавать там более высокие концентрации, чем в плазме крови [26, 27]. Понимание факта развития увеита на фоне терапии метотрексатом (11,5% детей в нашем исследовании развили увеит на фоне терапии метотрексатом; 10,5% — в итальянском исследовании) имеет принципиальное значение, объясняющее развитие увеита механизмами самого заболевания. В эру широкого применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) часто обсуждается вопрос о роли самих препаратов в

Рис. Кумулятивная доля пациентов без увеита в сравниваемых группах (наличие/отсутствие в схеме лечения метотрексата)



Примечание. MTX — метотрексат.

Таблица 2. Сравнительный анализ больных с ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от наличия у них увеита

Показатель	Увеит+ (n = 64)	Увеит- (n = 217)	p
Пол, женский, абс. (%)	51/64 (79,7)	145/217 (66,8)	0,492
Возраст дебюта ЮИА, годы	3,0 (1,9; 5,6)	5,1 (2,6; 9,0)	0,001
Олигоартрит, абс. (%)	53/64 (82,8)	153/217 (70,5)	0,051
АНФ+, абс. (%)	31/52 (59,6)	59/171 (34,5)	0,001
СОЭ, мм/ч	21 (9; 25)	12 (5; 25)	0,043
СОЭ > 20 мм/ч, абс. (%)	34/60 (56,7)	82/206 (39,8)	0,024
СРБ, мг/л	5,2 (0,7; 10)	2 (0,2; 7,0)	0,059
НПВП, абс. (%)	44/62 (70,97)	173/216 (80,1)	0,133
ВСГК, абс. (%)	19/59 (32,2)	61/204 (29,9)	0,742
Метотрексат, абс. (%)	23/64 (35,9)	168/217 (77,5)	0,001
Число активных суставов	2 (1; 3,5)	2 (1; 5)	0,094
Активные суставы, абс. (%):			
• шейный отдел	5/64 (7,8)	16/217 (7,4)	0,911
• височно-нижнечелюстной	0/64 (0)	4/217 (1,84)	0,272
• плечевой сустав	1/64 (1,56)	8/217 (3,7)	0,393
• локтевой сустав	6/64 (9,38)	22/217 (10,14)	0,864
• лучезапястный сустав	7/64 (10,9)	36/217 (16,6)	0,272
• голеностопный сустав	26/64 (40,6)	84/217 (38,7)	0,782
• коленный сустав	51/64 (79,7)	163/217 (75,1)	0,451
• тазобедренный сустав	6/64 (9,38)	28/217 (12,9)	0,448
• мелкие суставы кисти	11/64 (17,2)	62/217 (28,6)	0,069
• мелкие суставы стопы	5/64 (7,8)	37/217 (17,1)	0,067

Таблица 3. Факторы риска развития увеита: результаты многофакторного регрессионного анализа

Факторы риска	ОР (95% ДИ)	p
Пол, женский	1,82 (1,24; 3,83)	0,045
Олигоартрит	1,89 (1,31; 3,94)	0,045
АНФ+	2,14 (1,43; 4,11)	0,006
Метотрексат (нет)	0,24 (0,17; 0,53)	0,001
Возраст дебюта ЮИА < 5 лет	2,56 (1,53; 5,07)	0,001

развитии «новых» случаев увеита. Опыт использования метотрексата свидетельствует в пользу того, что главенствующую роль в патогенезе увеита следует отдать механизмам срыва иммунологической толерантности в структуре ЮИА. Данные немецкого регистра Biker наглядно свидетельствуют о том, что комбинированная терапия с использованием метотрексата и ГИБП также приводит к снижению риска увеитов *de novo* в сравнении с монотерапией ГИБП [28]. В связи с этим мы допускаем, что основная роль в профилактике увеита принадлежит метотрексату как в случаях его комбинации с ГИБП, так и при монотерапии. Возможно, данные подобных исследований позволят в будущем пересмо-

треть показания к более раннему назначению метотрексата в группах с высоким риском развития увеита, а также избежать ранней отмены препарата в случаях комбинированной терапии с ГИБП у пациентов с высоким риском развития увеита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метотрексат способен влиять на риск развития увеита у пациентов с ЮИА. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для возможного определения расширенных показаний к назначению метотрексата в группе пациентов с повышенным риском развития увеита.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saurenmann R. K., Levin A. V., Feldman B. M., Rose J. B., Laxer R. M., Schneider R., Silverman E. D. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term follow-up study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 647–657.
2. Rosenberg K. D., Feuer W. J., Davis J. L. Ocular complications of paediatric uveitis. *Ophthalmology.* 2004; 111: 2299–2306.
3. De Boer J., Wulffraat N., Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Brit. J. Ophthalmol.* 2003; 87: 879–884.
4. Cordero-Coma M., Yilmaz T., Onal S. Systematic review of anti-tumor necrosis factor- α therapy for treatment of immune-mediated uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2013; 21 (1): 19–27.
5. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007; 369: 767–778.
6. Calandra S., Gallo M. C., Consolaro A., Pistorio A., Lattanzi B., Bovis F., Muratore V., De Marco R., Martini A., Ravelli A. Female sex and oligoarthritis category are not risk factors for uveitis in Italian children with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2014; 41 (7): 1416–1425.
7. Verazza S., Allegra M., Lattanzi B., Dalpra S., Magni-Manzoni S., Pistorio A., Oliveira S., Castell E., Arguedas O., Martini A., Ravelli A. Time of onset of iridocyclitis (IC) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2008; 6 (Suppl. 1): 77.
8. Zannin M. E., Buscain I., Vittadello F., Martini G., Alessio M., Orsoni J. G., Breda L., Rigante D., Cimaz R., Zulian F. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90: 91–95.
9. Angeles-Han S. T., Pelajo C. F., Vogler L. B., Rouster-Stevens K., Kennedy C., Ponder L., McCracken C., Lopez-Benitez J., Drews-Botsch C., Prahalad S. CARRA Registry Investigators. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J. Rheumatol.* 2013; 40 (12): 2088–2096.
10. American academy of pediatrics. Guidelines for ophthalmic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. Section on Rheumatology and Section on Ophthalmology. *Pediatrics.* 1993; 92: 295–329.
11. Cassidy J., Kivlin J., Lindsley C., Nocton J. The Section on Rheumatology, and the Section on Ophthalmology. Ophthalmic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2006; 117: 1843–1845.
12. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganser G., Heinz C., Minden K. and German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *A. Rheumatology (Oxford).* 2007; 46 (6): 1015–1019.
13. Heiligenhaus A., Minden K., Foll D., Pleyer U. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2015; 112 (6): 92–100.
14. Wentworth B. A., Freitas-Neto C. A., Foster C. S. Management of pediatric uveitis. *F1000 Prime Rep.* 2014; 6: 41.
15. Giannini E. H., Brewer E. J., Kuzmina N., Shaikov A., Maximov A., Vorontsov I., Fink C. W., Newman A. J., Cassidy J. T., Zemel L. S. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.–U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1043–1049.
16. Ruperto N., Murray K. J., Gerlioni V., Wulffraat N., de Oliveira S. K., Falcini F., Dolezalova P., Alessio M., Burgos-Vargas R., Corona F., Vesely R., Foster H., Davidson J., Zulian F., Asplin L., Baildam E., Consuegra J. G., Ozdogan H., Saurenmann R., Joos R., Pistorio A., Woo P., Martini A. Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (7): 2191–2201.
17. Foeldvari I., Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 362–365.
18. Heiligenhaus A., Mingels A., Heinz C., Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. *Eur. J. Ophthalmol.* 2007; 17 (5): 743–748.
19. Simonini G., Paudyal P., Jones G. T., Cimaz R., Macfarlane G. J. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52 (5): 825–831.
20. Ayuso V. K., van de Winkel E. L., Rothova A., de Boer J. H. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 151: 217–222.
21. Beukelman T., Patkar N. M., Saag K. G., Tolleson-Rinehart S., Cron R. Q., DeWitt E. M., Ilowite N. T., Kimura Y., Laxer R. M., Lovell D. J., Martini A., Rabinovich C. E., Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 465–482.
22. Papadopoulou C., Kostik M., Bohm M., Nieto-Gonzalez J. C., Gonzalez-Fernandez M. I., Pistorio A., Martini A., Ravelli A. Methotrexate Therapy May Prevent the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J. Pediatr.* 2013; 163: 879–884.
23. Petty R. E., Southwood T. R., Manners P., Baum J., Glass D. N., Goldenberg J., He X., Maldonado-Cocco J., Orozco-Alcala J., Prieur A. M., Suarez-Almazor M. E., Woo P. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
24. Bloch-Michel E., Nussenblatt R. B. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am. J. Ophthalmol.* 1987; 103: 234–235.
25. Jabs D. A., Nussenblatt R. B., Rosenbaum J. T. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140 (3): 509–516.
26. Puchta J., Hattenbach L. O., Baatz H. Intraocular levels of methotrexate after oral low-dose treatment in chronic uveitis. *Ophthalmologica.* 2005; 219 (1): 54–55.
27. de Smet M. D., Stark-Vancs V., Kohler D. R., Smith J., Wittes R., Nussenblatt R. B. Intraocular levels of methotrexate after intravenous administration. *Am. J. Ophthalmol.* 1996; 121 (4): 442–444.
28. Foeldvari I., Thme N., Horneff G. Methotrexate is protective against the new onset of uveitis under etanercept treatment. Data from the German Etanercept Registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (Suppl. 3): 626.

Н.В. Минаева, Д.М. Ширяева

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

Сравнительная оценка эффективности лечения детей с сезонным аллергическим ринитом антигистаминным препаратом в комбинации с назальным спреем на основе эктоина и монотерапии антигистаминным препаратом: результаты открытого рандомизированного исследования

Контактная информация:

Минаева Наталья Витальевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера

Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, тел.: +7 (3422) 212-79-16, e-mail: docnm@mail.ru

Статья поступила: 23.07.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

Цель исследования: оценить эффективность назального спрея на основе эктоина в лечении детей с сезонным аллергическим ринитом. **Методы:** в открытое рандомизированное исследование включили детей в возрасте 3–17 лет с обострением раннего весеннего поллиноза. Все участники получали пероральный антигистаминный препарат, а дети основной группы — дополнительно назальный спрей на основе эктоина. Анализ симптомов заболевания и объема дополнительной медикаментозной терапии выполнен на 1, 10 и 21-е сут лечения. **Результаты:** в группе, получавшей назальный спрей на основе эктоина ($n = 24$), отмечено значимое в сравнении с контролем ($n = 18$) уменьшение степени выраженности всех симптомов ринита — заложенности носа с 14-х ($p = 0,010$), выделений из носа — с 15-х ($p = 0,036$), зуда в носу и чихания — с 17-х сут лечения ($p = 0,020$), а также симптомов аллергического конъюнктивита, таких как зуд в глазах — с 18-х сут ($p = 0,020$), гиперемия конъюнктив — с 19-х сут терапии ($p = 0,040$). Применение назального спрея на основе эктоина сопровождалось снижением частоты назначения медикаментозных средств для дополнительной терапии ринита. **Заключение:** назальный спрей на основе эктоина в комбинации с антигистаминным препаратом позволяет добиться более быстрого купирования основных симптомов сезонного аллергического ринита, аллергического конъюнктивита у детей, а также достигнуть снижения потребности в дополнительной медикаментозной терапии по сравнению с монотерапией антигистаминным препаратом.

Ключевые слова: дети, поллиноз, аллергический ринит, лечение, назальный спрей, эктоин.

(Для цитирования: Минаева Н.В., Ширяева Д.М. Сравнительная оценка эффективности лечения детей с сезонным аллергическим ринитом антигистаминным препаратом в комбинации с назальным спреем на основе эктоина и монотерапии антигистаминным препаратом: результаты открытого рандомизированного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 483–488. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1387)

N.V. Minaeva, D.M. Shiryayeva

Perm State Medical University n.a. acad. E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

Comparative Evaluation of the Efficacy in Treating Children with Seasonal Allergic Rhinitis Using Antihistamine Combined with Ectoine Nasal Spray and Antihistamine Monotherapy: Results of an Open Randomized Study

Objective: Our aim was to evaluate the efficacy of an ectoine nasal spray in treating children with seasonal allergic rhinitis. **Methods:** An open randomized study of children aged 3–17 with the aggravation of early spring hay fever. All participants received oral antihistamine, and the children of the treatment group — oral antihistamine plus ectoine nasal spray. The symptoms of the disease and the amount of additional drug therapy were analyzed on the 1st, 10th and 21st day of treatment. **Results:** The group with patients who received an ectoine nasal spray ($n = 24$) showed a significant, if compared to the control group ($n = 18$), decrease in the severity of all symptoms of rhinitis — nasal congestion from the 14th day of treatment ($p = 0.010$), nasal discharge — from the 15th day of treatment ($p = 0.036$), nasal irritation and sneezing — from the 17th day of treatment ($p = 0.020$), as well as the symptoms of allergic conjunctivitis such as itchy eyes — from the 18th day of treatment ($p = 0.020$) and conjunctival hyperemia — from the 19th day of treatment ($p = 0.040$). The use of an ectoine nasal spray was accompanied by a decrease in the frequency of the assignment of drugs for the additional rhinitis treatment. **Conclusion:** An ectoine nasal spray in combination with antihistamines induces a more rapid relief of major symptoms of seasonal allergic rhinitis and allergic conjunctivitis in children, as well as reduces the need for additional medical treatment of the disease, if compared to the antihistamine monotherapy.

Key words: children, hay fever, allergic rhinitis, treatment, nasal spray, ectoine.

(For citation: Minaeva N.V., Shiryayeva D.M. Comparative Evaluation of the Efficacy in Treating Children with Seasonal Allergic Rhinitis Using Antihistamine Combined with Ectoine Nasal Spray and Antihistamine Monotherapy: Results of an Open Randomized Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (4): 483–488. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1387)

ОБОСНОВАНИЕ

По данным международных и российских исследований, аллергический ринит — это широко распространенная аллергическая патология верхних отделов респираторного тракта, частота которой имеет тенденцию к дальнейшему росту [1]. Пыльца растений лидирует среди причин сезонных форм аллергического ринита. Экспозиция аллергенной пыльцы обуславливает увеличение числа эозинофилов в слизистой оболочке носа, что может привести к развитию тяжелых симптомов болезни [2, 3].

При лечении сезонных ринитов рекомендуют ограничивать контакт детей с причинно-значимым аллергеном [4]. На практике это достигается переездом в другую климатическую зону на время обострения, использованием фильтров, защитных пленок для носа, пребыванием в закрытых помещениях, оборудованных системами очистки воздуха от пыльцы, использованием орошений носа растворами морской воды [5–7]. Изотонические формы растворов морской воды для элиминации и увлажнения слизистой оболочки носа наиболее близки по своему осмотическому составу к плазме крови и оптимальны с точки зрения максимального сохранения функции мукоцилиарного аппарата [8].

Для предотвращения контакта аллергена с клетками слизистой оболочки носа предложено использовать вещество эктоин, являющееся продуктом жизнедеятельности способных выжить в экстремальных условиях микроорганизмов-экстремофилов [8]. Эктоин создает комплексы из молекул воды на поверхности слизистой оболочки, образуя «гидратационный щит», защищающий клетки слизистой оболочки от неблагоприятных условий внешней среды, в т.ч. от контактов с аллергенами. Важно, что эктоин инертен к эпителию и способен оказывать местное защитное действие без токсических, химических и метаболических воздействий. Физико-химические свойства образующейся гидропленки из эктоина и молекул воды позволяют ей продвигаться с помощью реснитчатого аппарата респираторного эпителия как «слизистому одеялу», не нарушая защитной функции слизистой оболочки.

В зарубежных исследованиях в период 2009–2011 гг. были получены данные об эффективности и безопасности использования 2% эктоина в назальном спрее и глазных каплях у детей и взрослых пациентов при аллергическом рините в сравнении с лечением кромоглициевой кислотой, азеластинном, беклометазоном [8]. В России зарегистрирован препарат Аква Марис Сенс на основе эктоина для интраназального применения (АО «Ядран» Галенский Лабораторий, Хорватия). Способность формировать гидропленку за счет притягивания молекул воды к эктоину позволяет рассматривать это средство как способ барьерной защиты слизистой оболочки.

Целью исследования было изучение эффективности назального спрея на основе эктоина в лечении сезонного аллергического ринита у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное клиническое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты в возрасте от 3 до 17 лет с установленным диагнозом сезонного аллергического ринита (при выраженности симптомов ринита не ниже 2 баллов) и сенсibilизацией к пыльце деревьев с ранним весенним пылением (береза, ольха и/или лещина). Все дети в период обострения получали антигистаминный препарат.

Критерии не включения: плановый прием интраназальных глюкокортикоидов в течение 1 мес до начала исследования.

Критерии исключения: прием интраназальных глюкокортикоидов в период исследования; присоединение симптомов конъюнктивита в течение основного периода наблюдения или появление признаков острой респираторной инфекции.

Условия проведения

Включение в исследование осуществляли аллергологи 4 детских городских поликлиник: 3 на территории Перми и 1 — в г. Березники (Пермский край).

Процедура рандомизации

Исследователь каждого из 4 центров получал случайный набор запечатанных конвертов числом, соответствующим запланированному числу пациентов (22, 18, 14 и 9). В конверте содержались сведения только об одном варианте лечения («антигистаминный препарат и назальный спрей на основе эктоина» или «только антигистаминный препарат» в соотношении 1,5:1).

При включении в исследование пациент или его законный представитель (родитель для детей младше 14 лет) получал лист самонаблюдения, в котором была представлена шкала субъективной оценки (см. разд. «Методы регистрации исходов»). Пациенту (родителю) разъясняли, что он должен проводить ежедневную оценку симптомов ринита. Если степень выраженности симптомов достигала 2 баллов, пациенту (родителю) рекомендовалось связаться с врачом. Врач вскрывал конверт и по сведениям в нем определял вариант лечения.

Продолжительность исследования

Начало вводного периода — 1 апреля 2015 г.; после рандомизации период наблюдения составил 21 сут; окончание исследования — не позднее 31 мая 2015 г. Процедура рандомизации и начало периода сравнительного исследования проведены с 10 апреля по 11 мая 2015 г. Выбор периода исследования обусловлен ожидаемыми для данного региона сроками обострения раннего весеннего поллиноза [9].

Описание медицинского вмешательства

Все дети получали пероральные неседативные антигистаминные препараты в возрастной дозе ежедневно в течение периода обострения. После рандомизации пациенты основной группы дополнительно применяли интраназальный спрей с 2% эктоином Аква Марис Сенс 3 или 4 раза/сут ежедневно в течение 21 сут. Пациенты получали препарат за счет средств спонсора исследования.

Исходы исследования

Учитывали следующие суррогатные конечные точки:

- динамику выраженности назальных симптомов на 1, 10 и 21-е сут лечения (после рандомизации);
- потребность в дополнительной медикаментозной терапии ринита;
- выбывание из исследования по причинам, связанным с непереносимостью лекарственных препаратов или неудовлетворенностью эффектом лечения.

Методы регистрации исходов

Пациенты (у детей до 14 лет — родители) ежедневно оценивали выраженность симптомов заболевания (заложенность носа, зуд, чихание, ринорея) по следующей шкале:

- 0 — отсутствие симптомов;
- 1 — слабая выраженность;
- 2 — умеренная выраженность;
- 3 балла — наличие выраженных симптомов.

Диапазон возможных значений составлял от 0 до 12 баллов. Таким же образом оценивали выраженность неназальных симптомов (кашель, глазные проявления). Данные регистрировали в дневнике самонаблюдения.

Пациенты ежедневно учитывали все принятые лекарства: как назначенные врачом, так и эпизодически использованные при необходимости купирования острых симптомов. Сведения заносили в лист учета медикаментов.

Врач контролировал правильность и регулярность заполнения листов самонаблюдения и учета медикаментов, наличие симптомов острых заболевания или возникновение нежелательных явлений при личном осмотре или по телефону не реже 1 раза в 10 дней.

Этическая экспертиза

От каждого пациента или его законного представителя было получено письменное информированное согласие на наблюдение; у пациентов, рандомизированных в основную группу, — дополнительное согласие на применение спрея назального с эктоином. Протокол исследования (№ 3 от 25.03.2015 г.) получил одобрение Локального этического комитета при Пермском государственном медицинском университете им. акад. Е. А. Вагнера.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel

(Microsoft Office 2010). Количественные данные описаны с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения, значимость их различий в сравниваемых группах оценивали с применением *t*-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Качественные признаки выражали в долях (%), различия между ними оценивали с помощью *z*-критерия. Нулевую гипотезу отклоняли при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Для исследования с учетом критериев соответствия было скринировано 63 ребенка, рандомизировано — 50, в т.ч. в основную группу — 30 человек, в контрольную — 20. Досрочно прекратили участие в исследовании 4 человека, по 2 случая в основной и контрольной группе. Двое из них выбыли на основании соответствующих критериев исключения (присоединение острой респираторной инфекции на 8-е сут и развитие симптомов конъюнктивита на 16-е сут исследования), еще двое — в связи с отъездом в другой регион (1) и без объяснения причин на этапе сбора дневников наблюдения (1). Данные 4 пациентов были исключены из анализа в связи с нарушением выбора тактики медикаментозной терапии: детям с признаками тяжелого обострения (оценка степени выраженности симптомов более 8 баллов из 12 за 4 симптома ринита суммарно) не был назначен глюкокортикоид. Всего в обработку с учетом потерь и исключенных из анализа было включено 42 пациента, в т.ч. 24 в основную группу и 18 в группу контроля.

Характеристика пациентов основной и контрольной группы представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, частоте основных клинических признаков болезни, выраженности симптомов ринита. Концентрация общего IgE у детей также не различалась.

Основные результаты исследования

Динамика клинических данных

Анализ симптомов ринита показал, что на 10-е сут исследования они были сопоставимыми в обеих группах, а на 21-е сут зарегистрирована положительная динамика всех симптомов в группе с использованием назального спрея на основе эктоина (табл. 2). Статистически значимые различия выраженности заложенности носа регистрировали начиная с 14-х ($p = 0,01$), ринореи — с 15-х ($p = 0,036$), зуда в носу и чихания — с 17-х сут лечения ($p = 0,02$; рис. 1–4).

Таблица 1. Характеристика пациентов в сравниваемых группах на момент проведения процедуры рандомизации

Признаки	Группы		<i>p</i>
	Основная (<i>n</i> = 24)	Контрольная (<i>n</i> = 18)	
Возраст, мес	128 ± 48	128 ± 39	0,980
Клинические проявления поллиноза, абс. (%):			
• аллергический ринит	24 (100)	18 (100)	-
• аллергический конъюнктивит	19 (79)	15 (83)	0,944
• бронхиальная астма	0	1 (6)	0,817
Выраженность симптомов ринита, баллы	4,6 ± 2,1	3,8 ± 1,9	0,150
Общий IgE, МЕ/мл	413 ± 391	459 ± 314	0,724

Таблица 2. Клиническая оценка симптомов ринита в динамике у детей с сезонным аллергическим ринитом (в баллах)

Признаки	Основная группа (n = 24)			Контрольная группа (n = 18)			p		
	Дни лечения								
	1	10	21	1	10	21	1	10	21
Заложенность носа	1,3 ± 0,9	0,9 ± 0,8	0,1 ± 0,3	1,2 ± 0,6	1,3 ± 1,1	1,1 ± 0,9	0,486	0,261	0,001
Ринорея	1,3 ± 0,7	0,8 ± 0,8	0,20 ± 0,4	1,1 ± 0,9	1,0 ± 1,1	1,0 ± 1,2	0,438	0,582	0,001
Зуд	0,8 ± 0,8	0,5 ± 0,7	0 ± 0,2	0,7 ± 0,8,	0,7 ± 1,0	0,6 ± 0,9	0,790	0,426	0,022
Чихание	1,2 ± 0,8	0,7 ± 0,8	0,1 ± 0,3	0,9 ± 0,5	0,9 ± 1,1	0,8 ± 0,9	0,124	0,462	0,003
Суммарно	4,6 ± 0,2	2,9 ± 0,2	0,4 ± 0,1	3,9 ± 0,2	3,9 ± 0,3	3,5 ± 0,2	0,324	0,123	0,003

Рис. 1. Динамика выраженности заложенности носа у детей с сезонным аллергическим ринитом

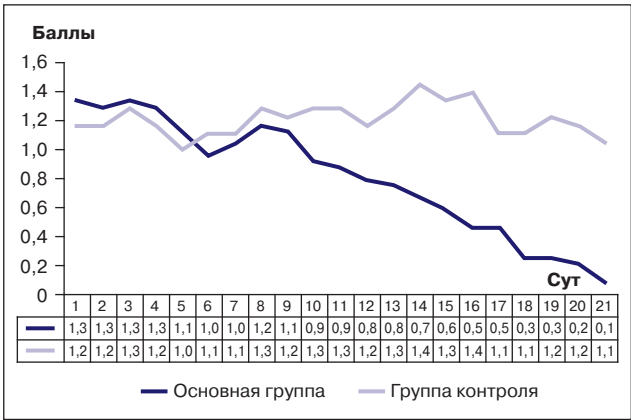


Рис. 2. Динамика выраженности ринореи у детей с сезонным аллергическим ринитом

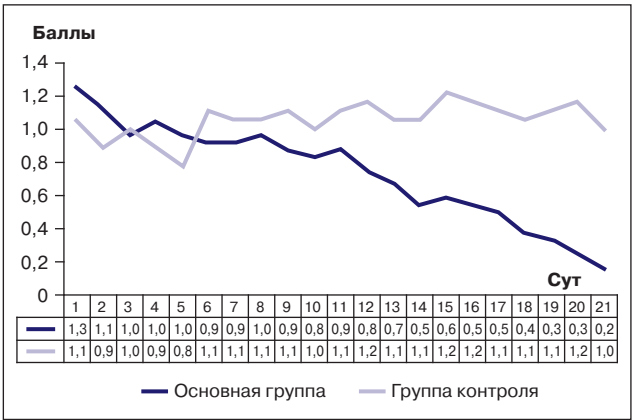


Рис. 3. Динамика выраженности носового зуда у детей с сезонным аллергическим ринитом

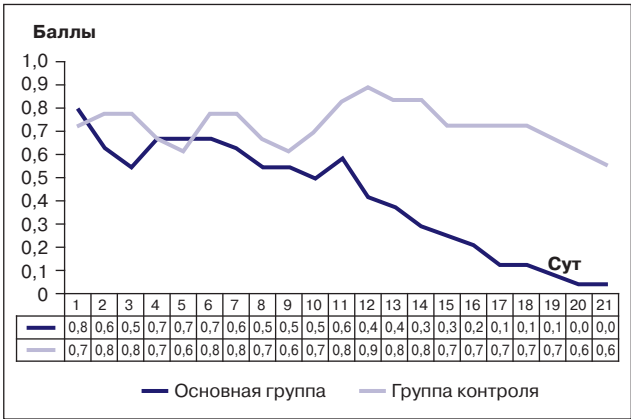
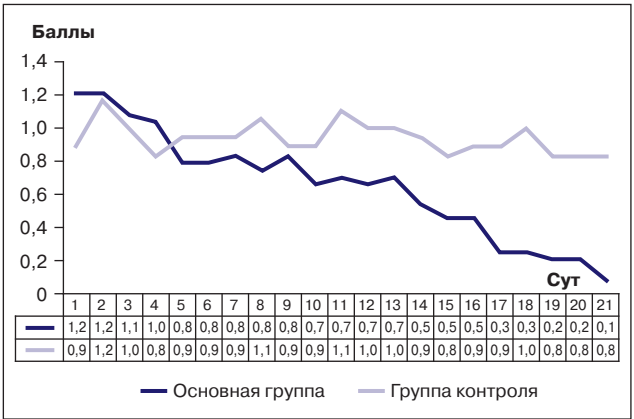


Рис. 4. Динамика выраженности чихания у детей с сезонным аллергическим ринитом



Дополнительные результаты исследования

При анализе динамики выраженности сопутствующего аллергического конъюнктивита было установлено, что 2 из 4 симптомов имели более значимую положительную динамику в основной группе. Зуд в глазах к 18-м сут лечения имел оценку $0,08 \pm 0,28$ балла для основной группы против $0,67 \pm 0,97$ балла для группы контроля ($p = 0,007$); к 21-м сут терапии выраженность этого симптома в основной группе была существенно ниже, чем в группе контроля, составив 0 против $0,44 \pm 0,7$ ($p = 0,016$).

Выраженность гиперемии конъюнктив в начале исследования была существенно выше в основной группе, чем в контрольной: $0,95 \pm 0,8$ и $0,5 \pm 0,51$ балла, соответственно ($p = 0,043$). На 10-е сут выраженность симптома в двух группах была сопоставима ($p = 0,960$). С 19-х сут лечения в основной группе она была существенно меньшей, чем в группе контроля: $0,04 \pm 0,2$ и $0,5 \pm 0,86$, соответственно ($p = 0,015$). Это различие сохранялось к 21-м сут: 0 и $0,33 \pm 0,6$, соответственно ($p = 0,030$).

В 1-е сут лечения выраженность слезотечения была выше в основной группе: $0,42 \pm 0,77$ и $0,05 \pm 0,24$, соот-

ветственно ($p = 0,057$), с 10-х сут терапии различия уже не определялись (для всех контрольных точек $p > 0,05$). Этот симптом купировался на 1 день раньше в группе с применением назального спрея на основе эктоина.

По симптому отечности век и суммарной оценке синдрома конъюнктивита существенных различий в двух группах не отмечено.

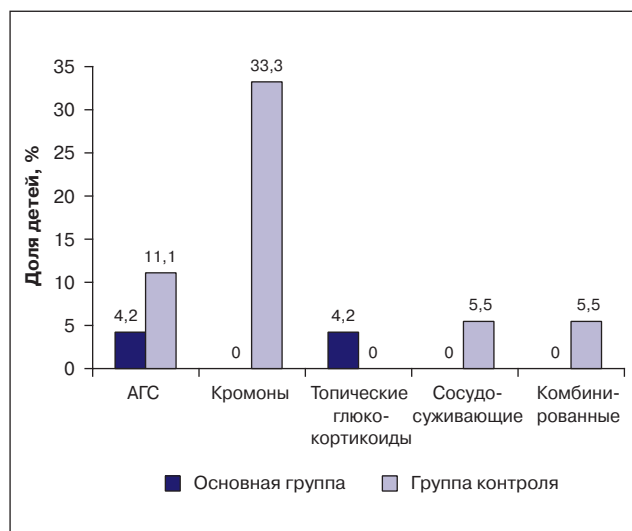
За период исследования кашель наблюдали у 9 (38%) детей основной группы и у 6 (33%) человек группы контроля. Средняя его продолжительность составила 4 ± 6 и 3 ± 5 сут, соответственно. В основной группе у 1 (4%) ребенка имелись жалобы на одышку легкой степени в течение 2 дней. Кашель и одышка купировались самостоятельно, без назначения дополнительных лекарственных препаратов.

Оценка лекарственной нагрузки

Согласно условию протокола, антигистаминные препараты получали все дети, участвовавшие в исследовании. Применяли пероральные неседативные антигистаминные средства (дезлоратадин, цетиризин, лоратадин) в возрастных дозировках по предсезонно-сезонной схеме (начало за 2–4 нед до предполагаемого обострения и продолжение приема на протяжении всего периода обострения) либо только в сезон обострения (начало с появлением первых симптомов и регулярный прием в течение периода обострения).

В течение всего периода исследования (21 сут) эпизодически лекарственные средства для купирования симптомов ринита самостоятельно применили 2 (8%) пациента основной группы и 10 (56%) — контрольной ($p = 0,002$). Во всех случаях это были топические интраназальные формы лекарственных средств (рис. 5). Топические препараты для лечения аллергического конъюнктивита эпизодически использовали 14 (58%) пациентов основной группы и 8 (44%) — контрольной ($p = 0,557$; рис. 6).

Рис. 5. Дополнительная терапия пациентов с сезонным аллергическим ринитом



Примечание. Здесь и на рис. 6: АГС — антигистаминные средства.

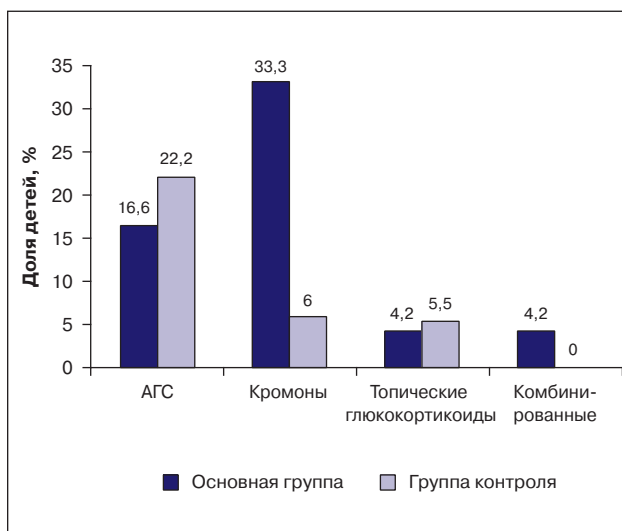
Нежелательные явления

В ходе клинического исследования не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных реакций у пациентов либо отказа от приема препарата, либо прерывания исследования в связи с непереносимостью препарата или неудовлетворенностью терапевтическим эффектом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что при концентрации пыльцы березы в воздухе в пределах 20 пыльцевых зерен в кубическом метре (пз/м^3) у некоторых высокочувствительных людей могут развиваться клинические признаки болезни. При увеличении содержания пыльцы до 75 пз/м^3 симптомы могут проявляться у большинства сенсibilизированных к этому аллергену пациентов [10]. В Пермском крае, по данным проведенных ранее наблюдений, пыление ранних весенних деревьев происходит в апреле и мае, максимальные суточные концентрации пыльцы березы могут превышать 3500 пз/м^3 [10]. Основным механизмом реализации действия назального спрея на основе эктоина является элиминация аллергенов или предотвращение их контакта со слизистой оболочкой за счет эффекта гидропленки. Однако сроки купирования симптомов или стойкая положительная динамика зависят от продолжительности периода пыления (естественного выделения основного аллергена). Для региона проведения исследования (Урал, средняя полоса России) основной период пыления главного аллергенного растения — березы — известен и составляет примерно 26–45 дней с началом в последнюю декаду апреля и окончанием в первую декаду июня [10]. Основной период исследования был запланирован так, чтобы он совпал с календарным максимумом пыления. В связи с этим сроки купирования симптомов или их стойкая динамика к 14–19-м сут исследования

Рис. 6. Дополнительная терапия конъюнктивита у пациентов с сезонным аллергическим ринитом



ожидаемы и подтверждают необходимость применения средств барьерной терапии (например, назального спрея на основе эктоина) в течение всего периода активного пыления, на протяжении не менее 3–6 нед (для региона проведения данного исследования и вида поллиноза).

Сопоставимые с уменьшением степени выраженности симптомов аллергического ринита результаты положительной динамики глазных симптомов (зуда и гиперемии конъюнктивы) на фоне лечения, по нашему мнению, связаны не с прямым влиянием интраназального спрея с эктоином, а с опосредованным эффектом снижения интенсивности воспалительного процесса в анатомически близкой области слизистой оболочки носа [11]. Такие эффекты описаны в других исследованиях и могут иметь клиническое значение при лечении пациентов с учетом частого сочетания ринита и конъюнктивита аллергической этиологии.

Ограничения исследования

В качестве основного ограничения стоит указать отсутствие данных по объективизации полученных результатов с помощью инструментальных методик (например, риноманометрии для заложенности носа). Кроме того, существует необходимость более строгого контроля эпизодической терапии. Не всегда самостоятельно использованные пациентом средства (кромогликат) относились к симптоматическим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение спрея назального на основе эктоина в комбинации с антигистаминным средством для лечения сезонного аллергического ринита в сравнении с монотерапией антигистаминным препаратом отличается значимым купированием основных симптомов заболевания и снижением потребности в эпизодической терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Ядран».

Н. В. Минаева — получение гонорара за выступления в качестве лектора от компании «Ядран».

Д. М. Ширяева — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лопатин А. С., Чучуева Н. Д. Эпидемиология аллергического ринита в России и в мире. *Российский аллергологический журнал*. 2013; 2: 3–11.
2. Мокронослова М. А., Сергеев А. В., Кочетова Ю. И. Влияние экспозиции аллергенов пыльцы деревьев на содержание эозинофилов в назальном секрете больных поллинозом. *Успехи современного естествознания*. 2003; 2: 73–76.
3. Ильина Н. И., Луус Л. В., Курбачева О. М., Назарова Е. В., Павлова К. С. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере Московского региона. *Российский аллергологический журнал*. 2014; 2: 25–31.
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергическим ринитом. М.: *Союз педиатров России*. 2014. URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/_kr_ar.pdf (дата обращения: 31.07.2015).
5. Мокронослова М. А., Желтикова Т. М., Тарасова Г. Д. Элиминационная терапия аллергического интермиттирующего ринита. *Российский аллергологический журнал*. 2014; 4: 74–78.
6. Минаева Н. В., Корюкина И. П., Плахина К. В. Непосредственные и отдаленные результаты сальвинитовой спелеоклиматотерапии поллинозов у детей. *Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК*. 2014; 2: 29–32.
7. Терехова Е. П., Ненашева Н. М. Оптимизация терапии аллергического ринита: создание профилактического барьера на слизистой оболочке носа. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 44: 24–31.
8. Рязанцев С. В. Барьерная терапия — новое направление в лечении аллергического ринита. *Российская оториноларингология*. 2014; 2: 148–153.
9. Минаева Н. В., Новоселова Л. В., Плахина К. В., Новожилова Е. Н., Ременникова М. В. Аэропаллинологические особенности пыления березы в г. Перми и их медицинское значение. *Здоровье семьи XXI век*. 2014; 2. URL: <http://www.fh-21.perm.ru> (дата обращения: 31.07.15).
10. Rapijko P., Lipiec A., Wojdas A., Jurkiewicz D. Threshold pollen concentration necessary to evoke allergenic symptoms. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 2004; 10 (3): 91–94.
11. Holmberg K., Tonnel A.-B., Dreyfus I., Olsson P., Cougnard J., Mesbah K., Devillier P. Desloratadine relieves nasal congestion and improves quality-of-life in persistent allergic rhinitis. *Allergy*. 2009; 64 (11): 1663–1670.

Т.М. Бзарова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, А.М. Чомахидзе¹, Т.В. Слепцова¹, А.Н. Фетисова¹, Н.И. Тайбулатов¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 14.08.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

В детской ревматологии до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о сроках назначения генно-инженерных биологических препаратов пациентам с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность терапии этанерцептом при раннем и позднем ЮИА без системных проявлений. **Методы:** проведено наблюдательное сравнительное исследование. Участники были разделены на 2 группы: основную (n = 98) — с ранним артритом длительностью менее 2 лет; сравнения (n = 99) — с поздним артритом длительностью более 2 лет. Все дети получали этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела 2 раза/нед подкожно. Оценка эффективности терапии проводили в течение 3 лет с использованием критериев Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}), критериев ремиссии С. Wallace и индекса JADAS71. **Результаты:** всего в исследование были включены 197 пациентов с ЮИА. Через 6 мес улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 зарегистрировано у 97/97/91 и 98/96/88%, спустя 1 год — у 100/100/99 и 99/94/92% больных ранним и поздним артритом, соответственно. Эффективность этанерцепта по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 была выше при раннем, чем при позднем артрите в течение 2 лет наблюдения. **Заключение:** этанерцепт более эффективен при раннем, чем при позднем ЮИА без системных проявлений.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, ранний артрит, поздний артрит, этанерцепт.

(Для цитирования): Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Ломакина О.Л. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 489–496. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1388

Т.М. Bzarova¹, E.I. Alexeeva^{1, 2}, S.I. Valieva¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, E.G. Chistyakova^{1, 2}, A.M. Chomakhidze¹, T.V. Sleptsova¹, A.N. Fetisova¹, N.I. Taibulatov¹

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

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Evaluation of Efficacy and Safety of Etanercept Therapy in Patients with Early and Late Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations

Background: An issue related to the terms of assignment of genetically engineered biological agents to patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) still remains debatable in pediatric rheumatology. **Objective:** Our aim was to evaluate the efficacy and safety of etanercept therapy in early and late JIA without systemic manifestations. **Methods:** An observational comparative study. The participants were divided into 2 groups. Patients of the treatment group (n = 98) — with early arthritis (lasting less than 2 years), and patients of the control group (n = 99) — with late arthritis (lasting more than 2 years). All children received etanercept in a dose of 0.4 mg/kg body weight 2 times per week subcutaneously. The efficacy of the therapy was evaluated for 3 years using the criteria of the American College of Rheumatology (ACR_{pedi}), remission criteria by C. Wallace and JADAS71 index. **Results:** Total number of patients with JIA under the study is 197. After 6 months, the improvement according to the ACR_{pedi} criteria 30/50/70 was recorded in 97/97/91% and 98/96/88%, and after 1 year — in 100/100/99% and 99/94/92% of patients with early and late arthritis, respectively. The efficacy of etanercept according to criteria by C. Wallace and JADAS71 index in early arthritis was higher than in late arthritis within 2 years of observation. **Conclusion:** Etanercept is more effective in early JIA than in late JIA without systemic manifestations.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, early arthritis, late arthritis, etanercept.

(For citation): Bzarova T. M., Alexeeva E. I., Valieva S. I., Denisova R. V., Isaeva K. B., Chistyakova E. G., Chomakhidze A. M., Sleptsova T. V., Fetisova A. N., Taibulatov N. I. Evaluation of Efficacy and Safety of Etanercept Therapy in Patients with Early and Late Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (4): 489–496. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1388

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии [1]. Согласно определению Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR), ЮИА — это артрит длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [2]. Это одно из самых распространенных и инвалидизирующих аутоиммунных заболеваний опорно-двигательного аппарата детского возраста [3–5].

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что удельный вес различных звеньев патогенеза синовита в различные сроки заболевания неодинаков: на ранних стадиях основное значение имеет Т-клеточно-макрофагальный механизм с цитокиновым каскадом [6], а на поздних стадиях доминируют автономные неиммунные механизмы, в основе которых лежит образование клона генотипически измененных синовиоцитов [7]. Отсюда вытекает необходимость применения противоревматических препаратов, действие которых направлено, главным образом, на снижение функциональной активности интенсивно пролиферирующих клеток, на ранних стадиях процесса — до формирования паннуса, практически рефрактерного к медикаментозным воздействиям [8]. Ориентировочно на образование паннуса требуется несколько месяцев [9]. Этот своеобразный латентный период между дебютом воспалительного процесса и образованием клона клеток с опухолеподобным ростом и является «терапевтическим окном» — оптимальным сроком для начала базисной терапии [10].

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования было оценить эффективность и безопасность терапии этанерцептом при раннем и позднем ЮИА без системных проявлений.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- возраст до 18 лет;
- подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR, включая активное хроническое поли- или олигоарткулярное заболевание;
- наличие более 1 опухшего сустава и/или более 1 болезненного сустава с ограничением подвижности в течение по крайней мере 6 мес;
- получение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов в стабильных дозах в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения этанерцептом;
- отсутствие признаков туберкулеза (латентный туберкулез исключали путем проведения реакции Манту и компьютерной томографии органов грудной клетки);
- отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

Критерии не включения в исследование:

- любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могли

повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя;

- любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению использованных препаратов;
- застойная сердечная недостаточность;
- иммунодефицитные состояния;
- текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной;
- неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов;
- нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза;
- социальные или иные причины, которые могли воспрепятствовать проведению регулярных медицинских обследований.

Критерии исключения пациентов из клинической апробации (т.е. основания для прекращения применения апробируемого метода):

- нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии;
- отсутствие 30% улучшения в течение 3 мес лечения (первичная неэффективность);
- нарастание активности заболевания после достижения стадии неактивной болезни/ремиссии (вторичная неэффективность);
- длительная стойкая ремиссия (более 2 лет) при отсутствии прогностически неблагоприятных факторов;
- парциальная неэффективность (обострение увеита при ремиссии суставного синдрома);
- отказ родителей от участия;
- организационные проблемы.

Условия проведения

Исследование проведено в период с декабря 2009 по август 2014 г. на базе специализированного ревматологического отделения Научного центра здоровья детей (Москва).

Медицинское вмешательство

Исследование не подразумевало экспериментального медицинского вмешательства, и все лечение осуществлялось в соответствии со стандартами/рекомендациями по лечению детей с ЮИА [11].

Методы регистрации исходов

Всем пациентам выполнялось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование по рекомендациям, утвержденным в Российской Федерации.

Индивидуальную эффективность лечения оценивали по следующим критериям.

- ◆ Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}):

- общая оценка пациентом (родителями) состояния здоровья;
- глобальная оценка активности болезни врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ, баллы);
- функциональная способность по вопроснику CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire);
- число суставов с активным артритом;
- число суставов с нарушением функции;

- показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или С-реактивного белка (СРБ).

АКР_{педи} 30/50/70 означает как минимум 30/50/70% улучшение не менее 3 из 6 критериев при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 показателя по сравнению с исходным значением [11].

- ◆ Критерии ремиссии заболевания по С. Wallace (2011):
 - отсутствие суставов с активным артритом;
 - отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, органомегалии, генерализованной лимфаденопатии; нормальные значения СОЭ и СРБ;
 - отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ);
 - длительность утренней скованности менее 15 мин [11].
- ◆ Индекс JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score в 71 суставе):
 - число суставов с активным артритом;
 - глобальная оценка активности болезни врачом по 100 мм ВАШ (где 0 — нет активности, 10 — максимальная активность; баллы);
 - оценка пациентом или его родителем общего самочувствия по 100 мм ВАШ (где 0 — очень хорошее, 10 — очень плохое; баллы);
 - СОЭ.

Значение СОЭ < 20 мм/ч считали равным 0, > 120 — приравнивали к 120. Показатель СОЭ рассчитывали по формуле:

$$(\text{СОЭ} - 20) / 10.$$

Шкала СОЭ соответствовала 0–10. Индекс JADAS71 был рассчитан как простая линейная сумма баллов 4 показателей (0–101) [11].

Целевым показателем лечения считали достижение стадии неактивной болезни/ремиссии. Эффективность лечения оценивали у всех пациентов, которые получали исследуемые препараты на протяжении не менее 3 последовательных месяцев через 1, 3, 6, 9 мес, 1 год, далее — 1 раз в год.

Оценку безопасности терапии проводили путем регистрации числа нежелательных явлений (НЯ) — любых неблагоприятных изменений в медицинском состоянии пациента, получавшего лекарственный препарат, независимо от причинной связи с лечением. Число НЯ рассчитывали по формуле:

$$\frac{\text{Число НЯ} / \text{пациенто-год} \times 100}{\text{Число НЯ на 100 пациенто-лет}} =$$

Под пациенто-годом понимали суммарный срок наблюдения за пациентами в годах.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей. Перед началом лечения родители всех детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие на его проведение.

Статистический анализ

Обработку данных производили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (95% доверительного интервала, ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнение групп выполнено с использованием критериев Вилкоксона, Манна–Уитни для количественных показателей и критерия χ^2 — для качественных. Сравнение групп по «выживаемости» терапии выполнено по критериям Гехана–Вилкоксона, Кокса–Ментела, логранговому тесту (log-rank).

Помимо стандартных статистических методов для коррекции различий между группами был применен метод подбора пар (matched-pair) и стратифицированного анализа (stratification) на основе индекса соответствия (propensity score). Расчет индекса соответствия производили при помощи логистической регрессии. Для анализа по методу подбора пар к каждому пациенту из основной группы был подобран пациент из группы сравнения, имевший аналогичный индекс соответствия. Подбор пар осуществляли на основе алгоритма greedy matching, реализованного в макропрограмме на языке системы SAS специалистами отдела биостатистики и информатики клиники Мэйо (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 197 пациентов с ЮИА без системных проявлений, из них 137 (70%) девочек и 60 (30%) мальчиков в возрасте от 11 мес до 18 лет, медиана возраста — 8 (5; 13) лет. Пациентов включали в исследование последовательно.

В зависимости от длительности болезни пациенты были разделены на основную группу (98 детей с ранним артритом — длительность болезни менее 2 лет) и группу сравнения (99 детей с поздним артритом — длительность болезни более 2 лет). Средний возраст больных составил 6,2 (4,5) и 10,1 (3,9) года, средняя

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, лечившихся этанерцептом

Показатель	Основная группа, ранний артрит (n = 98)	Группа сравнения, поздний артрит (n = 99)	p
Девочки, абс. (%)	67 (68%)	70 (70,7%)	0,758
Возраст на момент включения в исследование, годы, Ме (95% CI)	4,1 (5,3; 7,1)	9,9 (9,4; 10,9)	0,097
Возраст дебюта заболевания, годы, Ме (95% CI)	3,0 (4,2; 6,0)	3,0 (3,6; 5,0)	0,508
Длительность болезни на момент включения в исследование, годы, Ме (95% CI)	1,0 (1,0; 1,2)	5,0 (5,3; 6,4)	0,001

Примечание (здесь и в табл. 2). Ме — медиана, 95% CI — 95% доверительный интервал.

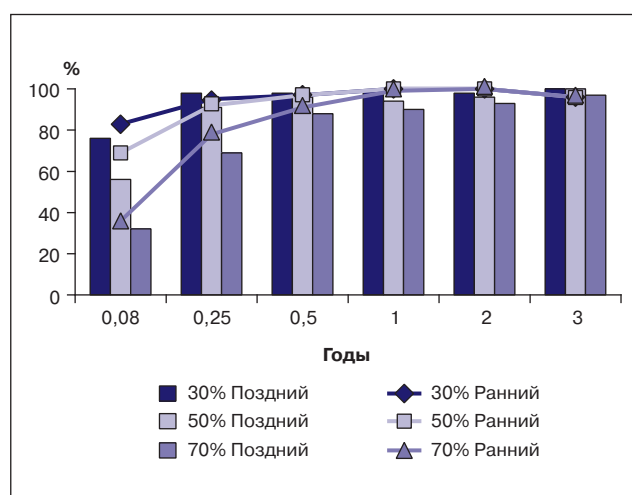
Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, лечившихся этанерцептом

Показатель, Ме (95% CI)	Основная группа, ранний артрит (n = 98)	Группа сравнения, поздний артрит (n = 99)	p
Число болезненных суставов, абс.	3,0 (4,3; 7,2)	5,0 (7,7; 12,1)	0,006
Число припухших суставов, абс.	4,0 (4,6; 7,3)	5,0 (7,0; 10,6)	0,010
Число суставов с ограничением функции, абс.	3,5 (4,8; 7,9)	6,0 (8,7; 13,1)	0,001
Число суставов с активным артритом, абс.	4,0 (4,8; 7,8)	6,0 (8,6; 13,1)	0,001
Длительность утренней скованности, мин	40,0 (43,3; 73,0)	30,0 (42,8; 72,3)	0,958
СОЭ, мм/ч (норма 2–15)	20,0 (22,3; 30,5)	23,0 (23,3; 32,2)	0,717
СРБ, мг/л (норма 0–5)	5,3 (11,0; 22,8)	5,8 (13,5; 27,4)	0,691
Оценка врачом активности болезни с помощью ВАШ, баллы	65,0 (60,2; 67,7)	60,0 (56,6; 65,3)	0,405
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия с помощью ВАШ, баллы	70,0 (65,5; 73,3)	65,0 (60,6; 68,5)	0,087
Оценка функциональной способности с помощью вопросника CHAQ, баллы	1,2 (1,0; 1,4)	1,3 (1,2; 1,5)	0,309

длительность болезни — 1,1 (0,6) и 5,8 (2,9) года у пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно (табл. 1).

У 86 (88%) и 85 (86%) больных обеих групп диагностированы олиго- и полиартикулярный варианты ЮИА; у 12 (12%) и 14 (14%) — энтезитный артрит. До начала исследования у большинства пациентов суставной синдром носил полиартикулярный характер: число суставов с активным артритом составило 4,0 (4,8; 7,8) и 6,0 (8,6; 13,1) у пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 2). Наряду с высокой клинической активностью болезни у всех пациентов наблюдали повышение значений лабораторных показателей — СОЭ и СРБ (см. табл. 2). Активный суставной синдром у пациентов обеих групп сопровождался функциональной недостаточностью разной степени выраженности.

Рис. 1. Улучшение по критериям АКР_{педи} у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, лечившихся этанерцептом



Учитывая распространенность суставного синдрома и функциональную недостаточность, пациенты или их родители оценивали самочувствие и состояние здоровья по ВАШ как плохое. Оценка активности болезни по ВАШ врачом свидетельствовала о ее высокой степени (см. табл. 2). Статистически значимых различий между группами по этим показателям установлено не было.

Схема введения препаратов и длительность наблюдения

Этанерцепт назначали по стандартной схеме: 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг) в виде подкожных инъекций 2 раза/нед с интервалами 3–4 сут между введениями. Во время всего исследования дозу корректировали в соответствии с изменениями массы тела пациентов.

Всем детям проведено не менее 24 инъекций этанерцепта. В течение 3 мес наблюдали 98 и 99, 6 мес — 86 и 90, 1 года — 74 и 72, 2 лет — 50 и 53, 3 лет — 24 и 30 пациентов из сравниваемых групп, соответственно. Средняя длительность наблюдения составила 1,2 (1,0; 1,5) и 3 (2,5; 3,5) года, минимальная — 3 мес, максимальная — 4,5 года.

Из исследования были исключены 21/98 (21%) и 18/99 (18%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно; 3 пациента основной группы не достигли точки «6 мес», 12 и 15 больных основной группы и группы сравнения — точки «1 год», 25 и 32 — точки «2 года», 37 и 64 — точки «3 года».

Основные результаты исследования

Оценка эффективности лечения этанерцептом по критериям АКР_{педи}

Через 6 мес улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 было зарегистрировано у 97/97/91 и 98/96/88%; через 1 год — у 100/100/99 и 99/94/92%; через 2 года — у 100/100/100 и 98/96/93% больных ранним и поздним артритом, соответственно (рис. 1).

Оценка эффективности лечения этанерцептом по критериям С. Wallace

По целевому показателю лечения «стадия неактивной болезни/ремиссия» этанерцепт был эффективнее при раннем ЮИА, чем при позднем, в течение первых 2 лет наблюдения. Так, по критериям С. Wallace через 6 мес стадию неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ранним артритом констатировали чаще (33/84, 39%), чем у больных поздним ЮИА (19/89, 21%; $p = 0,011$). Через 1 год стадия неактивной болезни/ремиссия зарегистрирована у 42/70 (60%) и 25/67 (37%) ($p = 0,009$); через 2 года — у 36/48 (75%) и 22/50 (44%) ($p = 0,003$); спустя 3 года — у 16/22 (73%) и 19/30 (63%) больных с ранним и поздним артритом ($p = 0,490$; рис. 2).

Оценка эффективности терапии этанерцептом по индексу JADAS71

Через 1 мес активность болезни по индексу JADAS71 снизилась с 20,7 (18,7; 22,7) до 10,1 (8,2; 12,1) в основной группе ($p < 0,001$) и с 24,7 (22,0; 27,5) до 12,4 (10,4; 14,5) в группе сравнения ($p < 0,001$). У пациентов с ранним артритом активность болезни через 1 мес лечения была ниже, чем у больных с поздним ЮИА ($p = 0,041$; рис. 3). Через 3 мес индекс JADAS71 продолжал снижаться и достиг значений 5,2 (3,7; 6,7) в основной группе (в сравнении с исходным значением; $p < 0,001$) и 5,9 (4,4; 7,4) — в группе сравнения ($p < 0,001$). Различий между группами в этой временной точке обнаружено не было ($p = 0,084$). Через 6 мес активность болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ранним артритом была ниже, чем у больных с длительно текущим заболеванием, но эта разница не была значимой [2,8 (1,8; 3,8) и 4,2 (2,8; 5,5); $p < 0,0001$] в основной и группе сравнения, соответственно ($p = 0,079$). В последующем активность болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ранним артритом оставалась более низкой, чем у больных с поздним артритом: 1,4 (0,8; 2,0) и 3,5 (2,0; 5,0) через 9 мес ($p = 0,003$); 1,2 (0,8; 1,7) и 3,7 (2,2; 5,3) через 1 год ($p = 0,020$), соответственно. Статистически значимые различия между группами сохранялись в течение 2,5 лет наблюдения ($p = 0,011$; см. рис. 3).

Фоновая терапия у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

До включения в исследование НПВП получали 60/98 (61%) и 61/99 (61%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно ($p = 0,956$). Через 1 мес НПВП отменили 76/98 (78%) и 75/99 (75%), через 3 мес — 90/98 (92%) и 89/99 (90%) больным основной и группы сравнения, соответственно. Через 6 мес НПВП получали 2/86 (2,3%) и 4/90 (4,4%) пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно.

До начала лечения преднизолон *per os* в дозе 0,5 (0,3; 0,8) мг/кг в сут получали 1/98 (1%) и 9/99 (9%) пациентов основной и группы сравнения, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов выполняли 32/98 (33%) и 51/99 (52%), пульс-терапию метилпреднизолоном проводили 3/98 (3%) и 2/99 (2%) пациентам, соответственно. Через 1 год преднизолон *per os* был отменен 4/9 (44%) больным поздним артритом; 1 (100%) пациенту и 4/9 (44%) больных обеих групп доза

Рис. 2. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям С. Wallace у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне лечения этанерцептом

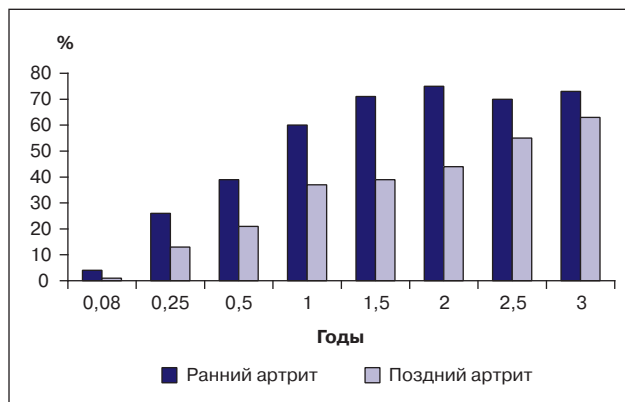
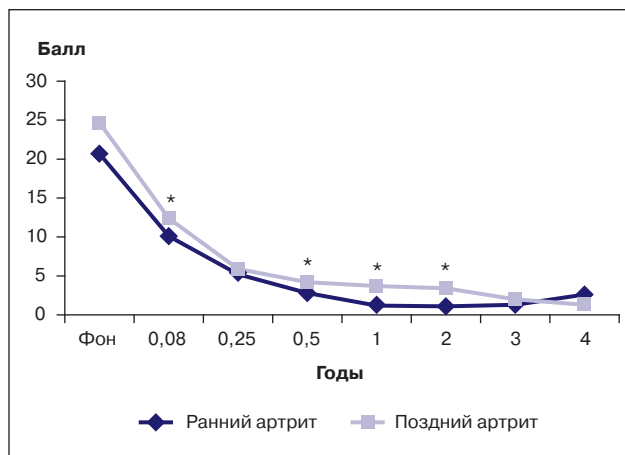


Рис. 3. Динамика активности болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне лечения этанерцептом



Примечание. * — $p < 0,05$.

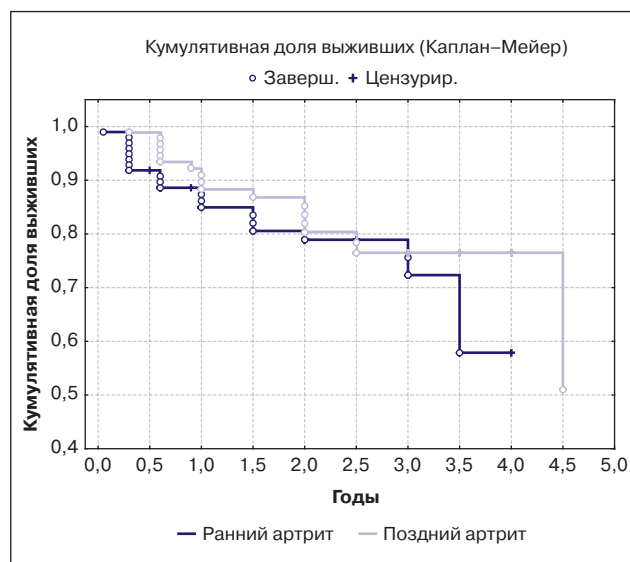
преднизолона снижена. За весь период наблюдения внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов и пульс-терапию метилпреднизолоном не проводили ни одному ребенку.

«Выживаемость» терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Кумулятивный эффект «выживаемости» лечения этанерцептом при раннем и позднем ЮИА был сопоставим: 91 и 98% — через 6 мес, 84 и 87% — через 1 год, 77 и 79% — через 2 года, 67 и 74% — через 3 года (рис. 4). На протяжении всего срока наблюдения (максимально — в течение 4,5 лет) этанерцепт был отменен 21/98 (21%) и 18/99 (18%) пациентам основной группы и группы сравнения. В течение первых 6 мес из исследования были 10/98 (10%) и 6/99 (6%), в течение первого года — 13/98 (13%) и 10/99 (10%), в течение второго года наблюдения — 4/98 (4%) и 5/99 (5%) больных ранним и поздним артритом.

Основные причины отмены этанерцепта у пациентов с ранним артритом включали НЯ (8%) и парциальную

Рис. 4. Кривая «выживаемости» терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений (критерий Гехана–Вилкоксона, $p = 0,352$; критерий Кокса–Ментела, $p = 0,363$; log-rank, $p = 0,368$)



неэффективность (5%), у больных поздним ЮИА — вторичную неэффективность (7%) препарата (табл. 3).

Нежелательные явления

Частота развития НЯ в условиях терапии этанерцептом у пациентов с разной длительностью болезни была сопоставима: 37,4 и 36,3 на 100 пациенто-лет, соответственно. У подавляющего большинства больных (92 и 98% в обеих группах) НЯ были нетяжелыми и не стали основанием для прекращения лечения.

Инъекционные реакции отмечались чаще у пациентов с ранним (6/98; 6%), чем с поздним ЮИА (2/99; 2%). Частота инъекционных реакций в сравниваемых группах составила 3,6 и 1,0 на 100 пациенто-лет ($p < 0,05$).

В исследовании регистрировали все инфекционные заболевания, включая острые и нетяжелые инфекции. Большинство НЯ инфекционной природы были легкой степени тяжести. Частота инфекционных НЯ составила 27,8 и 30,6 на 100 пациенто-лет у больных ран-

ним и поздним артритом, соответственно. Инфекции ЛОР-органов перенесли 30/98 (31%) и 42/99 (42%) детей основной группы и группы сравнения. Острую пневмонию чаще регистрировали у пациентов с ранним ЮИА (частота 4,7 и 1,6 на 100 пациенто-лет), острый бронхит — у больных поздним артритом (частота 0,6 и 3,1 на 100 пациенто-лет).

Восприимчивость детей к туберкулезной инфекции в обеих группах не различалась. Вирус туберкулиновых проб был отмечен у 3/98 (3%) пациентов с ранним ЮИА и 1/99 (3%) с поздней формой болезни (1,8 и 1,6 на 100 пациенто-лет). Развитие очагового туберкулеза отмечено у 1 пациента с ранним артритом, лечившегося этанерцептом в течение 3 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, в большинстве исследований у взрослых больных ревматоидным артритом так же, как и в нашем исследовании, показана более высокая эффективность генно-инженерных биологических препаратов при раннем артрите.

В российском исследовании РЕМАРКА (Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите) у больных с ранним ревматоидным артритом частота ремиссии была выше (35,7%), а потребность в генно-инженерных биологических препаратах — ниже (28%), чем у больных с большей длительностью болезни (46,4 и 56%, соответственно). Был сделан вывод о том, что ранняя агрессивная терапия является перспективным подходом в отношении индукции ремиссии у пациентов с активным ревматоидным артритом [6].

По данным российского регистра АРБИТР (регистр биологической терапии) проведена сравнительная оценка эффективности инфликсимаба у пациентов с ранним и поздним ревматоидным артритом. Через 14 нед частота достижения ремиссий при позднем ревматоидном артрите составила 14,3%, а при ранней форме заболевания она была значительно выше (33,3%). Такое же соотношение сохранялось и к 22-й нед — 16 и 33,3%, соответственно. К концу периода наблюдения эти различия нивелировались. Таким образом, более выраженный эффект инфликсимаба при раннем ревматоидном артрите был отмечен только в течение 22 нед лечения [12–14].

Таблица 3. Причины отмены этанерцепта у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Причина отмены	Основная группа, ранний артрит (n = 98)	Группа сравнения, поздний артрит (n = 99)
Всего	21 (21%)	18 (18%)
Первичная неэффективность*	3 (3%)	3 (3%)
Вторичная неэффективность**	0	7 (7%)
Длительная стойкая ремиссия заболевания	2 (2%)	0
Нежелательные явления	8 (8%)	2 (2%)
Парциальная неэффективность***	5 (5%)	3 (3%)
Организационные вопросы	2 (2%)	3 (3%)
Отказ родителей	1 (1%)	0

Примечание. * — отсутствие 30% улучшения в течение 3 мес лечения; ** — нарастание активности заболевания после достижения стадии неактивной болезни/ремиссии; *** — рецидивирование увеита при ремиссии суставного синдрома.

У детей не проводили рандомизированные клинические исследования эффективности генно-инженерных биологических препаратов при раннем и позднем артрите. Раннее начало интенсивной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α изучали всего в 2 исследованиях у детей с полиартикулярным ЮИА. Tynjala и соавт. в рандомизированном клиническом исследовании ACUTE-JIA сравнивали эффективность терапии инфликсимабом с метотрексатом, монотерапии метотрексатом, лечения метотрексатом с сульфасалазином и гидроксихлорохином (комбинация БМАРП); C Wallace и соавт. — генно-инженерные биологические препараты, метотрексат, комбинацию БМАРП и глюкокортикоидов. По результатам обоих исследований лучший ответ на терапию был зарегистрирован у пациентов, в схему лечения которых были включены инфликсимаб и этанерцепт на более ранних сроках заболевания [15, 16].

C. Wallace и соавт. с мая 2007 по октябрь 2010 г. было проведено многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование влияния 2 видов интенсивной терапии у 85 детей в возрасте от 2 до 16 лет, страдающих полиартикулярным ЮИА продолжительностью менее 12 мес. Пациентам первой группы вводили подкожно метотрексат в дозе 0,5 мг/кг еженедельно (максимум 40 мг), этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг еженедельно (максимум 50 мг) и преднизолон в дозе 0,5 мг/кг ежедневно (максимум 60 мг) с постепенным снижением дозы в период с 0-й по 17-ю нед. Больные второй группы получали метотрексат в той же дозе, что и пациенты первой группы, плацебо (этанерцепт) и плацебо (преднизолон). Целевой точкой терапии являлось достижение стадии неактивной болезни через 6 и 12 мес. Результаты исследования показали, что через 6 мес стадия неактивной болезни была достигнута у 17/42 (40%) пациентов 1-й и 10/43 (23%) 2-й группы ($\chi^2 = 2,91$; $p = 0,088$). Через 12 мес клиническая ремиссия была достигнута у 9 и 3 пациентов 1-й и 2-й группы, соответственно ($p = 0,053$). Значимой разницы между группами достигнуто не было. Также было показано, что вероятность достижения стадии неактивной болезни увеличивалась в 1,324 раза каждый месяц в группе более раннего начала лечения [16]. Среднее время перехода заболевания в неактивную стадию, опубликованное в литературе, составляет 13 мес [17, 18].

Ранее в нашем центре было проведено исследование эффективности терапии инфликсимабом при раннем и позднем ЮИА. Также были отмечены выраженные различия на первом году лечения: через 6 мес по критериям АКР_{педи} 30/50/70 улучшение было зарегистрировано у 100/100/87 и 71/59/33% больных ранним и поздним артритом, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия — у 65/111 (59%) и 30/83 (36%) пациентов обеих групп. Через 1 год оценка эффективности терапии инфликсимабом показала, что 30/50/70% улучшение по критериям АКР_{педи} было достигнуто у 100/100/93 и 100/90/66% пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно. Стадия неактивной болезни и ремиссия развивались чаще у пациентов с ранним ЮИА, но разница была не достоверна [57/105 (54%) и 26/62 (42%) больных ранним и поздним артритом] [19].

В исследовании C. Wallace и соавт. не ставились задачи оценить эффективность этанерцепта при раннем

и позднем ЮИА, но была проанализирована эффективность раннего назначения агрессивной терапии метотрексатом, этанерцептом и преднизолоном [16]. Полученные результаты демонстрируют целесообразность ранней агрессивной терапии ЮИА. Показано, что чем раньше после дебюта заболевания приступить к лечению, тем больше шансов достичь стадии неактивной болезни [16].

В нашем исследовании через 6 мес терапии этанерцептом стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям C. Wallace у пациентов с ранним артритом (33/84; 39%) констатирована значимо чаще, чем у больных поздним ЮИА [19/89 (21%); $p = 0,0113$]. Через 1 год достоверная разница между группами сохранялась, стадия неактивной болезни/ремиссия зарегистрирована у 42/70 (60%) и 25/67 (37%) больных ранним и поздним артритом, соответственно ($p = 0,0092$). Сравнивать результаты нашей работы и исследования C. Wallace и соавт. сложно. Дизайн исследования зарубежных коллег предусматривает назначение преднизолона в дозе 0,5 мг/кг в сут, что не позволяет сделать вывод об истинной эффективности этанерцепта на ранней стадии болезни.

Результаты недавнего исследования ACUTE были схожи с нашими данными [15]. В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании ACUTE продолжительностью 54 нед сравнивали эффективность 3 режимов лечения у детей с ЮИА: метотрексата, метотрексата с инфликсимабом, метотрексата с сульфасалазином и гидроксихлорохином [15]. Средняя продолжительность заболевания у пациентов, включенных в исследование, составила 1,9 мес. Через 6 мес стадия неактивной болезни была достигнута у 60% пациентов, получавших метотрексат в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами, у 30% — комбинацию иммунодепрессантов и у 5% — метотрексат. Дизайн протокола и выборка пациентов в обоих исследованиях отличались, но результаты свидетельствовали в пользу начала интенсивной терапии на ранней стадии болезни.

Недавно опубликованные разъяснения Американской коллегии ревматологов содержат некоторую информацию о том, как и когда надо начинать лечение ЮИА [11]. Тем не менее до настоящего времени остается до конца не ясным, на каком этапе заболевания и в какой комбинации следует инициировать терапию для обеспечения оптимальных результатов. В настоящее время рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования по применению генно-инженерных биологических препаратов у детей с ранним дебютом ЮИА, в которых группой сравнения были бы пациенты с поздним артритом, не проводились.

В настоящем исследовании показано, что лечение этанерцептом более эффективно при раннем артрите. Из этого можно сделать вывод, что на раннем этапе заболевания имеется «окно возможности», в котором применение интенсивной терапии способно оказывать глубокий долгосрочный терапевтический эффект [4, 8, 20].

Ограничения исследования

В качестве основного ограничения стоит указать отсутствие рандомизации при разделении на группы, что позволило бы свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость исследователей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение этанерцептом больных ЮИА без системных проявлений более эффективно при раннем, чем при позднем артрите. Эффективность этанерцепта по критериям стадии неактивной болезни С. Wallace оказалась значимо выше при раннем, чем при позднем артрите в течение

2 лет наблюдения. Полученные результаты позволяют утверждать, что лечение больных ЮИА без системных проявлений должно быть начато сразу после верификации диагноза, а коррекция терапии и назначение генно-инженерных биологических препаратов — через 3 мес в случае неэффективности иммунодепрессантов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

С. И. Валиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor, Novartis.

О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева, Е. Г. Чистякова, А. М. Чомахидзе, А. Н. Фетисова — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Harris J. G., Kessler E. A., Verbsky J. W. Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13 (4): 337–346.
- Petty R. E., Southwood T. R., Manners P., Baum J., Glass D. N., Goldenberg J. et al. International League of Associations for Rheumatology classifications of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
- Brewer E. J., Bass J., Baum J., Cassidy J. T., Fink C., Jacobs J. et al. Current proposed revision of JRA criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum.* 1977; 20 (Suppl.): 195–199.
- Petty R. E., Southwood T. R., Baum J., Bhetay E., Glass D. N., Manners P. et al. Revision of the proposed criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J. Rheumatol.* 1998; 25: 1991–1994.
- Woo P., Wedderburn L. R. Juvenile chronic arthritis. *Lancet.* 1998; 351: 969–973.
- Каратеев Д. Е., Лучихина Е. Л., Муравьев Ю. В., Н. В. Демидова, Гринева Г. И., Новикова Д. С. и др. Первое Российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2013; 2: 117–125.
- Anderson J. J., Wells G., Verhoeven A. C., Felson D. T. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 22–29.
- Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis [editorial]. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1771–1774.
- Moreland L. W., Bridges S. L., Jr. Early rheumatoid arthritis: a medical emergency? *Am. J. Med.* 2001; 111: 498–500.
- Mottonen T., Hannonen P., Korpela M., Nissila M., Kautiainen H., Ilonen J. et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination—disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 894–898.
- Beukelman T., Patkar N. M., Saag K. G., Tolleson-Rinehart S., Cron R. Q., DeWitt E. M., Ilowite N. T., Kimura Y., Laxer R. M., Lovell D. J. American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (4): 465–482.
- Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Насонов Е. Л. Применение инфликсимаба у больных ревматоидным артритом в клинической практике (по данным Российского регистра). *Терапевтический архив.* 2009; 8: 1–5.
- Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Позднякова Е. С. Инфликсимаб в российской клинической практике. *Современная ревматология.* 2012; 3: 37–44.
- Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Чичасова Н. В. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ремикейд) при ревматоидном артрите: предварительные результаты. *Терапевтический архив.* 2003; 5: 9–12.
- Tynjala P., Vahasolo P., Tarkainen M., Kroger L., Aalto K., Malin M., Putto-Laurila A., Honkanen V., Lahdenne P. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicenter randomized open-label clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (9): 1605–1612.
- Wallace C. A., Giannini E. H., Spalding S. J., Hashkes P. J., O'Neil K. M., Zeff A. S., Szer I. S., Ringold S., Brunner H. I., Schanberg L. E., Sundel R. P., Milojevic D., Punaro M. G., Chira P., Gottlieb B. S., Higgins G. C., Ilowite N. T., Kimura Y., Hamilton S., Johnson A., Huang B., Lovell D. J. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (6): 2012–2021.
- Albers H. M., Brinkman D. M., Kamphuis S. S., van Suijlekom-Smit L. W., van Rossum M. A., Hoppenreijns E. P. et al. Clinical course and prognostic value of disease activity in the first two years in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2010; 62: 204–212.
- Wallace C. A., Huang B., Bandeira M., Ravelli A., Giannini E. H. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3554–3562.
- Алексеева Е. И., Слепцова Т. В., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Денисова Р. В., Лисицин А. О., Исаева К. Б., Митенко Е. В., Чомахидзе А. М., Григорьева А. А., Ломакина О. Л. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним и поздним ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2010; 9 (3): 30–42.
- O'Dell J. R. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? [editorial]. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 283–285.

А.А. Шавров (мл.)¹, А.Ю. Харитонов², А.А. Шавров³, Д.А. Морозов^{1, 4}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Москва, Российская Федерация³ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Современные методы эндоскопической диагностики и лечения болезней верхнего отдела пищеварительного тракта у детей

Контактная информация:

Шавров Антон Андреевич, врач-эндоскопист отделения эндоскопических и морфологических исследований реабилитационного центра НИИ ППВЛ НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект д. 2, тел.: +7 (499) 134-04-12, e-mail: shavrovnczd@yandex.ru

Статья поступила: 29.05.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

В статье описаны современные методы интрузивной диагностики и лечения болезней верхнего отдела пищеварительного тракта у детей. Уточнены показания, противопоказания, рассмотрены аспекты организационного и технического обеспечения оборудованием, даны рекомендации по клиническому применению методов эндоскопического исследования у пациентов различных возрастных групп. Все это не только дополняет и расширяет диагностические возможности эндоскопических исследований, но и повышает эффективность миниинвазивных интрузивных методов лечения болезней пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у детей.

Ключевые слова: дети, эндоскопия, лечение, гастроинтестинальные болезни.

(Для цитирования): Шавров А.А. (мл.), Харитонов А.Ю., Шавров А.А., Морозов Д.А. Современные методы эндоскопической диагностики и лечения болезней верхнего отдела пищеварительного тракта у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 497–502. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1389)

ВВЕДЕНИЕ

Эндоскопическое исследование — один из наиболее информативных методов визуальной диагностики болезней и аномалий развития внутренних органов у детей. Его безопасное и эффективное проведение у пациентов в возрастных категориях от новорожденных до подростков требует адекватных медицинских знаний, технического обеспечения и обычно выполняет-

ся детским эндоскопистом, обученным по специальной программе подготовки. Однако не всегда эти условия выполнимы, и иногда во взрослой эндоскопической практике возникает необходимость проведения как диагностических, так и лечебных манипуляций у больных детского возраста. Следует отметить, что практически весь арсенал современных методов интрузивного исследования верхнего отдела пищеварительного

А.А. Shavrov (Jr.)¹, A.Yu. Kharitonova², A.A. Shavrov³, D.A. Morozov^{1, 4}¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Emergency Children's Surgery and Traumatology Research Institute, Moscow, Russian Federation³ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Modern Methods of Endoscopic Diagnostics and Treatment for Upper Gastrointestinal Tract Diseases in Pediatrics

This article presents modern methods of intraluminal endoscopic procedures for diagnostics and treatment of upper gastrointestinal diseases in pediatrics. Authors refined indications and contraindications, considered aspects of an organizational and technical equipment supply, gave clinical guidelines for application of upper gastrointestinal endoscopy methods in patients with different age groups. All that can supplement and enhance the diagnostic capabilities, as well as improve effectiveness of mini invasive endoluminal methods of treatment of esophageal, gastric and duodenal diseases in children.

Key words: children, endoscopy, treatment, gastrointestinal diseases.

(For citation): Shavrov A.A. (Jr.), Kharitonova A.Yu., Shavrov A.A., Morozov D.A. Modern Methods of Endoscopic Diagnostics and Treatment for Upper Gastrointestinal Tract Diseases in Pediatrics. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (4): 497–502. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1389)

тракта, применяемый у взрослых пациентов, доступен для использования в педиатрической эндоскопической практике. Отсутствие рекомендаций по применению этих методов у детей стало основанием для публикации данного материала.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Возможности эндоскопии, ее диагностическая значимость и лечебная эффективность зависят от локализации патологического процесса в пищеварительном тракте. Показанием к ее выполнению служат клинические проявления заболевания и его осложнения, а также необходимость проведения дифференциальной диагностики. Подавляющее большинство исследований верхнего отдела пищеварительного тракта направлено на выявление распространенных в педиатрии болезней пищевода и желудка инфекционного или пептического генеза, патологических изменений в тонкой кишке, ассоциируемых с синдромом нарушенного кишечного всасывания и др. [1, 2].

Общепринятыми показаниями для диагностического эндоскопического исследования верхнего отдела пищеварительного тракта служат:

- рвота;
- диарея;
- дисфагия;
- одинофагия;
- анорексия;
- потеря массы тела;
- анемия неясной этиологии;
- химические ожоги едкими веществами;
- рецидивирующая абдоминальная боль;
- симптомы рефлюксной болезни и ее осложнений;
- кровотечения из верхнего отдела пищеварительного тракта.

Вместе с тем следует отметить, что диагностика заболеваний пищеварительного тракта у новорожденных и детей младшей возрастной группы на основании клинических проявлений может быть связана с определенными трудностями. Самостоятельно описать те и или иные жалобы, характерные для болезни пищеварительного тракта, дети не могут, поэтому следует обращать внимание на некоторые косвенные признаки, указывающие на необходимость выполнения внутриспросветного исследования у этой категории пациентов. Это могут быть потеря массы тела и отставание ребенка в физическом развитии, ограничение обычной активности, необъяснимая раздражительность и анорексия. В настоящее время существует несколько относительных противопоказаний к эндоскопическому исследованию пищеварительного тракта у детей. Это тяжелые жизнеугрожающие нарушения функции органов сердечно-сосудистой и дыхательной системы, коагулопатия, нейтропения, при наличии которых крайне важно оценить, перевесят ли риски от выполненного эндоскопического исследования пользу для каждого конкретного больного.

Возраст и вес пациента редко оказываются противопоказанием к проведению эзофагогастродуоденоскопии, поскольку она может быть успешно выполнена у новорожденных с массой тела от 1 кг. В свете последних рекомендаций в большинстве наблюдений эндоскопическое исследование верхнего отдела пищеварительного тракта не предназначено для детей с неосложненной рефлюксной болезнью и пилоростенозом, при функцио-

нальных нарушениях пищеварительного тракта, включая запоры и недержание кала, самокупирующейся абдоминальной боли [3].

Относительным противопоказанием к выполнению внутриспросветного исследования у новорожденных и детей младшей возрастной группы могут быть требования к эндоскопическому оборудованию. Малый размер и более извитая анатомическая структура органов у этой возрастной категории пациентов с массой тела менее 10 кг диктуют необходимость использования адаптированного к данному возрасту эндоскопического оборудования с диаметром менее 6 мм и достаточными атравматичными функциональными характеристиками изгиба рабочей части эндоскопа. Стандартные взрослые видеоэндоскопы безопасны для внутриспросветного исследования верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с массой тела свыше 25 кг. Несмотря на лимитирующий размер операционного канала эндоскопа до 2 мм, достаточное количество сопутствующих принадлежностей для диагностики и лечения предлагают различные компании-производители. Это и многое другое достаточно подробно описано в рекомендациях Американского общества по гастроинтестинальной эндоскопии [4].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Среди современных методов эндоскопической диагностики у детей необходимо выделить трансназальную эзофагогастродуоденоскопию, видеокапсульную эндоскопию и оптическую биопсию, или зондовую конфокальную лазерную эндомироскопию.

В настоящее время традиционное проведение эзофагогастродуоденоскопии через рот можно выполнить через нос с помощью ультратонких видеоэндоскопов. Трансназальное заведение эндоскопа, в отличие от исследования, выполненного через высокорефлексогенную зону полости рта, является достаточно привлекательным диагностическим методом у детей. Установлено, что трансназальная эзофагогастродуоденоскопия в 7 раз реже, чем в группе сравнения, сопровождается позывами на тошноту, рвоту, боль в горле и чувство «нехватки воздуха»; создает комфортные условия для манипуляций как пациенту, так и врачу; исключает применение седативных средств и позволяет общаться с ребенком во время процедуры; способствует увеличению числа повторных исследований без стресса, что важно у детей. Вместе с этим расширились дополнительные опции цифровой видеоэндоскопии. Так, переключение в режим электронной хромоскопии либо визуализации с увеличением позволяет выделить пораженные участки, улучшает изображение сосудов и рельефа слизистой оболочки [5].

Видеокапсульное исследование дает возможность неинвазивно осмотреть пищеварительный тракт на всем его протяжении и, что особенно важно, в недоступных для традиционной эндоскопии глубоких отделах тонкой кишки. Показания для этого исследования у детей включают синдром мальабсорбции, полипы, гастроинтестинальные кровотечения неясной этиологии, не обнаруживаемые традиционными методами эндоскопической диагностики, подозрение на болезнь Крона и др. Видеокапсульная эндоскопия безопасна и хорошо переносится детьми в возрасте от 2 лет и старше. В тех случаях, когда дети не могут самостоятельно проглотить капсулу, ее можно завести с помощью традиционной гастроскопии и специального доставляющего устройства. Исследование

не требует седации или общей анестезии, инсуффляции воздуха в просвет кишки, необходимых при проведении эндоскопии у этих больных.

Основным преимуществом традиционных методов эндоскопии является взятие биопсии слизистой оболочки органа для гистологического подтверждения диагноза болезни. Прицельная биопсия участков слизистой оболочки с последующим гистологическим исследованием полученных образцов позволяет определить уровень, распространенность и глубину воспаления, судить о динамике патологических изменений слизистой оболочки и оценивать эффективность лечебных мероприятий. Ряд авторов считает недостаточным постановку диагноза на основании эндоскопической оценки и рекомендует взятие биопсийного материала по одному фрагменту слизистой оболочки из пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки даже при отсутствии какой-либо визуальной макроскопической семиотики патологических изменений [6–8]. Некоторые специалисты, рассматривая этот подход как стандарт педиатрической эндоскопии, считают, что риск развития осложнений при проведении повторного исследования под седацией или общим обезболиванием превышает таковой после взятия биопсии [9].

Среди последних технических достижений эндоскопии следует отметить конфокальную лазерную эндомикроскопию слизистой оболочки внутренних органов (рис. 1). Лазерное сканирование слизистой оболочки выполняется с помощью зонда, вводимого в инструментальный канал эндоскопа. Полученные изображения обрабатывают и выводят на монитор с помощью специальной компьютерной программы. Указанный метод позволяет эндоскопистам получить в режиме реального времени гистологическую картину или оптическую биопсию любого эндоскопически исследуемого органа. Конфокальная эндомикроскопия помогает быстро дифференцировать нормальную, воспаленную либо относящуюся к новообразованиям слизистую оболочку, что, несомненно, повышает интерес к этой технике в клинической практике для диагностики различных болезней. Среди последних можно выделить пищевод Барретта, кишечную метаплазию, новообразования, неспецифический язвенный колит, инфекцию *Helicobacter pylori*, целиакию и мн. др. [10–12]. Вместе с тем следует отметить, что изображения конфокальной эндомикроскопии по диапазону глубины обеспечивают визуализацию только поверхности слизистой оболочки и, в отличие от обычного гистологического метода, не дают представления о структуре более глубоких слоев. По этой причине этот метод пока не может заменить традиционного исследования биоптата, выполняемого патологоанатомом. Однако стремительный прогресс и дальнейшее развитие конфокальной эндомикроскопии, вероятно, изменят взгляды и повысят эффективность диагностики с применением традиционной внутрипросветной эндоскопии.

В этом свете трансназальную эзофагогастродуоденоскопию, видеокапсульное исследование и зондовую конфокальную лазерную эндомикроскопию в современных условиях можно рассматривать как базовые методы эндоскопической диагностики у детей. С их помощью удастся значительно снизить инвазивность и число традиционных эндоскопических процедур, избежать осложнений от седации и общей анестезии, уменьшить стоимость исследований, что в т.ч. способствует экономии средств детского лечебного учреждения.

ЛЕЧЕБНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Помимо диагностического, исследование верхнего отдела пищеварительного тракта у детей может завершиться неотложными лечебными манипуляциями либо отсроченными внутрипросветными оперативными вмешательствами. Среди прочих можно выделить удаление инородных тел, лечебное бужирование после химического ожога пищевода, остановку кровотечения в пищеварительный тракт, дилатацию стриктур, обеспечение энтерального питания при невозможности приема пищи через рот и др.

Одно из самых распространенных показаний к выполнению лечебной эндоскопии у детей — инородное тело верхнего отдела пищеварительного тракта (рис. 2). Несмотря на разнообразие проглатываемых инородных тел неорганической и органической природы, протокол их удаления известен и схож с таковым у взрослых [13]. Однако у детей инородные тела рекомендовано извлекать под общим обезболиванием с эндотрахеальной интубацией во избежание аспирации дыхательных путей. Особого внимания и неотложного показания к удалению у детей заслуживает проглатывание двух видов неорганических инородных тел: батареек и магнитов. Разгерметизация целостности кислотной или щелочной батареек в результате воздействия на нее биологически активных веществ организма ребенка приводит к быстрому химическому расплавлению окружающих тканей с перфорацией органа и формированием свища [14, 15]. Проглатывание двух и более магнитов приводит к обструкции просвета, развитию перфорации и формированию свищей в пищеварительном тракте, поэтому требует полостного хирургического вмешательства [16, 17].

Другой распространенной причиной для лечебных эндоскопических манипуляций у детей является проглатывание едких веществ бытовой химии, включая щелочи, кислоты, отбеливатели и пр. Зафиксированное употребление едкого вещества у ребенка, поражение ротовой полости, наличие повышенного слюноотделения, рвота кровью, свистящее дыхание, дисфагия, абдоминальная боль должны быть абсолютным показанием к выполнению неотложной диагностической эзофагогастродуоденоскопии в течение первых 24 ч. Она считается безопасной и предоставляет важную прогностическую информацию о поражении пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Существует эндоскопическая классификация повреждений пищевода, которая позволяет дифференцированно подходить к лечению при проглатывании едких веществ [18]. Выделяют следующие классы состояния пищевода:

- норма (степень 0);
- поверхностные повреждения, сопровождающиеся отеком и гиперемией слизистой оболочки (степень 1);

Рис. 1. Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия слизистой оболочки толстой кишки

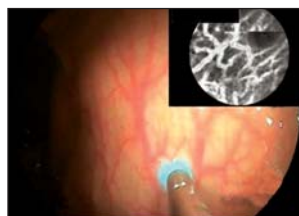


Рис. 2. Удаление инородного тела (монеты) из желудка с помощью эндоскопических щипцов



Рис. 3. Эндоскопическая картина Forrest IIA: тромбированный сосуд на дне язвенного дефекта фундального отдела желудка (указано стрелкой)



Рис. 4. Склерозирование варикозно расширенных вен пищевода IV стадии (указано стрелкой)

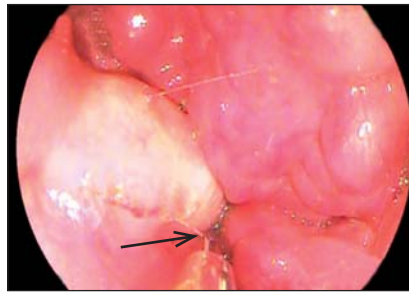
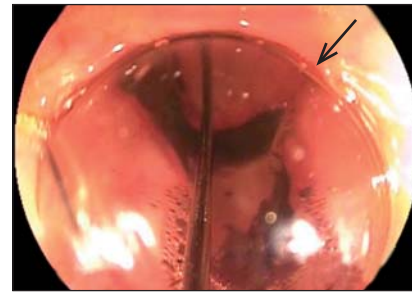


Рис. 5. Эндоскопическая баллонная дилатация стеноза пищевода (указано стрелкой)



Примечание. Forrest — эндоскопическая классификация степени активности кровотечения.

- кровотечение, экссудат, эрозии, пузыри, поверхностные язвы и подслизистые повреждения (степень 2a);
- степень 2a, дополненная визуальной диагностикой глубоких отдельных или слившихся язв (степень 2b);
- трансмуральное поражение с формированием струпа и некрозом всех слоев органа с наличием или отсутствием его перфорации (степень 3).

Больные, у которых выявлена 1-я и 2a степень повреждения пищевода, не требуют проведения активных эндоскопических лечебных мероприятий с бужированием просвета пищевода. Пациенты с 2b и 3-й степенью находятся в зоне риска развития тяжелых осложнений. Считается, что раннее бужирование пищевода (в 1-ю нед после поражения едкими веществами) у больных со степенью 2b и 3 не предотвращает формирования стриктур, однако в последующем их рецидив легче поддается дилатации, чем у пациентов с такой же степенью поражения, но поздним (через 3 нед) бужированием [19, 20].

Значительные кровотечения из пищеварительного тракта у детей редки, и вместе с тем они могут нести существенную угрозу для жизни ребенка [21]. Причиной геморрагии могут быть различные дефекты целостности слизистой оболочки, ее сосудистые мальформации, новообразования и варикозное расширение вен [2]. Визуальная оценка неварикозного кровотечения у детей не отличается от таковой у взрослых и проводится согласно классификации по Форрест (Forrest; рис. 3). Эндоскопическая классификация варикозного расширения вен у детей предполагает выделение структурных и главным образом их функциональных изменений, которые определяют лечебные мероприятия, направленные на остановку и профилактику кровотечений при портальной гипертензии [22].

Эндоскопические гемостатические процедуры включают инъекции медикаментов, термальную коагуляцию, лигирование и клипирование источника кровотечения [21]. Самой распространенной методикой эндоскопического гемостаза кровоточащих язв, особенно у маленьких детей, является инъекционная терапия. Чаще всего с этой целью применяют раствор адреналина в соотношении 1:10 000, позволяющий добиться локальной вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и механической тампонады. Адреналин не повреждает ткани и, следовательно, его можно вводить относительно большими объемами даже маленьким детям. Склеротерапия варикозно расширенных вен как еще один вариант инъекционного

эндоскопического гемостаза не может считаться окончательным методом остановки кровотечения (рис. 4). Перевязка-лигация варикозного расширения вен у пациентов с массой тела более 10 кг заменила проведение склеротерапии взрослым эндоскопом [23, 24].

Несмотря на ряд преимуществ инъекционной терапии, доступное хирургическое лечение с помощью портосистемного шунтирования может окончательно избавить больных от рецидивов кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [25]. Показания к контактной диатермокоагуляции или аргонплазменной коагуляции включают кровотечения из язв и сосудистых внутрислизистых мальформаций. К сожалению, основная масса клипсонакладывающих принадлежностей несовместима с педиатрическими эндоскопами. Тем не менее пациентам с массой тела свыше 10 кг клипирование источника кровотечения может быть выполнено с применением оборудования для взрослых.

Стриктуры пищевода у детей обычно носят доброкачественный характер и образуются после выполнения хирургических анастомозов при его атрезии, ахалазии, пептическом поражении или ожогах едкими веществами [26]. Эндоскопическая дилатация стенозов может быть выполнена бужированием по струне-проводнику и баллонами. Баллонные дилататоры могут проводиться за стриктуру под рентгенологическим и эндоскопическим контролем (например, при ахалазии кардии; рис. 5). Самым серьезным осложнением, связанным с дилатацией, может быть перфорация полого органа, которая происходит у 0,1–0,4% больных [27].

В последние годы у детей стали использовать стентирование рецидивирующих доброкачественных стриктур пищеварительного тракта саморасправляющимися покрытыми стентами (рис. 6) [28, 29]. Процедура выполняется в рентгеноперационной двумя специалистами — эндоскопистом и рентгенологом. Предварительно производится баллонная дилатация стриктуры до размера доставляющего устройства с предзаряженным стентом, который по струне-проводнику под рентгенологическим контролем совмещают с установленными рентгеноконтрастными метками, а затем доставляют и расправляют в зоне стеноза (рис. 7). Установленное изделие оказывает постоянное дилатационное воздействие на стриктуру за счет стремления его к изначально заданным размерам. Длину стента подбирают в индивидуальном порядке,

Рис. 6. Эндоскопическая картина стеноза средней трети пищевода до сеансов бужирования и стентирования (указано стрелкой)



Рис. 7. Эндоскопическая картина установленного саморасправляющегося покрытого стента в средней трети пищевода

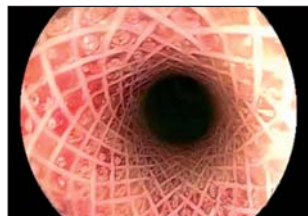


Рис. 8. Эндоскопическая картина пищевода после извлечения стента (полное восстановление просвета пищевода, соответствие возрастным нормам; указано стрелкой)



а его диаметр должен составлять не менее 12 мм, что достаточно для прохождения твердой пищи по пищеводу. Длительность экспозиции — от 1 до 1,5 мес с однократным эндоскопическим контролем и его последующим удалением (рис. 8). Подозрение на угрозу смещения стента от заданного временного промежутка является показанием к контрольному рентгенологическому исследованию. Его незначительное смещение можно поправить репозицией с помощью захватывающего форцепца при эзофагоскопии. Внезапное исчезновение болевых ощущений у ребенка в зоне установленного стента свидетельствует о миграции его в желудок и служит основанием для его эндоскопического извлечения.

Эндоскопически контролируемая установка гастростомы становится наиболее предпочтительным методом предотвращения нутритивных потерь при невозможности трансорального поступления пищи. Чрескожная эндоскопическая гастростомия, в отличие от традиционной, способствует более быстрому восстановлению состояния ребенка с наименьшими болевыми ощущениями [30, 31]. Ее выполняют два врача: один проводит эндоскопическую процедуру, второй — хирургические манипуляции. Для детей весом менее 50 кг самыми подходящими размерами гастростомы являются 12 и 16F, поскольку они, как, впрочем, и другие, меньшего диаметра, не могут повредить крикофарингеальную зону или пищевод во время установки.

Относительными противопоказаниями к установке чрескожной эндоскопической гастростомы являются:

- асцит;
- сколиоз;
- мальротация;
- дистопия органов;
- вес больного менее 2 кг;
- гепато- и спленомегалия;
- вентрикулоперитонеальный шунт;
- варикозное расширение вен желудка;
- катетер для перитонеального диализа;
- обратное расположение внутренних органов;
- предстоящие операции на органах брюшной полости;

Установка эндоскопической гастростомы может быть особенно рискованной у новорожденных ввиду необходимости инсуффляции воздухом, перерастягивания просвета желудка и ограничений вентиляции легких из-за давления на диафрагму. Абсолютным противопоказанием является невозможность чрескожного подсвечивания желудка или отсутствие внутрипросветного обнаружения вдавления

пальца из-за анатомических особенностей при вышележащих печени или толстой кишки. При наличии другой ситуации нутритивную поддержку организма ребенка может обеспечить эндоскопическая установка тонкокишечного зонда либо через носовой ход, либо через гастростому в полость желудка с последующим его захватом под эндоско-

пическим контролем и максимальным заведением в глубокие отделы тонкой кишки.

В последние годы набирает популярность эндоскопическая трансоральная миотомия при ахалазии пищевода у взрослых, которая позволяет за счет сепарации слизистой оболочки создавать тоннель в подслизистом слое с подведением эндоскопа и инструментария, необходимого для рассечения мышечных волокон в проблемной зоне под визуальным контролем. Распространенный дефект на слизистой оболочке стягивается наложением металлических клипс. Этот метод является наиболее привлекательным при лечении ахалазии, поскольку позволяет избежать полостного оперативного вмешательства (в частности, открытой миотомии по Геллеру), сократить сроки пребывания в стационаре и реабилитации, повышая качество жизни больных [32–34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутрипросветное исследование пищеварительного тракта у пациентов в возрастных категориях от новорожденных до подростков должен выполнять детский эндоскопист, обученный по специальной программе подготовки. Безопасность и эффективность внутрипросветного исследования требует адекватных медицинских знаний и координации действий взрослых эндоскопистов с педиатрической службой. При необходимости проведения эндоскопической диагностики можно рекомендовать использование сверхтонких приборов как наиболее адаптированных для новорожденных и детей младшей возрастной группы, а нежелательные манипуляционные эффекты исследования через рот нивелировать трансназальным проведением эндоскопа. Неотложным и абсолютным показанием к удалению инородного тела пищевода желудка и двенадцатиперстной кишки является проглатывание батареек и магнитов (двух и более). У детей после употребления известных или предполагаемых едких веществ в первые 24 ч должна быть выполнена диагностическая эзофагогастродуоденоскопия. Бужирование по струне, баллонная дилатация и стентирование рецидивирующих доброкачественных стенозов пищевода позволяют избежать полостных операций у детей, сократить сроки пребывания в стационаре и продолжительность реабилитации этих больных. Эндоскопическая чрескожная гастростомия и внутрипросветное заведение зонда в тощую кишку являются предпочтительным методом борьбы с нутритивными потерями ребенка при невозможности трансорального поступления пищи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лазебник Л. Б., Щербаков П. Л. Гастроэнтерология. Болезни у детей. М.: Издание медицинских книг. 2011. 357 с.
2. Баранов А. А., Климанская Е. В., Римарчук Г. В. Детская гастроэнтерология. М. 2002. С. 180–209.
3. Vandenplas Y., Rudolph C. D., Di Lorenzo C., Hassall E., Liptak G., Mazur L. 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: 498–547.
4. Barth B. A., Banerjee S., Bhat Y. M., Desilets D. J., Gottlieb K. T., Maple J. T. et al. Equipment for pediatric endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2012; 76: 8–17.
5. Харитонов А. Ю. Цифровая видеозендоскопия в диагностике болезней желудка и двенадцатиперстной кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2012. 24 с.
6. Kori M., Gladish V., Ziv-Sokolovskaya N., Huszar M., Beer-Gabel M., Reifen R. et al. The significance of routine duodenal biopsies in pediatric patients undergoing upper intestinal endoscopy. *J. Clin. Gastroenterol.* 2003; 37: 39–41.
7. Hummel T. Z., ten Kate F. J., Reitsma J. B., Benninga M. A., Kindermann A. Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54: 753–757.
8. Volonaki E., Sebire N. J., Borrelli O., Lindley K. J., Elawad M., Thapar N. et al. Gastrointestinal endoscopy and mucosal biopsy in the first year of life: indications and outcome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55: 62–65.
9. Badizadegan K., Thompson K. M. Value of information in nonfocal colonic biopsies. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 53: 679–683.
10. Pohl H., Rosch T., Vieth M., Koch M., Becker V., Anders M., Khalifa A. C., Meining A. Miniprobe confocal laser microscopy for the detection of invisible neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gut.* 2008; 57: 1648–1653.
11. Wang P., Ji R., Yu T. Classification of histological severity of Helicobacter pylori-associated gastritis by confocal laser endomicroscopy. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (41): 5203–5210.
12. Shavrov A. A. (Jr.), Kharitonova A. Y., Claggett B., Shavrov A. A., Liu J. The predictive value of Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy (pCLE) findings in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology.* 2014; 146 (5): 214.
13. Ikenberry S. O., Jue T. L., Anderson M. A., Appalaneni V., Banerjee S., Ben-Menachem T. et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 73: 1085–1091.
14. Litovitz T., Whitaker N., Clark L., White N. C., Marsolek M. Emerging battery-ingestion hazard: clinical implications. *Pediatrics.* 2010; 125: 1168–1177.
15. Brumbaugh D. E., Colson S. B., Sandoval J. A., Karrer F. M., Bealer J. F., Litovitz T. et al. Management of button battery-induced hemorrhage in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52: 585–589.
16. George A. T., Motiwale S. Magnet ingestion in children: a potentially sticky issue? *Lancet.* 2012; 379: 2341–2342.
17. Otjen J. P., Rohrmann C. A., Jr., Lyer R. S. Imaging pediatric magnet ingestion with surgical-pathological correlation. *Pediatr. Radiol.* 2013; 43: 851–859.
18. Wilsey M. J., Jr., Scheimann A. O., Gilger M. A. The role of upper gastrointestinal endoscopy in the diagnosis and treatment of caustic ingestion esophageal strictures, and achalasia in children. *Gastrointest. Endosc. Clin. North Am.* 2001; 11: 767–787.
19. Tiryaki T., Livanelioglu Z., Atayurt H. Early bougienage for relief of stricture formation following caustic esophageal burns. *Pediatr. Surg. Int.* 2005; 21: 78–80.
20. Poley J. W., Steyerberg E. W., Kuipers E. J., Dees J., Hartmans R., Tilanus H. W. et al. Ingestion of acid and alkaline agent: outcome and prognostic value of early upper endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 60: 372–377.
21. Kay M. H., Wyllie R. Therapeutic endoscopy for nonvariceal gastrointestinal bleeding. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 45: 157–171.
22. Шавров А. А. Изменения верхнего отдела пищеварительного тракта при хронических болезнях печени и portalной гипертензии у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 1998. 40 с.
23. Zargar S. A., Javid G., Khan B. A., Yattoo G. N., Shah A. H., Gulzar G. M. et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology.* 2002; 36: 666–672.
24. Bandika V. L., Goddard E. A., De Lacey R. D., Brown R. A. Endoscopic injection sclerotherapy for bleeding varices in children with intrahepatic and extrahepatic portal venous obstruction: benefit of injection tract embolisation. *South Africa Med. J.* 2012; 102: 884–887.
25. Разумовский А. Ю., Рачков В. Е. Хирургическое лечение portalной гипертензии у детей. М.: МИА. 2012. 480 с.
26. Pearson E. G., Downey E. C., Barnhart D. C., Scaife E. R., Rolins M. D., Black R. E. et al. Reflux esophageal stricture- a review of 30 years' experience in children. *J. Pediatr. Surg.* 2010; 45: 2356–2360.
27. Lakhdar-Idrissi M., Khabbache K., Hida M. Esophageal endoscopic dilations. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54: 744–747.
28. Best C., Sudel B., Foker J. E., Krosch T. C., Dietz C., Khan K. M. Esophageal stenting in children: indications, application, effectiveness and complications. *Gastrointest. Endosc.* 2009; 70: 1248–1253.
29. Shavrov A. A., Kharitonova A. Y., Shavrov A. A., Jr., Morozov D. A. Esophageal stenting in children with recurrent benign stenosis. *Gastrointest. Endosc.* 2014; 79: 397.
30. Fortunato J. E., Troy A. L., Cuffari C., Davis J. E., Loza M. J., Oliva-Hemker M. et al. Outcome after percutaneous endoscopic gastrostomy in children and young adults. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50: 390–393.
31. McSweeney M. E., Jiang H., Deutsch A. J., Atmadja M., Lightdale J. R. Long-term outcome of infants and children undergoing Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) tube placement. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 57: 663–667.
32. Li Q. L., Chen W. F., Zhou P. H., Yao L. Q., Xu M. D., Hu J. W. et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a clinical comparative study of endoscopic full-thickness and circular muscle myotomy. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 217: 442–451.
33. Von Renteln D., Fuchs K. H., Fockens P., Bauerfeind P., Vassiliou M. C., Verner Y. B. et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2013; 145: 309–311.
34. Zhou P. H., Li Q. L., Yao L. Q., Xu M. D., Chen W. F., Cai M. Y. et al. Peroral endoscopic myotomy for failed Heller myotomy: a prospective single-center study. *Endoscopy.* 2013; 45: 161–166.

Н.Ю. Каширская¹, С.А. Красовский², А.В. Черняк², В.Д. Шерман¹, А.Ю. Воронкова¹,
Л.А. Шабалова¹, В.С. Никонова¹, Ю.В. Горинова³, О.И. Симонова³, Е.Л. Амелина²,
Е.И. Кондратьева¹, Н.И. Капранов¹, Н.В. Петрова¹, Р.А. Зинченко^{1, 4}

¹ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

² НИИ пульмонологии, Москва, Российская Федерация

³ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг.

Контактная информация:

Каширская Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ
Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: +7 (499) 320-60-90, e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Статья поступила: 03.08.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

Муковисцидоз — полиорганная патология, требующая комплексной терапии. Ее стандартизация и фармакоэкономический анализ абсолютно необходимы. Нами был проведен ретроспективный анализ динамики продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживавших в Москве в 1993, 1998, 2003, 2008 и 2013 гг. Установлено, что выживаемость этих пациентов зависела от выбора медикаментозной терапии (панкреатические ферменты, дорназа альфа, внутривенные и ингаляционные антисинегнойные антибиотики), изменения диеты, активного диспансерного наблюдения в специализированном центре муковисцидоза, проведения неонатального скрининга. Определена стоимость медикаментозной терапии на одного больного. С 1993 по 2013 гг. выживаемость больных, проживающих в Москве, увеличилась более чем на 20 лет (с 16 до 39 лет, соответственно). Средняя стоимость терапии выросла более чем в 10 раз (с 1,8 до 21,9 тыс. долларов США, соответственно).

Ключевые слова: муковисцидоз, выживаемость, лечение, стоимость, дорназа альфа.

(Для цитирования: Каширская Н. Ю., Красовский С. А., Черняк А. В., Шерман В. Д., Воронкова А. Ю., Шабалова Л. А., Никонова В. С., Горинова Ю. В., Симонова О. И., Амелина Е. Л., Кондратьева Е. И., Капранов Н. И., Петрова Н. В., Зинченко Р. А. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 503–508. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1390)

N.Yu. Kashirskaya¹, S.A. Krasovsky², A.V. Chernyak², V.D. Sherman¹, A.Yu. Voronkova¹, L.A. Shabalova¹, V.S. Nikonova¹,
Yu.V. Gorinova³, O.I. Simonova³, E.L. Amelina², E.I. Kondrat'eva¹, N.I. Kapranov¹, N.V. Petrova¹, R.A. Zinchenko^{1, 4}

¹ Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russian Federation

³ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

Trends in Life Expectancy of Cystic Fibrosis Patients in Moscow and their Connection with the Treatment Received: Retrospective Analysis for 1993–2013

Cystic fibrosis is multiple organ pathology that requires a complex treatment. Its standardization and pharmacoeconomic analysis are absolutely necessary. We performed a retrospective analysis of the trends in life expectancy of cystic fibrosis patients who lived in Moscow in 1993, 1998, 2003, 2008, and 2013. It was found that the survival rate of these patients depended on the choice of drug therapy (pancreatic enzymes, dornase alfa, intravenous and inhaled antipseudomonal antibiotics), changes in diet, active dispensary observation at a specialized center for cystic fibrosis, and neonatal screening. We determined the cost of drug therapy per patient. From 1993 to 2013, the survival rate of patients who lived in Moscow increased by more than 20 years (from 16 to 39 years, respectively). The average cost of therapy increased more than 10 times (from USD 1.8 to 21.9 thousand, respectively).

Key words: cystic fibrosis, survival rate, treatment, cost, dornase alfa.

(For citation: Kashirskaya N.Yu., Krasovsky S.A., Chernyak A.V., Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Shabalova L.A., Nikonova V.S., Gorinova Yu.V., Simonova O.I., Amelina E.L., Kondrat'eva E.I., Kapranov N.I., Petrova N.V., Zinchenko R.A. Trends in Life Expectancy of Cystic Fibrosis Patients in Moscow and their Connection with the Treatment Received: Retrospective Analysis for 1993–2013. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (4): 503–508. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1390)

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз, или кистозный фиброз (англ. *Cystic fibrosis*) — наиболее часто встречающееся наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, резко сокращающее без адекватного лечения продолжительность и качество жизни пациентов [1]. Муковисцидоз наиболее часто встречается среди европеоидов: в среднем с частотой 1 случай болезни на 2500 новорожденных [2].

Еще совсем недавно больные муковисцидозом умирали в раннем детском возрасте или даже на первом году жизни от пневмонии и истощения, однако успехи в изучении молекулярно-генетических механизмов развития болезни, разработка эффективных средств диагностики, программ неонатального скрининга, разработка и внедрение терапевтических протоколов кардинально изменили прогноз заболевания. В развитых странах выживаемость таких больных превысила уже сорокалетний рубеж, а число взрослых пациентов с муковисцидозом стало превышать число детей с этим заболеванием [1, 2].

Внедрение многокомпонентной пожизненной терапии больным муковисцидозом происходило вместе с реализацией мероприятий по поддержанию нутритивного статуса, легочной функции, борьбе с осложнениями, возникающими в разные возрастные периоды. После осознания важности нутритивной поддержки пациентов и перехода еще в 70-е гг. прошлого столетия к высококалорийному питанию без ограничения жиров исследователи сосредоточились на улучшении прогноза путем разработки эффективных средств профилактики и лечения прогрессирования поражения органов дыхания. Именно тяжесть поражения бронхолегочной системы является основной причиной инвалидизации и смертности более чем 90% больных [3].

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ МУКОВИСЦИДОЗОМ ЗА РУБЕЖОМ

Стандарты оптимального соотношения качества и стоимости медицинской помощи до сих пор не разработаны. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, ни в одной стране мира не имеется достаточных финансовых ресурсов для удовлетворения всех запросов системы здравоохранения [2]. Обзор фармакоэкономических исследований, проведенных в 90-е гг. в развитых странах Европы и Северной Америки, показал, что стоимость лечения одного пациента с муковисцидозом (прямые затраты) составляла от 6,2 до 16,3 тыс. долларов США в год [4]. В последующем отмечалось удорожание терапии. Так, стоимость лечения во Франции в 2000 г. составила уже около 16,5 тыс. евро на одного пациента в год (только медикаменты — 7,2 тыс. евро), а в 2003 г. — уже 22,7 тыс. евро на одного пациента в год (только медикаменты — 10,3 тыс. евро). На ингаляционные препараты, включая дорназу альфа и ингаляционные антибиотики, потрачено около 45%, на внутривенные антибиотики — около 20% от общих затрат [5].

В Германии в 2004 г. стоимость лечения больного муковисцидозом равнялась 41,5 тыс. евро в год.

Прямые медицинские затраты составляли 90% стоимости, в среднем 38,9 (от 3,9 до 88,0) тыс. евро, прямые немедицинские затраты были минимальны. Непрямые затраты составили около 2,5 тыс. евро (6% от общей стоимости). Стоимость ведения пациентов возрастала с тяжестью заболевания [6].

В работе австралийских исследователей, опубликованной в 2013 г., среднегодовые затраты на лечение одного больного муковисцидозом были равны 15,6 тыс. долларов США. Стоимость возрастала в зависимости от тяжести течения: легкая, средняя и тяжелая формы заболевания обходились в 10,2, 25,6 и 33,7 тыс. долларов США, соответственно. Пожизненные затраты составляли около 306,3 тыс. долларов США. Основная стоимость распределялась следующим образом: 58% — расходы на лечение в стационаре, 29% — на терапию, получаемую амбулаторно, через аптечную сеть, 10% — на медицинское обслуживание, 2% — на лечение осложнений, 1% — на диагностические тесты [7].

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ МУКОВИСЦИДОЗОМ В МОСКОВСКОМ РЕГИОНЕ (1993–2011 гг.)

В 2005 г. Ю.И. Васильевой и соавт. была проведена работа, посвященная оценке клинко-функциональной и фармакоэкономической эффективности лечения детей, больных муковисцидозом, проживающих в Москве с 1993 до 2004 гг. [8].

Внедрение в этот период времени высокоэффективных средств лечения муковисцидоза (микросферические ферменты с pH-чувствительной оболочкой, дорназа альфа, противосинежничные внутривенные антибактериальные препараты, урсодезоксихолевая кислота, нестероидные противовоспалительные средства и глюкокортикоиды), переход на высококалорийную диету без ограничения жиров, а также активное диспансерное наблюдение способствовали значительному улучшению нутритивного статуса больных, облегчению течения бронхолегочного процесса, положительной динамике микробного пейзажа (снижение доли *Pseudomonas aeruginosa*), что привело к росту ожидаемой средней продолжительности жизни (с 16 до 27 лет) и увеличению доли взрослых пациентов (с 10,3 до 31,7%) [8].

Стоимость лечения больного, составившая в среднем 1,8, 4,3 и 23,8 тыс. долларов США в 1993, 1998 и 2003 гг., соответственно, тесно коррелировала со степенью тяжести заболевания, возрастом больного и его нутритивным статусом, а также с наличием хронической инфекции *P. aeruginosa* и частотой обострений бронхолегочного процесса. Наиболее выраженный положительный ответ на внедрение современной в то время многокомпонентной терапии был достигнут в группе в возрасте от 3 до 6 лет [8].

В последующие годы базисная терапия заболевания пополнялась новым арсеналом терапевтических препаратов и технологий. Одновременно улучшалась диагностика заболевания, включая ДНК-тестирование,

Таблица. Характеристика больных муковисцидозом, проживавших в Москве в период с 1994 по 2013 г.

Показатели	Периоды наблюдения		
	1994–2003 гг.	1999–2008 гг.	2004–2013 гг.
Общее число пациентов, абс.	201	255	359
Летальность, абс. (%)*	31 (15,4)	36 (14,1)	37 (10,3)
Медиана выживаемости, годы	25,4	28,0	38,8
Пациенты старше 18 лет, абс. (%)**	40 (20,0%)	77 (30,1%)	124 (34,5%)

Примечание. * — в течение десятилетнего периода, на 31 декабря 2003, 2008 и 2013 гг., соответственно; ** — доля выживших пациентов старше 18 лет.

позволившее выявлять мягкие, атипичные формы муковисцидоза, практически не распознаваемые ранее. В Москве с середины 2006 г. муковисцидоз был включен в Национальную программу неонатального скрининга. Наблюдение за больными стало активным с посещением центра муковисцидоза не реже 1 раза в 3 мес, плановые курсы антисинегнойной терапии проводятся на дому.

Медиана выживаемости больных, проживающих в Москве и Московской обл., продолжала расти и в 2012 г. составила 37,2 года [9]. Улучшение показателя выживаемости было достигнуто за счет функционирования центров муковисцидоза для детей и взрослых, внедрения различных эффективных медикаментозных (использование дорназы альфа, противосинегнойных ингаляционных и системных антибиотиков, макролидов в субингибирующих концентрациях) и немедикаментозных (оптимизация проведения кинезитерапии) методов ведения больных. Однако фармакоэкономического анализа проведено не было.

ДИНАМИКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ПРОЖИВАВШИХ В МОСКВЕ В ПЕРИОД С 1994 ПО 2013 г.

Ниже представлен анализ зависимости продолжительности жизни от получаемой терапии и расчет стоимости лечения в 2003, 2008 и 2013 гг. (периоды 1994–2003, 1999–2008, 2004–2013 гг., соответственно). Использованы данные регистра больных муковисцидозом, проживающих в Москве в период с 1994 по 2013 г. Все больные наблюдались в Московском отделении Российского центра муковисцидоза и НИИ пульмонологии ФМБА России. Характеристика больных, включенных в регистр, представлена в табл. Выживаемость оценивали для временных точек: 31 декабря 2003, 31 декабря 2008, 31 декабря 2013 г. (рис. 1).

Следует подчеркнуть, что при анализе не формировались независимые и вместе с тем сопоставимые выборки больных, например, по дате диагностики заболевания или тяжести его течения, определяемой типом мутации в гене *CFTR*. Каждая группа во взятом нами временном периоде включала в себя выживших пациентов из предыдущей когорты и вновь диагностированных за указанный период. Вследствие этого изучаемые группы больных не являлись однородными, а обнаруженные различия между величинами продолжительности жизни следует рассматривать с определенной долей

условности. Тем не менее представление данных именно в таком виде считается наглядным и применяется при описании регистров больных муковисцидозом в США [10] и Канаде [11].

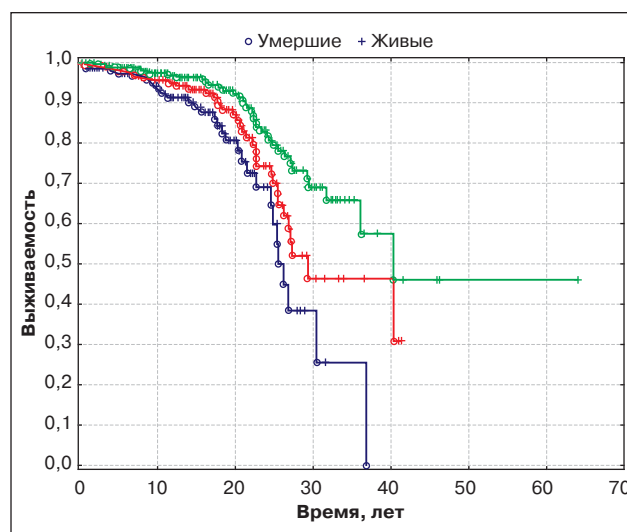
Очевидно увеличение числа больных, находившихся под наблюдением, и вместе с тем снижение летальности, улучшение показателя выживаемости (см. рис. 1) и доли пациентов старше 18 лет.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ПРОЖИВАВШИМ В МОСКВЕ В ПЕРИОД С 1993 ПО 2013 г., И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Хронология появления на российском фармацевтическом рынке новых препаратов для базисной (жизненно важной) терапии больных муковисцидозом, а также схема изменений всей системы диагностики и наблюдения за больными с 1993 по 2013 г. представлены на рис. 2.

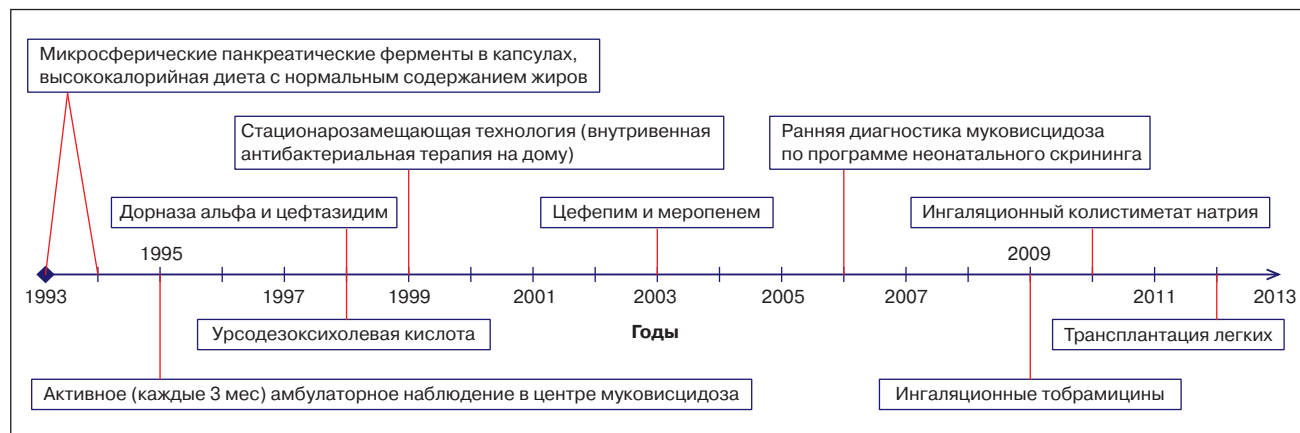
С 2006 г. в Москве в рамках Национальной программы «Здоровье» внедрен массовый скрининг ново-

Рис. 1. Выживаемость больных муковисцидозом, зарегистрированных в Москве в период с 1994 по 2013 г.



Примечание. Синяя кривая — выживаемость в 1994–2003 гг., красная кривая — в 1999–2008 гг., зеленая кривая — в 2004–2013 гг. Анализ данных выполнен с использованием пакета программ STATISTICA v. 10.0. Различия между периодами оценивали с помощью теста log-rank для кривых Каплана–Майера. Различия между периодами: 1994–2003 и 2004–2013 гг. ($p < 0,001$), 1999–2008 и 2004–2013 гг. ($p = 0,021$), 1994–2003 и 1999–2008 гг. ($p = 0,076$).

Рис. 2. История ключевых изменений в организации помощи больным муковисцидозом в России (1993–2013 гг.)



рожденных на муковисцидоз, благодаря которому значительно улучшилась ранняя диагностика заболевания и появилась возможность назначения лечения уже в доклинический период. По данным научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра (Москва), новорожденным с положительными результатами неонатального скрининга диагноз устанавливают в среднем в возрасте 2–3 мес [данные не опубликованы].

Внедрение современной стационарзамещающей технологии (внутривенной антибактериальной терапии на дому) наряду с психологическими (отсутствие стресса «госпитализации») и клиническими (увеличение массового индекса, снижение частоты присоединения инфекции *P. aeruginosa*) преимуществами экономически выгодно, т.к. сокращает стоимость медицинских услуг в 4 раза по сравнению со стоимостью при пребывании в стационаре [8, 12].

Микросферические панкреатические ферменты с pH-чувствительной оболочкой, имея удобную форму и оптимальный размер микрогранул, легко дозируются и в адекватном количестве начинают действовать непосредственно в двенадцатиперстной кишке. Включение в базовую терапию больных муковисцидозом, наблюдаемых в московском регионе, современных микросферических заместительных ферментов привело к значительному улучшению нутритивного статуса, уменьшению числа больных, имеющих выраженные нарушения со стороны бронхолегочной системы, облегчению степени тяжести течения заболевания [8].

Дорназа альфа (Пульмозим, Ф. Хоффман Ля Рош, Швейцария) — не имеющий аналогов муколитический препарат, разработанный специально для больных муковисцидозом, является очищенным раствором рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы. Механизм действия дорназы альфа заключается в расщеплении (гидролизе) молекул внеклеточной ДНК, которые накапливаются в бронхиальном секрете больных вследствие распада нейтрофилов, макрофагов и бактериальных клеток и повышают его вязкость. При применении препарата достоверно улучшаются вязкоэластические свойства мокроты и мукоцилиарный клиренс. Следует подчеркнуть, что для дорназы альфа наряду с муколитическим

характерны противовоспалительные и антибактериальные свойства. Дорназа альфа обеспечивает снижение в мокроте и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа концентрации эластазы и интерлейкина 8, процентного содержания нейтрофилов, содержания матричных металлопротеиназ, препятствует влиянию на биофильм мукоидной синегнойной палочки. В целом эти эффекты отражают уменьшение деструкции легочной ткани вследствие воспаления [13, 14].

Анализ данных 12 740 пациентов из регистра больных муковисцидозом США (1996–2008 гг.), а также 2538 случаев смерти пациентов в течение 6 лет наблюдений позволил сделать вывод о том, что ингаляции с дорназой альфа сокращают летальность на 15% [15].

Таким образом, дорназа альфа — муколитический препарат, который действует на все звенья «порочного круга» муковисцидоза — обструкцию, инфекцию и воспаление. Дорназа альфа считается базовым муколитиком, применяемым ингаляционно, и должна быть назначена больному муковисцидозом сразу после постановки диагноза [16].

Дорназа альфа показана всем больным со смешанной и респираторной формой муковисцидоза независимо от состояния функции внешнего дыхания и возраста, а также пациентам в доклиническом периоде, выявленным по программе неонатального скрининга. Одна доза препарата содержит 2,5 мг дорназы альфа, что соответствует содержанию 1 ампулы (2,5 мл неразведенного раствора, т.е. 2500 ЕД); принимается 1 раз/сут. У некоторых больных в возрасте старше 21 года лучшего эффекта лечения можно добиться при применении препарата 2 раза/сут. Показано, что у взрослых пациентов в группе с двукратным введением дорназы альфа риск обострений, требующих назначения антибиотиков, снижался на 37% в сравнении с плацебо; частота респираторных инфекций, которые требовали парентерального назначения антибиотиков, в группе с двукратным применением дорназы альфа составила 39%, в группе с однократными ингаляциями — 48% [17]. Имеются данные об успешном лечении синуситов у больных муковисцидозом при использовании дорназы альфа [18]. Так, в московском детском центре муковисцидоза в настоящее время 21 ребенок с клиническими

проявлениями синусита и/или полипами носа получает дорназу альфа в двойной дозе с использованием небулайзера с пульсирующей подачей аэрозоля.

Ингаляционные формы высококонцентрированных растворов тобрамицина (300 мг тобрамицина в 4 и 5 мл физиологического раствора) для лечения инфекции *P. aeruginosa* стали применять в Москве с января 2009, а ингаляционный колистиметат натрия — с 2010 г. В настоящее время используются две схемы ведения пациентов при синегнойной колонизации: с применением ингаляционных тобрамицинов или с колистиметатом натрия в сочетании с оральным ципрофлоксацином.

Продолжая фармакоэкономическое исследование, проведенное в 2001 г. [8], мы подсчитали приблизительную годовую стоимость медикаментозной терапии на одного больного муковисцидозом. Справочные данные были предоставлены Департаментом здравоохранения Москвы. Цифры получились сопоставимыми: 19,9 и 21,9 тыс. долларов США (по курсу Центрального банка России) в 2008 и 2013 гг., соответственно. В рублях на одного больного в год в 2008 г. в среднем было потрачено 400,3 тыс. руб. на дорназу альфа и 89,4 тыс. руб. на другие жизненно необходимые препараты, в 2013 г. — 435,4 тыс. и 262,8 тыс. руб., соответственно.

На рис. 3 проиллюстрировано как включение в схему лечения больных муковисцидозом новых препаратов и режимов ведения влияло на продолжительность жизни. Как видно из рисунка, продолжительность жизни существенно увеличилась в период с 1993 по 1998 (с 16 до 27 лет) и с 2008 по 2013 г. (с 28 до 39 лет). Первичному улучшению выживаемости, по-видимому, способствовала замена таблетированных панкреатических ферментов на микросферические, помещенные в капсулы, переход на диету без ограничения жиров и начало применения дорназы альфа, а также внедрение режима активного наблюдения за больными в амбулаторном центре муковисцидоза. Последующее значимое увеличение продолжительности жизни можно считать обусловленным ранней диагностикой и началом терапии еще в доклинический период, т.к. больных стали выявлять по программе неонатального скрининга. Безусловно, не меньшую роль в улучшении прогноза сыграли и ингаляционные антисинегнойные антибиотики (тобрамицин и колистиметат натрия).

Считается, что прогностические факторы при муковисцидозе могут быть разделены на 2 группы: относящиеся и не относящиеся к качеству ведения больных. При этом на первое место некоторые авторы ставят именно те факторы, которые относятся к организации помощи пациентам. Так, P. Lebecque считает первостепенной раннюю диагностику и возможность наблюдения в специализированных центрах муковисцидоза [19]. Эти обязательные факторы, дополненные постоянно улучшающейся инфраструктурой (снижение перекрестной инфекции, создание баз данных и т.д.), использованием стандартов терапии, улучшением качества работы, интенсификацией имеющейся терапии, разработкой инновационных технологий и препаратов, позволяющих отдалить хроническую колонизацию легких синегнойной

Рис. 3. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом в Москве и стоимости терапии на одного больного в год в связи с внедрением новых препаратов и режимов в период с 1993 по 2013 г.



Примечание. * — ингаляционные антибиотики: тобрамицины и колистиметат натрия.

палочкой. Это приводит к замедлению падения показателей легочных функций (объема форсированного выдоха за первую секунду) и поддерживает нутритивный статус на адекватном уровне. Отмечают, что таким образом удастся улучшить качество жизни и создать психологическую поддержку больным и их родственникам. Установление доверительных отношений с пациентами и их семьями является необходимым условием расширения возможностей и улучшения комплаентности к терапии [20]. Ко второй группе относятся генетические причины (мутации в гене *CFTR* и модифицирующие гены), а также факторы окружающей среды (социально-экономические, курение, загрязнение экологической системы) [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия удалось достигнуть значительного улучшения выживаемости больных муковисцидозом. Этому во многом способствовало лучшее понимание течения инфекционного процесса и воспалительной реакции в организме, что помогло разработать стратегии ведения пациентов, приведшие к увеличению продолжительности жизни и улучшению ее качества. Стратегии включают своевременную диагностику, последующую агрессивную пищевую поддержку, улучшение мукоцилиарного клиренса и дренажа легких, как можно более раннее начало антибактериальной и противовоспалительной терапии, лечение обострений на их начальных этапах, реализацию эффективных гигиенических мероприятий как в самих центрах муковисцидоза, так и вне медицинских учреждений, а также лечение связанных осложнений. Доказана необходимость наблюдения в специализированном центре муковисцидоза, включая частые визиты и периодические контрольные обследования, для своевременного обнаружения и лечения малейших изменений состояния. Поддержание пациентов в оптимальном состоянии

позволит им в будущем воспользоваться разрабатываемой заместительной генной терапией или фармакологическими средствами нового поколения, направленными на исправление и/или изменение основного

генетического дефекта (фармакогенетика). Эти новые виды терапии, как ожидается, будут способствовать дальнейшему увеличению продолжительности жизни больных муковисцидозом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Ю. Каширская, В. Д. Шерман, О. И. Симонова, Н. И. Капранов, Е. И. Кондратьева — чтение лекций для компаний Ф. Хоффман Ля Рош, Эбботт Лабораториз.

С. А. Красовский — чтение лекций для компании Ф. Хоффман Ля Рош.

А. В. Черняк — чтение лекций для компаний АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Эбботт Лабораториз.

А. Ю. Воронкова, Л. А. Шабалова, В. С. Никонова, Е. Л. Амелина, Ю. В. Горинова, Н. В. Петрова, Р. А. Зинченко — отсутствие финансовой поддержки исследования/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Красовский С. А., Самойленко В. А., Амелина Е. Л. Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии. *Пульмонология и аллергология*. 2013; 1: 42–46.
2. Living longer with Cystic Fibrosis. D. Hubert, N. Simmonds (eds.). *European Cystic Fibrosis Society*. 2015. 143 p.
3. Davis P. B., Drumm M., Konstan M. V. Cystic Fibrosis. *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 1996; 154 (5): 1229–1256.
4. Krauth C., Jalilvand N., Welte T., Busse R. Cystic fibrosis: cost of illness and considerations for the economic evaluation of potential therapies. *PharmacoEcon*. 2003; 21 (14): 1001–1024.
5. Huota L., Durieub I., Bourdya S., Gannea C., Bellonc G., Colina C., Touzeta S. Evolution of costs of care for cystic fibrosis patients after clinical guidelines implementation in a French network. *J. Cyst. Fibrosis*. 2008; 7 (5): 403–408.
6. Heimeshoff M., Hollmeyer H., Schreyogg J., Tiemann O., Staab D. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre. *Pharmacoeconomics*. 2012; 30 (9): 763–777.
7. vanGool K., Norman R., Delatycki M. B., Hall J., Massie J. Understanding the costs of care for cystic fibrosis: an analysis by age and health state. *Value Health*. 2013; 16 (2): 345–355.
8. Васильева Ю. И., Каширская Н. Ю., Мизерницкий Ю. Л., Капранов Н. И., Дробижев М. Ю. Ретроспективный анализ клинико-функциональной и фармакоэкономической эффективности современной терапии муковисцидоза у детей. *Пульмонология*. 2006; Приложение по муковисцидозу: 72–77.
9. Красовский С. А., Черняк А. В., Амелина Е. Л., Никонова В. С., Воронкова А. Ю., Самойленко В. А., Науменко Ж. К., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И., Шерман В. Д., Шабалова Л. А., Чистякова В. П., Симонова О. И., Семыкин С. Ю., Горинова Ю. В., Авакян Л. В., Петрова П. Н., Кусова З. А., Усачёва М. В., Самсонова М. В., Черняев А. Л., Чучалин А. Г. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология*. 2012; 3: 79–86.
10. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2013. Published September 2014. 92 p. URL: https://www.cff.org/2013_CFF_Annual_Data_Report_to_the_Center_Directors.pdf (Available: 28.08.2015).
11. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2013 Annual Report. Published January 2015. 35 p. URL: <http://www.cysticfibrosis.ca/wp-content/uploads/2015/02/Canadian-CF-Registry-2013-FINAL.pdf> (Available: 28.08.2015).
12. Блистинова З. А., Лешкевич И. А., Прошин В. А., Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. Методические рекомендации № 18 «Медико-социальная помощь больным муковисцидозом в г. Москве». М. 2001. 12 с.
13. Dentice R., Elkins M. Timing of dornasealfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochr. Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group*. Published Online 11 May 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD007923.pub2.
14. Симонова О. И., Лукина О. Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (2): 132–138.
15. Sawicki G. S., Signorovitch J. E., Zhang J., Latremouille-Viau D., von Wartburg M., Wu E. Q., Shi L. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr. Pulmonol*. 2012; 47 (1): 44–52.
16. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Ингаляционная терапия» (печатается с сокращениями). *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (6): 89–95.
17. Fuchs H. J., Borowitz D. S., Christiansen D. H. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N. Engl. J. Med*. 1994; 331 (10): 637–642.
18. Mainz J. G., Schiller I., Ritschel C., Mentzel H. J., Riethmuller J., Koitschev A., Schneider G., Beck J. F., Wiedemann B. Sinonasal inhalation of dornasealfa in CF: A double-blind placebocontrolled cross-over pilot trial. *Auris Nasus Larynx*. 2011; 38 (2): 220–227.
19. Lebecque P. The Prognosis of Cystic Fibrosis — A Clinician's Perspective, Cystic Fibrosis — Renewed Hopes Through Research. D. Sriramulu (ed.). 2012. URL: <http://www.intechopen.com/books/cystic-fibrosis-renewed-hopes-through-research/the-prognosis-ofcystic-fibrosis-a-clinician-s-perspective> (Available: 20.07.2015).
20. Cohen-Cymbberknoh M., Shoseyov D., Kerem E. Managing Cystic Fibrosis Strategies That Increase Life Expectancy and Improve Quality of Life. Concise Clinical Review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183: 1463–1471.

О.И. Симонова^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Moscow, Российская Федерация

Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила 16.07.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

Статья посвящена применению N-ацетилцистеина в педиатрической практике. Рассмотрены различные клинические эффекты ацетилцистеина, в т.ч. при острых респираторных инфекциях у детей, особенности его применения. Отдельно проанализированы причины, которые вызывают у детей феномен «заболачивания» легких на фоне терапии мукоактивными средствами, предложены меры по его профилактике. Приведены результаты многоцентровых исследований и данные систематических обзоров, демонстрирующие высокую терапевтическую эффективность и безопасность ацетилцистеина при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, как острых, так хронических. Препарат способен изменять реологические свойства трахеобронхиального секрета, снижая его вязкость, ускоряя процессы выведения из бронхиального тракта и в результате приводя к более быстрому выздоровлению больного.

Ключевые слова: дети, ацетилцистеин, острые респираторные инфекции, кашель, мокрота, муколитики.

(Для цитирования: Симонова О.И. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 509–513. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1391)

509

ВВЕДЕНИЕ

Муколитическая терапия широко используется при острых и хронических респираторных заболеваниях у детей, сопровождающихся мукостазом и кашлем. Это обусловлено тем, что большинство заболеваний, протекающих с кашлем, связано с воспалением слизистой оболочки респираторного тракта. Воспалительный процесс дыхательных путей ведет к изменению реологических свойств трахеобронхиального секрета и развитию мукостаза (застоя вязкого секрета в бронхиальном дереве), следствием чего является возникновение кашля.

Муколитики, в отличие от других мукоактивных препаратов, способны изменять реологические свойства биологических жидкостей — адгезию, вязкость и эластичность. Особенностью их является также и то, что они не увеличивают объем секретируемой жидкости [1]. Все многообразие муколитиков, представленное современ-

ной фармацевтической сферой, сводится к двум группам лекарственных средств — ферментным (дорназа альфа) и неферментным муколитикам (N-ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид, карбоцистеин). Из неферментных муколитиков у детей и взрослых широко применяется ацетилцистеин. Действие лекарственного средства наступает быстро, что позволяет относить его к препаратам выбора при острых респираторных инфекциях (ОРИ). Кроме того, ацетилцистеин оказывает антиоксидантный и противовоспалительный эффект [2].

Особый интерес в педиатрической практике вызывает применение различных лекарственных форм ацетилцистеина. Имеются сотни научных публикаций зарубежных и отечественных авторов, в которых приведены результаты успешного использования ацетилцистеина по новым показаниям у детей различного возраста. Однако осторожность в этом вопросе сохраняется. В данной статье приводятся аргументированные ответы

O.I. Simonova^{1, 2}¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Simple Answers to Complex Questions about Mucolytics for Children

The article discusses the use of N-acetylcysteine in pediatric practice and examines various clinical effects of acetylcysteine, including in acute respiratory infections in children, and peculiarities of its application. The causes for the phenomenon of «lung bogging» in the course of treatment with mucoactive means are analyzed separately and the measures for its prevention are proposed. The article contains the results of multicenter studies and data of systematic reviews that show high therapeutic efficacy and safety of acetylcysteine in treating both acute and chronic infections of the upper and lower respiratory tracts. The drug can modify the rheological properties of the tracheobronchial secretion reducing its viscosity and accelerating the discharge processes from the bronchial tract, which results in a more rapid recovery of the patient.

Key words: children, acetylcysteine, acute respiratory infections, cough, phlegm, mucolytics.

(For citation: Simonova O.I. Simple Answers to Complex Questions about Mucolytics for Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (4): 509–513. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1391)

на самые часто задаваемые вопросы, которые волнуют педиатров, что, несомненно, поможет им в практической работе.

В ЧЕМ ОТЛИЧИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА ОТ АМБРОКСОЛА И КАРБОЦИСТЕИНА?

Принципиальным отличительным свойством N-ацетилцистеина от других неферментных муколитиков (амброксола гидрохлорида и карбоцистеина) является его способность оказывать прямое воздействие на реологические свойства биологических жидкостей, в частности разжижать мокроту. Это происходит потому, что в его составе имеется сульфгидрильная (SH) группа, которая, вступая в химическую реакцию, быстро теряет атом водорода. В результате молекула ацетилцистеина становится биполярно заряженной, что позволяет ей взаимодействовать со свободными радикалами и другими молекулами. Именно эта реакция обуславливает реализацию не только прямого муколитического, но и антиоксидантного, а также противовоспалительного эффекта [3].

Во время респираторного эпизода происходит испарение водной фракции мокроты, изменяется не только гелевый слой, но истончается и золь, в котором располагаются реснички дыхательного эпителия, поэтому работа их парализуется, что нарушает цилиарный транспорт. В отличие от других муколитиков, которые действуют опосредованно через бокаловидные клетки, ацетилцистеин напрямую разжижает вязкую мокроту, освобождая реснички мерцательного эпителия, увеличивает скорость их движения, что приводит к быстрой и эффективной эвакуации мокроты из дыхательных путей. Следует добавить, что у ацетилцистеина есть еще несколько важных характеристик: препарат способен разжижать кровяные сгустки и фибрин, стимулируя синтез мукозных клеток, снижать колонизацию бактерий и вирусов в слизистой оболочке дыхательных путей, ингибируя их адгезию, оказывая таким образом вторичный противовоспалительный эффект.

В сравнительных исследованиях по эффективности и безопасности ацетилцистеина, амброксола и бромгексина у детей с острым бронхитом показано, что именно ацетилцистеин обладал самым быстрым клиническим эффектом, регистрируемым уже на 2-е сут от начала заболевания [4].

ПРИ КАКИХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМАХ И В КАКИЕ СРОКИ ОСТРОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ЦЕЛЕСООБРАЗНО НАЗНАЧАТЬ АЦЕТИЛЦИСТЕИН?

С какого дня следует назначать муколитики при ОРИ и остром бронхите у детей? Нужно ли применять ацетилцистеин при сухом кашле, ведь ацетилцистеин является муколитиком и должен разжижать мокроту, которой в первые дни болезни пока еще нет? Следует ли назначать ацетилцистеин только при влажном кашле с мокротой? Может ли ацетилцистеин быть стартовым муколитиком при ОРИ?

Отвечая на эти вопросы, следует иметь в виду, что препараты ацетилцистеина являются антиоксидантами и будут полезны в первые дни течения вирусной инфекции (особенно при гриппе). Быстро нормализуя мукоцилиарный транспорт, ацетилцистеин способствует санации и восстановлению системы местной защиты (барьерной и иммунной функции) респираторного тракта, повышению содержания секреторного иммуноглобулина А, других классов иммуноглобулинов. Назначая препарат при появлении первых симптомов заболевания, можно

предотвратить развитие мукостаза и все патологические явления, связанные с ним.

Известно, что на стенках бронха при полном здоровье обязательно в небольшом количестве должна присутствовать слизь, выполняющая защитную функцию, очищающая дыхательные пути от инородных частиц, вирусов, бактерий, которые в течение дня в огромном количестве оседают на поверхности трахеобронхиального дерева. Защитный слой слизи невелик. С одной стороны, он не мешает движению воздуха при дыхании, с другой — его вполне достаточно для работы ресничек мерцательного эпителия.

Патофизиологическая реакция при инфицировании начинается практически сразу, как только бактерии или вирусы попадут на слизистую оболочку бронхиального тракта. Увеличивается гелевый слой жидкости, золь уменьшается. Это приводит к нарушению работы цилиарного эпителия. Изменяются реологические свойства слизи (вязкость и адгезия). На всем протяжении бронхиального дерева (от крупных бронхов до терминальных) увеличивается число бокаловидных клеток, и уже с первых минут ослабевает противовирусная и антимикробная функция слизистой оболочки, поскольку существенно и быстро изменяется состав секретов: снижается содержание интерферонов, лактоферрина и лизоцима, а также секреторного иммуноглобулина А [5, 6].

Симптоматика быстро прогрессирует, нарастает мукостаз, усиливается бронхообструктивный синдром. Следует добавить, что застойный секрет всегда служит хорошей питательной средой для бактерий и других микроорганизмов, особенно на фоне высокой адгезии клеток к слизистой оболочке дыхательных путей.

Количество мокроты в дыхательных путях в первые сутки уже увеличено, но она еще не отделяется, поэтому ребенок не может откашляться. Клинически это выражается непродуктивным кашлем, который субъективно воспринимается как сухой. Именно поэтому в первые часы целесообразно назначать ацетилцистеин с целью уменьшения адгезии вирусов и бактерий к слизистой оболочке бронхов, быстрого разжижения мокроты, улучшения ее реологических свойств, облегчения удаления мокроты из бронхиального дерева. «Быстро перевести сухой непродуктивный кашель во влажный и продуктивный» — это смысл раннего назначения ацетилцистеина [7].

Клиническая симптоматика в виде влажного малопродуктивного кашля с трудноотделяемой мокротой появляется к 4-м сут болезни, когда из-за выраженного мукостаза практически блокирован мукоцилиарный клиренс, и эвакуация слизи невозможна. Понятно, почему целесообразность применения ацетилцистеина в первые дни заболевания оправдана с целью профилактики развития мукостаза, осложнений в виде бронхиальной обструкции. Кроме того, раннее назначение ацетилцистеина препятствует развитию оксидантного стресса и интоксикации.

КАКОВЫ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА?

Ацетилцистеин имеет прямые показания к назначению при острых и хронических заболеваниях органов дыхания, которые сопровождаются развитием мукостаза. Ацетилцистеин широко используют в стационарах и в амбулаторных условиях. Применяют препарат коротким курсом при острой ситуации и пожизненно — при хронических бронхитах на фоне пороков развития бронхов при муковисцидозе и синдроме Картагенера [8].

Мукостаз в течение эпизода респираторного заболевания играет крайне неблагоприятную роль, т.к. он:

- нарушает бронхиальную проходимость;
- является одной из ведущих причин бронхообструктивного синдрома;
- способствует развитию ателектазов;
- удлиняет сроки разрешения бронхолегочного процесса;
- нарушает газообмен;
- снижает легочную вентиляцию;
- вызывает гипоксию;
- способствует размножению микробной флоры в очаге поражения;
- препятствует эрадикации микроорганизмов из дыхательных путей;
- способствует хронизации бронхолегочного процесса;
- снижает эффективность воздействия медикаментов на слизистую оболочку дыхательных путей.

Ацетилцистеин позволяет в значительной мере устранить эти явления.

Если говорить об ОРИ, ацетилцистеин способен контролировать воспаление в 1-е сут заболевания, поскольку повышает содержание глутатиона в дыхательных путях, который, в свою очередь, подавляет выработку медиаторов воспаления и препятствует прямому повреждению легочной ткани свободными радикалами [9].

С КАКОГО ВОЗРАСТА ВОЗМОЖНО НАЗНАЧЕНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА?

У детей всегда актуальна проблема эффективного дренажа, прежде всего из-за несовершенного кашлевого рефлекса. Полноценно он формируется только к 5–6 годам. Практически любой респираторный эпизод у ребенка наряду с повышенной гиперсекрецией слизи сопровождается неэффективным малопродуктивным кашлем [10, 11]. Усугубляют ситуацию и такие анатомо-физиологические особенности детского организма, как узкие и короткие дыхательные пути, неполноценная коллатеральная вентиляция, маленький объем гладкой мускулатуры, гиперплазия железистой ткани. В связи с этим важно отметить, что ацетилцистеин разрешен к применению у детей с двухлетнего возраста. В исследованиях подтверждена эффективность и безопасность препарата в этом возрастном периоде [12, 13].

ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ МУКОЛИТИКИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ВЫЗЫВАЮТ ЭФФЕКТ «ЗАБОЛАЧИВАНИЯ» ЛЕГКИХ?

Муколитики выгодно отличаются от противокашлевых и отхаркивающих средств тем, что они не увеличивают объем бронхиального секрета, но при этом разжижают мокроту. Это очень важно в педиатрической практике, т.к. при слабом кашлевом рефлексе может развиваться феномен «заболачивания» легких, когда в легких ребенка скапливается большое количество мокроты в результате затруднения ее эвакуации [14]. Важно учитывать, что применение любых муколитиков не должно сочетаться с приемом лекарственных средств, угнетающих кашлевой рефлекс (кодеин, окселадин, преноксидазин и др.), поскольку именно это может привести к застою в легких большого количества мокроты. Совместное применение таких препаратов противопоказано.

Ситуация, когда ребенок не в состоянии откашливать мокроту, может возникнуть при приеме любого мукоактивного лекарственного средства, особенно при неправильной его дозировке, или нерациональном приеме препарата, или нарушении правил кинезитерапии (дыхательная гимнастика, дренаж, откашливание мокроты).

Для того чтобы муколитическая терапия была эффективной, необходимо объяснять родителям целесообразность применения муколитика, его эффекты, правила откашливания мокроты и дренирования.

Особую осторожность при муколитической терапии следует соблюдать у маленьких детей. Как показал наш опыт, ацетилцистеин действует быстро и легко; разжижающий эффект наступает практически через 30–45 мин после приема внутрь, поэтому обязательно после этого следует провести вибрационный массаж грудной клетки и хорошо откашляться. Развития осложнений при выполнении этих несложных рекомендаций не происходит, а эффективность муколитического средства усиливается, что способствует более быстрому выздоровлению.

КАКОЙ РЕЖИМ ПРИЕМА МУКОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НЕОБХОДИМО СОБЛЮДАТЬ ПАЦИЕНТАМ?

Как показывают наши наблюдения, к сожалению, нередко врачи, пациенты и их родители не придают значения правилам приема муколитиков, из-за чего снижается клиническая эффективность препаратов. «Золотым» правилом муколитической терапии является одновременное выполнение элементов кинезитерапии. Это означает, что разжиженную мокроту обязательно нужно эвакуировать с помощью специальных дыхательных упражнений, массажа и откашливания [15].

Ошибкой считается прием муколитика перед сном, т.к. положение лежа является, по своей сути, дренажным и после приема муколитика мокрота начнет активно отходить с помощью кашля. В итоге вместо ночного отдыха у ребенка будет беспокойный сон и, как следствие, плохое самочувствие. Все муколитики рекомендуется принимать за 3–4 ч до сна (ориентировочно до 18:00), чтобы перед сном успеть эвакуировать мокроту. Для усиления муколитического эффекта следует выпивать большое количество жидкости, например негазированной минеральной воды.

Чтобы оценить эффективность муколитической терапии, необходимо обратить внимание на следующие признаки:

- динамику и характеристику кашля (особенно продолжительность), скорость трансформации сухого кашля в продуктивный;
- аускультативные изменения в легких — исчезновение хрипов;
- частоту бактериальных осложнений;
- продолжительность периода болезни, сроки исчезновения мукостаза и бронхообструкции.

НАСКОЛЬКО БЕЗОПАСНО ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА У ДЕТЕЙ?

Как уже отмечалось, муколитический эффект ацетилцистеина может быть охарактеризован как выраженный и быстрый. Однако именно высокая скорость наступления клинического эффекта часто вызывает опасения у педиатров.

Высокий уровень безопасности ацетилцистеина был показан во многих исследованиях [16–18]. Побочные эффекты отмечали с такой же частотой, как и при приеме плацебо, и они не требовали отмены препарата. Привлекательным является тот факт, что ацетилцистеин как производное аминокислоты (цистеина) содержится в природе в животных белках, например в мясе птицы, рыбе, яйцах, молочных продуктах и даже в соевых бобах. К тому же он как предшественник восстановленного глутатиона является эндогенным антиоксидантом.

Побочные эффекты обычно выражаются дисфункцией желудочно-кишечного тракта (изжога, тошнота,

диспепсия, диарея, редко рвота). Эндоскопические и гистологические исследования показали, что прием ацетилцистеина внутрь больными с заполненным желудком не приводит к каким-либо патологическим изменениям [19], поэтому рекомендуется применение препарата после еды.

Систематический обзор, в который было включено более 20 клинических исследований с участием более 1000 детей, также показал безопасность ацетилцистеина у детей старше 2 лет. Высокая клиническая безопасность препарата была подтверждена на основании результатов анализа крови, функции печени, почек и легких, рентгенологических исследований. Хорошая переносимость препарата при пероральном его приеме была показана в большинстве исследований, при этом не отмечено случаев возникновения бронхоспазма или «заболачивания» легких [12].

НУЖНО ЛИ СОВМЕСТНО С АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ ПРИНИМАТЬ ДРУГИЕ МУКОЛИТИКИ ДЛЯ ВЫВЕДЕНИЯ МОКРОТЫ, КОТОРУЮ ОН РАЗЖИЖАЕТ?

Неферментные муколитики имеют в своей основе 3 различные химические формулы (N-ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид и карбоцистеин), а значит, и 3 различных механизма действия, однако, одинаково направленных на разжижение и эвакуацию мокроты. Так, к примеру, амброксол, стимулируя работу ресничек мерцательного эпителия, восстанавливает мукоцилиарный транспорт. Карбоцистеин способствует синтезу нормальной физиологической слизи, которая начинает хорошо эвакуироваться из дыхательных путей.

Ацетилцистеин не только делает секрет разжиженным и легким для эвакуации, но и, увеличивая количество золя, восстанавливает работу мерцательного эпителия. Он способен самостоятельно выводить слизь из дыхательных путей, поэтому нет необходимости усиливать муколитический эффект дополнительным приемом амброксола или карбоцистеина. Наоборот, такое усиление муколитической терапии может вызвать чрезмерное разжижение мокроты и увеличение ее объема, что затруднит эвакуацию мокроты из бронхиального дерева.

У пациентов с хроническими заболеваниями легких, особенно с выраженным мукостазом (как при муковисцидозе), сочетание ацетилцистеина и разных муколитиков возможно и довольно часто применяется [10], но в рутинной практике у детей с ОРИ и острыми бронхитами оно нецелесообразно.

ОБЛАДАЕТ ЛИ АЦЕТИЛЦИСТЕИН КАКИМИ-ЛИБО ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМИ ЭФФЕКТАМИ, ПОМИМО МУКОЛИТИЧЕСКОГО?

Активная молекула ацетилцистеина обуславливает ряд важных клинических эффектов, свойственных прямым муколитикам.

Муколитический эффект. Ацетилцистеин уменьшает вязкость слизи за счет прямого муколитического действия, обусловленного способностью разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, поэтому его эффект наступает быстро. Кроме того, ацетилцистеин стимулирует синтез секрета бокаловидными клетками и тормозит полимеризацию мукопротеидов, что также способствует уменьшению вязкости мокроты [20].

Антиоксидантное действие. Уже 30 лет широко используются антиоксидантные свойства ацетилцистеина. Они обусловлены как прямым (за счет наличия свободной SH-группы), так и косвенным (за счет того, что

он является предшественником глутатиона) механизмом действия [2]. Антиоксидантное действие ацетилцистеина способствует улучшению защиты клеток от повреждающего действия свободных радикалов и уменьшению интенсивности воспалительной реакции.

«Антимикробное» действие. Ацетилцистеин оказывает влияние на бактериальные биопленки, поскольку благодаря снижению вязкости мокроты и увеличению мукоцилиарного транспорта он уменьшает способность бактерий к адгезии и колонизации на слизистой оболочке дыхательных путей. Это еще один важный аргумент в пользу назначения ацетилцистеина в начале заболевания в качестве стартовой муколитической терапии. Кроме того, благодаря этому свойству ацетилцистеин способствует повышению эффективности антибактериальной терапии при инфекционно-воспалительных болезнях органов дыхания в случае необходимости назначения антибиотиков [21–23].

Эффект детоксикации. Ацетилцистеин является единственным антидотом при отравлении парацетамолом [2].

Иммуностимулирующее действие. Ацетилцистеин обладает иммуномодулирующим свойством, так же как молекула амброксола [24, 25]. В частности, у больных ВИЧ-инфекцией он блокирует экспрессию NF-κB и стимулирует образование колоний Т-клеток.

ВОЗМОЖНО ЛИ ОДНОВРЕМЕННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И АНТИБИОТИКОВ?

В некоторых клинических ситуациях приходится назначать антибиотики и муколитики одновременно. В этом плане для ацетилцистеина не существует противопоказаний. Действительно, взаимодействие антибиотиков для перорального применения с тиоловой группой ацетилцистеина возможно. Если непосредственно смешивать эти средства, то инактивацию антибиотиков можно наблюдать только при исследовании *in vitro*.

Чтобы избежать снижения антибактериальной активности, необходимо соблюдать режим приема: антибиотики и ацетилцистеин следует разносить по времени приема с интервалом 2 ч. При этом ацетилцистеин усиливает действие антибиотика, т.к. мокрота быстро разжижается и эвакуируется, и антибиотик проникает в организм — слизистую оболочку бронхиального дерева.

Показано, что SH-группа молекулы ацетилцистеина способна не только разрушать биопленки бактерий, но и предотвращать их образование. В этом отношении данная молекула более активна, чем молекулы амброксола или карбоцистеина. Так, уменьшение интенсивности синтеза матрикса биопленок золотистого стафилококка у ацетилцистеина составляет 72%, тогда как у амброксола — 20% [21, 22]. Положительный эффект от совместного назначения ацетилцистеина и антибиотиков был подтвержден клинически: комбинация препаратов приводила к достоверному уменьшению длительности заболевания инфекциями дыхательных путей у детей на 3-и сут [23].

СОВМЕСТИМ ЛИ АЦЕТИЛЦИСТЕИН С ЖАРОПОНИЖАЮЩИМИ СРЕДСТВАМИ?

Сочетание ацетилцистеина и жаропонижающих средств, например парацетамола и ибупрофена, не противопоказано. Более того, обладая сильным антиоксидантным действием, ацетилцистеин в моменты высокой температуры при респираторной инфекции снижает интоксикацию и уменьшает оксидативный стресс.

Этот вопрос врачей связан с тем, что ацетилцистеин при передозировке парацетамолом действует как

специфический антидот. Однако здесь важно отметить, что речь идет именно о передозировке, и в таких случаях его вводят парентерально, в дозах, значительно превышающих обычные терапевтические. Дело в том, что в норме при приеме терапевтических доз парацетамола его метаболит ацетил-бензохинонимин обезвреживается глутатионом и не оказывает токсического эффекта. При недостатке глутатиона или в случае передозировки парацетамола накопление метаболитов происходит быстрее, чем восстановление запасов глутатиона, что может блокировать ферментные системы клеток печени и вызывать их некроз [2]. Ацетилцистеин, легко проникая внутрь клетки, метаболизируется до L-цистеина и далее до глутатиона. Таким образом, ацетилцистеин опосредованно влияет на детоксикацию метаболитов парацетамола, способствуя повышению интенсивности синтеза внутриклеточного глутатиона и предупреждая истощение его запасов.

ЧЕМ ОБУСЛОВЛЕНО ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА ПРИ СИНУСИТАХ?

Верхние и нижние дыхательные пути объединяет наличие общего эпителия, который имеет одинаковое строение на всем своем протяжении — от полости носа до альвеол. Сходные механизмы воспаления слизистой

оболочки верхних и нижних дыхательных путей при развитии инфекции приводят к продукции вязкого трудноотделяемого секрета в пазухах носа, что требует срочного назначения муколитиков [26]. При ОРИ вязкость, адгезия и эластичность слизи, выстилающей околоносовые пазухи, резко изменяются, слизь становится более густой. Снижение вязкости слизи с помощью муколитиков позволяет восстановить нарушенную функцию ресничек и реактивировать мукоцилиарное очищение. После применения муколитика через 30–45 мин необходимо тщательно эвакуировать слизь из носа (хорошо промыть нос с помощью назального душа и высморкаться).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ацетилцистеин, являясь прямым муколитиком, обладает значительной клинической эффективностью и имеет высокий уровень безопасности у детей в возрасте старше 2 лет. Наличие в составе молекулы препараты SH-группы обеспечивает несколько терапевтических эффектов: мощный муколитический, антиоксидантный, противовоспалительный и др. Для быстрого выздоровления, купирования мукостаза и кашля ацетилцистеин целесообразно назначать в первые сутки заболевания. Соблюдение правильного режима эвакуации мокроты дополняет клиническую эффективность препарата.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О. И. Симонова — получение гонорара за выступление в качестве спикера от фармацевтической компании ЗАО «Сандоз».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Симонова О.И. Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (4): 136–141.
2. Зайцева О.В. Особенности терапии кашля у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2015; 10 (1): 68–74.
3. Денгин В.В. Перспективные направления клинического применения N-ацетилцистеина. *Фарматека*. 2008; 4: 48–52.
4. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей. *РМЖ*. 2009; 19: 1217–1222.
5. Маев И.В., Бусарова Г.А. Муколитические средства в хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2003; 1: 41–47.
6. Мукоактивная терапия. Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М.: Атмосфера. 2006. 127 с.
7. Симонова О.И. Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (1): 26–32.
8. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. Н.И. Капанова, Н.Ю. Каширской. М.: МГНЦ. 2011. 124 с.
9. Behr J., Maier K., Degenkolb B., Krombach F., Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis: adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997; 156: 1897–1901.
10. Сорока Н.Д. Муколитическая терапия затяжных вариантов течения заболеваний органов дыхания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7 (4): 111–114.
11. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках. *Consilium medicum*. 2008; 10 (3): 124–128.
12. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C.M., Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochr. Database Syst. Rev*. 2013; Issue 5: CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
13. Лошкина Э.Э., Зайцева С.В., Зайцева О.В. Новые возможности муколитической терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Вопросы практической педиатрии*. 2011; 6 (1): 67–72.

14. Беседина М.В. Ацетилцистеин — новый «старый знакомый». *Практика педиатра*. 2007; 5: 64–66.
15. Симонова О.И. Особенности применения и эффективность N-ацетилцистеина при респираторной патологии у детей. *Врач*. 2010; 2: 56–61.
16. Demedts M., Behr J., Buhl R., Costabel U., Dekhuijzen R., Jansen H., MacNee W., Thomeer M., Wallaert B., Laurent F. et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353: 2229–2242.
17. Hodson M.E., Mearns M.B., Batten J.C. Meconium ileus equivalent in adults with cystitis fibrosis of pancreas. A report of six cases. *Brit. Med. J*. 1976; 2: 790–791.
18. Chodosh S. Safety of acetylcysteine. *Eur. J. Respir. Dis*. 1980; 61 (Suppl. 111): 169.
19. Marini U., Visconti G., Spotti D., Geniram A. Controlled endoscopic study on gastroduodenal safety of acetylcysteine after oral administration. *Eur. J. Respir. Dis*. 1980; 61 (Suppl. 111): 147–150.
20. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н. Муколитики прямого действия: комплексное влияние на инфекционный процесс. *ЛОП-практика*. 2011; 2: 1–5.
21. Roveta A., Debbia E., Schito G., Marchese A. Comparison of the activity of N-acetylcysteine, ambroxol, bromexine and sobrerol on *Staphylococcus aureus* biofilms. *GIMMOC*. 2004; 8: 1–12.
22. Davis S.S., Deverell L.C. Rheological factors in mucociliary clearance: the assessment of mucotropic agents using in vitro model. *Mod. Prob. Paediatric*. 1977; 19: 207–232.
23. Bellomo G., Giudice S. Controlled study on the efficacy of a combination «thiamphenicol-acetylcysteine» in oral administration in respiratory infections in pediatrics. *Clin. Pediatr*. 1972; 54: 30–51.
24. Samuni Y., Goldstein S., Dean O., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013; 1830: 4117–4129.
25. Kupczyk M., Kuna P. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Use for treatment and antioxidant properties. *Pol. Merkuriusz. Lek*. 2002; 12 (69): 248–252.
26. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Методические рекомендации. Сост. С.В. Рязанцев. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи. 2013. 40 с.

И.В. Давыдова^{1, 2}, А.В. Аникин¹, О.В. Кустова¹, А.В. Сиденко¹, Е.Ю. Басаргина¹, Е.В. Павлюкова¹, В.К. Пожарищенская¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделом новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья НИИ педиатрии НЦЗД, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (499) 134-01-67, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 03.04.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

Современные методы респираторной поддержки привели к трансформации течения бронхолегочной дисплазии. Существенная роль принадлежит применению препаратов сурфактанта для профилактики развития респираторного дистресс-синдрома и последующего формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. В связи с этим необходима объективная оценка эффективности заместительной терапии сурфактантом. В статье представлены результаты изучения закономерностей развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей ($n = 121$) различного гестационного возраста. Показано, что у глубоконедоношенных детей на фоне заместительной терапии сурфактантом при рождении преобладает новая форма бронхолегочной дисплазии со среднетяжелым или легким течением. У детей с гестационным возрастом более 32 нед, не нуждающихся в сурфактантной терапии, как правило, формируется классическая бронхолегочная дисплазия.

Ключевые слова: дети, недоношенные, бронхолегочная дисплазия, оценка, заместительная терапия, сурфактант.

(Для цитирования: Давыдова И. В., Аникин А. В., Кустова О. В., Сиденко А. В., Басаргина Е. Ю., Павлюкова Е. В., Пожарищенская В. К. Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 514–518. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1392)

ВВЕДЕНИЕ

Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии (БЛД) привели к существенному изменению патоморфоза заболевания на современном этапе. Внедрение новых методов

интенсивной терапии и принципов выхаживания недоношенных детей с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении, в т. ч. профилактического и лечебного использования препаратов сурфактанта, способствовало появлению значительного

I.V. Davydova^{1, 2}, A.V. Anikin¹, O.V. Kustova¹, A.V. Sidenko¹, E.Yu. Basargina¹, E.V. Pavlyukova¹, V.K. Pozharishchenskaya¹

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

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Bronchopulmonary Dysplasia in Post-Surfactant Era: Results of an Objective Assessment of the Disease

Modern methods of respiratory support have led to the transformation of the course of bronchopulmonary dysplasia. A significant role is played by the use of surfactant preparations for the prevention of respiratory distress syndrome and subsequent formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. In this connection, an objective assessment of the efficacy of surfactant replacement therapy is required. The article presents the results of studying the patterns of development of bronchopulmonary dysplasia in premature infants ($n = 121$) of different gestational age. It was shown that a new form of moderate or mild bronchopulmonary dysplasia prevailed in extremely premature infants in the course of surfactant replacement therapy. Children of a gestational age greater than 32 weeks who do not require surfactant therapy usually have typical bronchopulmonary dysplasia.

Key words: children, premature, bronchopulmonary dysplasia, assessment, replacement therapy, surfactant.

(For citation: Davydova I. V., Anikin A. V., Kustova O. V., Sidenko A. V., Basargina E. Yu., Pavlyukova E. V., Pozharishchenskaya V. K. Bronchopulmonary Dysplasia in Post-Surfactant Era: Results of an Objective Assessment of the Disease. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (4): 514–518. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1392)

числа детей с новой формой БЛД, имеющих некоторые клиничко-рентгенологические особенности течения заболевания [1, 2].

Известно, что стимуляция выработки эндогенного сурфактанта у недоношенных детей и/или заместительная терапия экзогенным сурфактантом (ЗТС) влияет на структурно-функциональные изменения респираторной системы ребенка, способствует минимизации проявлений респираторного дистресс-синдрома (РДС), снижению частоты формирования БЛД у недоношенных детей [3, 4].

Аntenатальное применение глюкокортикоидов предотвращает развитие РДС в постнатальном периоде за счет увеличения числа альвеолоцитов II типа, их активации и повышения интенсивности синтеза сурфактанта нерожденного ребенка. В результате происходит снижение неонатальной заболеваемости и частоты формирования БЛД после законченного антенатального курса глюкокортикоидов [5].

Согласно концепции «защиты легких», в раннем постнатальном периоде, до появления клинических признаков РДС, основным протективным фактором является ЗТС. Введение препарата начинают в первые 15 мин жизни, проводят всем детям, родившимся до 27-й нед гестации, а также детям, рожденным на 27–29-й нед гестации в случае, если их матери не получили курс антенатальной стероидной профилактики РДС. Всем детям, родившимся до 32-й нед гестации, которым потребовалась интубация трахеи в родильном зале в связи с развитием дыхательных нарушений, осуществляют раннее терапевтическое введение сурфактанта [6]. Введение сурфактанта выполняют либо интратрахеально, по методике INSURE (интубация трахеи, болюсное введение сурфактанта, экстубация и перевод на NCPAP — от англ. *positive continuous positive airway pressure*, т.е. на дыхание через носовые канюли с постоянным положительным давлением в дыхательных путях), либо спонтанно дышащим очень незрелым детям (22–26 нед гестации) сразу после рождения проводят NCPAP, и с помощью тонкого эндотрахеального катетера болюсно вводят сурфактант без интубации (*surfactant without intubation*, SWI). В результате удается добиться снижения частоты использования системных глюкокортикоидов, частоты формирования БЛД, летальности [6–8].

Согласно современным протоколам выхаживания глубоконедоношенных детей, планомерно внедряемым на территории Российской Федерации с начала нового тысячелетия, подготовлен и осуществлен переход с 2012 г. на критерии живо-и мертворождения, разработанные экспертами Всемирной организации здравоохранения. В результате респираторная поддержка в отделениях неонатальной реанимации перинатальных центров и учреждений родовспоможения страны была приведена в соответствие международным стандартам. В последние годы в практику внедряется еще менее инвазивная методика — LISA (от англ. *less invasive surfactant administration*). При ее использовании ребенка не интубируют, а сурфактант вводят по тонкому катетеру, проведенному в трахею через голосовую щель при сохраняющемся самостоятельном дыхании пациента [9].

Обзорное рентгенологическое исследование органов грудной полости — один из самых распространенных диагностических методов у больных с БЛД, доступный даже в условиях реанимации. Метод рассматривают как основу рентгенодиагностики заболевания, даже несмотря на его недостаточную информативность [10, 11].

«Золотым стандартом» в обследовании пациентов с БЛД является компьютерная томография (КТ) органов грудной полости с высоким разрешением [10, 11]. Этот метод позволяет хорошо визуализировать структурные изменения легочной ткани, не обнаруживаемые на рентгенограмме, а также определять характер и объем поражения дыхательных путей, в т.ч. общую гиперинфляцию, фокусы снижения пневматизации и лентообразных уплотнений, степень поражения бронхов и бронхиол, локализацию эмфизематозных участков, изменения в малом круге кровообращения [11, 12].

Результаты рентгенологических исследований демонстрируют, что признаки БЛД сохраняются у детей и в так называемую постсурфактантную эру [12–14]. В связи с этим изучение рентгенологических аспектов течения и исходов новой формы болезни, безусловно, остается актуальным. Представление о трансформации течения БЛД на фоне совершенствования респираторной поддержки и профилактического и/или терапевтического применения препаратов сурфактанта нуждается в объективной оценке, в т.ч. с применением КТ органов грудной полости. Особо следует подчеркнуть, что у детей первого года жизни в подавляющем большинстве случаев КТ проводится в состоянии естественного сна и не требует медикаментозной седации, что существенно расширяет возможности применения этого метода диагностики у грудных детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

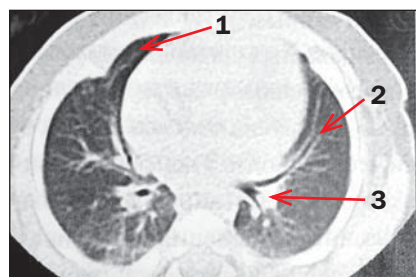
Нами была поставлена задача определить закономерности развития форм и степени тяжести течения БЛД у недоношенных детей различного гестационного возраста на фоне ЗТС. Проанализированы истории болезни и КТ-снимки органов грудной полости у детей с гестационным возрастом при рождении 24–28 ($n = 63$; 1-я группа), 29–32 ($n = 43$; 2-я группа) и 33–38 нед ($n = 15$; 3-я группа).

Изучены данные по использованию препаратов сурфактанта в раннем постнатальном периоде с целью профилактики и лечения РДС. В постнеонатальном периоде верифицированы форма и степень тяжести БЛД у 121 недоношенного ребенка. Форму заболевания устанавливали в соответствии с клиничко-анамнестическими критериями диагностики БЛД [15]. В группу пациентов с новой формой заболевания отнесены недоношенные дети с гестационным возрастом менее 32 нед, у которых применяли препараты сурфактанта для профилактики РДС, а респираторная поддержка была щадящей. Классическую форму БЛД диагностировали у детей с длительной искусственной вентиляцией легких с «жесткими» параметрами вентиляции, не получавших препараты сурфактанта, без учета гестационного возраста при рождении [15].

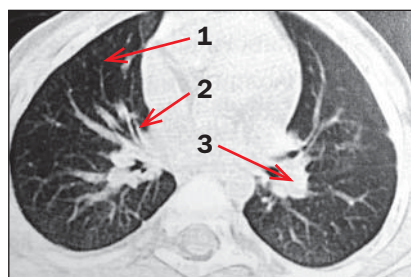
Таблица. Рентгенологическая шкала балльной оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии по данным компьютерной томографии органов грудной полости

Признаки	Баллы		
	0–1	2	3
Степень пневматизации легочной ткани	Умеренное повышение	Повышение, неравномерность	Резкое повышение, неравномерность, буллы
Архитектоника легочного рисунка по долям легких	Обеднен, не деформирован	Обеднен, умеренно деформирован, интерстиций подчеркнут	Резко обеднен на периферии, деформирован
Перибронхиальные изменения легочной ткани	Незначительные	Умеренные, просветы бронхов сужены	Выраженные, просветы деформированы, бронхоэктазы
Распространенность пневмофиброза	Отсутствует	Невыраженный, единичные спайки	Грубый фиброз с признаками объемного уменьшения сегментов, множественные транспульмональные тяжи
Сердечно-сосудистые изменения: легочная гипертензия, кардиомегалии	Отсутствуют	Умеренная легочная гипертензия, может быть кардиомегалия	Выраженная кардиомегалия или гипертрофия правого желудочка, легочная гипертензия
Результат оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии	Легкое, 1–5 баллов	Среднетяжелое, 6–10 баллов	Тяжелое, 11–15 баллов

Рис. (А–В). Компьютерные томограммы органов грудной полости (аксиальные срезы) детей с бронхолегочной дисплазией



А. Легкое течение бронхолегочной дисплазии (4 балла)



Б. Среднетяжелое течение бронхолегочной дисплазии (8 баллов)



В. Тяжелое течение бронхолегочной дисплазии (14 баллов)

Примечание. 1 — повышение пневматизации легочной ткани, 2 — перибронхиальные изменения легочной ткани, 3 — пневмофиброз.

Оценку степени тяжести БЛД проводили по сумме баллов на основе шкалы рентгенологических изменений по данным КТ органов грудной полости (метод защищен патентом Российской Федерации [16]; табл.). Каждый диагностический признак оценивали от 0 до 3 баллов, где 0 баллов — отсутствие признака. При сумме баллов от 1 до 5 регистрировали легкое течение болезни (рис. А), от 6 до 10 — среднетяжелое (рис. Б), от 11 до 15 — тяжелое (рис. В) [16].

Ключевыми факторами, определяющими вероятность формирования БЛД, ее форму и тяжесть течения, являются гестационный возраст и масса тела ребенка при рождении. Особенности респираторной поддержки недоношенных новорожденных зависят главным образом именно от этих параметров и четко обозначены в методическом письме Министерства здравоохранения РФ [6]. Очевидно, что ЗТС востребована именно у глубоконедоношенных детей, рожденных задолго до созревания собственной системы сурфактантов в организме. В соответствии с этими отправными моментами мы и проводили распределение больных с БЛД по группам с целью определения основных закономерностей раз-

вития форм и степени тяжести течения БЛД у недоношенных детей различного гестационного возраста на фоне ЗТС.

В 1-й группе, включающей пациентов со сроком гестации 24–28 нед, преобладали дети с ЭНМТ при рождении, получившие ЗТС в 78% случаев (49 детей из 63) в соответствии с протоколами респираторной поддержки глубоконедоношенных детей. Новая форма БЛД была верифицирована у 45 (71%) детей. При этом основную часть пациентов 1-й группы составили дети с легким [14 (22%) детей с суммой баллов по шкале балльной оценки менее 6] и среднетяжелым [36 (57%) детей с суммой баллов менее 10] течением заболевания. Это согласуется с литературными данными, свидетельствующими об уменьшении степени тяжести течения БЛД среди детей с глубокой недоношенностью при условии адекватной респираторной поддержки в раннем постнатальном периоде [2].

Во 2-й группе пациентов, рожденных на 29–32-й нед гестации, преобладали недоношенные дети с ОНМТ при рождении, причем ЗТС с целью профилактики РДС проводили лишь в 65% случаев (28 детям из 43). У паци-

ентов этой группы частота формирования новой формы БЛД с легким вариантом течения не превышала 42% ($n = 18$). Однако, несмотря на преобладание классической формы БЛД у этих пациентов (у 25; 58%), сумма КТ-баллов по шкале балльной оценки более 10 отмечалась лишь у 10 (23%) человек с тяжелым течением БЛД, что сопоставимо с результатами, полученными в 1-й группе пациентов.

Все дети 3-й группы с гестационным возрастом при рождении более 32 нед и массой тела более 2000 г сформировали классическую БЛД, причем ЗТС согласно протоколу раннего терапевтического воздействия на фоне тяжелого течения РДС, сопровождавшегося выраженной дыхательной недостаточностью, проводилась только у 5 (33%) больных. Тяжелое течение БЛД с клиническими признаками дыхательной недостаточности и суммой КТ-баллов более 10 зарегистрировано у 4 (27%) детей этой группы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Совершенствование реанимационных стратегий обеспечило возможность выхаживания детей с ЭНМТ при рождении и выраженной незрелостью легочных структур, а также предопределило трансформацию течения БЛД за счет иных патогенетических механизмов поражения респираторного тракта [17]. Основным итогом настоящей работы явилось подтверждение патоморфоза БЛД с преимущественным формированием новой формы заболевания с легким и среднетяжелым течением, особенно в группе глубоконедоношенных детей, что было верифицировано на основании объективных рентгенологических критериев (менее 11 баллов у 79% больных, рожденных до 28-й нед гестации).

Во всем мире неоднократно предпринимались попытки объективизировать интерпретацию рентгенологических признаков БЛД. Впервые их количественно оценили по данным КТ в 1998 г. у 22 недоношенных детей 1–37 мес жизни [18]. Наиболее важными рентгенологическими признаками оценки степени тяжести течения БЛД были признаны повышение прозрачности легочной ткани, линейные транспульмональные уплотнения, треугольные субплевральные уплотнения, изменения бронхососудистого рисунка. В России в настоящее время наиболее часто применяемой в клинической практике является описанная выше авторская шкала балльной оценки степени тяжести БЛД по результатам КТ органов грудной полости [16].

Собственные данные, полученные при анализе течения БЛД в досурфактантную (2000–2008 гг.) эру, когда ЗТС еще не получила широкого распространения в России, свидетельствовали о преобладании классической БЛД со среднетяжелым (48%) и тяжелым (28%) вариантом течения заболевания [19]. Успехи неонатальной реанимации способствовали тому, что в настоящее время новая форма БЛД является преобладающей у пациентов с этой патологией. В мировой литературе приводятся данные о том, что ЗТС, проведенная глубоконедоношенным детям с ЭНМТ и ОМНТ сразу после рождения, способствует более легкому варианту течения БЛД с минимальными признаками пневмофиброза

и эмфиземы, но не защищает их от функциональных респираторных нарушений, связанных с незавершенным на момент рождения альвеоло- и ангиогенезом [19]. Дети, рожденные после 32-й нед гестации и имеющие более зрелые легочные структуры, нуждаются в проведении ЗТС только в случае тяжелого течения РДС на фоне внутриутробного инфицирования. По нашим наблюдениям, подобная ситуация возникает не более чем в 33% случаев от общего числа пациентов указанного гестационного возраста. У этих детей БЛД протекает в классическом варианте, с выраженными проявлениями пневмофиброза, что определяет более длительные респираторные нарушения.

Анализ полученных нами данных продемонстрировал высокую эффективность профилактического и/или раннего терапевтического применения препаратов сурфактанта у недоношенных новорожденных с РДС. Особенно велики протективные возможности ЗТС у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ при рождении.

Дифференцированный подход к проведению ЗТС у недоношенных детей в зависимости от срока гестации при рождении позволил сократить частоту формирования БЛД с тяжелым классическим вариантом течения заболевания. На наш взгляд, протективные возможности ЗТС далеко не исчерпаны. Наиболее перспективной группой для расширенного использования ЗТС представляются дети, рожденные на 29–32-й нед гестации, которые, по нашим данным, получают сурфактантную защиту только в 65% случаев и достаточно часто (в 58%) формируют классическую БЛД с тяжелым (23%) и среднетяжелым (35%) вариантом течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время профилактическое и раннее терапевтическое применение препаратов сурфактанта в сочетании с современной респираторной поддержкой у глубоконедоношенных детей способствуют преобладанию новой формы БЛД со среднетяжелым и легким течением. Объективная оценка степени тяжести заболевания с учетом его клинических проявлений может быть проведена на основе высокотехнологичного метода визуализации — компьютерной томографии органов грудной полости. Варианты течения заболевания с наиболее выраженными морфологическими проявлениями по данным шкалы балльной оценки результатов КТ органов грудной полости встречаются у детей с классической формой БЛД, рожденных с более зрелыми легочными структурами и не получавших ЗТС в постнатальном периоде. На современном этапе проблема БЛД, оставаясь важнейшей в пульмонологии раннего детского возраста, не утратила своей актуальности. Возможность предотвращения формирования БЛД или же развития новой формы заболевания с преобладанием легкого и среднетяжелого вариантов течения определяются современными профилактическими стратегиями респираторной поддержки. Очевидно, что подобная ситуация предполагает увеличение доли благоприятных исходов заболевания вплоть до клинического выздоровления и сопровождается улучшением качества жизни пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. М.: ПедиатрЪ. 2013. С. 17–34.
2. Greenough A., Kotecha S., Vrijlandt E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Eur. Respir. Mon.* 2006; 37: 217–233.
3. Рындин А.Ю., Антонов А.Г. Патент на изобретение № 2416388 от 20.04.2011 г. «Способ профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении». М. 2011.
4. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1723–1729.
5. Figueras-Aloy J., Serrano M.M., Rodriguez J.P., Perez C.F., Serradilla V.R., Jimenez J.Q., Gonzalez R.J. SEN1500 Spanish Neonatal Network. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23-to 28-week gestational age preterm infants. *Am. J. Perinatol.* 2005; 22 (8): 441–448.
6. Антонов А.Г., Борисевич О.А., Буркова А.С., Ионов О.В., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Рындин А.Ю., Филиппов О.С., Чумакова О.В., Терехова Ю.Е. Методическое письмо «Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении». Под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярёва. М. 2011. 72 с.
7. Engle W.A. Committee on Fetus and Newborn: Surfactant Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. *Pediatrics.* 2008; 121: 419–432.
8. Kribs A., Hartel C., Kattner E., Vochem M., Kuster H., Moller J. et al. Surfactant without Intubation in Preterm Infants with Respiratory Distress: First Multi-center Data. *Clin. Paediatr.* 2010; 222: 13–17.
9. Copel W., Kribs A., Hartel C., Avenarius S., Teig N., Groneck P. et al. Less invasive surfactant administration in associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr.* 2015; 104 (3): 241–246.
10. Mahut B., De Blic J., Emond S. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonat. Ed.* 2007; 92 (6): 459–464.
11. Shin S.M., Kim W.S., Cheon J.E., Kim H.S., Lee W., Jung A.Y., Kim I.O., Choi J.H. Bronchopulmonary dysplasia: New High Resolution Computed Tomography Scoring System and Correlation between the High Resolution Computed Tomography Score and Clinical Severity. *Korean J. Radiol.* 2013; 14 (2): 350–360.
12. Sarria E.E., Mattiello R., Rao L., Tiller C.J., Poindexter B., Applegate K.E. et al. Quantitative assessment of chronic lung disease of infancy using computed tomography. *Eur. Respir. Crit. J.* 2012; 39: 992–999.
13. Aukland S.M., Rosendahl K., Owens C.M., Fosse K.R., Eide G.E., Halvorsen T. et al. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax.* 2009; 64: 405–410.
14. Ochiai M., Hikino S., Yabuuchi H., Nakayama H., Sato K., Ohga S., Hara T. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2008; 152: 90–95.
15. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Под ред. А.Г. Чучалина. М. 2009. С. 9–10.
16. Яцык Г.В., Давыдова И.В., Кустова О.В., Симонова О.И., Цыгина Е.Н., Смирнов И.Е. Патент на изобретение № 2401066 от 10.10.2010 г. «Способ оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии». М. 2010.
17. Bancalari E., Claure N., Sosenko I.R.S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology, and definition. *Semin. Neonatol.* 2003; 8: 63–71.
18. Kubota J., Ohki Y., Inoue T., Sakurai M., Shigeta M., Mochizuki H., Aoki J., Morikawa A., Endo K. Ultrafast CT scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia: reproducibility and clinical correlation. *Radiat. Med.* 1998; 16: 167–174.
19. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2010. 48 с.

Из истории медицины



Фредерик Гриффит

Роль ДНК в передаче наследственной информации

Эксперимент О. Эвери, К. Маклауда и М. Маккарти, произведенный в феврале 1944 г., доказал, что веществом, вызывающим трансформацию бактерий, является ДНК. Это явилось первым материальным доказательством роли ДНК в наследственности.

Работа ученых стала кульминацией исследований, начатых британским офицером, медиком Фредериком Гриффитом в 1928 г. В эксперименте Гриффита убитые пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*) вирулентного штамма III-S, введенные с живыми невирулентными пневмококками штамма II-R, вызывали инфекцию типа III-S. До этого открытия бактериологи полагали, что штаммы не изменяются от поколения к поколению. В эксперименте Гриффита, проведенном в условиях *in vivo*, было установлено, что какой-то «трансформирующий агент» заставляет пневмококки превращаться из одного штамма в другой. Гриффит многие годы занимался серологическим типированием пневмонии. Он предполагал, что штаммы, склонные к вирулентности, и невирулентные штаммы превращаются друг в друга (но не думал, что разные штаммы могут одновременно заражать один организм). Проверив свою догадку, Гриффит показал, что трансформация может происходить в случае, когда мышью иммунизировали убитыми бактериями вирулентного штамма и живыми бактериями невирулентного штамма. Позднее из умерших мышей были выделены живые бактерии вирулентного штамма.

Данные, полученные Гриффитом, были подтверждены Нойфельдом (Институт Коха) и М. Досоном (Рокфеллеровский институт), разработавшим метод трансформации клеток бактерий *in vitro*. Д. Эллуэй предпринял попытки продолжить исследования Гриффита и в 1933 г. получил водный экстракт трансформирующего агента. К. Маклауд работал над

очисткой этих растворов с 1934 по 1937 г. Исследования были продолжены в 1940 г. и завершены М. Маккарти.

Пневмококки в норме образуют гладкие (то есть крупные, с ровной поверхностью) колонии и имеют полисахаридную капсулу, компоненты которой и запускают образование антител. В ходе эксперимента пневмококки, образующие гладкие колонии, были убиты нагреванием, и из них извлечен компонент, растворимый в соленой воде. Белки были осаждены хлороформом, а полисахаридные капсулы, обуславливающие антигенные свойства бактерий, гидролизваны специфичным ферментом. Для подтверждения полного гидролиза капсул была проведена процедура иммунопреципитации специфическими антителами. После разделения в спирте из полученной активной фракции были выделены волокнистые тяжи.

Химический анализ показал, что соотношение углерода, водорода, азота и фосфора в полученном осадке соответствует соотношению этих же элементов в молекуле ДНК. Для подтверждения того, что действующим началом трансформации является именно ДНК, а не РНК, белки или другие компоненты клетки, О. Эвери с сотрудниками обработали смесь трипсином, химотрипсином, рибонуклеазой, что никак не повлияло на трансформирующие свойства, и лишь обработка ДНКазой приводила к их разрушению. Таким образом, было установлено, что действующим началом бактериальной трансформации является дезоксирибонуклеиновая кислота.

Х.М. Диаб, Н.А. Дайхес, А.Р. Сираева, Д.С. Кондратчиков, О.А. Пашчинина, Д.П. Поляков

НКЦ оториноларингологии, Москва, Российская Федерация

Одномоментная билатеральная кохлеарная имплантация у шестимесячного ребенка с менингитом в анамнезе

Контактная информация:

Диаб Хассан Мохамад Али, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-клинического отдела заболеваний уха НКЦ оториноларингологии

Адрес: 123182, Москва, Волоколамское ш., д. 30/2, тел.: +7 (499) 968-69-25, e-mail: hasandiab@mail.ru

Статья поступила: 18.06.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

Описан первый в России случай одномоментной билатеральной кохлеарной имплантации у шестимесячного ребенка с сенсоневральной тугоухостью IV степени после перенесенного менингоэнцефалита. Ранняя имплантация позволила полностью ввести активные электроды имплантов в оба уха, несмотря на частичную оссификацию базальных завитков улитки. Одномоментная билатеральная кохлеарная имплантация у детей раннего возраста, перенесших менингит, — малоинвазивная и высокоэффективная процедура с хорошими отдаленными результатами слухоречевой реабилитации.

Ключевые слова: дети, одномоментная билатеральная кохлеарная имплантация, оссификация лабиринта, бинауральный слух.

(Для цитирования: Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Сираева А.Р., Кондратчиков Д.С., Пашчинина О.А., Поляков Д.П. Одномоментная билатеральная кохлеарная имплантация у шестимесячного ребенка с менингитом в анамнезе. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 519–521. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1393)

ВВЕДЕНИЕ

Кохлеарная имплантация является самым эффективным способом слухоречевой реабилитации пациентов с сенсоневральной тугоухостью IV степени и глухотой [1]. Этот метод успешно применяют как в случае с врожденными дефектами слуха, так и у больных с приобретенной глухотой [2]. Кохлеарная имплантация в раннем возрасте способствует не только приобретению слуховой функции, но и формированию речи [3]. Проведение имплантации в возрасте от 6 до 18 мес обеспечивает начало формирования речи в течение короткого интервала — от 1 до 4 мес после активации устройства, что хронологически сравнимо с нормально слышащими

детьми [4]. Кроме того, кохлеарная имплантация — это единственный способ вернуть слух пациентам, оглохшим после гнойного менингита [5]. Мы представляем описание клинического случая успешной одномоментной билатеральной кохлеарной имплантации, проведенной шестимесячному ребенку с гнойным менингитом в анамнезе.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Н., возраст 6 мес, поступила в НКЦ оториноларингологии в марте 2015 г. с жалобами на отсутствие слуха с двух сторон.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от второй беременности, протекавшей на фоне маточно-

Kh.M. Diab, N.A. Daikhes, A.R. Siraeva, D.S. Kondratchikov, O.A. Pashchinina, D.P. Polyakov

Scientific Clinical Centre of Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Simultaneous Bilateral Cochlear Implantation for a 6-Month Child with a History of Meningitis

The article presents the first case of simultaneous bilateral cochlear implantation for a 6-month child with IV degree sensorineural hearing loss after meningocephalitis in Russia. Despite partial ossification of the cochlear basal turns, the early timing of implantation allowed to fully implant active electrodes to both ears. The simultaneous bilateral cochlear implantation in young children, who had meningitis, is a minimally invasive and highly efficient procedure with good long-term results of oral-aural after-care.

Key words: children, simultaneous bilateral cochlear implantation, labyrinthitis ossification, binaural hearing.

(For citation: Diab Kh.M., Daikhes N.A., Siraeva A.R., Kondratchikov D.S., Pashchinina O.A., Polyakov D.P. Simultaneous Bilateral Cochlear Implantation for a 6-Month Child with a History of Meningitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (4): 519–521. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1393)

плацентарной недостаточности и анемии, вторых срочных родов путем экстренного кесарева сечения. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Рост и развитие в первые 2 мес — в пределах возрастных норм.

В возрасте 2 мес у ребенка были зафиксированы подъем температуры тела до 38°C, отказ от еды. Получала жаропонижающие средства, на фоне приема которых самочувствие улучшилось. На следующий день резко появилась вялость, девочка стала адинамичной, отмечались подергивания рук, монотонный крик. В тяжелом состоянии была госпитализирована в отделение реанимации Тульской городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Д.Я. Ваныкина. По данным клинической картины и исследования ликвора (цитоз до 320×10^9 /л, концентрация белка до 4,72 г/л) диагностирован острый гнойный менингоэнцефалит. При бактериологическом исследовании спинномозговой жидкости роста бактерий не обнаружено. При повторных исследованиях ликвора методом полимеразной цепной реакции ДНК цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1-го и 2-го типа, хламидий, микоплазм и уреоплазм не идентифицированы. Ребенку проводилась антибактериальная терапия цефотаксимом, ампициллином, сульбактамом, меропенемом, ванкомицином, ципрофлоксацином, а также симптоматическая и инфузионная терапия. В течение 11 сут была достигнута медленная положительная динамика в виде санации ликвора, уменьшения степени выраженности менингеальной симптоматики. С 19.11.2014 г. находилась в отделении патологии новорожденных, где была продолжена внутривенная антибактериальная и противогрибковая терапия, вводились препараты человеческого иммуноглобулина. Выписана 17.12.2014 г. в удовлетворительном состоянии.

После выписки родители обратили внимание на отсутствие у ребенка реакции на звуки. В связи с этим девочка была обследована сурдологом: установлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени. По данным компьютерной томографии височных костей от 20.02.2015 г., патологических изменений со стороны структур среднего и внутреннего уха (в т.ч. признаков оксификации улитки) не обнаружено. Ребенок направлен на бинауральную (в связи с высоким риском оксификации улитки) кохлеарную имплантацию.

При поступлении общее соматическое состояние удовлетворительное, масса тела 7800 г. Неврологический статус, за исключением двусторонней сенсоневральной тугоухости, соответствует возрастной норме. Противопоказаний к хирургическому лечению и общей анестезии не выявлено. 12.03.2015 г. (в возрасте 6 мес 4 сут) выполнена одномоментная билатеральная кохлеарная имплантация с установкой имплантов с прямой электродной решеткой. Наркоз проводили с применением эндоларингеальной маски, не прибегая к использованию миорелаксантов и интубации трахеи. Кохлеарная имплантация выполнена по классической методике, введение активного электрода осуществляли через окно улитки. В ходе доступа к тимпанальной лестнице улитки были обнаружены участки оксификации около 2 мм в начальных отделах базальных завитков.

Осуществлена телеметрия импланта, при которой были получены четкие ответы при стимуляции всех 12 пар электродов. Общая продолжительность операции составила 1 ч.

Через 1 мес после имплантации ребенку были про-

по результатам телеметрии нервного ответа и по контралатеральным рефлексам стременной мышцы. После подключения девочка начала слышать звуки и проявлять способность к пространственной локализации звука (поворотом головы в сторону источника).

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентам с двусторонней сенсоневральной тугоухостью IV степени в России традиционно выполняется односторонняя кохлеарная имплантация. Такой подход объясняется несколькими причинами: высокой стоимостью импланта, сохранением одного уха для будущих, более эффективных медицинских технологий восстановления слуха, дополнительным риском от двух последовательных или одной более длительной операции [6].

Хотя польза от односторонней кохлеарной имплантации в обеспечении хорошей разборчивости речи в тихом помещении несомненна, даже взрослые пользователи имплантов часто испытывают трудности в понимании речи в шумной обстановке [7, 8].

В последние годы в мире проводится много исследований, посвященных изучению разборчивости речи взрослыми с билатеральными кохлеарными имплантами [9, 10]. Появляются сообщения о билатеральной кохлеарной имплантации в педиатрической практике [11, 12]. В целом результаты исследований показывают, что билатеральная кохлеарная имплантация обеспечивает лучшую разборчивость речи в шумной обстановке [13].

В младшей возрастной группе польза от второго импланта больше при условии как можно более короткого временного интервала между имплантациями [14].

У 80% пациентов, перенесших бактериальный гнойный менингит, потеря слуха сопровождается оксификацией структур внутреннего уха [15]. Этим продиктовано выполнение кохлеарной имплантации в кратчайшие сроки, с двух сторон, поскольку отсрочка операции может привести к полной облитерации улитки, трудности или невозможности введения активного электрода в спиральный канал улитки [5] и, соответственно, к неудовлетворительным результатам слухоречевой реабилитации у таких больных [5].

В настоящее время совершенствование анестезиологического пособия, использование современных щадящих хирургических методик позволили минимизировать риски анестезии и развития послеоперационных осложнений при одномоментных билатеральных кохлеарных имплантациях [16]. Данные исследований показывают, что время пребывания в стационаре, риск развития осложнений, дозы применяемых анальгетиков и противорвотных препаратов при выполнении одномоментной двусторонней кохлеарной имплантации не отличаются от таковых при последовательной односторонней имплантации. Кроме того, одномоментная билатеральная кохлеарная имплантация приводит к сокращению сроков пребывания в стационаре и совокупного оперативного времени по сравнению с последовательной процедурой имплантации [11]. По данным Migirov и Kronenberg, выполнение одномоментной двусторонней кохлеарной имплантации не приводит к каким-либо внутри- и послеоперационным осложнениям, а общее время операции, включая анестезию, не превышает 3 ч [17].

Преимущества бинаурального слуха обеспечивают сложными нейрофизиологическими процессами [18]. Точная локализация в пространстве источника звука [13] и лучшая разборчивость речи при наличии шума возмож-

ны благодаря трем компонентам бинаурального слуха: эффекту «тени головы», эффекту бинаурального шумоподавления и эффекту суммации [19].

Необходимость ранней одномоментной имплантации доказана в исследованиях на животных моделях. Так, по данным Leake и соавт., выживаемость спирального ганглия снижается в нестимулированном ухе, а интракохлеарная электрическая стимуляция способствует сохранению функциональной целостности нейронов спирального ганглия [20].

Также установлено [13], что у пациентов, которым проведена ранняя одномоментная билатеральная кохлеарная имплантация, латентность пика P1 (при регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов) достигала нормальных уровней спустя 1 мес после имплантации. Следовательно, одномоментная ранняя имплантация создает предпосылку для одновременной стимуляции перекрещенных и неперекрещенных волокон центральной слуховой системы конкретной стороны. Bauer и соавт. предположили, что синергическая (ипсилатеральная и контралатеральная) стимуляция способствует быстрому развитию центральных слуховых путей [13]. Таким образом, «сохранение» одного уха для инновационных технологий в будущем на самом деле может

привести к лишению долигвально глухого ребенка всех преимуществ бинаурального слуха [12].

В представленном клиническом случае, несмотря на менингит в анамнезе и частичную оссификацию базальных завитков улитки, удалось полностью ввести активные электроды имплантов в оба уха, что было достигнуто благодаря ранним срокам имплантации. Особенности данного наблюдения являются ранний возраст пациентки (одномоментная билатеральная кохлеарная имплантация шестимесячному ребенку выполнена впервые в России), наличие начальной оссификации базального завитка улитки (несмотря на отсутствие признаков облитерации улитки по данным предоперационной компьютерной томографии), непродолжительное общее время операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одномоментная билатеральная кохлеарная имплантация у детей раннего возраста, перенесших менингит, — малоинвазивная (при использовании современных анестезиологического пособия и хирургических методик) и высокоэффективная процедура с хорошим результатом слухоречевой реабилитации и восстановления бинаурального слуха.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Королёва И.В. Отбор кандидатов на кохлеарную имплантацию. Диагностическое обследование и оценка перспективности использования кохлеарного импланта. 2-е изд. СПб.: СПб НИИ уха, горла, носа и речи. 2006. 98 с.
2. Luntz M., Balkany T., Hodges A.V., Telischi F.F. Cochlear implants in children with congenital inner ear malformations. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997; 123 (9): 974–977.
3. Королёва И.В., Жукова О.С., Зонтова О.В. Кохлеарная имплантация у детей младшего возраста. *Новости оториноларингологии и логопатологии.* 2002; 1: 12–24.
4. Schouwens K., Gillis S., Daemers K., De Beukelaer C., Govaerts P.J. Cochlear implantation between 5 and 20 months of age: the onset of babbling and the audiologic outcome. *Otol. Neurotol.* 2004; 25 (3): 263–270.
5. Пашинина О.А., Диаб Х., Кузовков В.Е. Доступ к внутреннему уху при оссификации улитки у лиц, перенесших менингит. *Российская оториноларингология.* 2011; 1: 129–134.
6. Litovsky R., Parkinson A., Arcaroli J., Sammeth C. Simultaneous bilateral cochlear implantation in adults: a multicenter clinical study. *Ear Hear.* 2006; 27 (6): 714–731.
7. Fetterman B., Domico E. Speech recognition in background noise of cochlear implant patients. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002; 126: 257–263.
8. Firszt J., Holden L., Skinner M., Tobey E., Peterson A., Wolfgang G. et al. Recognition of speech presented at soft to loud levels by adult cochlear implant recipients of three cochlear implant systems. *Ear Hear.* 2004; 25: 375–387.
9. Dorman M.F., Dahlstrom L. Speech understanding by cochlear-implant patients with different left- and right-ear electrode arrays. *Ear Hear.* 2004; 25: 191–194.
10. van Hoesel R.J.M., Tyler R.S. Speech perception, localization, and lateralization with bilateral cochlear implants. *J. Acoust. Soc. Am.* 2003; 113: 1617–1630.
11. Ramsden J.D., Papsin B.C., Leung R., James A., Gordon K.A. Bilateral simultaneous cochlear implantation in children: our first 50 cases. *Laryngoscope.* 2009; 119 (12): 2444–2448.
12. Varghese A.M., Mathew J., Alexander A., Thenmozhi K., Evangelin G.L., Kurien M. Bilateral simultaneous cochlear implantation in children: report of a case and review of literature. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012; 64 (1): 95–96.
13. Bauer P.W., Sharma A., Martin K., Dorman M. Central auditory development in children with bilateral cochlear implants. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006; 132: 1133–1136.
14. Peters B.R., Litovsky R., Parkinson A., Lake J. Importance of age and postimplantation experience of speech perception measures in children with sequential bilateral cochlear implants. *Otol. Neurotol.* 2007; 28: 649–657.
15. Steenerson R.L., Gary L.B. Multichannel cochlear implantation in obliterated cochlear using the Gantz procedur. *Laryngoscope.* 1994; 104: 1071–1073.
16. Cosetti M., Roland J.T. (Jr). Cochlear implantation in the very young child: issues unique to the under-1 population. *Trends Amplif.* 2010; 14 (1): 46–57.
17. Migirov L., Kronenberg J. Bilateral, simultaneous cochlear implantation in children: surgical considerations. *J. Laryngol. Otol.* 2009; 123 (8): 837–839.
18. Bronkhorst A.W. The cocktail-party problem revisited: early processing and selection of multi-talker speech. *Atten. Percept. Psychophys.* 2015. [Epub ahead of print].
19. Dillon H. Binaural and bilateral considerations in hearing aid fitting. In: *Hearing Aids. Turrumura, Australia: Boomerang Press.* 2001. P. 370–403.
20. Leake P.A., Stakhovskaya O., Hetherington A., Rebscher S.J., Bonham B. Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and electrical stimulation on survival and function of cochlear spiral ganglion neurons in deafened, developing cats. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 2013; 14 (2): 187–211.

М.Ю. Рыков¹, И.В. Филинов², Е.И. Петров², Н.Д. Вашакмадзе², А.К. Геворкян^{2, 3}, Е.Н. Архипова², И.В. Сильнова², Е.Н. Басаргина^{2, 3}, Н.В. Бучинская⁴, А.И. Иванов⁴, Е.А. Исупова⁴, М.М. Костик⁴, Н.А. Абрамова⁴, О.В. Калашникова⁴, В.Г. Часнык⁴, А.Е. Александров², Д.А. Морозов^{2, 3}, В.Г. Поляков^{1, 5}

¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

Использование имплантируемых венозных порт-систем при лечении детей с орфанными заболеваниями (мукополисахаридозами и болезнью Помпе): описание серии случаев

Контактная информация:

Рыков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, тел.: +7 (499) 324-15-59, e-mail: wordex2006@rambler.ru

Статья поступила: 24.06.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

Многие орфанные заболевания у детей требуют проведения пожизненной и регулярной внутривенной ферментозаместительной терапии. В статье описан первый в России опыт имплантации 12 пациентам с мукополисахаридозами I и II типов и болезнью Помпе (возраст от 6 мес до 17 лет) венозных порт-систем с целью создания длительного венозного доступа. В настоящее время имплантируемые венозные порт-системы используются у 9 (75%) из 12 пациентов. Отмечено 4 случая тромбоза у 3 пациентов. Все они успешно пролечены. У 1 пациента произошла ротация камеры порта мембраной вниз по причине нарушения техники имплантации. Корректировка положения камеры была выполнена в ходе повторного оперативного вмешательства.

Ключевые слова: орфанные заболевания, мукополисахаридозы, болезнь Помпе, имплантируемые венозные порт-системы, венозный доступ.

(Для цитирования: Рыков М.Ю., Филинов И.В., Петров Е.И., Вашакмадзе Н.Д., Геворкян А.К., Архипова Е.Н., Сильнова И.В., Басаргина Е.Н., Бучинская Н.В., Иванов А.И., Исупова Е.А., Костик М.М., Абрамова Н.А., Калашникова О.В., Часнык В.Г., Александров А.Е., Морозов Д.А., Поляков В.Г. Использование имплантируемых венозных порт-систем при лечении детей с орфанными заболеваниями (мукополисахаридозами и болезнью Помпе): описание серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 522–527. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1394)

M.Yu. Rykov¹, I.V. Filinov², E.I. Petrov², N.D. Vashakmadze², A.K. Gevorkyan^{2, 3}, E.N. Arkhipova², I.V. Sil'nova², E.N. Basargina^{2, 3}, N.V. Buchinskaya⁴, A.I. Ivanov⁴, E.A. Isupova⁴, M.M. Kostik⁴, N.A. Abramova⁴, O.V. Kalashnikova⁴, V.G. Chasnyk⁴, A.E. Aleksandrov², D.A. Morozov^{2, 3}, V.G. Polyakov^{1, 5}

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

² Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Use of Implantable Venous Port Systems in the Treatment of Children with Orphan Diseases (Mucopolysaccharidosis and Pompe Disease): Case Series

Many orphan diseases in children require life-long and regular intravenous enzyme replacement therapy. The article describes the first Russian practice of implanting venous port systems in 12 patients with type I and II mucopolysaccharidosis and Pompe disease (6 months to 17 years old) to create long-term venous access. Currently, implantable venous port systems are used in 9 (75%) of 12 patients. 4 cases of thrombosis are observed in 3 patients. All of them have been successfully treated. 1 patient had a rotation of the port camera with a membrane facing downwards due to violation of an implantation technique. The camera was adjusted during the second operation.

Key words: orphan diseases, mucopolysaccharidoses, Pompe disease, implantable venous port systems, venous access.

(For citation: Rykov M.Yu., Filinov I.V., Petrov E.I., Vashakmadze N.D., Gevorkyan A.K., Arkhipova E.N., Sil'nova I.V., Basargina E.N., Buchinskaya N.V., Ivanov A.I., Isupova E.A., Kostik M.M., Abramova N.A., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G., Aleksandrov A.E., Morozov D.A., Polyakov V.G. Use of Implantable Venous Port Systems in the Treatment of Children with Orphan Diseases (Mucopolysaccharidosis and Pompe Disease): Case Series. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (4): 522–527. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1394)

ВВЕДЕНИЕ

Имплантируемые венозные порт-системы (ИВПС) впервые начинали применять у пациентов с онкологическими заболеваниями, которым проводили длительные многократные и регулярные внутривенные инфузии химиотерапевтических и сопроводительных препаратов. Не менее актуальны системы длительного венозного доступа и в лечении детей с орфанными заболеваниями и ВИЧ-инфекцией, у которых внутривенные вливания выполняются регулярно и пожизненно.

Мукополисахаридозы — группа наследственных нарушений обмена веществ, характеризующаяся накоплением гликозаминогликанов вследствие дефекта или дефицита специфических лизосомных ферментов, что обусловлено мутациями соответствующих генов. Все типы мукополисахаридозов (в настоящее время описано 12) наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением синдрома Хантера, тип наследования которого рецессивный, сцепленный с полом (с X-хромосомой) [1, 2].

Болезнь Помпе¹ (гликогеноз II типа) — редкое прогрессирующее, часто фатальное генетическое заболевание, обусловленное мутацией в гене GAA, кодирующем фермент кислую α -глюкозидазу (кислую мальтазу; glucosidase alpha acid) [3]. Дефект кислой мальтазы приводит к нарушению расщепления гликогена и его накоплению в лизосомах и цитоплазме клеток миокарда (сократительной и проводящей систем), скелетных мышц и печени [3]. Дефицит фермента ассоциирован со значительным спектром клинических проявлений: от тяжелого стремительного течения (с выраженной мышечной гипотонией и гипертрофической кардиомиопатией, что приводит к летальному исходу на первом году жизни) до медленно, но неуклонно прогрессирующей миопатии с поражением дыхательной мускулатуры. Характер и степень тяжести необратимых повреждений органов и тканей больного позволяют рассматривать болезнь Помпе и как гликогеноз II типа, и как лизосомальную патологию накопления, и как нейромышечное заболевание (метаболическая миопатия) в связи с клинически выраженной мышечной слабостью и гипотонией.

В настоящее время обеспечение венозного доступа у детей с описанными формами патологии является актуальной и нерешенной проблемой. Ниже описан первый в России опыт имплантации порт-систем детям с мукополисахаридозами и гликогенозами.

ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

В описание серии случаев включены 12 пациентов с мукополисахаридозами и болезнью Помпе в возрасте от 6 мес до 17 лет (средний возраст 6 лет), которым в 2011–2015 гг. были имплантированы венозные порт-системы с целью проведения ферментозаместительной терапии (в Научном центре здоровья детей, Москва, и Клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета) и трансплантации костного мозга (в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. Горбачёвой, Санкт-Петербург).

В Научном центре здоровья детей ИВПС установлены 5 пациентам: 3 с мукополисахаридозом II типа и 2 с болезнью Помпе. В Клинике Санкт-Петербургского государ-

ственного педиатрического медицинского университета — также 5 пациентам: 2 с мукополисахаридозом I типа и 3 с мукополисахаридозом II типа. В НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ИВПС использовались у 2 пациентов с мукополисахаридозом I типа. Таким образом, из 12 пациентов у 4 (33%) был диагностирован мукополисахаридоз I типа, у 6 (50%) — мукополисахаридоз II типа, у 2 (17%) — болезнь Помпе.

В клиниках Санкт-Петербурга установку ИВПС осуществляли в условиях рентгеноперационной под общей анестезией с использованием масочного наркоза севofлураном. Имплантацию выполнял детский хирург. Доступ в верхнюю полую вену выполняли через подключичную вену. Предварительные УЗ-разметка и УЗ-навигация не проводились.

В Научном центре здоровья детей 4 имплантации осуществил научный сотрудник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (Москва), имеющий сертификаты онколога, детского хирурга, анестезиолога-реаниматолога и педиатра. Силами детских хирургов Научного центра здоровья детей была выполнена еще одна имплантация, которая осложнилась ротацией камеры порта мембраной вниз и лигатурным свищом (подробно см. далее). У 3 пациентов операцию выполняли в условиях рентгеноперационной, у 2 — в стандартной операционной с использованием С-дуги. У 4 детей для доступа в верхнюю полую вену была использована правая внутренняя яремная вена с предварительной УЗ-разметкой сосудов. В 1 случае для доступа в верхнюю полую вену была использована левая подключичная вена, при этом УЗ-разметка не выполнялась.

У 4 (33%) пациентов для доступа в верхнюю полую вену была выбрана внутренняя яремная, у 8 (67%) — подключичная вена. Все операции проведены с использованием интраоперационной рентгеноскопии: у 10 (83%) пациентов — в рентгеноперационных, у 2 (17%) — в стандартных операционных с использованием С-дуги.

Техника имплантации порт-систем не отличалась от применяемой у детей с онкологическими заболеваниями. Вначале выполняли катетеризацию внутренней яремной или подключичной вен по методу Сельдингера, далее в соответствующей подключичной области формировали подкожный карман, соединявшийся подкожным туннелем с местом пункции вены, по которому к карману проводили катетер порта. Далее на дно кармана подшивали камеру, которая соединялась с катетером, после чего мягкие ткани послойно ушивали. Подробно техника имплантации описана и проиллюстрирована в ряде ранее опубликованных работ [4, 5].

В настоящее время (июль 2015 г.) ИВПС используются у 9 (75%) из 12 пациентов. У 1 из них (с синдромом Хантера) наступил летальный исход по причине основного заболевания, у 2 больных с мукополисахаридозом I типа ИВПС были удалены в связи с отсутствием необходимости проведения ферментозаместительной терапии после успешной трансплантации костного мозга. Случаев развития инфекционных осложнений или развития анестезиологических осложнений не зарегистрировано.

Отмечено 4 случая тромбоза у 3 пациентов. У 1 больного тромб был устранен введением 250 ЕД гепарина в камеру порта с экспозицией 20 ч. В остальных слу-

¹ Иоанн Кассианус Помпе (J.C. Pompe; 1901–1945) — голландский патолог, впервые описал классические симптомы болезни в 1932 г.

чаях использовали препарат, содержащий урокиназу, с экспозицией 15 мин. Все случаи тромбоза успешно пролечены.

У 1 пациента произошла ротация камеры порта мембраной вниз по причине нарушения техники имплантации. Положение камеры успешно исправлено с помощью повторного оперативного вмешательства. Ниже представлено подробное описание этого редкого осложнения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент И., 5 лет, диагноз: «Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера) и задержка психоречевого развития. Множественный костный дизостоз: тугоподвижность крупных и мелких суставов конечностей. Груднопоясничный кифоз. Кардиомиопатия, вторичная. Недостаточность митрального и трикуспидального клапана. Хроническая сердечная недостаточность 1-й ст. Помутнение роговицы периферическое, начальная стадия, миопический астигматизм простой. Двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость: справа — 3-й ст., слева — 2–3-й ст. Гипертрофия небных миндалин II ст., свисание нижних полюсов в гортаноглотку. Аденоиды 1-й ст. Пупочная грыжа. Функциональные нарушения моторики толстого кишечника».

Диагноз был установлен в возрасте 2 лет 10 мес (май 2012 г.), в возрасте 3,5 лет (январь 2014 г.) начата ферментозаместительная терапия. Поступил в Научный центр здоровья детей для имплантации венозного порта. Поскольку имплантация выполнялась врачами детскими хирургами Научного центра здоровья детей, не имевшими к этому моменту как опыта имплантации, так и пункции внутренней яремной вены, для доступа в верхнюю полую вену была выполнена пункция левой подключичной вены. Далее операция была проведена по стандартной схеме за исключением того, что камера порта не была подшита к мягким тканям дна ее ложа в левой подключичной области. В результате этого произошло переворачивание камеры порта мембраной

вниз спустя 3 нед после имплантации, что было обнаружено при рентгенологическом исследовании органов грудной полости после безуспешных попыток установить иглу Губера (рис. 1). Это сделало эксплуатацию ИВПС невозможной. Кроме того, у пациента развился лигатурный свищ в области послеоперационного рубца. Корректировку осложнения выполнил приглашенный научный сотрудник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. Несмотря на высокий риск развития инфекционных осложнений, была предпринята попытка интраоперационной коррекции ИВПС с целью избежания ее удаления. Под масочной анестезией севофлураном был иссечен послеоперационный рубец, тупым и острым способами обеспечен доступ к ложу камеры порта. При ревизии отмечалось ее выраженное обрастание фиброзной капсулой. Капсула была рассечена, камера порта развернута с помощью пинцета мембраной к поверхности кожи и подшита к мягким тканям. Дополнительная лигатура наложена на место соединения катетера и камеры порта. После этого ткани были послойно ушиты, установлена игла Губера, и получен обратный ток крови. При выполнении контрольного интраоперационного рентгенологического исследования органов грудной полости зафиксировано правильное положение ИВПС (рис. 2). Как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде инфекционных осложнений не отмечено.

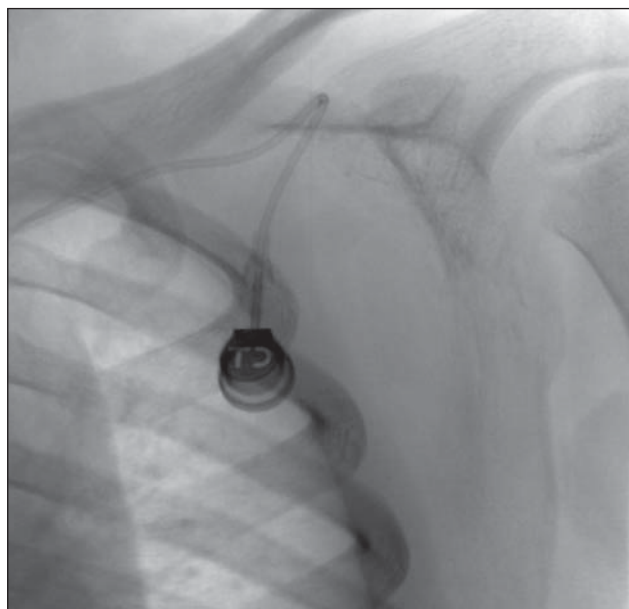
Приведенный пример иллюстрирует необходимость четкого соблюдения техники имплантации при максимально быстром ее выполнении с целью минимизации пребывания пациента в наркозе. Это требует как большого клинического опыта, так и наличия необходимого ультразвукового и рентгенологического оборудования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение пациентов с мукополисахаридозами

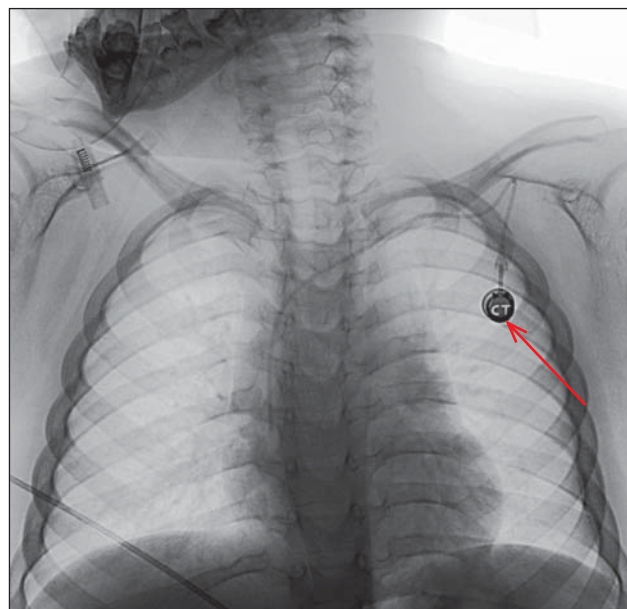
В лечении пациентов с мукополисахаридозами используют трансплантацию гемопоэтических стволовых

Рис. 1. Вид имплантируемой венозной порт-системы с перевернутой в сторону большой грудной мышцы мембраной камеры на рентгенограмме



Примечание. Нарушение положения камеры установлено по перевернутому изображению букв (ТС вместо СТ).

Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной полости после коррекции положения имплантируемой венозной порт-системы



Примечание. Порядок букв на камере порта (СТ, стрелка) указывает на ее правильное положение.

клеток (по строгим показаниям), а также ферментозаместительную терапию препаратами с рекомбинантным человеческим ферментом. В последнем случае у пациентов с мукополисахаридозом I типа (синдром Гурлер, Шейе, Гурлер–Шейе²) применяют препарат ларонидазу (рекомбинантная человеческая α -L-идуронидаза), с мукополисахаридозом II типа (синдром Хантера³) — идурсульфазу (очищенная форма лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы), с мукополисахаридозом VI типа (синдром Марото–Лами⁴) — галсульфазу (рекомбинантная человеческая N-ацетилгалактозамин 4-сульфатаза). В настоящее время разрабатываются препараты для лечения детей с мукополисахаридозом IV (синдром Моркио⁵) и VII типа (синдром Слая⁶). Внутривенная ферментозаместительная терапия осуществляется ежемесячно [6].

Лечение пациентов с болезнью Помпе

Единственный способ специфического лечения болезни Помпе — ферментозаместительная терапия с внутривенным введением рекомбинантной кислой гликозидазы человека (алглюкозидазы α), расщепляющей гликоген до глюкозы. Алглюкозидаза α представляет собой рекомбинантную форму человеческой кислой α -глюкозидазы и производится по технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеточной культуры яичника китайского хомячка. Установлено, что алглюкозидаза α восполняет активность лизосомальной кислой α -глюкозидазы, что приводит к стабилизации или восстановлению функций сердечной и скелетных мышц (включая дыхательные мышцы) [7].

Рекомендованный режим дозирования алглюкозидазы α : 20 мг/кг массы тела 1 раз каждые 2 нед, в/в. Инфузии следует проводить с постепенным увеличением скорости введения препарата. Начальная скорость составляет 1 мг/кг в час. При отсутствии реакций она должна быть увеличена до 2 мг/кг в час каждые 30 мин до достижения максимальной скорости 7 мг/кг в час. Инфузии препарата больным с инфантильной формой проводят с ограниченной скоростью, учитывая высокий риск декомпенсации сердечной недостаточности на фоне гиперволемии [8, 9].

Поскольку инфузии выполняют 1–2 раза/мес и пожизненно, система венозного доступа также должна быть рассчитана на длительное использование. В настоящее время это возможно благодаря ИВПС, однако их установка требует применения общей анестезии, проведение которой несет существенные риски.

Особенности анестезиологического пособия

Высокий риск развития анестезиологических осложнений связан с мультисистемностью поражения при описанных группах заболеваний и их непрерывным прогрессированием [10]. Анестезиологическая техника и риски анестезии у данной группы детей описаны в ряде работ [11–13]. В частности, отмечено, что наиболее частые осложнения анестезиологического пособия связаны с трудностями интубации или невоз-

можностью ее проведения [12, 13]. В 2012 г. G. Frawley и соавт. провели анализ частоты осложнений анестезии у 17 пациентов на основании 141 анестезиологического пособия для обеспечения 214 оперативных вмешательств. Осложнения при использовании ларингеальной маски произошли в 20 (14,2%) случаях, затруднения при интубации — в 40 (25%), невозможность интубации отмечена у 2 (1,6%) пациентов. В зависимости от типа мукополисахаридоза осложнения интубации распределились следующим образом: при болезни I типа — 12%, II типа — 35%, VI типа — 87% случаев, а при МПС III и IV типов осложнений зарегистрировано не было [11]. С возрастом сложность проведения интубации увеличивается [14, 15]. Экстубация в послеоперационном периоде представляет отдельный риск в связи с тем, что существует опасность постинтубационного отека легких или верхних дыхательных путей, требующая проведения экстренной реинтубации или трахеостомии [11, 12].

Другие риски связаны с вероятностью травматизации спинного мозга вследствие сужения спинномозгового канала [16], а также гипоплазией зуба CII-позвонка с развитием атлanto-аксиальной нестабильности [17, 18]. Во время проведения интубации при переразгибании в шейном отделе позвоночника происходит дополнительное сужение спинномозгового канала, что может привести к развитию тетрапареза [19, 20].

Пациенты с мукополисахаридозами вне зависимости от типа болезни имеют кардиологические проявления заболевания [21, 22]. Наиболее часто это гипертрофическая кардиомиопатия, нарушения ритма сердца и миксоматозная дегенерация клапанов с высоким риском развития стенозов и/или недостаточности клапанов сердца. Для оценки риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы перед оперативным вмешательством рекомендовано проведение эхокардиографии с измерением давления в легочной артерии и оценкой работы клапанного аппарата сердца.

В редких случаях осложнения анестезиологического пособия могут быть связаны с ограничением открытия рта в связи с поражением височно-нижнечелюстного сустава (у некоторых пациентов открытие рта возможно лишь на несколько сантиметров), что вызывает дополнительные затруднения при интубации. Осложнить венозный и оперативный доступ у детей с мукополисахаридозами могут повышенная плотность и малоподвижность кожи и подкожно-жировой клетчатки [12].

Для каждого пациента следует соотносить необходимость оперативного лечения и риски, связанные с общей анестезией. Если есть такая возможность, следует совмещать несколько небольших оперативных вмешательств у одного ребенка за один наркоз. Кроме того, необходимо максимально избегать интубации, если это возможно, или минимизировать длительность ее проведения, иначе пациент оказывается зависимым от инвазивной поддержки дыхания даже после кратковременного интубационного наркоза вследствие выраженной слабости

² Впервые был описан австрийским педиатром G. Hurler и немецким педиатром M. Pfaundler. Позднее американским офтальмологом H. G. Scheie была описана форма болезни с более поздним началом и более доброкачественным течением. В последующем описана промежуточная форма болезни, названная синдромом Гурлер–Шейе.

³ Впервые описан в 1917 г. канадским врачом C. A. Hunter (1873–1955).

⁴ Впервые описан французскими учеными P. Maroteaux и M. Lamy.

⁵ Впервые описан в 1929 г. уругвайским педиатром L. Morquio.

⁶ Впервые описан американским биохимиком W. S. Sly.

дыхательной мускулатуры [17]. Вместе с тем отмечено улучшение течения анестезии у детей после ферментозаместительной терапии или трансплантации костного мозга [9].

Имплантация порт-систем пациентам с орфанными заболеваниями

Несмотря на актуальность темы, в отечественной литературе лишь в двух источниках описан опыт имплантации порт-систем пациентам с неонкологическими заболеваниями. Первая работа была опубликована в 2013 г. и посвящена опыту Областного онкологического диспансера (Иркутск), где в 2004–2012 гг. было имплантировано 178 порт-систем 168 пациентам в возрасте от 9 мес до 78 лет. При этом лишь в 1 случае порт был установлен пациенту с муковисцидозом. Опыт эксплуатации порт-системы у этого пациента не описан [23]. Во второй работе, опубликованной соавторами данной статьи в 2014 г., отмечено, что ИВПС были установлены 5 пациентам с мукополисахаридозами, однако никаких подробностей выполнения операций и результатов эксплуатации приведено не было [24].

Также опубликовано 11 зарубежных работ, посвященных рассматриваемой теме. Так, в нескольких статьях проанализирован опыт применения ИВПС у детей с орфанными заболеваниями [25–27]; в 2 — у детей с гемофилиями [28, 29]; в 3 — с ВИЧ-инфекциями [30–32], однако работы последней группы описывают опыт применения преимущественно у взрослых пациентов, и по этой причине в литературный обзор включены не были. Обращает на себя внимание тот факт, что частота инфекционных осложнений у больных ВИЧ была выше по сравнению с пациентами, которым ИВПС устанавливали для лечения онкологических заболеваний [27].

Особенно интересна работа, посвященная интратекальному введению ферментов 6 пациентам с мукополисахаридозом II типа с использованием спинальных порт-систем [28]. Отметим, что в России такие порт-системы у детей никогда не применялись, хотя изначально были предназначены для купирования болевого синдрома путем интратекального введения анальгетиков [28].

В статье японских исследователей описан опыт установки ИВПС пациентке в возрасте 6 мес с болезнью Помпе, а также применяемая при этой манипуляции анестезия. Интересно, что анестезия выполнялась с помощью внутривенного введения кетамина и мидазолама в сочетании с масочной анестезией закистью азота. Такой вариант анестезиологического пособия, возможно, объясняется тем, что статья датирована 2009 г., поскольку в настоящее время оптимальным считается применение масочной анестезии севофлураном [29].

В остальных работах также отмечено, что ИВПС — оптимальные приспособления для обеспечения длительного венозного доступа с целью проведения ферментозаместительной терапии [27, 28]. Более того, это подчеркнуто и в клинических рекомендациях по лечению больных мукополисахаридозом [27].

В работе канадских исследователей описан опыт установки 2 внешних центральных венозных катетеров и 23 ИВПС 19 пациентам (средний возраст 5 лет) с гемофилией: 17 мальчикам с типом А и 2 — с типом В. Помимо этого, у 3 из них имелась ВИЧ-инфекция. Обращает на себя внимание высокая частота портассоциированного сепсиса у этой категории пациентов

(48%), развитие которого у 5 больных потребовало удаления ИВПС. У 1 пациента развился тромбоз подключичной вены. Возможно, столь высокий процент осложнений объясняется не только особой сложностью этой группы пациентов, но и тем, что исследование было проведено в 1996 г. [28]. Это предположение подтверждают и данные финских коллег, опубликованные в 2015 г. В исследование были включены 58 пациентов (средний возраст 1 год), которым было установлено 106 центральных венозных катетеров, из них 49 ИВПС. Отмечено, что уровень катетерассоциированных инфекций был низким, а частота эксплуатации ИВПС — высокой: у 6 (10%) пациентов ИВПС использовались ежедневно, у 43 (74%) — 2 раза/нед [32].

Учитывая изложенное, необходимо наблюдение пациентов в раннем послеоперационном периоде в отделении реанимации или интенсивной терапии независимо от объема оперативного вмешательства и проведение любого оперативного лечения только в многопрофильных стационарах с реанимационным отделением. Кроме того, следует избегать интубационной анестезии, ограничиваясь масочной анестезией севофлураном в сочетании с внутривенной седацией пропофолом. Отдельный интерес представляет проведение масочной анестезии с использованием ксенона при непродолжительных оперативных вмешательствах [28], однако в настоящее время способ не сертифицирован для применения в педиатрической практике в России.

Для доступа в верхнюю полую вену представляется целесообразным катетеризировать внутреннюю яремную вену после предварительной УЗ-разметки, а в особо сложных случаях — выполнять пункцию вен непосредственно с применением УЗ-навигации. Как показывает опыт ведения пациентов с онкологическими заболеваниями, при использовании для доступа в верхнюю полую вену подключичных вен происходит перетирание катетера порта между I ребром и ключицей с нарушением целостности катетера, что требует удаления ИВПС [4]. Как правило, катетеризировать подключичные вены предпочитают врачи, не имеющие опыта манипуляции с внутренними яремными венами.

Другим обязательным условием при имплантации порт-систем является применение интраоперационной рентгенооскопии. Именно рентгенооскопии, поскольку возможности стандартного передвижного рентгенологического аппарата ограничиваются лишь выполнением рентгенологических снимков. Это, во-первых, занимает много времени, во-вторых, исключает возможность коррекции положения проводника катетера порта с визуальным контролем. Кроме того, рентгенооскопия должна применяться минимальное, но необходимое число раз: после заведения в венозное русло проводника катетера порта и для определения уровня стояния катетера порта в верхней полой вене. При этом оптимальное положение дистального конца катетера — над местом впадения верхней полой вены в правое предсердие, с обязательным контролем ЭКГ для исключения возникновения экстрасистол. ЭКГ-контроль предпочтителен и на фоне введения физиологического раствора для гарантированного исключения нарушений ритма сердца.

Сами имплантации следует выполнять бригадой из 2 человек — хирурга и ассистента. Это сокращает время операции, минимизируя время нахождения пациента под наркозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИВПС могут использоваться в педиатрической практике для проведения длительной ферментозаместительной терапии у больных с муковисцидозами и гликогенозами. Необходимо продолжить работу в этом направлении и провести контролируемое исследование для получения

обоснованных выводов и выработки оптимальных клинических рекомендаций. Однако это возможно только в рамках многоцентрового исследования с привлечением специалистов различных направлений, в т.ч. из клиник, занимающихся лечением детей с онкологическими заболеваниями.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scheinfeld N.S., Tabamo R.E., Klein B. Lysosomal storage disease. *Medscape Reference*. 2008. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1182830-overview#section~WolmanDiseaseandCholesterylEsterStorageDisease> (available: 24.07.2015).
2. Hendriksz C.J. Mucopolysaccharidoses. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013; 36 (2): 177–178.
3. Hirschhorn R., Reuser A.J.J. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. A. Beaudet, C. Scriver, W. Sly et al. (eds.). New York: McGraw Hill. 2001. P. 3389–3420.
4. Рыков М.Ю., Гюкова Е.В., Поляков В.Г. Этюды катетеризации центральных вен. Избранные моменты техники. *Онкопедиатрия*. 2014; 1 (3): 5–13.
5. Рыков М.Ю., Кириллова О.А., Поляков В.Г. Роль лучевых методов диагностики в обеспечении венозного доступа. *Онкопедиатрия*. 2015; 2 (1): 7–15.
6. Valayannopoulos V., Wijburg F.A. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (Suppl. 5): 49–59.
7. Nicolino M., Byrne B., Wraith J.E., Leslie N., Mandel H., Frey D.R. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet. Med.* 2009; 11: 3: 210–209.
8. Angelini C., Semplicini C. Enzyme Replacement Therapy for Pompe Disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012; 12: 70–75.
9. Басаргина Е.Н., Жарова О.П., Архипова Е.Н., Сурок А.Б., Талалаев А.Г., Журкова Н.В. Опыт применения ферментозаместительной терапии рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой у детей с инфантильной формой болезни Помпе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013; 6: 58–66.
10. Orchard P.J., Milla C., Braunlin E., Defor T., Bjoraker K., Blazar B.R., Peters C., Wagner J., Tolar J. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45: 1239–1246.
11. Frawley G., Fuenzalida D., Donath S., Yapito-Lee J., Peters H. A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidoses. *Pediatr. Anaesth.* 2012; 22 (8): 737–744.
12. Walker R., Belani K.G., Braunlin E.A., Bruce I.A., Hack H., Harmatz P.R., Jones S., Rowe R., Solanki G.A., Valdemarsson B. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013; 36: 211–219.
13. White Klane K. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011; 50 (26): 33.
14. Belani K.G., Krivit W., Carpenter B.L.M., Braunlin E., Buckley J.J., Liao J.C., Floyd T., Leonard A.S., Summers C.G. Children with mucopolysaccharidosis: perioperative care, morbidity, mortality, and new findings. *J. Pediatr. Surg.* 1993; 28: 403–408.
15. Moores C., Rogers J.G., McKenzie I.M., Brown T.C.K. Anaesthesia for children with mucopolysaccharidoses. *Anaesth. Intensive Care*. 1996; 24: 459–463.
16. Thorne J.A., Javadpour M., Hughes D.G., Wraith E., Cowie R.A. Craniovertebral abnormalities in Type VI mucopolysaccharidosis (Maroteaux–Lamy syndrome). *Neurosurgery*. 2001; 48: 849–852.
17. Sims H.S., Kempiners J.J. Special airway concerns in patients with mucopolysaccharidoses. *Respir. Med.* 2007; 101: 1779–1782.
18. McLaughlin A.M., Farooq M., Donnelly M.B., Foley K. Anaesthetic considerations of adults with Morquio's syndrome — a case report. *BMC Anesthesiol.* 2010; 10: 2.
19. Valayannopoulos V., Nicely H., Harmatz P., Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010; 5: 5.
20. Walker R.W.M., Darowski M., Morris P., Wraith J.E. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. *Anaesthesia*. 1994; 49: 1078–1084.
21. Leal G.N., de Paula A.C., Leone C., Kim C.A. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol. Young.* 2010; 20: 254–261.
22. Burton B., Guffon N., Roberts J., van der Ploeg A., Jones S. Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II — data from the Hunter outcome Survey. *Mol. Genet. Metabol.* 2010; 101 (2–3): 123–129.
23. Расулов Р.И., Зубков Р.А., Дворниченко В.В., Сонголов Г.И., Загайнов А.С. Полностью имплантируемые системы для венозного доступа: анализ осложнений. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 3: 105–108.
24. Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А., Калашникова О.В., Костик М.М., Часнык В.Г. Современные подходы к терапии мукополисахаридозов у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (3): 35–43.
25. Muenzer J., Hendriksz C., Fan Z., Vijayaraghavan S., Perry V., Santra S., Solanki G.A., Mascelli M.A., Pan L., Wang N., Sciarappa K., Barbier A.J. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genet. Med.* 2015; doi: 10.1038/gim.2015.36
26. Sakakibara M., Teramoto Y., Aoyama T., Hara M., Maseki M., Yamaguchi S., Nakata J. A case report of anesthesia for a child with Pompe's disease (glycogen storage disease type II). *Masui*. 2009; 58 (2): 219–222.
27. Giugliani R., Harmatz P., Wraith J. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 2007; 120 (2): 405–418.
28. Blanchette V.S., al-Musa A., Stain A.M., Filler R.M., Ingram J. Central venous access catheters in children with haemophilia. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1996; 7 (Suppl. 1): 39–44.
29. Vepsäläinen K., Lassila R., Arola M., Lahteenmaki P., Mottonen M., Mäkipernä A., Riikonen P. Complications associated with central venous access in children with haemophilia: a nationwide multicenter study in Finland. *Haemophilia*. 2015; doi: 10.1111/hae.12665.
30. Aldrighetti L., Paganelli M., Arru M., Caterini R., Ronzoni M., Ferla G. Complications of blind placement technique in 980 subcutaneous infusion ports. *J. Vasc. Access*. 2000; 1 (1): 28–32.
31. Skiest D.J., Grant P., Keiser P. Nontunneled central venous catheters in patients with AIDS are associated with a low infection rate. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1998; 17 (3): 220–226.
32. Domingo P., Fontanet A., Sanchez F., Allende L., Vazquez G. Morbidity associated with long-term use of totally implantable ports in patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29 (2): 346–351.



XIX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

12–14 февраля 2016 года

Москва, Краснопресненская набережная, д. 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает вас принять участие в работе **XIX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»**, **IV Всероссийской конференции «Неотложная детская хирургия и травматология»**, **V Евразийского форума по редким болезням**, **VI Форума детских медицинских сестер и Форума экспертов по детской колопроктологии**.

Программа Конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы. В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии открытия Конгресса — 12 февраля 2016 г. в 18:00 — будут подведены итоги:

- конкурса «Детский врач года» (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- конкурса «Детская медицинская сестра года» (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям);
- конкурса на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии (к участию приглашаются все желающие).

На церемонии закрытия Конгресса — 14 февраля 2016 г. — будут подведены итоги конкурса научных работ молодых ученых.

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 14 декабря 2015 г., тезисы для публикации — до 12 декабря 2015 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» — до 15 декабря 2015 г., конкурсные работы на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии — до 24 декабря 2015 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых — до 9 января 2016 г., регистрация участников Школ — до 18 января 2016 г.

Информацию по вопросам участия в Конгрессе, форумах и выставке, школах специалистов и публикации тезисов можно получить:

- по телефонам в Москве: +7 (499) 134-13-08, +7 (499) 134-30-83, +7 (499) 783-27-93; +7 (495) 967-15-66, +7 (495) 631-14-12, +7 (495) 681-76-65;
- на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru, www.kdcenter.ru, www.spr-journal.ru

Адрес оргкомитета Конгресса:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей

e-mail: orgkomitet@nczd.ru; zmir@sumail.ru

