

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

www.pedpharma.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора
Сайгигов Р.Т. (Москва, Россия), д.м.н.

Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.;

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.;

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

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Ответственный редактор

Панкова А.Р.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Сухачева Е.Л., redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8
Тел.: +7 (499) 132-02-07,
+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

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

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

Ван Ден Анкер Д. (Базель, Швейцария), проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., доцент

Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

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

Карраско-Санз А. (Мадрид, Испания), проф.

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

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

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

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

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

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

Круглова Л.С. (Москва), д.м.н., доцент

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., академик РАН

Макарова С.Г. (Москва), д.м.н.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., доцент

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.

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

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

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

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

Саввина Н.В. (Якутск), д.м.н., проф.

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

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

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

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

Турти Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Туфатулин Г.Ш. (Санкт-Петербург), к.м.н.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва,

ул. Вавилова, д. 81, корп. 1,

этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

www.spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Периодическое печатное издание «Педиатрическая фармакология» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 11 марта 2002 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-12124), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22767). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано ООО «Буки Веди»,
117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19,
этаж 2, ком. 6Д, офис. 202; тел.: (495) 926-63-96,
www.bukivedi.com, info@bukivedi.com

Знаком информационной продукции не маркируется.

Дата выхода в свет 30.08.2021

Тираж 3000 экземпляров.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4902. Свободная цена.



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 18 / № 4 / 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

213 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

286 Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова, Ю.Ф. Лобанов, Н.К. Бишевская
СПЕКТР СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

292 В.В. Краснов, Д.А. Пименов, В.И. Седов, В.Н. Котова, Л.Р. Павлович
СЛУЧАЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ СЕПТИЦЕМИИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПОДРОСТКА

298 Л.С. Намазова-Баранова, И.В. Зеленкова, С.Г. Губанова, И.В. Наумова, В.А. Ганковский, М.Т. Фатахова
**РОЛЬ ОТОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА.
ВРОЖДЕННАЯ ХОЛЕСТЕАТОМА СРЕДНЕГО УХА У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

304 А.С. Колбин, Л.И. Емельянова
**ПРИМЕНЕНИЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕДИАТРИИ НА ПРИМЕРЕ
МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ: ВЗГЛЯД С ПОЗИЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

314 Л.С. Намазова-Баранова, К.Е. Эфендиева, Н.М.Я. Садеки
НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО ЭВОЛЮЦИИ ПАНДЕМИИ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

320 Е.М. Козлова, Е.Г. Новопольцева
ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

324 **РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА «СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЫБОРА ФЕРМЕНТНОЙ
ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ХАНТЕРА»**

ПО МАТЕРИАЛАМ ЕРА/UNEPISA И IPA

327 Готфрид Хусс, Кристин Мажёнди, Массимо Петтоэлло-Мантовани, Эльке Егер-Роман
ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ОКАЗАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ЕВРОПЕ

НОВОСТИ

331 **FDA ОДОБРИЛО ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНОГО ЗУДА, СВЯЗАННОГО С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ
СЕМЕЙНЫМ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ**

331 **НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ**

332 **ОДОБРЕН ПЕРВЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

332 **В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗАРЕГИСТРИРОВАН ПЕРВЫЙ В МИРЕ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
СИНДРОМА КОРОТКОЙ КИШКИ**

ЮБИЛЕИ

333 С.А. Шер
К ЮБИЛЕЮ АЛЕКСАНДРА АЛЕКСАНДРОВИЧА БАРАНОВА. ГОРЬКОВСКИЙ ПЕРИОД

335 **К ЮБИЛЕЮ ВАЛЕРИЯ ТИМОФЕЕВИЧА МАНЧУКА**

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

336 **КАЛЕНДАРЬ РЕГИОНАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ СПР**

Pediatric Pharmacology



The Union
of Pediatricians
of Russia

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

www.pedpharma.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD

Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD;

Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor;

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

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD,
professor, foreign member of RAS

Associate Editor

Pankova A.R.

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Sukhacheva E.L.,

redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru

Phone: +7 (916) 129-35-36

Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru

Phone: +7 (916) 650-03-48

Correspondence address

Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1

Vavilova Street, 2nd floor, 117335,

Moscow, Russian Federation

Phone: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

pedpharm@spr-journal.ru

**The Journal is in the List
of the leading academic journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK)
publishing the results
of doctorate theses**

Editorial board

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

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

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, professor

Balykova L.A. (Saransk), PhD, professor,

corresponding member of RAS

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

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, professor

Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor,

corresponding member of RAS

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

Carrasco-Sanz A. (Madrid, Spain), MD

Gorelko T.G. (Kishinev, Moldova), PhD

Hoey H. (Dublin, Ireland), PhD, professor

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

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

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

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

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

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

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, professor, corresponding
member of RAS

Kruglova L.S. (Moscow), PhD, assistant professor

Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), PhD, professor,
academician of RAS

Makarova S.G. (Moscow), PhD, assistant professor

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

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

Murashkin N.N. (Moscow), PhD,
assistant professor

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

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

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

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

Pashkov A.V. (Moscow), PhD, professor

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD, PhD,
professor

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

Pop T.L. (Cluj-Napoca, Romania), PhD

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, PhD, professor

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

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, academician
of RAS

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

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

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign
member of RAS

Somekh E. (Holon, Israel), PhD, professor

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

Turti T.V. (Moscow), PhD, professor

Tufatulin G.S. (Saint-Petersburg), PhD

Tavartkiladze G.A. (Moscow), PhD, professor

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

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

Van Den Anker J.N. (Basel, Switzerland), MD, PhD,
professor

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
assistant professor

Volodin N.N. (Moscow), PhD, professor,
academician of RAS

Vural M. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign
member of RAS

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG

Office 2–8, Unit № XLIX,

81-1 Vavilova Street, 2nd floor,

117335, Moscow, Russian Federation

www.spr-journal.ru

Phone: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for sur-
veillance 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.

While reprinting publications one must make
reference to the journal «Pediatric pharmacology»

Printed at Buki Vedi Printing House,
19 Nauchny proezd, Moscow, Russia, 117246;
tel.: +7 (495) 926-63-96,
www.bukivedi.com, info@bukivedi.com.

Signed for printing 30.08.2021
Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Pochta
Rossii» П4902. Free price.



PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2021;18(4)

CONTENT

- EDITOR'S NOTE**
- 213 Leyla S. Namazova-Baranova
- ORIGINAL ARTICLES**
- 286 Tat'yana S. Kashinskaya, Natal'ya V. Shahova, Yuriy F. Lobanov, Natal'ya K. Bishevskaya
SENSIBILIZATION SPECTRUM IN PRESCHOOL CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS
- CLINICAL CASE**
- 292 Viktor V. Krasnov, Danila A. Pimenov, Valery I. Sedov, Vera N. Kotova, Lilia R. Pavlovich
PNEUMOCOCCAL SEPTICEMIA AFTER COVID-19 IN TEENAGER: CLINICAL CASE
- 298 Leyla S. Namazova-Baranova, Irina V. Zelenkova, Svetlana G. Gubanova, Irina V. Naumova,
Viktor A. Gankovskii, Madina T. Fatakhova
**THE ROLE OF OTOSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF RARE DISEASES IN PEDIATRICS.
CONGENITAL MIDDLE EAR CHOLESTEATOMA IN THE CHILD: CLINICAL CASE**
- REVIEW**
- 304 Alexey S. Kolbin, Liudmila I. Yemelyanova
**THE USE OF BIOTECHNOLOGICAL DRUGS IN PEDIATRICS ON THE EXAMPLE OF MONOCLONAL ANTIBODIES:
CLINICAL PHARMACOLOGY VIEW**
- 314 Leyla S. Namazova-Baranova, Kamilla E. Efendieva, Nilab Sadeqi
ORGANIZATION OF EMERGENCY CARE FOR CHILDREN ON THE OUTPATIENT STAGE
- SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE**
- 320 Elena M. Kozlova, Ekaterina G. Novopoltseva
ORGANIZATION OF EMERGENCY CARE FOR CHILDREN ON THE OUTPATIENT STAGE
- REVIEW**
- 324 **RESOLUTION ON THE RESULTS OF THE EXPERT COUNCIL «MODERN OPTIONS OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY
IN HUNTER SYNDROME MANAGEMENT»
ACCORDING TO EPA/UNEPSA AND IPA MATERIALS**
- 327 Gottfried Huss, Christine Magendie, Massimo Pettoello-Mantovani, Elke Jaeger-Roman
IMPLICATIONS OF THE COVID-19 PANDEMIC FOR PEDIATRIC PRIMARY CARE PRACTICE IN EUROPE
- NEWS**
- 331 **FDA APPROVED THE MEDICATION FOR SKIN ITCHING ASSOCIATED WITH PROGRESSIVE FAMILIAL
INTRAHEPATIC CHOLESTASIS**
- 331 **ADVANCES IN TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT IN CHILDREN**
- 332 **FIRST ORAL MEDICATION FOR THE TREATMENT OF CHILDREN WITH MULTIPLE SCLEROSIS WAS APPROVED**
- 332 **THE WORLD'S FIRST MEDICATION FOR THE TREATMENT OF SHORT BOWEL SYNDROME WAS REGISTERED
IN RUSSIAN FEDERATION**
- JUBILEE**
- 333 Stella A. Sher
TO THE ANNIVERSARY OF ALEXANDER BARANOV. GORKY PERIOD
- 335 **TO THE ANNIVERSARY OF VALERY MANCHUK**
- INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA**
- 336 **EVENTS UNDER THE AUTHORITY OF THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA IN 2021**

ОБЩИЕ УСИЛИЯ

ОБЩИЙ УСПЕХ

Дупиксент® – таргетный биологический препарат для терапии неконтролируемого atopического дерматита среднетяжелого и тяжелого течения¹

Одобен к применению у детей со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом с 6 лет¹

Дупиксент® – биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых **цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13**, играющих роль в **патогенезе астмы**^{1,2}

T2-АСТМА³

Дупиксент® 
(дупилумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов **старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой**¹

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

у пациентов с исходным уровнем **ЭОЗ > 300 кл/мкл**, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*2}

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

у **48%**

пациентов, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*5}

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

до **480 мл**

к **52 неделе** по сравнению с исходным уровнем у пациентов, с **ЭОЗ > 300 кл/мкл**, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*4}

ЭОЗ – эозинофилы; **кл/мкл** – клеток в микролитре; **к2н** – каждые 2 недели; **ПГКС** – пероральные глюкокортикостероиды; **ОФВ₁** – объем форсированного выдоха за первую секунду
^{*} Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.19 с изменениями от 16.04.2021 г. **2.** Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016; 388: 31–44. **3.** Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA update Main Report. [Электронный ресурс] https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-_wms.pdf Дата доступа 17.02.2021. **4.** Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2486–2496. **5.** Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2475–2485.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субединице рецептора интерлейкина-4. Фармакофармацевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: atopический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, детский возраст до 12 лет для пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Atopический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг ежедневно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с atopическим дерматитом в возрасте 6-17 лет: для пациентов с массой тела от 15 до 30 кг начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели, для пациентов с массой тела от 30 до 60 кг начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели, в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели или начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым atopическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент®. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов – 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с atopическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у пациентов в возрасте 6 лет и старше со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом и у пациентов 12 лет и старше с бронхиальной астмой был сопоставим с таковым у взрослых. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции и отек в месте инъекции.

SANOFI GENZYME 

Для работников здравоохранения.
Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2100577-1-1-06/2021

Дупиксент® 
(дупилумаб)

Элапраза®
(Идурсульфаз)

Когда важна
КАЖДАЯ ДЕТАЛЬ

Сайлас | 1,5 года

Сайлас | 5 лет

Элапраза® — проверенная
временем ФЗТ* с человеческим профилем
гликозилирования для эффективного улучшения
соматических показателей у пациентов с МПС II¹⁻⁵

Элапраза®
Регистрационный номер: ПСР-001413/08
МНН: идурсульфаз

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.
Показания для применения. Элапраза® показана для длительного лечения пациентов с синдромом Хантера (мукополисахаридозом II типа, МПС II). **Противопоказания.** Клинически выраженная или представляющая угрозу для жизни пациентов повышенная чувствительность к идурсульфазу или любому из вспомогательных веществ в тех случаях, когда симптомы не устраняются при проведении соответствующего лечения. **С осторожностью.** Дети с полным отсутствием (делецией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой) в ответ на введение препарата имеют высокий риск образования антител к идурсульфазу, в том числе нейтрализующих антител (см. раздел «Способы указания»). **Способ применения и дозы.** Только для внутривенных инфузий. Введение препарата Элапраза® необходимо проводить под контролем врача или другого медицинского работника, который имеет опыт лечения пациентов с мукополисахаридозом II типа или другими наследственными нарушениями метаболизма. Препарат Элапраза® следует вводить внутривенно капельно в течение 3 часов в дозе 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. Время введения можно постепенно уменьшать до 1 часа, если на фоне инфузий не развиваются нежелательные реакции. **Применение у детей.** У детей и подростков доз составляет 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. **Применение у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.** Опыт клинического применения препарата у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствует. **Побочное действие.** Нежелательные реакции, отмеченные в клиническом исследовании препарата Элапраза®, почти во всех случаях были легкой или средней степени тяжести. Наиболее часто наблюдались реакции, связанные с инфузионным введением препарата. Наиболее частыми связанными с инфузией реакциями были реакции со стороны кожи (сыпь, зуд, крапивница и эритема), лихорадка, приливы крови и носовые кровотечения, свистящее дыхание, одышка, головная боль, рвота, боль в животе, тошнота и боль в груди. По мере продолжения терапии частота развития

* ФЗТ – ферментная заместительная терапия.

- Whitman D.A and Hiruma A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. Drug Des Devel Ther. 2017;11:2467-2480
- Burton B.H, Whitman D.A, HGS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). Mol Genet Metab. 2011; 103(2):113-20.
- Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз тип II, 2019
- Muenzer J, Wrath J.E, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet. Med. 2006;8(8):465-73.
- Muenzer J, Beck M, Eng C.M, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. Genet. Med. 2011;13(2):95-101.

ООО «Танеда Фармасьютиналс» ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625
www.takeda.com.ru

САПРОМ/РУ/ЕЛА/0141, сентябрь 2021

реакций, связанных с инфузией, снижалась. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, тремор; Нарушения со стороны сердца: часто – тахикардия, аритмия, тахикардия; Нарушения со стороны сосудов: очень часто – приливы крови к коже лица; часто – повышение артериального давления (АД), снижение АД; Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – свистящее дыхание, одышка; часто – гипоксия, бронхоспазм, насморк; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – боль в животе, тошнота, диарея, рвота; часто – отек языка, диспепсия; Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – крапивница, сыпь, зуд, эритема; Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия; Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – лихорадка, боль в груди; часто – припухлость в области инфузии, отек лица, периферический отек; Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: очень часто – реакции, связанные с инфузионным введением препарата. **Иммуногенность:** В рамках 4-х проведенных исследований (ПНТООВ, ПНТО1В, ПНТО24/С24ЕХТ) у 53/107 пациентов (50%) в различные сроки выработались антитела класса IgG к идурсульфазу. Частота случаев формирования нейтрализующих антител составила 24% (у 26/107 пациентов). У детей: Нежелательные лекарственные реакции, наблюдаемые у детей, не отличались от соответствующих реакций у взрослых пациентов. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту.

Претензии потребителей направлять по адресу:
ООО «Танеда Фармасьютиналс», 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Телефон: +7 (495) 933-55-11
Факс: +7 (495) 502-16-725. Электронная почта: russia@takeda.com Адрес в интернете: <http://www.takeda.com.ru>

Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата «ИМП».
Настоящая сокращенная инструкция по применению «СИП» представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата.
СИП (V6) от 15.12.2020 на основании ИМП от 15.12.2020



Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова, Ю.Ф. Лобанов, Н.К. Бишевская

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

Спектр сенсibilизации при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста

Автор, ответственный за переписку:

Кашинская Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней АГМУ

Адрес: 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40, **тел.:** +7 (385) 261-91-82, **e-mail:** kashinskaya_agmu@mail.ru

Обоснование. Атопический дерматит (АтД) — аллергодерматоз, широко встречающийся в детской и взрослой популяции. В раннем возрасте у детей преобладает сенсibilизация к пищевым аллергенам, тогда как в более старшем — к ингаляционным. Нарушение кожного барьера способствует увеличению колонизации золотистым стафилококком, что может приводить к более тяжелому течению АтД, а также влиять на уровень сенсibilизации. **Цель исследования** — оценить спектр сенсibilизации при АтД у детей 3–6 лет, а также его ассоциацию со степенью тяжести.

Методы. Работа выполнена в дизайне одномоментного исследования с формированием двух независимых выборок детей 3–6 лет с АтД и здоровых сверстников. Проведена оценка спектра сенсibilизации с определением ассоциации со степенью тяжести заболевания. **Результаты.** Было включено 106 детей в возрасте $4,4 \pm 1,2$ года, из которых 58,5% составили мальчики и 41,5% — девочки. Полисенсibilизация была выявлена у 28,3% детей. По нашим данным, у детей 3–6 лет с АтД наиболее часто отмечалась сенсibilизация к эпителию кошки (34,9%), к белкам коровьего молока (22,6%), к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* (16,0%). Сенсibilизация к энтеротоксинам золотистого стафилококка была выявлена у 7,5% детей. При проведении корреляционного анализа зафиксирована слабая положительная ассоциация степени тяжести АтД с уровнем специфических IgE к ингаляционным и пищевым аллергенам. Не выявлено статистически значимой связи между степенью тяжести АтД и уровнем специфических IgE к энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка. **Заключение.** У детей 3–6 лет с АтД наиболее часто регистрируется сенсibilизация к ингаляционным аллергенам. Среди ингаляционных аллергенов преобладает сенсibilизация к эпителию кошки, среди пищевых — к белкам коровьего молока. Обнаружена слабая положительная ассоциация степени тяжести АтД с уровнем специфических IgE к ингаляционным и пищевым аллергенам. Выявлена слабая отрицательная связь с уровнем специфических IgE к энтеротоксинам золотистого стафилококка, однако данные статистически незначимые.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, дошкольники, сенсibilизация к аллергенам, золотистый стафилококк

Благодарности. Авторы выражают признательность врачам-аллергологам А.Д. Финк (г. Барнаул) и А.Г. Петрову (г. Бийск), а также лабораторной службе компании KDL за помощь в проведении исследования.

Для цитирования: Кашинская Т.С., Шахова Н.В., Лобанов Ю.Ф., Бишевская Н.К. Спектр сенсibilизации при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(4):286–291. doi: 10.15690/pf.v18i4.2292

ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит — хронический аллергодерматоз, распространенность которого варьирует среди детей от 0,6 до 20,5% в зависимости от региона [1, 2]. Заболевание относится к мультифакториальным, в его развитии играют роль генетическая предрасположенность, нарушение целостности кожного барьера, иммунные механизмы, а также влияние внешней среды [3]. Различные аллергены могут выступать в качестве ключевых факторов в развитии АтД, а также являться триггерами обострения [4]. Большинство больных АтД сенсibilизированы к ингаляционным и/или пищевым аллергенам, однако есть пациенты, у которых сенсibilизации не обнаруживается. Это позволило выделить различные фенотипы АтД — IgE-опосредованный и не-IgE-опосредованный [5, 6]. При IgE-опосредованном фенотипе у детей раннего возраста отмечается сенсibilизация преимущественно к пищевым аллергенам, тогда как у детей старшего возраста — к ингаляционным [7–9]. Колонизация кожи золотистым стафилококком отмечается у большинства детей с АтД [10, 11]. Исследования демонстрируют повышение уровня специфических IgE к энтеротокси-

нам золотистого стафилококка у пациентов с АтД [12, 13]. Согласно опубликованным данным, сенсibilизация к энтеротоксинам золотистого стафилококка ассоциируется с более тяжелым течением заболевания [14, 15]. В России исследования спектра сенсibilизации у детей дошкольного возраста с АтД не проводились.

Цель исследования

Оценить спектр сенсibilизации при АтД у детей 3–6 лет, а также его ассоциацию со степенью тяжести заболевания.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено одномоментное исследование детей с АтД ($n = 106$).

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (г. Барнаул) в период с февраля 2020 по январь 2021 г.

(исключая период май-сентябрь).

Пациенты выбраны из реестров больных, предоставленных врачами-аллергологами (А.Д. Финк — КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», г. Барнаул; А.Г. Петрова — КГБУЗ «Городская детская больница», г. Бийск). В предоставленные реестры было внесено 457 детей в г. Барнаул и 145 детей в г. Бийске. Учитывая ограничения финансирования исследования, был проведен отбор 150 детей с АТД. Каждому пациенту присваивался индивидуальный порядковый номер. С помощью онлайн-генератора случайных чисел (<https://castlots.org/generator-sluchajnyh-chisel>) была сформирована простая случайная выборка. Исследователи (Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова) по телефону связывались с родителем / законным представителем и предлагали их детям принять участие в исследовании. Было получено согласие 133 родителей. После проведения осмотра и сбора анамнеза отобрали 106 детей, 27 не были включены в исследование по причине несоответствия критериям включения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст 3–6 лет;
- наличие диагноза АТД;
- отсутствие острого заболевания на момент исследования;
- подписанное родителем / законным представителем информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Сенсибилизация к аллергенам диагностировалась при уровне специфических IgE > 0,35 кЕ/л.

Дополнительные показатели исследования

Диагноз АТД выставляли на основании критериев J.M. Hanifin и G. Rajka [16]. Степень тяжести оценивалась с помощью объективного индекса SCORAD (oSCORAD), который рассчитывался согласно общепринятой формуле $A/5 + 7 \times B/2$, где А — распространенность кожного процесса (% поверхности тела), В — сумма оценок выраженности клинических проявлений болезни (эритема, отек/папулы, корки/мокнутые, эксфолиации, лихенификации, сухость кожи) от 0 до 3 баллов, где 0 — отсутствует, 1 — выражен слабо, 2 — выражен умеренно, 3 — выражен резко. oSCORAD < 15 баллов интерпретировался как легкая степень тяжести, 15–40 баллов — как средняя степень тяжести, > 40 — как тяжелая степень тяжести [17–19].

Изучалась ассоциация между объективным индексом SCORAD и специфическими IgE к ингаляционным и пищевым аллергенам.

Сенсибилизация к энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка диагностировалась при уровне IgE > 0,1 кЕД/л.

Методы измерения целевых показателей

Проведено однократное взятие венозной крови в объеме 5 мл в пробирки с разделительным гелем (Greiner Bio-One GmbH, Австрия). После центрифугирования в течение 10 мин при скорости 3000 об./мин образцы сывороток забирались курьером лабораторной службы KDL (г. Барнаул) с последующей транспортировкой при температуре 2–8 °С самолетом в г. Москву. Специфические IgE определяли к ингаляционным и пищевым аллергенам (клещам *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, эпителию и перхоти кошки, белкам коровьего молока, куриному белку) методом иммунофлуоресценции на трехмерной твер-

Tat'yana S. Kashinskaya, Natal'ya V. Shahova, Yuriy F. Lobanov, Natal'ya K. Bishevskaya

Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

Sensibilization Spectrum in Preschool Children with Atopic Dermatitis

Background. Atopic dermatitis (AD) is an allergodermatosis that is widespread in children and adult populations. Sensibilization to food allergens prevails in children of early age, and to airborne allergens in older age. Impairments of skin barrier lead to increase in *Staphylococcus aureus* colonization and finally aggravate the course of AD and the sensibilization level. **Objective.** The aim of the study is to estimate the sensibilization spectrum in 3–6 years old children with AD and its correlation with severity. **Methods.** It was cross sectional study with two independent cohorts of 3–6 years old children with and without (healthy) AD. Estimation of sensibilization spectrum and revealing of correlation with disease severity were performed. **Results.** The study includes 106 children aged 4.4 ± 1.2 year (58.5% boys and 41.5% girls). Polysensibilization was revealed in 28.3% of children. According to our data: 3–6 years old children with AD most often had sensibilization to the cat epithelium (34.9%), cow's milk proteins (22.6%), *Dermatophagoides pteronyssinus* mite (16.0%). Sensibilization to enterotoxins of *Staphylococcus aureus* was revealed in 7.5% children. We have recorded weak positive correlation between the AD severity and the level of specific IgE to airborne and food allergens. There was no statistically significant correlation between the AD severity and the level of specific IgE to *Staphylococcus aureus* enterotoxins A and B. **Conclusion.** The most common sensibilization type among 3-6 years old children with AD was one to airborne allergens. Sensibilization to the cat epithelium prevails among airborne allergens, to the cow's milk proteins — among food allergens. The weak positive correlation between the AD severity and the level of specific IgE to airborne and food allergens was revealed. The weak negative correlation with the level of specific IgE to *Staphylococcus aureus* enterotoxins A and B was revealed, thus the data was statistically insignificant.

Keywords: atopic dermatitis, children, preschool children, sensibilization to allergen, *Staphylococcus aureus*

Acknowledgements. The authors express gratitude to allergists A.D. Fink (Barnaul) and A.G. Petrov (Biysk), and laboratory department of KDL company for assistance in conducting of the trial.

For citation: Kashinskaya Tat'yana S., Shahova Natal'ya V., Lobanov Yuriy F., Bishevskaya Natal'ya K. Sensibilization Spectrum in Preschool Children with Atopic Dermatitis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2021;18(4):286–291. doi: 10.15690/pf.v18i4.2292

дой фазе на автоматическом анализаторе Immunocap 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция). Специфические IgE к энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка определяли хемилюминесцентным иммуноанализом на автоматическом анализаторе Immulite 2000 (SIEMENS, США).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (версия 23.0, SPSS, IBM Company, США). Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные признаки с нормальным распределением (возраст) представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) в виде $M \pm SD$. Количественные признаки с асимметричным распределением представлены медианой (Me), первым (Q_1) и третьим (Q_3) квартилями. Для сравнения частот качественных признаков использовался хи-квадрат (χ^2). Для сравнения количественных признаков с нормальным распределением применяли критерий Стьюдента, для сравнения количественных признаков в двух независимых выборках с асимметричным распределением — критерий Манна–Уитни (U). Для оценки корреляции между количественными признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r) [20].

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным независимым комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 8 от 25.10.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Из 150 отобранных детей родители / законные представители 133 согласились принять участие в исследовании. Всем детям, явившимся на скрининговый визит, был проведен однократный осмотр, сбор анамнеза и жалоб. После осмотра было отобрано 106 человек, 27 не были включены в исследование по причине несоответствия критериям включения.

Характеристики выборки (групп) исследования

Среди 106 детей, принявших участие в исследовании, преобладали мальчики. Средний возраст участников составил $4,4 \pm 1,2$ года. Легкая степень тяжести АТД преобладала в большинстве случаев. Сенсibilизация к пищевым и/или ингаляционным аллергенам зарегистрирована у 42,5% детей. Преобладала полисенсibilизация. Демографическая и клинико-аллергическая характеристики представлены в табл. 1.

Основные результаты исследования

У 37 (34,9%) детей 3–6 лет с АТД наиболее высокая частота сенсibilизации отмечалась к эпителию кошки, у 24 (22,6%) — к коровьему молоку, у 20 (18,9%) — к куриному яйцу, у 18 (16,9%) — к клещам домашней пыли. Сенсibilизация к энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка выявлена у 8 (7,5%) детей. Спектр сенсibilизации к аллергенам представлен на рисунке.

Таблица 1. Общая характеристика участников

Table 1. Characteristics of children

Показатели	Значения
Мужской пол, абс. (%)	62 (58,5)
Средний возраст, годы ($M \pm SD$)	$4,4 \pm 1,2$
Возраст, абс. (%):	
– 3 года	34 (32,0)
– 4 года	21 (19,8)
– 5 лет	24 (22,6)
– 6 лет	27 (25,4)
Средний балл оSCORAD ($ME [Q_1; Q_3]$)	16,5 [11,9; 32,2]
Степень тяжести, абс. (%):	
– легкая (оSCORAD < 20 баллов)	63 (59,4)
– средняя (оSCORAD 21–40 баллов)	32 (29,1)
– тяжелая (оSCORAD > 40 баллов)	11 (10,5)
Сенсibilизация к аллергенам, абс. (%):	
– моносенсibilизация	18 (16,9)
– полисенсibilизация	27 (25,5)
– ингаляционные	16 (15,0)
– пищевые	5 (4,7)
– ингаляционные и пищевые	24 (22,6)
Сенсibilизация к энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка	8 (7,5)

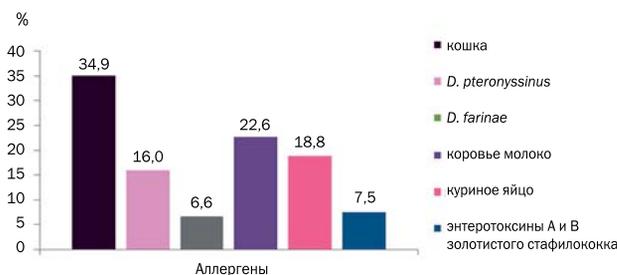


Рисунок. Спектр сенсibilизации у детей 3–6 лет с атопическим дерматитом

Figure. Sensibilization spectrum in 3–6 years old children with atopic dermatitis

При анализе возрастных особенностей частоты сенсibilизации к различным аллергенам у детей 3–4 и 5–6 лет статистически значимых различий не обнаружено (табл. 2).

Дополнительные результаты исследования

Для оценки ассоциации степени тяжести АТД с уровнем специфических IgE к аллергенам использован метод ранговой корреляции Спирмена. Выявлена положительная связь индекса оSCORAD с уровнем специфических IgE к клещам домашней пыли, куриному яйцу, коровьему молоку (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У детей 3–6 лет преобладает сенсibilизация к ингаляционным аллергенам: эпителию кошки — 34,9%, клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*) — 24,6%. Среди пищевых аллергенов значимым являются белки коровьего молока.

Ограничения исследования

При оценке степени тяжести мы не учитывали применение средств для лечения и контроля над течением заболевания. Возможно, соотношение объективного индекса оSCORAD было бы другим. Также наши

Таблица 2. Спектр сенсibilизации среди детей с atopическим дерматитом 3–4 и 5–6 лет
Table 2. Sensibilization spectrum in 3–4- and 5–6-years old children with atopic dermatitis

Аллергены	Возраст		p
	3–4 года (n = 55)	5–6 лет (n = 51)	
Сенсibilизация, абс. (%):	23 (41)	22 (43)	0,891
– моносенсibilизация	10 (18)	8 (16)	0,733
– полисенсibilизация	13 (23)	14 (27)	0,653
Ингаляционные, абс. (%):	20 (36)	20 (39)	0,763
– эпителий кошки	18 (32)	19 (37)	0,626
– <i>D. pteronyssinus</i>	9 (16)	8 (16)	0,925
– <i>D. farinae</i>	3 (5)	4 (8)	0,621
Пищевые, абс. (%):	16 (29)	13 (25)	0,678
– куриное яйцо	14 (25)	6 (12)	0,072
– коровье молоко	13 (23)	11 (21)	0,800
Энтеротоксины А и В золотистого стафилококка, абс. (%)	2 (4)	6 (12)	0,114

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа ассоциации значений индекса oSCORAD степени тяжести atopического дерматита с уровнем специфических IgE у детей 3–6 лет
Table 3. Results of correlation analysis of index value oSCORAD for AD severity and the level of specific IgE in 3–6 years old children

Степень тяжести АтД	r	p
Куриное яйцо	0,611	0,003
Коровье молоко	0,383	0,023
Эпителий кошки	0,086	0,627
Клещи домашней пыли <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	0,592	0,043
Клещи домашней пыли <i>Dermatophagoides farinae</i>	0,137	0,161
Энтеротоксины А и В золотистого стафилококка	–0,309	0,457

данные неприменимы для детей до 3 лет, поскольку известно, что в этой группе преобладает сенсibilизация к пищевым аллергенам. В данном исследовании мы не проводили сравнение спектра сенсibilизации у детей с коморбидными аллергическими заболеваниями и без них, а также диагностику сенсibilизации к пылевещам аллергенам.

Интерпретация результатов исследования

Согласно результатам нашего исследования, 42,5% детей с АтД имеют сенсibilизацию к пищевым и/или ингаляционным аллергенам. Наши данные сопоставимы с результатами Е.К. На и соавт., которые зафиксировали сенсibilизацию у 49,8% детей 6–7 лет с АтД [21]. Однако опубликованы исследования, в которых частота сенсibilизации к аллергенам значительно выше наших данных. Так, в работе L. Indinnimeo и соавт. выявлена сенсibilизация у 80% детей 3–6 лет с АтД, что, по-видимому, связано с различными методами аллергологического обследования (в нашей работе проведено исследование *in vitro*, а в работе L. Indinnimeo и соавт. — *in vivo* (кожные прик-тесты) [22].

Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам была зафиксирована у 40 (37,7%) детей дошкольного возраста с АтД. Опубликованы исследования, демонстрирующие низкую частоту сенсibilизации к ингаляционным аллергенам. Так, Е.К. На и соавт. обнаружили сенсibilизацию к ингаляционным аллергенам лишь в 11,3% случаев. Такая разница, вероятно, связана

с разными методами аллергологического обследования, возрастом участников исследования и размером выборки [23]. Согласно результатам нашего исследования, сенсibilизация к эпителию кошки выявлена в 34,9% случаев, что близко к результатам исследования К.Л. Ноп и соавт. — 25,5% [24]. Нами показана высокая частота сенсibilизации к *D. pteronyssinus* — 16,0%, тогда как к *D. farinae* — 6,6%. В ряде опубликованных работ зафиксирована более высокая частота сенсibilизации к клещам домашней пыли. Так, К.Л. Ноп и соавт. по данным кожного тестирования продемонстрировали у детей с АтД (средний возраст 5,9 ± 2,84 года) сенсibilизацию к клещу *D. pteronyssinus* (79,5%) и к клещу *D. farinae* (76,5%) [24]. В исследовании С. Очоа-Авилés и соавт. выявлены положительные прик-тесты у 20% детей к клещу *D. pteronyssinus* и у 19,6% — к клещу *D. farinae* [25].

У 29 (27,3%) детей с АтД 3–6 лет в нашем исследовании зафиксирована сенсibilизация к пищевым аллергенам. Результаты Е.К. На и соавт. показывают более высокую частоту сенсibilизации у детей старшего возраста (9,4 ± 1,8 года) — 48,3% [23]. По результатам нашего исследования сенсibilизация к коровьему молоку выявлена у 22,6%, а к куриному яйцу — у 18,8%, тогда как К.Л. Ноп и соавт. зафиксировали частоту сенсibilизации к молоку у 13% детей с АтД, а к куриному яйцу — у 39,8% [24].

Анализируя спектр сенсibilизации у детей дошкольного возраста, мы выявили преобладание полисенсibilизации — 25,5%, что демонстрируют и другие авторы [26]. Согласно проведенным ранее исследованиям, выявлено преобладание сенсibilизации к ингаляционным аллергенам или сочетанной сенсibilизации, пищевой и ингаляционной, с увеличением возраста детей. В работе Т. Арикођли и соавт. у 83% детей выявлена сенсibilизация к ингаляционным аллергенам, что связано, по-видимому, с возрастом участников (9,0 ± 4,4 года), а также наличием других аллергических заболеваний (аллергический ринит, бронхиальная астма, пищевая аллергия) [27]. Так, по результатам исследования С.У. Чиу и соавт. у детей 3–4 лет выявлен рост сочетанной сенсibilизации с 3% на первом году жизни до 26% к 4 годам [28]. В нашем исследовании зафиксирована сенсibilизация к пищевым и ингаляционным аллергенам у 24 (22,6%) детей.

Согласно нашим результатам, у 7,5% детей 3–6 лет выявлена сенсibilизация к энтеротоксинам золотистого стафилококка. Согласно ранее опубликованному исследованию F. Ide и соавт., у детей дошкольного возраста

наличие специфических IgE к энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка отмечалось реже по сравнению со школьниками [29]. Имеются работы, в которых демонстрируется повышенная колонизация золотистым стафилококком при более тяжелом течении АТД [30]. В нашем исследовании мы не выявили достоверной связи между степенью тяжести АТД и сенсibilизацией к энтеротоксинам золотистого стафилококка, что могло быть связано с возрастом наших участников.

При проведении корреляционного анализа степени тяжести АТД с уровнем специфических IgE выявлена положительная ассоциация со специфическими IgE к клещам домашней пыли, что сопоставимо с данными Т.М. Adham и соавт., которые продемонстрировали связь степени тяжести АТД с размером папулы при кожном тестировании ($r = 0,19$, $p = 0,013$) [31]. Также выявлена достоверная положительная корреляция индекса оSCORAD со специфическими IgE к пищевым аллергенам. Наши результаты сопоставимы с данными P.Y. Ong, который также выявил у детей младше 3 лет положительную ассоциацию степени тяжести АТД с уровнем специфических IgE к белку куриного яйца ($r = 0,500$, $p = 0,030$), но не к коровьему молоку [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с АТД 3–6 лет наиболее часто регистрируется сенсibilизация к ингаляционным аллергенам — 37,7%. Среди ингаляционных аллергенов преобладает сенсibilизация к эпителию кошки — 34,9%. Сенсibilизация к пищевым аллергенам выявлена у 27,3%, чаще регистрируется сенсibilизация к коровьему молоку — 22,6%. Обнаружена слабая положительная ассоциация степени тяжести АТД с уровнем специфических IgE к клещам домашней пыли и пищевым аллергенам. Не выявлено ассоциации степени тяжести АТД с уровнем специфических IgE к энтеротоксинам золотистого стафилококка.

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.С. Кашина проводила набор участников для исследования, клинико-аллергологическое обследование, сбор и анализ данных, статистическую обра-

ботку данных, поисково-аналитическую работу по сбору информации для написания рукописи.

Н.В. Шахова принимала участие в наборе участников исследования, выборе методов исследования, редактировании рукописи.

Ю.Ф. Лобанов, Н.К. Бишевская принимали участие в поисково-аналитической работе по сбору информации для написания рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Tat'yana S. Kashinskaya performed the participants enrolment to the study, conducted clinical and allergological examination, data collection and analysis, statistical data processing, search and analysis of data for writing the manuscript.

Natal'ya V. Shahova participated in participants enrolment, selecting study methods, and manuscript editing.

Yurij F. Lobanov and Natal'ya K. Bishevskaya search and analysis of data for writing the manuscript.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено на средства гранта ректора ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (приказ № 1048-пк от 19.12.2019).

FINANCING SOURCE

The study was funded by rector's grant (rector of Altai State Medical University) (decree № 1048-пк, date: 19.12.2019).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Т.С. Кашина

<http://orcid.org/0000-0001-8184-9230>

Н.В. Шахова

<http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>

Ю.Ф. Лобанов

<http://orcid.org/0000-0001-7801-0223>

Н.К. Бишевская

<http://orcid.org/0000-0002-5170-3852>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;(351):1225–1232.
2. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(5):52–66. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5052.x
3. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):350–358.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.002
4. Bumbacea RS, Corcea SL, Ali S, et al. Mite allergy and atopic dermatitis: Is there a clear link? (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(4):3554–3560. doi: 10.3892/etm.2020.9120
5. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the “intrinsic” (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*. 2001;56(9):841–849. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00144.x
6. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии // *Педиатрия*. — 2017. — Т. 96. — № 2. — С. 128–135. [Balabolkin II, Bulgakova VA, Eliseeva TI. Atopic dermatitis in children: immunologic aspects of pathogenesis and therapy. *Pediatrics*. 2017;96(2):128–135. (In Russ).]
7. Мигачева Н.Б. Эволюционные аспекты эпидемиологии, лечения и профилактики атопического дерматита: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Самара; 2020. [Migacheva NB. *Evolutsionnye aspekty epidemiologii, lecheniya i profilaktiki atopicheskogo dermatita*. [abstract of dissertation]. Samara; 2020. (In Russ).]
8. Елисютина О.Г. Клинические фенотипы и молекулярно-генетическая характеристика эндотипов атопического дерматита: дис. ... докт. мед. наук. М.; 2018. [Elisyutina O.G. *Klinicheskie fenotipy i molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika endotipov atopicheskogo dermatita*. [dissertation]. Moscow; 2018. (In Russ).]
9. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2671. doi: 10.3390/ijms21082671
10. Iwamoto K, Moriwaki M, Miyake R, Hide M. Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity. *Allergol Int*. 2019;68(3):309–315. doi: 10.1016/j.alit.2019.02.006
11. Paller AS, Kong HH, Seed P, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26–35. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.015
12. de Wit J, Totté JEE, van Buchem FJM, Pasmans SGMA. The prevalence of antibody responses against Staphylococcus aureus antigens in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1263–1271. doi: 10.1111/bjd.16251

13. Tomczak H, Wróbel J, Jenerowicz D, et al. The role of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: microbiological and immunological implications. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(4):485–491. doi: 10.5114/ada.2018.77056
14. Tauber M, Balica S, Hsu CY, et al. *Staphylococcus aureus* density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1272–1274.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.052
15. Hon KL, Tsang YC, Pong NH, et al. Exploring *Staphylococcus epidermidis* in atopic eczema: friend or foe? *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(6):659–663. doi: 10.1111/ced.12866
16. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению atopического дерматита / под ред. Р.М. Хаитова. — М.: РААКИ; 2020. — 75 с. [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu atopicheskogo dermatita.* Khaitov RM, ed. Moscow: RAACI; 2020. 75 p. (in Russ).]
17. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997;195(1):10–19. doi: 10.1159/000245677
18. Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:149–155. doi: 10.1159/000323308
19. Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB, Glazenburg E.J, et al. Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. *Acta Derm Venereol.* 1999;79(5):356–359. doi: 10.1080/000155599750010256
20. Петри А., Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика: учебное пособие для вузов / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова.* — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. — 216 с. [*Naglyadnaya meditsinskaya statistika: textbook for universities.* Transl. from English ed. by Leonov VP. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 216 p. (In Russ).]
21. Ha EK, Baek JH, Lee SY, et al. Association of Polysensitization, Allergic Multimorbidity, and Allergy Severity: A Cross-Sectional Study of School Children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171(3–4): 251–260. doi: 10.1159/000453034
22. Indinnimeo L, Porta D, Forastiere F, et al. Prevalence and risk factors for atopic disease in a population of preschool children in Rome: Challenges to early intervention. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(2):308–319. doi: 10.1177/0394632016635656
23. Ha EK, Kim JH, Lee SW, et al. Atopic dermatitis: Correlation of severity with allergic sensitization and eosinophilia. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(6):428–435. doi: 10.2500/aap.2020.41.200067
24. Hon KL, Wang SS, Wong WL, et al. Skin prick testing in atopic eczema: atopic to what and at what age? *World J Pediatr.* 2012;8(2):164–168. doi: 10.1007/s12519-012-0354-4
25. Ochoa-Avilés C, Morillo D, Rodríguez A, et al. (2020) Correction: Prevalence and risk factors for asthma, rhinitis, eczema, and atopy among preschool children in an Andean city. *PLoS One.* 202015(7): e0236843.
26. Giannetti A, Cipriani F, Indio V, et al. Influence of Atopic Dermatitis on Cow's Milk Allergy in Children. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8):460. doi: 10.3390/medicina55080460
27. Arikoğlu T, Batmaz SB, Kuyucu S. Allergen sensitization patterns in atopic children in Mersin Province of Turkey. *Asthma Allergy Immunol.* 2018;16:1–6. doi: 10.21911/aa.398
28. Chiu C-Y, Huang Y-L, Tsai M-H, et al. Sensitization to Food and Inhalant Allergens in Relation to Atopic Diseases in Early Childhood: A Birth Cohort Study. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e102809. doi: 10.1371/journal.pone.0102809
29. Ide F, Matsubara T, Kaneko M, et al. *Staphylococcal enterotoxin-specific IgE antibodies in atopic dermatitis.* *Pediatr Int.* 2004; 46(3):337–341. doi: 10.1111/j.1442-200x.2004.01880.x
30. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(397):eaal4651. doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651
31. Adham TM, Tawfik SA, Abdo NM. House dust mites in pediatric atopic dermatitis. *Saudi Med J.* 2011;32(2):177–182.
32. Ong PY. Association between egg and staphylococcal superantigen IgE sensitizations in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(4):346–348. doi: 10.2500/aap.2014.35.3757

Статья поступила: 05.06.2021, принята к печати: 20.08.2021
The article was submitted 05.06.2021, accepted for publication 20.08.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кашинская Татьяна Сергеевна [Tat'yana S. Kashinskaya], адрес: 656038, Российская Федерация, Барнаул, пр. Ленина, д. 40 [address: 40 Lenina Ave., 656038, Barnaul, Russian Federation], **eLibrary SPIN:** 7151-6254; **телефон:** +7(385) 261-91-82, **e-mail:** kashinskaya_agmu@mail.ru

Шахова Наталья Викторовна [Natal'ya V. Shahova], адрес: 656038, Российская Федерация, Барнаул, пр. Ленина, д. 40 [address: 40 Lenina Ave., 656038, Barnaul, Russian Federation], **eLibrary SPIN:** 3290-8520; **телефон:** +7(385) 261-91-82, **e-mail:** natalia.shakhova@mail.ru

Лобанов Юрий Фёдорович [Yurij F. Lobanov], адрес: 656038, Российская Федерация, Барнаул, пр. Ленина, д. 40 [address: 40 Lenina Ave., 656038, Barnaul, Russian Federation], **eLibrary SPIN:** 6515-3794; **телефон:** +7(385) 261-91-82, **e-mail:** luf@list.ru

Бишевская Наталья Константиновна [Natal'ya K. Bisevskaya], адрес: 656038, Российская Федерация, Барнаул, пр. Ленина, д. 40 [address: 40 Lenina Ave., 656038, Barnaul, Russian Federation], **eLibrary SPIN:** 8748-8278; **телефон:** +7(385) 261-91-82, **e-mail:** bish_natasha@list.ru

В.В. Краснов¹, Д.А. Пименов¹, В.И. Седов², В.Н. Котова², Л.Р. Павлович²¹ Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ, Нижний Новгород, Российская Федерация² Детская инфекционная больница № 8, Нижний Новгород, Российская Федерация

Случай пневмококковой септицемии после перенесенной инфекции COVID-19 у подростка

Автор, ответственный за переписку:

Краснов Виктор Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, раб. **тел.:** +7 (831) 245-11-08, **e-mail:** Dr.krasnov@mail.ru

Среди исследователей есть гипотеза, что течение COVID-19, вызванного SARS-CoV-2, негативно влияет на иммунную систему. Во всем мире публикуются сообщения о возникновении мультисистемного воспалительного синдрома (МВС) после перенесенного COVID-19. При этом влияние перенесенной инфекции на возникновение и течение других инфекционных болезней не изучено. Целью данной работы является привлечение внимания к изучению течения других инфекционных болезней после перенесенного COVID-19 путем анализа клинического случая пневмококковой септицемии у мальчика 17 лет, перенесшего COVID-19. В ходе анализа истории болезни ребенка были получены данные о перенесенном COVID-19. Течение инфекционного процесса по клиническим проявлениям было схоже с течением детского мультисистемного воспалительного синдрома (ДМВС). В подтверждение этого по результатам ИФА крови у ребенка были обнаружены IgG к SARS-CoV-2. Однако методом ПЦР в крови обнаружена ДНК *S. pneumoniae*, что исключило постановку диагноза ДМВС. Не исключено влияние SARS-CoV-2 на течение других заболеваний в постковидный период, что требует дальнейшего изучения. Рекомендована разработка принципов диспансеризации и реабилитации вне зависимости от тяжести течения COVID-19 у детей.

Ключевые слова: COVID-19, дети, детский мультисистемный воспалительный синдром, пневмококковая септицемия, реабилитация, клинический случай

Благодарности. Авторы выражают благодарность всему медицинскому персоналу больницы, участвовавшему в диагностике, лечении и уходе за пациентом, а также врачам-консультантам из других медицинских учреждений.

Для цитирования: Краснов В.В., Пименов Д.А., Седов В.И., Котова В.Н., Павлович Л.Р. Случай пневмококковой септицемии после перенесенной инфекции COVID-19 у подростка. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(4):292–297. doi: 10.15690/pf.v18i4.2295

Viktor V. Krasnov¹, Danila A. Pimenov¹, Valery I. Sedov², Vera N. Kotova², Lilia R. Pavlovich²¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation² Children's Infectious Diseases Hospital №8, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Pneumococcal Septicemia after COVID-19 in Teenager: Clinical Case

There is a hypothesis among the scientists that COVID-19 and SARS-CoV-2 have negative effect on the immune system. Many reports on multisystem inflammatory syndrome (MIS) development after COVID-19 are published worldwide. Whereas, the impact of this infection on prevalence and course of any other infectious diseases has not been studied. The aim of the study is to draw attention to the estimation of other infectious diseases course after COVID-19 by analyzing the clinical case of pneumococcal septicemia in 17 years old boy who has undergone COVID-19. We obtained data about COVID-19 during the analysis of the child's medical history. The course of infectious process was similar to the course of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), compared by clinical manifestations. The results of ELISA blood assay have proved it: we revealed IgG to SARS-CoV-2. However, PCR test revealed *S. pneumoniae* DNA in blood, so MIS-C diagnosis was excluded. The role of SARS-CoV-2 in other diseases in postcovid period can not be excluded, and it requires further studies. Development of screening and rehabilitation principles is recommended despite the severity of COVID-19 in children.

Keywords: COVID-19, children, multisystem inflammatory syndrome in children, pneumococcal septicemia, rehabilitation, clinical case

Acknowledgements. The authors thank all medical staff involved in the diagnosis, treatment and care of the patient, as well as all consultants from other medical departments.

For citation: Krasnov Viktor V., Pimenov Danila A., Sedov Valery I., Kotova Vera N., Pavlovich Lilia R. Pneumococcal Septicemia after COVID-19 in Teenager: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(4):292–297. doi: 10.15690/pf.v18i4.2295

ОБОСНОВАНИЕ

Еще до марта 2019 г. было выявлено новое заболевание, объявленное ВОЗ пандемическим и получившее название Coronavirus disease 2019 (COVID-19), вызываемое вирусом Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [1]. Первый случай заражения ребенка SARS-CoV-2 был описан в Китае в январе 2020 г. [2], после чего начались активный скрининг детей и изучение эпидемиологии и клинической картины течения COVID-19 у детей [1, 3, 4]. В настоящее время описаны основные, в том числе внелегочные, проявления COVID-19. Некоторые авторы отмечают, что с течением времени частота выявления внелегочных проявлений COVID-19 нарастает [5].

Е. Leidman и соавт. в своем анализе заболеваемости COVID-19 среди контингента от 0 до 24 лет пришли к выводу, что дети заражаются с той же частотой, что и взрослые, и тенденция заболеваемости у детей совпадает с тенденциями у взрослого населения [6]. Также группа исследований показывает, что случаи заболеваемости детей увеличиваются с возрастом, что может быть связано с низкой, по сравнению со взрослыми, восприимчивостью к вирусу SARS-CoV-2 [7–9]. Однако Е. Leidman и соавт. отмечают, что дети до 5 лет восприимчивей к действию SARS-CoV-2 и болеют COVID-19 тяжелее, чем дети старшего возраста [6]. Среди детей до 5 лет самой уязвимой группой считают детей до 1 года [7, 10]. В этой группе чаще встречаются тяжелые случаи заболевания и летальные исходы [10–12]. Имеются данные, что тяжелое течение COVID-19 характерно не только для детей до 1 года, но и для детей старше 15 лет [3]. Тем не менее, по многочисленным сообщениям сформировалось общее мнение, что COVID-19 у детей протекает легче, чем у взрослых, что пытаются объяснить рядом причин [9, 13, 14]. На наш взгляд, одним из ведущих факторов, способствующих такому положению вещей, является заметно меньшее наличиеотягчающих преморбидных состояний.

Половое распределение среди больных COVID-19 детей неоднозначно. В некоторых исследованиях оно показывает, что мальчики чаще девочек попадают в стационар с симптомами COVID-19 [8, 10]. Другие данные говорят, что гендерное распределение госпитализированных пациентов равнозначно [3]. Стоит отметить, что среди госпитализированных в отделение реанимации преобладают мальчики [3]. Уже в марте 2020 г. появились данные, что у детей старше 4 лет чаще развивается мультисистемный воспалительный синдром (МВС), среди пациентов с которым также преобладают мальчики [15, 16].

На фоне относительно легкого течения COVID-19 в детской популяции фактически с первых месяцев развития эпидемического процесса начали появляться сообщения о развитии у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции клинической симптоматики, характерной для болезни Kawasaki [17]. Обращало на себя внимание, что данная клиническая симптоматика встречается гораздо чаще, чем сама болезнь Kawasaki, и не ограничена возрастом до 5 лет [17]. Большинство случаев детского мультисистемного воспалительного синдрома (ДМВС), который возникает на фоне полного здоровья, наблюдаются у детей старшего возраста и подростков [18–20]. По эпидемиологии ДМВС есть множество разрозненных сообщений, но нет обобщенных данных по частоте его возникновения [21]. Исходя из нашего опыта, можно утверждать, что ДМВС — редкое, но тяжелое осложнение инфекции SARS-CoV-2 у детей и подростков. Его пато-

генез полностью не ясен, предполагается, что синдром является результатом патологической иммунной реакции на вирус и имеет некоторое сходство с синдромом Kawasaki, синдромом активации макрофагов и синдромом высвобождения цитокинов [22, 23]. Механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 вызывает ненормальную иммунную реакцию, в настоящее время неизвестны.

С июня 2020 г. было опубликовано несколько отчетов о случаях заболевания и серий сообщений о подобном МВС у взрослых [24].

ВОЗ предлагает следующие критерии для диагностики МВС у детей [25]:

- возраст от 0 до 19 лет;
- лихорадка в течение трех и более дней;
- наличие не менее двух из следующих признаков: сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит, признаки воспаления кожи и слизистых оболочек (кистей и стоп, полости рта); снижение давления или шок; поражение коронарных сосудов по данным Эхо-КГ, перикардит, нарушения сердечной деятельности; изменения в коагулограмме; диарея, рвота, боли в животе;
- повышение уровня маркеров воспаления в крови (СОЭ, С-реактивный белок, прокальцитонин);
- отсутствие другой причины развития воспалительного процесса (бактериального поражения);
- подтверждение COVID-19.

Важно, что для постановки диагноза необходимо наличие всех шести критериев.

Критерии, разработанные Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention; CDC), в целом схожи, но предусматривают возраст детей до 21 года и наличие лихорадки выше 38 °С от одних суток и более [26].

Зарубежные данные обращают внимание на вероятность развития МВС в зависимости от расовой принадлежности детей [27].

В методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 2 от 03.07.2020) говорится, что одним из основных проявлений МВС у детей могут быть клинические признаки вовлечения в процесс желудочно-кишечного тракта, характеризующиеся различной симптоматикой. Поражение печени развивается у подавляющего большинства пациентов, варьируя от бессимптомного течения с повышением уровня трансфераз в сыворотке крови до развития острого поражения печени, сопровождающегося печеночной недостаточностью. Также возможно развитие острой почечной недостаточности. У ряда пациентов могут отмечаться возбудимость, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания; развитие цереброваскулярита, ишемического/геморрагического инсульта [28]. По данным одного из исследований, при развитии ДМВС встречаются такие неврологические симптомы, как раздражительность (57%), головные боли (29%), спутанность сознания, менингеальный синдром [29]. В другом исследовании в 58% случаев протекания ДМВС отмечают нейрорегитивные симптомы, включающие головную боль, раздражительность и вялость [30].

Л.Н. Мазанкова, касаясь вопросов ДМВС и приводя описание клинического случая, не исключает у пациентов данной группы возможности коморбидной патологии, требующей расширения алгоритма диагностики и междисциплинарного подхода к лечению, что, собственно, весьма логично [31].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

На наш взгляд, заслуживает внимания история болезни мальчика И., 17 лет, поступившего в детскую инфекционную больницу 02.12.2020 с клинической симптоматикой, имеющей сходную картину с МВС.

Анамнез заболевания

Заболевание началось 23.11.2020; первоначально родители обратили внимание на увеличение шейных лимфатических узлов справа и повышение температуры тела до 37 °С, ухудшение общего самочувствия. На следующий день температура тела достигла выраженных фебрильных значений (39–40 °С) и сохранялась вплоть до момента госпитализации. Также предъявлялись жалобы на выраженную слабость, мышечную боль, покашливание и покраснение глаз. С 24.11.2020 участковым педиатром назначен амоксициллин *per os*.

При выяснении анамнеза было установлено наличие контакта с больным новой коронавирусной инфекцией в школе от 19.11.2020. Проведенный 27.11.2020 ПЦР-тест на SARS-CoV-2 отрицательный.

Из анамнеза известно, что 21.11.2020 мальчик находился в деревянном доме на берегу реки, что послужило причиной подозрения на геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС).

При очередном обращении 02.12.2020 к участковому педиатру в поликлинику пациент, кроме вышеперечисленных, предъявлял жалобы на редкую рвоту и боль в животе. На момент осмотра врача у ребенка выявлены: инъекция сосудов склер; бледность кожных покровов с желтушным оттенком; увеличение переднешейных лимфатических узлов до 3 см, больше справа, при пальпации — слегка болезненные, кожа над лимфатическими узлами не изменена; язык густо обложен бурым налетом, слизистая ротоглотки без изменений; носовое дыхание свободное, при аускультации везикулярное дыхание; тоны сердца звучные, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — до 98 уд./мин; артериальное давление (АД) — 115/70 мм рт. ст.; во время пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах, доступный глубокой пальпации.

В поликлинике проведен клинический анализ крови, были выявлены: анемия средней степени тяжести (Hb — 87 г/л при референсных значениях (P3) 117–166 г/л), лейкоцитоз (14,7 × 10⁹/л, P3 — 4–10 × 10⁹/л) с нейтрофилизом (12,2 × 10⁹/л, P3 — 1,8–7,7 × 10⁹/л) и токсической зернистостью нейтрофилов, появлением метамиелоцитов (1%), ускорение СОЭ до 27 мм/ч (P3 — 1–15 мм/ч) и тромбоцитопения легкой степени тяжести (140 × 10⁹/л, P3 — 150–400 × 10⁹/л).

Ребенок консультирован хирургом, данных за острую хирургическую патологию на момент осмотра не выявлено. С диагнозом «ГЛПС? Острая кишечная инфекция (ОКИ)?» направлен хирургом по скорой помощи в инфекционный стационар.

В приемном покое ребенок осмотрен дежурным врачом совместно с реаниматологом. Состояние расценено как очень тяжелое. Ребенок на момент осмотра в сознании, вялый, на осмотр реагирует адекватно. Симптомы мышечной ригидности отрицательные, очаговая симптоматика не выявляется. Кожа бледно-розовая, чистая, тургор тканей снижен, видимые слизистые без изменений. Язык сухой, обложен бурым налетом. Пульс обычного наполнения. Носовое дыхание свободное, частота дыхательных движений (ЧДД) — 20/мин, при аускультации дыхание везикулярное, равномерно проводится

по всем легочным полям. Тоны сердца звучные, ритм правильный, ЧСС — 88 уд./мин, АД — 80/50 мм рт. ст. Живот мягкий, обычной формы, доступен глубокой пальпации, перитонеальные симптомы отрицательные. Печень пальпируется по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Предварительный диагноз

При осмотре в приемном покое дежурным врачом выставлен диагноз: «ГЛПС? Сепсис? МВС, ассоциированный с COVID-19? Инфекционно-токсический (септический) шок 1-й степени. Анемия средней степени тяжести».

Диагноз ОКИ снят.

Динамика и исходы

Лабораторные исследования при поступлении. В клиническом анализе крови: анемия средней степени тяжести (Hb — 85 г/л при референсных значениях (P3) 110–160 г/л), увеличение лейкоцитоза (24,6 × 10⁹/л, P3 — 4,00–10,00 × 10⁹/л), нейтрофилиз (14,78 × 10⁹/л, P3 — 2,00–7,00 × 10⁹/л), ускорение СОЭ до 30 мм/ч. В биохимическом анализе крови: повышение уровня мочевины до 17,9 ммоль/л (P3 — 2,9–7,5 ммоль/л) и креатинина до 128 мкмоль/л (P3 — 62–106 мкмоль/л), общий белок — 60,9 г/л (P3 — 60–80 г/л), альбумин — 28,9 г/л (P3 — 32–45 г/л), АЛТ — 68 ед/л (P3 — < 37 Ед/л), АСТ — 43 ед/л (P3 — < 39 Ед/л), общий билирубин — 4,7 мкмоль/л (P3 — 3,5–21,0 мкмоль/л), С-реактивный белок (СРБ) — 104,03 мг/л (P3 — < 5,0 мг/л), прокальцитонин — 0,42 нг/мл (P3 — < 2 нг/мл). ИФА крови: IgM к иерсиниям — отрицательно, IgM/IgG к *Hantavirus* — отрицательно. Коагулограмма: показатели в пределах референсных значений (ПТВ — 16,0 с, МНО — 0,98, ПТИ — 101,2%, ТВ — 13 с). Клинический анализ мочи: цвет желтый, pH 6,0, белок не обнаружен, желчные пигменты, ацетоновые тела не обнаружены, при микроскопии эпителий единичный в п/зр, лейкоциты — 1–3 в п/зр, эритроциты не обнаружены, слизи нет, солей нет.

Инструментальные обследования. Двухмерная эхокардиография с доплерографией: дополнительная трабекула левого желудочка (ДТЛЖ). УЗИ органов брюшной полости: деформация желчного пузыря в верхней трети, спленомегалия. УЗИ почек и мочевого пузыря: повышение эхогенности паренхимы левой почки, уплотнение паренхимы левой почки.

Сразу после осмотра начаты терапевтические мероприятия. Проведена катетеризация локтевых вен на обеих руках. В лечении начата инфузионная терапия с целью дезинтоксикации, регидратации и нормализации гемодинамики с использованием гидроксипропилкрахмала 6% 400 мл в/в капельно, глюкозо-солевых растворов в объеме 2300 мл в/в капельно. Антибиотикотерапия: меропенем 1000 мг 3 раза в сутки, ципрофлоксацин 100 мг (200 мг) в/в капельно. Вазопрессорная терапия: норадреналин 0,09 мкг/кг/мин + допамин 2,22 мкг/кг/мин. Глюкокортикостероиды: гидрокортизон 100 мг в/в капельно. Гепарин 1500 Ед 3 раза в сутки в/в струйно.

На 2-й день госпитализации: ребенок находится на инотропной поддержке (допамин 10 мкг/кг/мин в сочетании с норадреналином 0,5 мкг/кг/мин), его состояние расценивается как тяжелое. Ребенок в сознании, адекватный, отмечает общую слабость, головокружение при занятии положения сидя. При осмотре сохраняется небольшой двусторонний склерит. Язык обложен у корня бурым налетом. ЧДД — 17/мин, SpO₂ — 99% без кислородной поддержки. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС в положении лежа — 55 уд./мин,

в положении сидя — 100 уд./мин, АД — 100/60 мм рт. ст. Диурез адекватный.

В результате обследования: ИФА крови от 15.12.2020 — IgG к SARS-CoV-2 обнаружены, IgM — отрицательно; ПЦР-исследование крови от 17.12.2020 на SARS-CoV-2 — отрицательно; ПЦР-исследование крови и ПЦР-исследование мочи от 02.12.2020 — в материалах определяется ДНК *S. pneumoniae* (*Listeria monocytogenes* и *Haemophilus influenzae* — отрицательно).

Лечение: терапия продолжается; назначена иммунокорректирующая терапия — иммуноглобулин человека нормальный 50,0 мл в/в капельно (введение препарата в означенной дозировке продолжалось на протяжении 5 дней ежедневно).

Проведен консилиум, выставлен клинический диагноз: «Сепсис пневмококковой этиологии, септицемия. Септический шок 1–2-й степени. Печеночно-почечная недостаточность (гипопротеинемия, повышение АлАТ, АсАТ, повышение мочевины, креатинина). Анемия».

На 3-й день госпитализации появляются симптомы, характерные для менингита (головная боль распирающего характера, сопровождающаяся тошнотой, ригидность мышц затылка, светобоязнь, сомналентность). В клиническом анализе крови сохраняется анемия.

Лечение: ципрофлоксацин заменен на ванкомицин 1000 мг 2 раза в сутки в связи с появлением признаков менингоэнцефалита, противопоказанием к люмбальной пункции (в связи с тяжестью состояния) и обнаружением при ПЦР-исследовании крови и мочи ДНК *S. pneumoniae*; трансфузия эритроцитарной взвеси 300 мл с целью коррекции анемии; в терапии отменен гидрокортизон, добавлен дексаметазон в/в в суточной дозе 0,5 мг/кг на 3 дня; гепарин отменен; остальная терапия без изменений.

На 4-й день в терапию добавлен альбумин 10% 200,0 мл в/в капельно однократно с целью коррекции гипопротеинемии.

На 5-й день стационарного лечения отмечена стабилизация состояния. Снижен объем инфузионной терапии, инотропная поддержка отменена. Остальная терапия продолжена.

На 6-й день: состояние стабильное, улучшение клинической симптоматики, исчезновение симптомов менингита. Предпринята попытка люмбальной пункции, однако ликвор получить не удалось. В дальнейшем, принимая во внимание улучшение клинической симптоматики и отсутствие признаков вовлечения в патологический процесс менингеальных оболочек, пункция не проводилась.

На 7-й день: доплерэхокардиография — повышена эхогенность миокарда, ламинарные мышцы утолщены; увеличение толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, повышена эхогенность, функция выброса снижена; жидкость в полости перикарда до 25,0 мл (в пределах нормы), дополнительная трабекула левого желудочка.

УЗИ органов брюшной полости: уплотнение паренхимы печени, гепатомегалия, отек стенки желчного пузыря, небольшое количество жидкости в брюшной полости (до 30 мл). УЗИ почек: повышена эхогенность паренхимы, снижена кортико-медуллярная дифференциация, уплотнение паренхимы почек. По данным ультразвуковых исследований отмечается отрицательная динамика в сравнении с первым днем госпитализации, свидетельствующая о вовлечении в патологический процесс нескольких органов (сердце, печень, почки).

В лечение в связи с изменениями, выявленными инструментальными методами исследования, добавлен

препарат урсодезоксихолевой кислоты 750 мг в сутки *per os*, лоратадин 10 мг в сутки *per os*.

На 9-й день от момента госпитализации ребенок консультирован кардиологом. Был выставлен диагноз: «Острый инфекционно-иммунный миокардит, нельзя исключить ассоциацию с COVID-19, СН I, ФК I–II». В связи с проявлениями СН I, ФК I–II с кардиопротективной целью в лечение рекомендовано добавить каптоприл 0,025 по ¼ 2 раза в день с повышением дозировки 1 раз в 3 дня до ½ 3 раза в день — не менее 1 мес и спиронолактон 25 мг 3 дня, затем 50 мг в течение 1 мес.

Через 10 дней стационарного лечения состояние ребенка с выраженной положительной динамикой, средней степени тяжести. Отмечается нормализация лабораторных показателей: уровень гемоглобина (Hb — 112 г/л), уровень лейкоцитов ($5,53 \times 10^9$ /л), СОЭ (15 мм/ч). Посев крови на стерильность — рост микрофлоры отсутствует. Посев крови на гемокультуру — сальмонеллы не выделены.

На 15-й день госпитализации состояние ребенка расценено как удовлетворительное, и пациент был переведен в кардиологическое отделение многопрофильного соматического стационара для дообследования и лечения острого инфекционно-иммунного миокардита.

Заключительный диагноз

Сепсис пневмококковый. Септицемия. Септический шок 1-й степени. Железодефицитная анемия средней степени тяжести. Острый инфекционно-иммунный миокардит.

Прогноз

Прогноз благоприятный при условии реабилитации по поводу острого инфекционно-иммунного миокардита.

ОБСУЖДЕНИЕ

При рассмотрении критериев постановки диагноза ДМВС, ассоциированного с COVID-19, описанный пациент имеет все признаки, позволяющие констатировать данный диагноз, однако получение ДНК *S. pneumoniae* при ПЦР-исследовании крови исключает МВС согласно 5-му критерию ВОЗ для диагностики МВС у детей (отсутствии другой причины развития воспалительного процесса (бактериального поражения)).

Иммunosuppressивное воздействие на иммунную систему различных вирусов общеизвестно. Поэтому возникает закономерный вопрос, какое непосредственное влияние оказала перенесенная новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, на возможность развития септицемии у подростка, в анамнезе жизни которого не выявлено каких-либо других иммуносупрессивных факторов.

Следует принимать во внимание факт, что при септическом течении бактериальной инфекции также имеет место системная воспалительная реакция с полиорганным поражением. В связи с этим возникает вопрос, какой из этиологических факторов сыграл ведущую роль в формировании патологического состояния пациента. Мы считаем, что имело место сочетанное воздействие вирусной и бактериальной инфекции. Следует полагать, что в случае отсутствия пневмококковой септицемии принципы лечения остались бы прежними, возможно, за исключением антибиотикотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение МВС, вызванного SARS-CoV-2, по клинической картине сходно с данным клиническим случаем, вызванным *S. pneumoniae*. Приведенный пример пока-

зывает необходимость тщательной дифференциальной диагностики ДМВС с не теряющими актуальности в условиях пандемии COVID-19 бактериальными инфекциями.

В связи с вышеизложенным и возможностью негативного влияния SARS-CoV-2 на иммунную систему возникает насущная потребность в разработке реабилитационных мероприятий после перенесенной COVID-19-инфекции у детей. Следует обратить внимание на следующее: несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев новая коронавирусная инфекция протекает в легкой форме, необходима разработка принципов диспансеризации детей всех возрастных групп вне зависимости от тяжести заболевания. По крайней мере данный вопрос требует дальнейшего обсуждения. Также необходимо продолжение исследований, направленных на выявление групп риска неблагоприятного течения постковидного периода в детской популяции.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

INFORMED CONSENT

The patient's parent has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.В. Краснов — поисково-аналитическая работа, курация пациента на момент заболевания.

Д.А. Пименов — поисково-аналитическая работа.

В.И. Седов, В.Н. Котова, Л.Р. Павлович — курация пациента на момент заболевания.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Viktor V. Krasnov — search and analytical work, patient supervision.

Danila A. Pimenov — search and analytical work.

Valery I. Sedov, Vera N. Kotova, Lilia R. Pavlovich — patient supervision.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Клиническое наблюдение выполнено при финансовом обеспечении ГБУЗ НО «Детская инфекционная больница № 8», г. Н. Новгород, Россия.

FINANCING SOURCE

Clinical study was carried out with financial support from Children's Infectious Diseases Hospital №8, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

В.В. Краснов

<https://orcid.org/0000-0001-5353-4960>

Д.А. Пименов

<https://orcid.org/0000-0001-6613-1570>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

- Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(3):670–673. doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514–523. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30154-9
- DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *J Pediatr.* 2020;223:199–203.e191. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007
- Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr.* 2020;223:14–19.e12. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.006
- Lai CC, Ko WC, Lee PI, et al. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106024. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106024
- Leidman E, Duca LM, Omura JD, et al. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0-24 Years - United States, March 1-December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(3):88–94. doi: 10.15585/mmwr.mm7003e1
- Rankin DA, Talj R, Howard LM, Halasa NB. Epidemiologic trends and characteristics of SARS-CoV-2 infections among children in the United States. *Curr Opin Pediatr.* 2021;33(1):114–121. doi: 10.1097/mop.0000000000000971
- Дондурей Е.А., Исанкина Л.Н., Афанасьева О.И. и др. Характеристики COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга // *Журнал инфектологии.* — 2020. — Т. 12. — № S3. — С. 56–63. [Dondurey EA, Isankina LN, Afanasyeva OI, et al. Characteristics of COVID-19 in children: the first experience in the hospital of St. Petersburg. *Journal Infectology.* 2020;12(S3):56–63. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-56-63
- Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):143–156. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.4573
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
- de Siqueira Alves Lopes A, Fontes Vieira SC, Lima Santos Porto R, et al. Coronavirus disease-19 deaths among children and adolescents in an area of Northeast, Brazil: why so many? *Trop Med Int Health.* 2021;26(1):115–119. doi: 10.1111/tmi.13529
- Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Рычкова С.В. и др. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности // *Журнал инфектологии.* — 2020. — Т. 12. — № S3. — С. 12–20. [Uskov AN, Lobzin YuV, Rychkova SV, et al. Course of a new coronavirus infection in children: some aspects of monitoring and analysis of mortality. *Journal Infectology.* 2020;12(S3):12–20. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-12-20
- Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2021;89(4):733–737. doi: 10.1038/s41390-020-1015-2
- Kuchar E, Załęski A, Wronowski M, et al. Children were less frequently infected with SARS-CoV-2 than adults during 2020 COVID-19 pandemic in Warsaw, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(3):541–547. doi: 10.1007/s10096-020-04038-9
- Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC, Rodrigues-Santos G, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(3):354–361. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.10.008
- Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М. и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы // *Журнал инфектологии.* — 2021. — Т. 13. — № 1 — С. 13–20. [Lobzin YuV, Vilnits AA, Kostik MM, et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues. *Journal Infectology.* 2021;13(1):13–20. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20

17. Berardicurti O, Conforti A, Ruscitti P, et al. The wide spectrum of Kawasaki-like disease associated with SARS-CoV-2 infection. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(12):1205–1215. doi: 10.1080/1744666x.2021.1847643
18. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771–1778. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31103-x
19. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020;10(6):537–540. doi: 10.1542/hpeds.2020-0123
20. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607–1608. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31094-1
21. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021;180(7):2019–2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5
22. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr.* 2020;224:24–29. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.045
23. Holstein B. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Nurse Pract.* 2021. doi: 10.1016/j.nurpra.2021.05.008
24. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection — United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(40):1450–1456. doi: 10.15585/mmwr.mm6940e1
25. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. 15 May 2020. *World Health Organization.* Available online: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Accessed on July 30, 2021.
26. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). May 14, 2020. *Centers for Disease Control and Prevention.* Available online: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. Accessed on July 30, 2021.
27. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). May 19, 2020. *Centers for Disease Control and Prevention.* Available online: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp. Accessed on September 30, 2021.
28. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей: методические рекомендации. — 2020. [Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zaboлевaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei: Guidelines. 2020. (In Russ).] Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf. Ссылка активна на 30.08.2021.
29. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020;369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094
30. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr.* 2020;224:141–145. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.044
31. Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р. и др. Диагностика и лечение детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19: клиническое наблюдение // *Практика педиатра.* — 2021. — № 2. — С. 4–9. [Mazankova LN, Osmanov IM, Samitova ER, et al. Diagnosis and treatment of pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19: clinical case. *Pediatrician's Practice.* 2021;(2):4–9. (In Russ).]

Статья поступила: 28.06.2021, принята к печати: 20.08.2021
The article was submitted 28.06.2021, accepted for publication 20.08.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Краснов Виктор Валентинович, д.м.н., профессор [Viktor V. Krasnov, MD, Professor]; **адрес:** Российская Федерация, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950]; **телефон:** +7 (831) 248-80-09, +7 (831) 245-11-08; **e-mail:** Dr.krasnov@mail.ru, **eLibrary SPIN:** 1577-5261

Пименов Данила Андреевич [Danila A. Pimenov]; **адрес:** Российская Федерация, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950]; **телефон:** +7 (831) 248-80-09, +7 (831) 245-11-08; **e-mail:** danila2pimenov@gmail.com

Седов Валерий Иванович [Valery I. Sedov]; **адрес:** Российская Федерация, 603011, Нижний Новгород, ул. Октябрьской революции, д. 66А/1 [address: 66А/1 October Revolution Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603011]; **телефон:** +7 (831) 245-19-91; **e-mail:** dib8-nn@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 3509-7353

Котова Вера Николаевна [Vera N. Kotova]; **адрес:** Российская Федерация, 603011, Нижний Новгород, ул. Октябрьской революции, д. 66А/1 [address: 66А/1 October Revolution Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603011]; **телефон:** +7 (831) 245-19-91; **e-mail:** dib8-nn@yandex.ru

Павлович Лилия Ринатовна [Lilia R. Pavlovich]; **адрес:** Российская Федерация, 603011, Нижний Новгород, ул. Октябрьской революции, д. 66А/1 [address: 66А/1 October Revolution Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603011]; **телефон:** +7 (831) 245-49-40; **e-mail:** dib8-nn@yandex.ru

И.В. Зеленкова¹, С.Г. Губанова¹, И.В. Наумова¹, В.А. Ганковский¹, М.Т. Фатахова¹,
Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

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

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Российская Федерация

Роль отоскопии в диагностике редких болезней в практике педиатра. Врожденная холестеатома среднего уха у ребенка: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Зеленкова Ирина Валерьевна, старший научный сотрудник, врач-оториноларинголог, заведующая дневным стационаром оториноларингологического и сурдологического профиля НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** izelen@mail.ru

В клинических рекомендациях «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей» указано, что отоскопия должна являться частью рутинного педиатрического осмотра каждого пациента наряду с аускультацией, перкуссией и т.д. В настоящее время правовые инструменты, регулирующие вопрос о том, какие специалисты могут проводить отоскопию, отсутствуют. Несмотря на это, очевидна заинтересованность педиатра в отоскопии, в первую очередь для выявления острого среднего отита (ОСО) при первичном осмотре для своевременного назначения антибактериальной терапии. При этом педиатр может заподозрить такое редкое, очень агрессивно протекающее заболевание среднего уха, как холестеатома, раннее выявление которого препятствует развитию осложнений и определяет объем и качество реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: отоскопия, холестеатома среднего уха, тугоухость, тональная аудиометрия, тимпанометрия, хирургическое лечение

Для цитирования: Зеленкова И.В., Губанова С.Г., Наумова И.В., Ганковский В.А., Фатахова М.Т., Намазова-Баранова Л.С. Роль отоскопии в диагностике редких болезней в практике педиатра. Врожденная холестеатома среднего уха у ребенка: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(4):298–303. doi: 10.15690/pf.v18i4.2296

Irina V. Zelenkova¹, Svetlana G. Gubanova¹, Irina V. Naumova¹, Viktor A. Gankovskii¹, Madina T. Fatakhova¹,
Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

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

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

The Role of Otoscopy in the Diagnosis of Rare Diseases in Pediatrics. Congenital Middle Ear Cholesteatoma in the Child: Clinical Case

The clinical recommendations "Acute respiratory viral infection (ARVI) in children" indicate that otoscopy should be a part of routine pediatric examination of each patient along with auscultation, percussion, etc. Nowadays, there are no legal regulations on which specialists can perform otoscopy. Thus, there is significant pediatricians' interest in otoscopy, especially in diagnosis of acute otitis media (AOM) during primary examination for timely antibacterial management. Moreover, pediatricians could reveal such rare and very aggressive middle ear disease as cholesteatoma, its early diagnosis can prevent the development of any complications and determines the range and quality of rehabilitation actions.

Keywords: otoscopy, middle ear cholesteatoma, hearing loss, pure-tone audiometry, tympanometry, surgical management

For citation: Zelenkova Irina V., Gubanova Svetlana G., Naumova Irina V., Gankovskii Viktor A., Fatakhova Madina T., Namazova-Baranova Leyla S. The Role of Otoscopy in the Diagnosis of Rare Diseases in Pediatrics. Congenital Middle Ear Cholesteatoma in the Child: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(4):298–303. doi: 10.15690/pf.v18i4.2296

ОБОСНОВАНИЕ

В течение последнего десятилетия педиатры нашей страны все активнее осваивают отоскоп. В наше время в медицинском сообществе уже затихли споры о том, кто должен проводить отоскопию: оториноларинголог или педиатр. Участковый врач-педиатр всегда заинтересован в осмотре барабанной перепонки, ведь в современных условиях ребенок с подозрением на острый средний отит (ОСО) может быть осмотрен оториноларингологом через несколько дней, что в такой ситуации является нежелательным.

Несмотря на то что после начала вакцинации против пневмококковой инфекции количество поражений среднего уха и связанных с этим госпитализаций снизилось почти в 3 раза [1], ОСО и сегодня является одним из актуальных и социально значимых заболеваний в мире. По данным 2017 г., ОСО поражает до 80% детей в возрасте до 3 лет, 30–45% из которых переносят 2 и более эпизодов [2]. Американские авторы считают, что ОСО — самая распространенная инфекция в детском возрасте, по поводу которой в США было выписано более 10 млн рецептов [3]. Также необходимо отметить, что диагностика ОСО порой затруднительна без осмотра барабанной перепонки, особенно у маленьких детей. Проблема в том, что это заболевание может сопровождаться неспецифическими признаками ОРВИ, около половины пациентов не лихорадят и не жалуются на боль в ухе, а до 3 лет характерны только беспокойное поведение и плач. Учитывая дефицит времени педиатра, особенно в сезон ОРВИ, ОСО должен быть диагностирован при первичном осмотре.

На сегодняшний день правовые основы выполнения отоскопии врачом-педиатром не определены. В приложении № 3 «Стандарт оснащения кабинета врача-педиатра участкового» к «Порядку оказания педиатрической помощи» [4] отоскоп не предусмотрен, что вынуждает врача приобретать его самостоятельно. В «Порядке оказания педиатрической помощи» [4], а также в профессиональном стандарте «Врач-педиатр участковый» [5] указаний на то, что педиатр должен или может проводить отоскопию, нет. В некоторых случаях главный врач может запретить педиатру осмотр барабанной перепонки, опасаясь штрафных санкций со стороны страховых компаний. Однако в клинических рекомендациях «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей» обозначено: «Рекомендовано всем пациентам с симптомами ОРВИ проводить отоскопию. <...> Отоскопия должна являться частью рутинного педиатрического осмотра каждого пациента наряду с аускультацией, перкуссией и т.д.». Целевой аудиторией этих рекомендаций являются врачи-педиатры, врачи общей врачебной практики (семейные врачи), студенты медицинских вузов, обучающиеся в ординатуре и интернатуре [6]. Как известно, исполнение клинических рекомендаций станет обязательным с 01 января 2022 г. [7]. Это один из примеров несовершенства медицинского законодательства России. Некоторые учреждения организуют 36-часовые курсы по отоскопии, по окончании которых выдается удостоверение о повышении квалификации. Несмотря на то, что, осмотр барабанной перепонки на приеме педиатру необходим. В основном, конечно, для выявления ОСО, своевременного назначения лечения и предупреждения отогенных осложнений. Однако, помимо выявления острой патологии уха, педиатр может обратить внимание на «необычность» барабанной перепонки при отоскопии. Например, можно заподозрить такое редкое, но очень опасное забо-

левание среднего уха, как врожденная холестеатома, при котором раннее выявление имеет решающее значение для дальнейшего прогноза. Холестеатома — доброкачественное опухолевидное образование, содержащее омертвевшие эпителиальные клетки, скопления кератина, кристаллы холестерина, имеющие соединительнотканную капсулу. Макроскопически холестеатома обычно имеет вид одиночного узла неправильной округлой формы с неравномерно-бугристой поверхностью белого цвета с характерным перламутровым (жемчужным) блеском [8]. Постепенный рост образования вызывает резорбцию и деструкцию окружающих структур. По образному выражению отохирургов, холестеатома — это «кожа в неполюженном месте» [9]. Дальнейшее распространение холестеатомного процесса приводит к разрушению височной кости, формированию отогенного менингита, абсцесса мозга, пареза лицевого нерва, тромбозу сигмовидного синуса, лабиринтиту, сепсису и другим осложнениям. В настоящее время ни одна теория не может полностью обосновать возникновение холестеатомного процесса. Современная классификация подразделяет холестеатому на первичную (врожденную), вторичную (приобретенную) и ятрогенную холестеатому среднего уха [8]. Ятрогенная холестеатома является результатом механического переноса клеток эпидермиса в среднее ухо во время операций и манипуляций. У детей не описана. Вторичная развивается при хроническом воспалении среднего уха, а также при наличии глубоких ретракционных карманов барабанной перепонки, что приводит к образованию в ней стабильной перфорации и врастанию эпидермального эпителия в барабанную полость. Дети с вторичной холестеатомой среднего уха, как правило, имеют в анамнезе рецидивирующий средний отит, периодическое гноетечение из ушей и, как следствие, снижение слуха кондуктивного характера. Первичная холестеатома является результатом смещения зачатков эпидермиса в полость среднего уха в раннем периоде эмбрионального развития. Клинически отличается длительным бессимптомным течением: нет выраженных болевых ощущений, температурной реакции, гноетечения из уха. Дети младшего возраста не предъявляют жалоб на снижение слуха с пораженной стороны, в том числе из-за компенсации за счет хорошо слышащего уха с другой [9]. Поэтому развитие внутри- и внечерепных осложнений вследствие разрушения височной кости является неожиданностью и для родителей, и для педиатра. Необходимо отметить, что, в сравнении с взрослыми пациентами, у детей течение заболевания более агрессивное и чаще вызывает грозные осложнения [10, 11].

Лечение всегда хирургическое, направленное на полное удаление холестеатомы и максимально возможное восстановление поврежденных структур, в том числе цепи слуховых косточек.

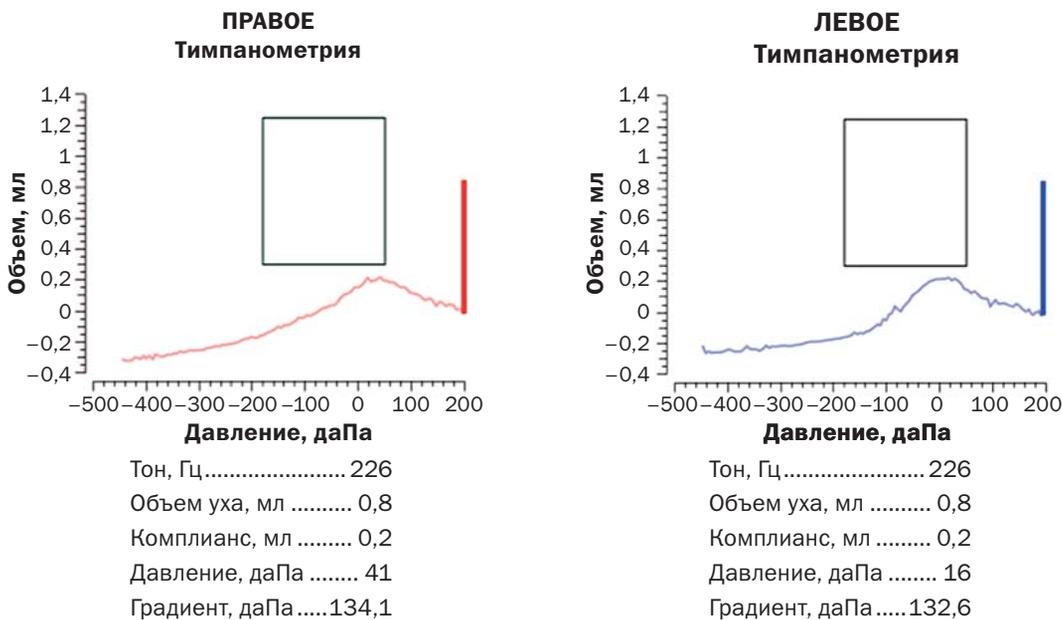
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

Родители ребенка 8 лет обратились в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН за консультацией сурдолога-оториноларинголога по поводу жалоб ребенка на снижение слуха справа. Из анамнеза известно, что девочка от первой, протекавшей без осложнений беременности, первых самостоятельных родов на 40-й нед. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Заболеваний до возраста 1 года не отмечалось. Росла и развивалась в соответствии с возрастной нор-

Рис. 1. Тимпанограмма

Fig. 1. Tympanogram



мой. Ребенок полностью вакцинирован в соответствии с национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации. В течение последних двух лет во время ОРВИ возникали жалобы на умеренно выраженную заложенность, небольшое снижение слуха справа. Со слов матери пациентки, восстановление слуха происходило самостоятельно, после купирования явлений ОРВИ. В начале 2021 г. появились жалобы на значительное снижение слуха справа.

Физикальное обследование

При проведении акустической импедансометрии был выявлен тип тимпанограммы «А» (классификация по H.R. Jager), что свидетельствовало о нормальном давлении в среднем ухе и нормальной подвижности барабанной перепонки и цепи слуховых косточек (рис. 1).

Скрининговый тест автоматической аудиометрии, определяющий поведенческие пороги слуха в речевом диапазоне частот, продемонстрировал норму слуха сле-

ва и значительное повышение порогов слуха справа. По результатам тональной пороговой аудиометрии слева пороги звукопроводения и звуковосприятия в пределах нормы, справа отмечалось повышение порогов звукопроводения от 40 до 60 дБ нПс по всему диапазону частот (рис. 2), что соответствовало правосторонней кондуктивной тугоухости I степени по Единой международной классификации степеней тугоухости (ВОЗ, 1997).

Девочка направлена на консультацию к врачу-оториноларингологу. В рамках осмотра ЛОР-органов ребенку проведена диагностическая эндоскопия носоглотки. При осмотре фиброскопом определялась аденоидная ткань, распространяющаяся до 1/2 высоты сошника, чистая, неотечна. Глоточные устья слуховых труб обозримы, рефлюкс не определялся. Данные диагностической эндоскопии соответствовали гипертрофии аденоидов II степени без блока глоточных устьев слуховых труб (при отсутствии жалоб и клинических проявлений не расценена как патологическое состояние).

Рис. 2. Аудиограмма

Fig. 2. Audiogram

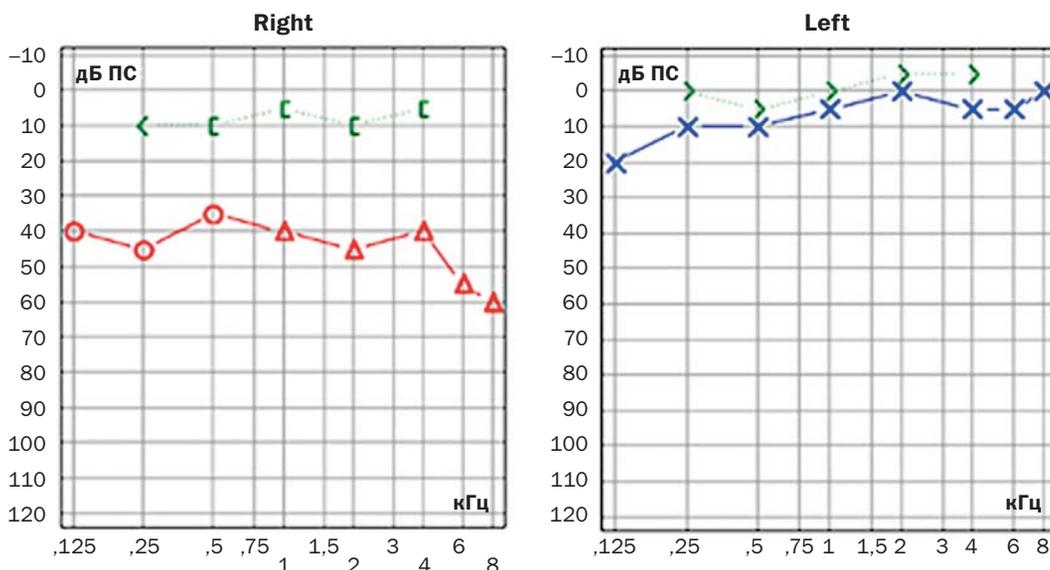


Рис. 3. Фото барабанной перепонки, сделанное с помощью жесткого эндоскопа 2,7 мм 0°. Нетипичный вид холестеатомы
Fig. 3. Tympanic membrane photo made via rigid endoscope 2.7 mm 0°. Atypical cholesteatoma



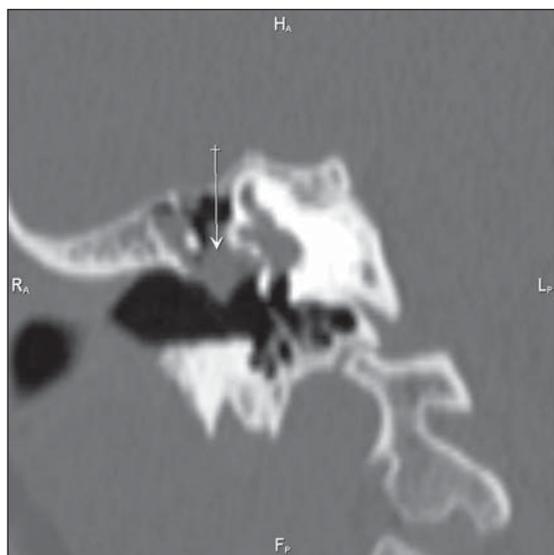
Правое ухо. Заушная область безболезненна при пальпации и перкуссии, а также тракции ушной раковины. Слуховой проход широкий, свободный. Барабанная перепонка бледная, полупрозрачная, за ней определяется округлое образование желтого цвета с несколькими «лепестками», расположенное в задневерхнем квадранте и в области *umbo*. Обозрим длинный отросток рукоятки молоточка, имеется световой рефлекс. Целостность барабанной перепонки не нарушена (рис. 3).

Другие ЛОР-органы без особенностей и признаков воспаления.

Предварительный диагноз

Учитывая жалобы (снижение слуха справа), анамнез (отсутствие в анамнезе рецидивирующего среднего отита), данные отоскопии (правая барабанная перепонка бледная, полупрозрачная, за ней определяется округлое

Рис. 4. КТ височных костей
Fig. 4. Temporal bones CT scans



образование желтого цвета с несколькими «лепестками», расположенное в задневерхнем квадранте и в области *umbo*), целостность барабанной перепонки, можно предположить диагноз: «Правосторонняя холестеатома среднего уха».

Для уточнения диагноза рекомендовано проведение компьютерной томографии (КТ) височных костей (рис. 4).

Из заключения КТ височных костей (справа). Видимые отделы барабанной перепонки местами утолщены. В барабанной полости, преимущественно на уровне эпитимпанум, визуализируется мягкотканый субстрат неправильной формы. Длинная ножка наковальни не дифференцируется, цепь слуховых косточек не сохранена. Костная стенка канала лицевого нерва в барабанном отделе истончена, местами не дифференцируется. КТ-признаки правостороннего среднего отита с деструкцией длинной ножки наковальни, что не позволяет исключить холестеатому.

Ребенок направлен в отделение оториноларингологии с круглосуточным наблюдением для хирургического лечения.

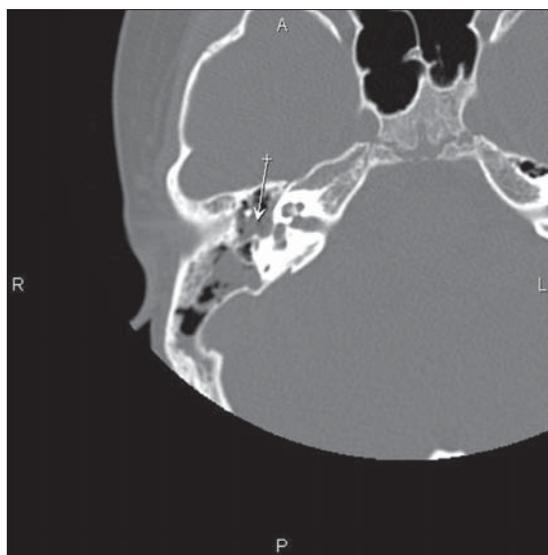
Хирургическое лечение

Интраоперационно. Барабанная полость выполнена холестеатомой. Наковальня и молоточек удалены. Целостность подножной пластинки стремени не нарушена. Лицевой нерв в тимпанальном отделе оголен. Выполнена раздельная аттикоантромастоидотомия. Клетки сосцевидного отростка заполнены холестеатомой. Холестеатома выделена полностью. Выполнена санация сосцевидного отростка, барабанной полости. Выполнена тимпанопластика.

Послеоперационный период протекал спокойно. Девочка выписана через 5 дней после хирургического вмешательства.

Гистологическое заключение по направленному материалу

По результатам гистологического исследования операционного материала верифицирована холестеатома.



Примечание. Проведено по программе спирального сканирования с толщиной среза 0,625 мм. Слева косая коронарная проекция, справа — аксиальная проекция, стрелка указывает на холестеатому.

Note. Performed according to spiral scanning program with slice thickness of 0.625 mm. Oblique coronal plane on the left, axial plane on the right, arrow shows cholesteatoma.

Клинический диагноз

H.71 Холестеатома среднего уха.

Прогноз для жизни и состояния слуха благоприятный.

Рекомендовано проведение тональной аудиометрии и магнитно-резонансной томографии головы в режиме DWI через 6 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденная холестеатома небольших размеров диагностируется у детей, как правило, случайно. Это происходит во время профилактических осмотров или при обращении к оториноларингологу по какой-либо другой причине. Иногда врожденную холестеатому диагностируют как случайную находку при проведении КТ головного мозга [9]. Также выявление холестеатомы возможно при рутинной отоскопии, проведенной педиатром. Однако необходимо создание законодательной базы, дающей врачу-педиатру право и возможность проведения осмотра барабанной перепонки с помощью отоскопа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Некоторые авторы полагают, что проведение отоскопии педиатром следует ограничить только поиском ОСО [3]. Мы, напротив, считаем, что педиатр может быть первым врачом, заподозрившим у ребенка хроническое заболевание уха и вовремя направившим его к оториноларингологу, что позволит минимизировать деструкцию внутричерепных структур и восстановить пациенту слух.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Зеленкова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи.

С.Г. Губанова, В.А. Ганковский — сбор данных, поиск источников литературы, их анализ в части оториноларингологии.

И.В. Наумова, М.Т. Фатахова — сбор данных, поиск источников литературы, их анализ в части сурдологии.

Л.С. Намазова-Баранова — участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina V. Zelenkova — data collection, literature review on the article topic, data analysis, developing the article design, writing the manuscript.

Svetlana G. Gubanova, Viktor A. Gankovskii — data collection, searching for literature sources, its analysis in terms of otorhinolaryngology.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tawfik KO, Ishman SL, Altaye M, et al. Pediatric Acute Otitis Media in the Era of Pneumococcal Vaccination. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156(5):938–945. doi: 10.1177/0194599817699599
2. Leung AKC, Wong ANC. Acute Otitis Media in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2017;11(1):32–40. doi: 10.2174/1874609810666170712145332
3. Spiro DM, Welker MA, Arnold DH, Meckler GD. A proposal to limit otoscopy to reduce unnecessary use of antibiotics: a call for research. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(2):177–181. doi: 10.1586/eri.10.175
4. Приказ Минздрава России от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи». [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated April 16, 2012 N 366n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya pедиатрической pomoshchi". (In

Irina V. Naumova, Madina T. Fatakhova — data collection, searching for literature sources, its analysis in terms of audiology.

Leyla S. Namazova-Baranova — manuscript editing and article final version approval for publication.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.В. Зеленкова — получение гонораров от компании ООО «Бионорика».

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Irina V. Zelenkova — receiving fees from Bionorica company.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V, AstraZeneca PLC, Gilead / PRA "Pharmaceutical Research Associates CIS", Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / "PPD Development LLC (Smolensk)" LLC, "Stallerzhen S.A." / "Quintiles GMBH" (Austria), Sanofi Aventis Group, Bionorica, Nutricia.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID**И.В. Зеленкова**

<https://orcid.org/0000-0001-6158-9064>

С.Г. Губанова

<https://orcid.org/0000-0001-7649-5933>

И.В. Наумова

<https://orcid.org/0000-0002-0559-4878>

В.А. Ганковский

<https://orcid.org/0000-0003-4962-6998>

М.Т. Фатахова

<https://orcid.org/0000-0003-3025-8355>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130620. Ссылка активна на 02.08.2021.

5. Приказ Минтруда РФ от 27 марта 2017 г. № 306н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-педиатр участковый». [Order of the Ministry of Labour of the Russian Federation dated Marth 27, 2017 N 306n "Ob utverzhdenii professional'nogo standarta "Vrach-pediatr uchastkovyi". (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215685. Ссылка активна на 02.08.2021.

6. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России. — 2018. [Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI) u detei: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia. 2018. (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324522. Ссылка активна на 02.08.2021.

7. Федеральный закон от 25 декабря 2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». [Federal Law dated December 25, 2018 N 489-FZ "O vnesenii izmenenii v stat'yu 40 Federal'nogo zakona "Ob obyazatel'nom meditsinskom strakhovanii v Rossiiskoi Federatsii" i Federal'nyi zakon "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii" po voprosam klinicheskikh rekomendatsii". (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314269. Ссылка активна на 02.08.2021.

8. Аникин М.И., Канафьев Д.М., Аникин И.А., Бокучава Т.А. Холестеатома среднего уха: определение, вопросы классификации и этиопатогенеза (краткий обзор литературных данных). Часть I // *Российская оториноларингология*. — 2016. — № 3. — С. 115–124. [Anikin MI, Kanaf'ev DM, Anikin IA, Bokuchava TA. The middle ear cholesteatoma: definition, classification and etiopathogenesis issues (brief literature review). Part I. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*.

2016;(3):115–124. (In Russ).] doi: 10.18692/1810-4800-2016-3-115-124

9. Полунин М.М., Солдатский Ю.Л., Иваненко А.М., Кульмаков С.А. Врожденная холестеатома среднего уха у детей // *Российская оториноларингология*. — 2018. — № 6. — С. 111–118. [Polunin MM, Soldatskii YuL, Ivanenko AM, Kul'makov SA. Congenital middle ear cholesteatoma in children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2018;(6):111–118. (In Russ).] doi: 10.18692/1810-4800-2018-6-111-118

10. Власова Г.В., Павлов П.В. Возрастные аспекты течения хронического отита с холестеатомой у детей (клиническая и иммунологическая характеристика) // *Педиатр*. — 2019. — Т. 10. — № 5. — С. 13–18. [Vlasova GV, Pavlov PV. Age aspects of the course of chronic otitis media with cholesteatoma in children (clinical and immunological characteristics). *Pediatrician*. 2019;10(5):13–18. (In Russ).] doi: 10.17816/PED10513-18

11. Fontes Lima A, Carvalho Moreira F, Sousa Menezes A, et al. Is pediatric cholesteatoma more aggressive in children than in adults? A comparative study using the EAONO/JOS classification. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;138:110170. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110170

Статья поступила: 06.06.2021, принята к печати: 20.08.2021
The article was submitted 06.06.2021, accepted for publication 20.08.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зеленкова Ирина Валерьевна [Irina V. Zelenkova]; адрес: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** izelen@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6206-6040

Губанова Светлана Геннадьевна, к.м.н. [Svetlana G. Gubanova, PhD]; адрес: Российская Федерация 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** svetlanagub@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 8275-0163

Наумова Ирина Витальевна, к.м.н. [Irina V. Naumova, MD, PhD]; адрес: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** irinanaumova22@gmail.com; **e-Library SPIN:** 4621-6930

Ганковский Виктор Анатольевич, к.м.н. [Viktor A. Gankovskii, PhD]; адрес: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** s.slon2012@yandex.ru; **e-Library SPIN:** 2745-7739

Фатахова Мадина Тажиidinовна [Madina T. Fatahova]; адрес: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** fatahova.madina@yandex.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; адрес: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

А.С. Колбин^{1, 2}, Л.И. Емельянова¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Применение биотехнологических лекарственных средств в педиатрии на примере моноклональных антител: взгляд с позиции клинической фармакологии

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Адрес: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, **тел.:** +7(921) 759-04-49, **e-mail:** alex.kolbin@mail.ru

В статье рассматриваются моноклональные антитела — их структура, классификации, фармакодинамика, фармакокинетика, нежелательные явления. Даются примеры по каждому разделу. Подробно обсуждаются подходы к изучению и критериям выбора данных лекарственных средств в педиатрии: роль клинических испытаний, экстраполяции и фармакометрии. Показано, что различия в фармакокинетике моноклональных антител между взрослыми и детьми обусловлены возрастными особенностями физиологических процессов. Авторы разбирают такие параметры, как абсорбция и биодоступность, распределение, элиминация. Подробно представлена роль иммуногенности моноклональных антител в структуре нежелательных явлений у детей. Рассмотрена фармакометрия в виде моделирования и симуляции при дозировании моноклональных антител в педиатрии. Вне зависимости от принципа определения дозы моноклональных антител у детей важно учитывать, что биология развития ребенка является «движущейся мишенью» в педиатрии. По результатам статьи сделаны выводы и даны рекомендации.

Ключевые слова: моноклональные антитела, monoclonal antibody, mAb, клиническая фармакология, дети, дозирование

Для цитирования: Колбин А.С., Емельянова Л.И. Применение биотехнологических лекарственных средств в педиатрии на примере моноклональных антител: взгляд с позиции клинической фармакологии. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(4):304–313. doi: 10.15690/pf.v18i4.2293

Alexey S. Kolbin^{1, 2}, Liudmila I. Yemelyanova¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

The Use of Biotechnological Drugs in Pediatrics on the Example of Monoclonal Antibodies: Clinical Pharmacology View

The article reviews monoclonal antibodies, its structure, classifications, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and adverse effects. There are examples for each section. Approaches to the research and criteria for drug selection in paediatrics are discussed in detail: the role of clinical trials, extrapolation and pharmacometrics. It has been shown that the differences in the pharmacokinetics of monoclonal antibodies between adults and children present due to the age-related characteristics of various physiological processes. The authors analyse such parameters as absorption, bioavailability, distribution, and elimination. The role of monoclonal antibodies immunogenicity in the structure of adverse effects in children is fully presented. Pharmacometrics is reviewed in the form of modelling and simulation in monoclonal antibodies dosing in paediatrics. It is important to consider the growth and development as “moving targets” in pediatrics regardless the principle of monoclonal antibodies dosage in children. The conclusions were made, and the guidelines were prepared based on the article results.

Keywords: monoclonal antibodies, mAb, clinical pharmacology, children, dosing

For citation: Kolbin Alexey S., Yemelyanova Liudmila I. The Use of Biotechnological Drugs in Pediatrics on the Example of Monoclonal Antibodies: Clinical Pharmacology View. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(4):304–313. doi: 10.15690/pf.v18i4.2293

АКТУАЛЬНОСТЬ

В 2008 г. в одном из самых значимых для клинических фармакологов журнале “Clinical Pharmacology and Therapeutics” был опубликован целый том, посвященный биологическим лекарственным препаратам (biotherapeutics) [1]. Главный редактор журнала R. Lalonde во вступительной статье выделил три важные позиции, касающиеся biotherapeutics:

- 1) уроки, извлеченные из опыта применения малых молекул, не могут быть применимы к биопрепаратам;
- 2) исходя из количества терапевтических белков, одобренных в последние годы, можно заключить, что современная медицина вступила в эпоху биологической терапии;
- 3) для клинической фармакологии важно остаться на высоте в этой быстро развивающейся области.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Согласно российскому законодательству, биологические лекарственные препараты (БЛП) — это лекарства, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качеств которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов [2]. К БЛП относят иммунобиологические препараты, прежде всего вакцины; лекарственные препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови); биотехнологические и генотерапевтические средства [2]. В последние десятилетия наибольший интерес вызывают биотехнологические лекарственные препараты, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов, например гибридным методом [2]. Именно данная группа лекарств (в которую включены и моноклональные антитела) имеет в настоящее время наибольшее количество терапевтических показаний в группе БЛП. Одно из первых терапевтических антител — муромонаб, полученное на основе мышинных гибридом, было разрешено для применения в клинической практике в 1986 г. для профилактики реакции отторжения трансплантата почки [1]. Согласно данным FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; Food and Drug Administration), среднегодовое количество одобренных для использования в клинической практике новых БЛП за 20 лет увеличилось в пять раз: с 2,5 за год (в период 1990–1999 гг.) до 12 (к 2018 г.). То есть в настоящее время каждый месяц только в США, не считая Китая и Европы, регистрируют одно моноклональное антитело [3].

КЛАССИФИКАЦИИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Есть несколько классификаций биотехнологических лекарственных препаратов (рис. 1). Прежде всего, их классифицируют по структуре: классические моноклональные антитела (**monoclonal antibody; mAb**), в т.ч. конъюгированные, почти повторяющие эндогенный IgG с Fab- и Fc-фрагментами, легкими и тяжелыми цепями; Fab-фрагменты антител, в т.ч. пегилированные; рекомбинантные белки, содержащие Fc-фрагмент (Fc-слитые белки) [4–6].

Подавляющее число одобренных для клинической практики mAb структурно сходны с эндогенными IgG [4, 6–8]. Молекулы моноклональных антител состоят из базовой единицы двух одинаковых тяжелых цепей и двух идентичных легких цепей, удерживаемых рядом дисульфидных связей. Семейство IgG разделено на основе тяжелых цепей на четыре подкласса: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Структурные различия между тяжелыми цепями IgG приводят к различиям в подклассе, связывающем с Fc-рецепторами. В клинической практике в основном используют mAb, схожие с IgG1 (рис. 2).

Отдельно mAb разделяют по химической структуре, точнее — по доле в них мышинового иммуноглобулина. Изначально были только мышинные моноклональные антитела. Техника рекомбинантных ДНК позволила клеткам этих животных вырабатывать антитела с человеческими Fc-фрагментами [10]. Выделяют mAb химерные, где константная часть мышинных антител замещена константной областью иммуноглобулина человека и в своей структуре имеет более 65% человеческого иммуноглобулина; гуманизированные, до 95% состоящие из человеческого иммуноглобулина, и полностью человеческие [10, 11]. Необходимо отметить, что в феврале 2019 г. FDA было одобрено первое наноантитело (nanobody). Данные иммуноглобулины обнаружены только у верблюдов, лам и акул — в их структуре, в отличие от «классических» mAb, отмечена только тяжелая цепь (см. рис. 2) [12].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОДИНАМИКИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Таргетные свойства IgG на иммунную систему были замечены более полутора веков назад при проведении различных экспериментов на животных, однако долгое время не был ясен механизм их действия [4]. В настоящее время считают, что моноклональные антитела вызывают усиление, ослабление или стабилизацию филогенетически детерминированных биологических реакций [13]. Специфичность эффекта обусловлена взаимодействием с клеточными структурами, обладающими определенными

Рис. 1. Классификация биотехнологических лекарственных средств по структуре
Fig. 1. Biotechnological drugs classification according to its structure

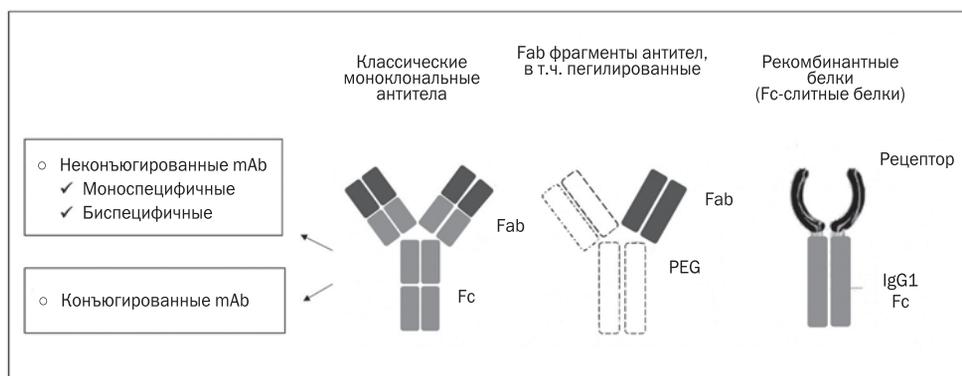
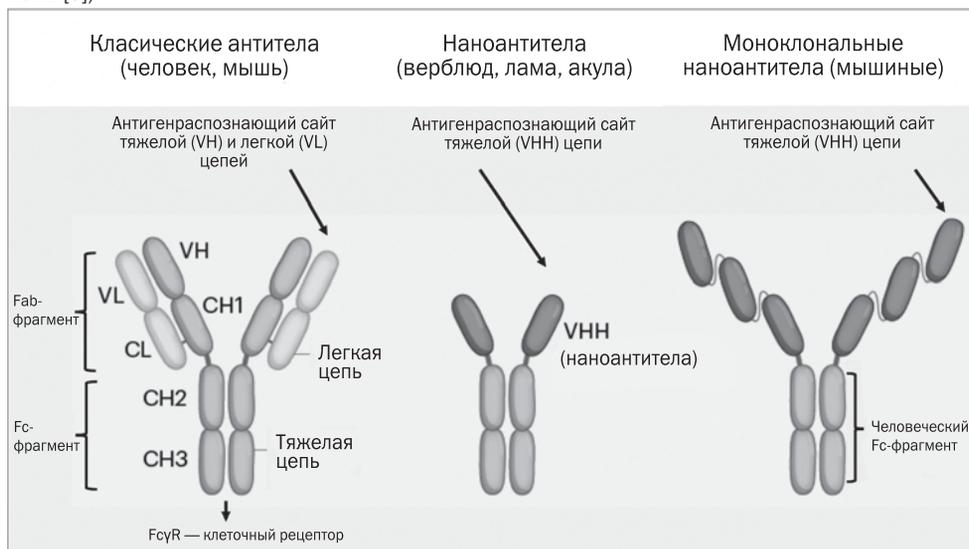


Рис. 2. Структура классических антител (мыши и человека) и наноантител (адаптировано из Voss J.E., 2021 [9])

Fig. 2. Structure of classic antibodies (mouse and human) and nanobodies (adapted from Voss J.E., 2021 [9])



ми биологическими свойствами [14, 15]. По механизму действия mAb можно разделить на несколько категорий [6]. Во-первых, иммуноксикотерапия, где лекарство используют для изменения концентрации растворимых лигандов. Примером может быть омализумаб, который связывается с растворимым IgE, что приводит к изменению свободной (несвязанной) концентрации лиганда. Показания для клинического применения в России: среднетяжелое и тяжелое течение персистирующей atopической бронхиальной астмы, не контролируемой ингаляционными глюкокортикостероидами, у пациентов старше 6 лет; хроническая идиопатическая крапивница, резистентная к блокаторам H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов старше 12 лет [16]. Во-вторых, изменение клеточной функции через блокаду рецептора. Например, тоцилизумаб достигает эффекта путем блокады рецепторов к IL-6 [17]. Показания: ревматоидный артрит с высокой и средней степенью активности, гигантоклеточный артериит у взрослых пациентов; полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у детей старше 2 лет; системный ювенильный идиопатический артрит у детей старше 2 лет [16]. FDA разрешило применять лекарство и при цитокиновом шторме при CAR-T-терапии (chimeric antigen receptor T-cell, химерный рецептор антигена на T-клетках) [18]. В-третьих, целенаправленная доставка малых молекул — лекарств, пролекарств, токсинов и радионуклидов. Часто такие лекарства называют «иммуноконъюгаты» (antibody drug conjugate) [19]. Примером может послужить инотузумаб озогамидин, где инотузумаб связывается с экспрессирующими CD22 опухолевыми клетками, а затем происходит внутриклеточное высвобождение калихеамицина и разрыв двухцепочечных ДНК, что приводит к остановке клеточного цикла и апоптотической гибели опухолевых клеток. Инотузумаб озогамидин показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным CD22-положительным B-клеточным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) [16]. Четвертый механизм — когда mAb способствуют взаимодействию между опухолевыми и иммунными клетками [20]. Такие лекарства называют также «конструкторами». Например, блинатумаб селективно связывает антиген CD19, экспрессируемый на поверхности B-клеток, и антиген

CD3, экспрессируемый на поверхности T-клеток [16]. Происходит образование цитолитического синапса между T-клеткой и опухолевой клеткой, что приводит к высвобождению протеолитических ферментов, разрушающих клетки-мишени как в стадии пролиферации, так и в стадии покоя. Показание для использования блинатумаба — пре-B-клеточный отрицательный по филадельфийской хромосоме рецидивирующий или рефрактерный ОЛЛ [16]. Среди механизмов действия выделяют также ликвидацию клеток-мишеней, индукцию сигнала к клетке и подавление рецепторов [6].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Хорошо известны следующие общие фармакокинетические характеристики моноклональных антител. Во-первых, mAb вводят внутривенно (в/в) или подкожно (п/к) [6]. Во-вторых, биодоступность определяется скоростью пресистемного катаболизма, которая зависит от скорости внеклеточной деградации (например, протеолиз), скоростью эндоцитоза и взаимодействия с рецептором Brambell (или FcRn). Вообще, роль FcRn в фармакокинетике моноклональных антител крайне важна. Так, FcRn экспрессируется на поверхности клеток; отмечено высокое сродство FcRn к эндогенному IgG, рецептор защищает эндогенный IgG от внутриклеточного катаболизма и, соответственно, влияет на концентрацию IgG в организме; воспаление может изменять экспрессию или функцию FcRn [21]. В-третьих, для моноклональных антител характерно низкое распределение из-за большого размера и плохой проницаемости мембран [22]. Перемещение антител в ткани происходит с помощью диффузии, в жидкостях — путем конвекции [11]. В-четвертых, для гуманизированных и человеческих антител характерен длительный период полураспада (алемтузумаб, даклизумаб) — до 12–20 дней и более [11]. Для мышинных — только 1 день, основная причина быстрого клиренса мышинных антител состоит в том, что они практически не связываются с FcRn человека [21]. В-пятых, на элиминацию моноклональных антител влияют следующие факторы: связывание с FcRn; опосредованное мишенью распределение лекарственных средств; связывание с гамма-рецептором Fc (Fc γ R).

В основном элиминация mAb происходит через внутриклеточный катаболизм после поглощения тремя основными путями: фагоцитоз, жидкофазный пиноцитоз, рецептор-опосредованный эндоцитоз [1, 11].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Прежде всего, необходимо отметить, что биотехнологические лекарства — это «высокорисковые» соединения; прогнозирование нежелательных реакций после исследований на животных невозможно [23, 24]. Достаточно хорошо известны нижеследующие нежелательные явления моноклональных антител. Во-первых, иммуногенность — способность белка вызывать иммунный ответ, связанная с долей внешней последовательности в терапевтическом антителе (эпитоп) [22]. Первое терапевтическое антитело (муромонаб), полученное из мышиных гибридом, показало высокую частоту иммуногенности, связанной с выработкой человеческим организмом антимышиных антител (human anti-murine antibodies; HAMA) [6]. По некоторым данным, к химерным, гуманизированным и полностью человеческим терапевтическим антителам частота образования антител составляет от < 1 до ≈10% [23, 25]. Следующей группой нежелательных явлений считают развитие оппортунистических инфекций, прежде всего туберкулеза, и канцерогенность. В 2009 г. FDA потребовало от производителей блокаторов факторов некроза опухоли внести в инструкцию по применению предостережение о повышенном риске развития лимфом у детей и подростков [6].

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В ПЕДИАТРИИ И НЕОНАТОЛОГИИ

По данным FDA на 2018 г., около 50% всех клинических испытаний как малых молекул, так и БЛП не дают должной информации относительно эффективности и безопасности лекарств у детей младше 12 лет. Средний промежуток времени между появлением рекомендаций по дозированию у детей составляет 9 лет после утверждения инструкции у взрослых [26]. При этом необходимо отметить, что информацию о лекарствах для детей — от дозирования до различных эффектов — получают не только после клинических исследований, но также через экстраполяцию («косвенная» или «интуитивная», полная и частичная «доказательная» экстраполяции) [27]. Так, к 2017 г. в США частота использования этих источников информации о лекарствах в педиатрии была следующей: клинические испытания в 37%, полная «доказательная» экстраполяция — в 34%, частичная «доказательная» экстраполяция — в 29% случаев [28]. Для экстраполяции применяют те или иные виды фармакометрии: фармакокинетический анализ (популяционное моделирование, аллометрическое масштабирование, физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование); фармакодинамический анализ (оценка степени воздействия, биомаркеров, нежелательных лекарственных реакций); моделирование и симуляцию (моделирование экспозиции лекарства и ответной реакции, таргетной терапии и моделирование прогрессирования заболевания); информатику (алгоритмы дозирования, байесовские алгоритмы) [27].

Моноклональные антитела достаточно широко применяют у детей, конечно, прежде всего в иммунологии и ревматологии, онкологии и онкогематологии [28–32]. В то же время вопросы дозирования, как и общие фармакокинетические различия между взрослыми и детьми, остаются спорными. Различия в фармакокинетике mAb

(так же, как и различия в фармакокинетике низкомолекулярных лекарств) между взрослыми и детьми обусловлены возрастными особенностями физиологических процессов [33, 34].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКУ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ДЕТЕЙ

Абсорбция и биодоступность. Для пациентов всех возрастов введение моноклональных антител возможно лишь в/в, п/к и, реже, в/м (внутримышечное введение) [35]. Попадание моноклональных антител в системную циркуляцию после введения в/в или п/к происходит двумя основными путями: лимфодренажем и рециркуляцией или FcRn-опосредованным трансцитозом через эндотелиальные клетки [36]. Анализ чувствительности с помощью механистической модели абсорбции mAb при п/к введении позволяет предположить, что скорость абсорбции у детей в значительной степени зависит от скорости лимфотока, которая приблизительно равна 0,2% от скорости потока у взрослых [37]. Существуют некоторые данные для прогнозирования скорости и степени поглощения моноклональных антител у младенцев и детей младшего возраста. Популяционное фармакокинетическое исследование, проведенное G. Robbie и соавт. (2012) с паливизумабом, предполагает, что скорость всасывания после в/м введения у младенцев в 2 раза выше, чем у взрослых, и что степень поглощения или биодоступность в обеих группах одинаковы [38]. Высокая скорость абсорбции по сравнению с взрослыми отмечалась также в небольшом исследовании адалимумаба с участием 5 пациентов, возраст которых составлял 6, 9, 10 и 13 лет [39]. Данное наблюдение более высокой скорости поглощения у детей по сравнению с взрослыми можно объяснить факторами скорости лимфотока и объемом внеклеточной жидкости. Согласно L. Ku и соавт. (2015), младенцы имеют высокую долю объема внеклеточной жидкости и повышенную гидратацию тканей по сравнению с взрослыми [40]. Это приводит к большому резервуару для жидкости, доступному для диспергирования и абсорбции терапевтических белков вскоре после внесосудистого введения. Младенцы имеют большую кожную, подкожную и мышечную перфузию из-за высокой плотности присутствующих капилляров и незрелого вазомоторного контроля, что улучшает доступ к системному кровообращению. Высокая скорость потока лимфы, как локальная, так и во всем теле, приводит к высокой скорости всасывания лекарств [41]. Что касается биодоступности, считают, что при одинаковом пути введения это свойство сходно с показателями взрослых [38].

Распределение. Распределение mAb ограничено в основном плазмой и внеклеточной жидкостью из-за их большого размера и плохой проницаемости мембран клеток. Можно оценить объем распределения на основе анатомии системы кровообращения, объема внеклеточной жидкости и состава тела. Хотя объем внеклеточной жидкости быстро снижается после рождения, объем плазмы постепенно увеличивается. Общий эффект заключается в том, что доля общего объема тела, доступного для распределения, выше у младенцев, чем у детей старшего возраста и взрослых [42]. В расчете на килограмм массы тела у маленьких детей большее количество крови в тканях, чем у взрослых [43, 44]. Следовательно, распределение лекарств по тканям может происходить быстрее у детей в возрасте до 6 мес по сравнению с взрослыми. Поэтому важно учитывать физиологию кровообращения в течение переходного периода от пло-

да к новорожденному. Через несколько часов или дней после рождения система кровообращения новорожденного претерпевает серьезные структурные изменения [45]. Плацента заменяется легкими в качестве места газообмена, в сердце происходит закрытие артериального протока и овального отверстия. Легочные артерии расширяются, а левый желудочек увеличивается в связи с необходимостью приспособливаться к потоку и объему сердечного выброса. Эти изменения происходят постепенно, и перфузия в легкие и периферические органы может быть несильной в первую неделю жизни. При введении mAb в течение переходного периода между кровообращением плода и новорожденного распределение может быть нерегулярным.

Распределение mAb в тканях ограничено проницаемостью [22]. Показатели экстравазации моноклональных антител у детей и взрослых не измеряли. Однако, что касается распределения, потенциальным сурrogатным маркером для уровней экстравазации mAb является транскапиллярный выход альбумина, по которому уже имеются данные [46]. Альбумин и IgG являются белками плазмы, которые обладают сходными параметрами распределения и связываются с высокой аффинностью с FcRn. Транскапиллярный выход IgG обычно на 40% ниже, чем транскапиллярный выход альбумина при различных болезненных состояниях [47]. Таким образом, уровень транскапиллярного выхода альбумина у младенцев и детей может использоваться в качестве сурrogатного маркера для изучения того, как скорость экстравазации молекул IgG в ткани может изменяться с возрастом. Изначально Н. Parving и соавт. (1973), а затем N. Battistini (1995) было установлено, что уровень экстравазации альбумина в 3–4 раза выше у новорожденных и в 1,5–2 раза выше у детей в возрасте от 8 до 14 лет по сравнению с взрослыми [48, 49]. В целом уровень экстравазации белков плазмы у здоровых новорожденных примерно в 3 раза выше, чем у взрослых [42]. Фактор, определяющий проницаемость капилляров, — это структура и функция эндотелия капилляров. Если судить о развитии капилляров во всем теле по данным, полученным о клубочковых капиллярах, можно предположить, что белки плазмы имеют плохую проницаемость через незрелые капилляры. В то же время незрелый эндотелий «характеризуется обширными пространствами без пор, множественными клеточными слоями и небольшими рассеянными отверстиями» [50]. Что касается функции эндотелия, кровеносные сосуды новорожденных имеют более выраженную реакцию на эндотелий-зависимые сосудорасширяющие вещества, такие как ацетилхолин [51]. Эти факторы могут способствовать высокой вариабельности проницаемости в течение длительного интервала дозирования моноклональных антител, несмотря на низкую общую среднюю проницаемость. Основываясь на онтогенезе клубочковой фильтрации у людей и скорости созревания факторов баланса транскапиллярной жидкости, наблюдаемых у животных, следует ожидать, что проницаемость капилляров для белков плазмы увеличивается с возрастом и достигает значений взрослых к 6 мес жизни [42].

Вторым компонентом экстравазации является площадь поверхности капилляра, доступная для обмена белков плазмы. Ткани новорожденных имеют повышенную потребность в кислороде и других питательных веществах после рождения и в последующий период быстрого роста. Для удовлетворения этих потребностей у младенцев имеется обширная и плотная площадь капиллярной поверхности, доступная для обмена жидкости, кислоро-

да, растворенных веществ и белков, особенно в брюшине, мышцах и коже. Кроме того, у младенцев самая большая площадь поверхности кожи на единицу объема, с плотной сетью капилляров [50]. Плотность капилляров уменьшается с возрастом до полового созревания, а затем неуклонно возрастает в течение всей взрослой жизни, хотя и не достигает крайностей, наблюдаемых в младенчестве [50]. В период от рождения до совершеннолетия на 30% уменьшается соотношение высокоvascularизированных («высокопроницаемых») тканей (печень, селезенка, сердце, легкие, почки, костный мозг, тонкая кишка) к «плотным» тканям (мозг, мышцы, кожа, жировая ткань, толстая кишка, желудок, тимус, поджелудочная железа, мочевого пузыря). Так, печень составляет 4% от общей массы тела младенцев, в то время как у взрослых она составляет 2,5% от общей массы тела [48]. Органы, такие как печень, селезенка и почки, пропорционально больше у детей, что может объяснить более высокую скорость распределения mAb в тканях у детей по сравнению с взрослыми [48]. Таким образом, несмотря на низкую проницаемость капилляров, скорость экстравазации в ткани выше у младенцев, чем у взрослых, поскольку у младенцев пропорционально большая площадь поверхности капилляров на единицу объема, доступная для обмена белков плазмы, и пропорционально более крупные центральные органы, где присутствуют синусоидальные или фенестрированные капилляры.

Элиминация. Как было отмечено выше, на элиминацию моноклональных антител влияют три основных фактора [6]. Скорость мишень-опосредованной элиминации определяется самой мишенью, а не свойством организма. Таким образом, можно предположить, что показатели будут одинаковы для взрослых и детей. Тем не менее, общие показатели элиминации, опосредуемой мишенью, зависят от целевых концентраций, которые могут различаться у людей с различной выраженностью заболевания. Эти различия необходимо учитывать между взрослыми и детьми, для каждого конкретного заболевания [42]. В большей степени деградация mAb происходит во внутриклеточной среде. Фагоцитоз IgG в первую очередь опосредуется через контакт с семейством FcγR-рецепторов. Общий вклад этих процессов в элиминацию моноклональных антител невелик. По данным G. Fjaertoft и соавт. (2005), могут быть небольшие различия в экспрессии и активности FcγR-рецепторов между лейкоцитами новорожденных и лейкоцитами взрослых. Предполагается, что общий вклад в элиминацию в зависимости от возраста будет низким [52]. Жидкофазный пиноцитоз относят к неспецифическому поглощению mAb эндосомами, после чего моноклональные антитела обычно разрушаются в лизосомах. Тем не менее, FcRn присутствует в различных типах эпителиальных, эндотелиальных и иммунных клеток для защиты mAb от лизосомальной деградации и для облегчения транцитоза через эти барьеры [21]. Этот транцитоз является ключевым процессом как в плазменном клиренсе, так и в распределении в тканях. Моноклональные антитела часто подвергаются рецептор-опосредованному эндоцитозу после связывания с мембраносвязанными мишенями. В настоящее время нет доказательств того, что этот показатель отличается у взрослых и детей. Моноклональные антитела также могут подвергаться рецептор-опосредованному эндоцитозу посредством связывания с FcRn на клеточной поверхности. Однако в большинстве случаев mAb имеют очень низкое сродство к FcRn при pH интерстициальной жидкости 7,4. Влияние FcRn на фармакокинетику моноклональных

антител у взрослых или детей опосредуется следующими основными факторами [21]. Данные, полученные Z. Tian (2014) в исследовании на крысах, показывают, что экспрессия FcRn варьирует от рождения до полового созревания с внезапными пиками и колебаниями [53]. Это свидетельствует о том, что экспрессия FcRn может увеличиваться с возрастом до конца полового созревания (возраст крысы — 40 дней). Дальнейшие исследования на незрелых крысах с иммуногистохимическим окрашиванием показывают, что FcRn в значительной степени локализован в эпителиальных клетках и макрофагах, а не в эндотелиальных клетках, где экспрессия является гетерогенной или редкой [53]. C. Cianga и соавт. (2011) показали сходный профиль в тканях у новорожденных детей [54]. Если концентрации FcRn в эндотелии сосудов действительно имеют решающее значение для гомеостаза IgG у взрослых, то низкая концентрация FcRn у младенцев может способствовать увеличению нормализованного по массе клиренса mAb. В дополнение к низким концентрациям FcRn имеются относительно высокие концентрации эндогенного IgG у детей, которые могут конкурировать за связывание FcRn в первый месяц после рождения. Плацентарный перенос материнского IgG происходит на поздних сроках беременности. Материнский IgG, по разным данным, задерживается на срок от 2 до 4 мес [55]. Материнский IgG также передается через грудное молоко. Эндогенный IgG конкурирует с экзогенными mAb за связывание с FcRn, что усиливает внутриклеточную деградацию последних. Уровни эндогенного IgG в сыворотке у младенцев относительно высоки при рождении, но снижаются в первые 3 мес жизни и затем постепенно повышаются до взрослых значений к наступлению половой зрелости [56]. К сожалению, нет данных, позволяющих предположить измененную аффинность связывания между FcRn младенца и экзогенным mAb. Имея доступные сведения, можно предположить, что повышенный нормализованный по весу клиренс, наблюдаемый у младенцев и детей младшего возраста, связан с низким уровнем экспрессии FcRn в эндотелиальных клетках сосудов. Кроме того, этот эффект может быть более выраженным в первый месяц жизни, когда материнский IgG присутствует в относительно высоких количествах. Таким образом, повышенное количество IgG будет конкурировать с mAb за ограниченные концентрации FcRn у младенцев и детей младшего возраста [55, 56].

ИММУНОГЕННОСТЬ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Существует предположение, что иммунные реакции у младенцев и детей могут отличаться от таковых у взрослых в связи с различиями в В-клеточном ответе на процедуры иммунизации [57]. Обнаружение образования антител в значительной степени зависит от чувствительности и специфичности анализа. Также могут влиять такие факторы, как методология анализа, обработка и сроки сбора образцов, прием сопутствующих лекарственных препаратов и наличие сопутствующих заболеваний. По этим причинам любое сравнение доли пациентов с выработкой антител к терапевтическим белкам в исследованиях у взрослых или детей может вводить в заблуждение. Таким образом, понимание вышеупомянутых факторов будет иметь решающее значение при интерпретации данных по иммуногенности у взрослых и детей. При этом отсутствие стандартизированных процедур в настоящее время делает невозможным точное сравнение распространенности иммуногенности. При анализе проведенных исследований было выявлено,

что показатели распространенности иммуногенности сильно варьируют и не дают окончательных результатов в отношении взрослых и детей [6].

ФАРМАКОМЕТРИЯ. МОДЕЛИРОВАНИЕ И СИМУЛЯЦИЯ ПРИ ДОЗИРОВАНИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Методы моделирования и симуляции — наиболее частые инструменты фармакометрии, которые используют в педиатрии. Они способствуют снижению неопределенности в стратегиях дозирования mAb [33]. Метод физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования (Physiologically Based Pharmacokinetic; PBPK) способен дать представление о том, какие физиологические свойства у детей наиболее вероятно будут ответственны за возрастные фармакокинетические изменения. Анализ чувствительности показывает, что небольшая разница в физиологии может быть причиной большой разницы в фармакокинетике между двумя популяциями. В целом анализ чувствительности на моделях PBPK для взрослых позволяет предположить, что даже небольшие изменения в скорости экстравазации, захвата эндотелиями, опосредованной мишенью элиминации и связывания FcRn, могут вызывать значительные изменения в AUC плазмы (площадь под фармакокинетической кривой, величина, пропорциональная общему количеству лекарственного препарата в системном кровотоке) [47]. В качестве примера можно привести паливизумаб, применяемый для профилактики инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом. G. Robbie и соавт. (2012) был проведен анализ фармакокинетики этого препарата на основе объединенных данных 13 педиатрических клинических исследований с участием недоношенных новорожденных, родившихся ≤ 35 нед беременности в возрасте до 24 мес (в общей сложности включены данные фармакокинетики 1684 пациентов) [38]. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения для нелинейного моделирования смешанных эффектов, что позволило установить, что, в дополнение к изменениям массы тела, процессы созревания также оказывают существенное влияние на фармакокинетику паливизумаба. Впоследствии были смоделированы различные схемы дозирования для оценки воздействия паливизумаба у детей. Результаты моделирования показали, что предложенное ранее снижение количества месячных доз привело бы к снижению и сокращению экспозиции паливизумаба в течение сезона респираторно-синцитиального вируса, что подтверждает обоснованность режима, указанного на этикетке [38].

ДОЗИРОВАНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ПЕДИАТРИИ

Еще раз необходимо отметить, что стратегии дозирования mAb у педиатрических пациентов призваны обеспечить максимальную терапевтическую эффективность при минимизации нежелательных явлений. Доза и режим дозирования зависят от множества факторов, включая фармакокинетику, фармакодинамику, взаимоотношение экспозиции-реакции, геномику, прогрессирование заболевания, доступную концентрацию и характеристики пациента [27]. Обоснование выбора дозы у педиатрических пациентов для большинства моноклональных антител обычно устанавливалось на основе сопоставления экспозиции у детей и взрослых, а некоторые модели разрабатываются только на основе данных, полученных у взрослых [58]. В определении режимов дозирования mAb у детей используют несколько под-

ходов: дозирование, основанное на массе тела; дозирование, основанное на площади поверхности тела; многоуровневое дозирование; комбинация данных подходов. В таблице показан пример режимов дозирования двух первых mAb в алфавитном порядке и двух моноклональных антител, одобренных только для детей (в соответствии с указаниями на этикетке) FDA и РФ [16, 59].

«Фиолетовая книга». Наиболее широко моноклональные антитела для педиатрии разрабатывают, изучают и регистрируют в США и в Китае. Перечень биологических лекарственных средств (или терапевтических белков различных молекулярных типов), лицензированных FDA, содержится в «Фиолетовой книге» (Purple Book Database of Licensed Biological Products) [59]. По состо-

Таблица. Пример моноклональных антител в «Фиолетовой книге» FDA по состоянию на 09 августа 2021 г., разрешенных для детей [59]. Регистрация и показания в России на 2021 г. [16]

Table. Example of monoclonal antibodies in FDA's Purple Book on August 9, 2021, approved for children [59]. Registration and indication in Russia in 2021 [16]

МНН mAb (торговое наименование)	Показание FDA	Дозирование в «Фиолетовой книге»		Регистрация и показание в РФ для детей
		Взрослые	Дети	
<i>Разрешены для детей и взрослых для ряда показаний (есть различия между США и РФ)</i>				
Абатацепт (Orencia)	РА (взрослые) ЮИА (дети: ≥ 6 лет для в/в ≥ 2 лет для п/к)	в/в: 500 мг (< 60 кг), 750 мг (60–100 кг), 1000 мг (> 100 кг) п/к: 125 мг 1 раз в нед	в/в (с 6 лет): 10 мг/кг (< 75 кг), при ≥ 75 кг — взрослая дозировка до 1000 мг п/к (с 2 лет): еженедельная доза 50 мг (от 10 до 25 кг), 87,5 мг (от 25 до 50 кг), 125 мг (≥ 50 кг)	Торговое наименование Оренсия в/в разрешен с 6 лет п/к противопоказан у детей до 18 лет
Адалимумаб (Humira)	РА (взрослые) ЮИА (дети ≥ 2 лет)	п/к: 40 мг 1 раз в 2 нед	п/к: 10 мг (от 10 до 15 кг), 20 мг (от 15 до 30 кг), 40 мг (≥ 30 кг) 1 раз в 2 нед	Торговое наименование Хумира дети ≥ 2 лет
	Болезнь Крона (взрослые) (дети ≥ 6 лет)	п/к: 160 мг на неделе 0, 80 мг на неделе 2, затем 40 мг 1 раз в 2 нед	п/к: от 17 до 40 кг — 80 мг на неделе 0, 40 мг на неделе 2, затем 20 мг 1 раз в 2 нед, > 40 кг — взрослая дозировка	дети ≥ 6 лет
	Язвенный колит (взрослые)	п/к: 160 мг на неделе 0, 80 мг на неделе 2, затем 40 мг 1 раз в 2 нед	Нет	дети ≥ 6 лет
	Неинфекционный увеит (взрослые) (дети ≥ 2 лет)	п/к: 80 мг, затем 40 мг	п/к: 10 мг (от 10 до 15 кг), 20 мг (от 15 до 30 кг), 40 мг (≥ 30 кг) 1 раз в 2 нед	дети ≥ 2 лет
	Хронический бляшечный псориаз (взрослые)	п/к: 80 мг, затем 40 мг	Нет	дети ≥ 4 лет
	Гнойный гидраденит (взрослые) (дети ≥ 12 лет)	п/к: первая доза 160 мг, вторая доза 80 мг, тре- тья доза 40 мг	п/к: ≥ 60 кг первая доза 160 мг, вторая доза 80 мг, третья доза 40 мг ≥ 30 кг < 60 кг первая доза 80 мг, вторая доза 40 мг	дети ≥ 12 лет
	Псориатический артрит (взрослые)	п/к: 40 мг 1 раз в 2 нед	Нет	
	Анкилозирующий спон- дилит (взрослые)	п/к: 40 мг 1 раз в 2 нед	Нет	
<i>Разрешены только для детей при данных показаниях</i>				
Dinutuximab (Unituxin)	Лечение педиатрических пациентов с нейробла- стомой высокого риска	Нет показаний для взрослых	в/в: 17,5 мг/м ² в день в виде разбавленной инфузии, 4 дня подряд, до 5 циклов	Нет регистрации в РФ
Паливизумаб (Sinagis)	РСВ для детей высокого риска: до 6 мес для недо- ношенных, до 2 лет для детей с БЛД, до 2 лет для детей с врожденными пораками сердца	Нет показаний для взрослых	в/м: 15 мг/кг до начала сезо- на РСВ	Те же показания

Примечание. МНН — международное непатентованное название; mAb — моноклональное антитело; FDA (U.S. Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов; РА — ревматоидный артрит; в/в — внутривенное введение; п/к — подкожное введение; в/м — внутримышечное введение; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; РСВ — респираторно-синцициальный вирус; БЛД — бронхолегочная дисплазия.

Note. INN (МНН) — international nonproprietary name; mAb — monoclonal antibody; FDA — Food and Drug Administration; РА (РА) — rheumatoid arthritis; IV (в/в) — intravenous administration; SC (п/к) — subcutaneous administration; IM (в/м) — intramuscular administration; JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis; RSV (РСВ) — respiratory syncytial virus; BPD (БЛД) — bronchopulmonary dysplasia.

янию на 09 августа 2021 г. список биологических продуктов содержит 112 оригинальных mAb (исключая биологические аналоги), 36 (32%) из них имеют одобренные показания как для взрослых, так и для детей, 2 (1,8%) — только для детей (см. таблицу). 23 из 36 mAb по времени были одобрены одновременно для применения у взрослых и у детей. Для других 13 mAb интервал между первоначальным одобрением для взрослых и первоначальным одобрением для детей составляет от 1 до 12 лет (средняя продолжительность одобрения около 4,9 года). Так, этанерцепт для лечения псориаза одобрили для детей 12 лет, тогда как этанерцепт для терапии ювенильного идиопатического артрита был одобрен уже через 1 год после одобрения для лечения ревматоидного артрита у взрослых.

Как видно из представленных в таблице данных, возрастные показания для моноклональных антител с одними и теми же МНН и торговыми наименованиями могут различаться между странами мира.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Таким образом, изучение эффективности и безопасности моноклональных антител — наиболее важное современное направление клинической фармакологии, в том числе в неонатологии и педиатрии [6]. При этом необходимо учитывать, что терапевтические белки отличаются от малых молекул практически по всем основным фармакологическим признакам: химической структуре; стабильности во внешней среде; особенностям процесса производства; разнице в разработке, изучении и внедрении; параметрам фармакокинетики; рискам при мониторинге безопасности [60]. Как уже упоминалось, первое mAb было получено из мышинных гибридом [1]. В последующем технологические инновации привели к уменьшению содержания мышинного контента в mAb, что повлекло за собой снижение иммуногенности, вызванной НАМА. В то же время иммуногенность, не связанная с НАМА, по-прежнему остается наиболее частым нежелательным явлением моноклональных антител. В настоящее время ограниченные данные по иммуногенности для mAb в педиатрической популяции и существенные технологические недостатки в оценке выработки антител к данным лекарствам создают проблемы в характеристике профиля иммуногенности у педиатрических пациентов. Ввиду важности выявления и анализа потенциальных иммунных ответов в январе 2019 г. FDA опубликовало «Руководство для промышленности по тестированию иммуногенности терапевтических белковых продуктов, которое включает рекомендации по разработке и валидации анализов по обнаружению антител» (Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection) [61].

Моноклональные антитела могут быть разработаны против почти любого природного антигена (в основном белков и полисахаридов). Моноклональные антитела являются мишень-опосредованными лекарствами, то есть эффект от лечения может варьировать между пациентами в зависимости от экспрессии мишени, которая, в свою очередь, способна меняться со временем, поскольку болезнь модифицируется путем лечения [6]. Моноклональные антитела, несмотря на свою принадлежность к классу высокоспецифичных терапевтических белков, остаются лекарственными средствами, поведение которых в организме характеризуется тем же стандартным набором

фармакокинетических параметров, что и у иных классов лекарств: абсорбцией, распределением, метаболизмом, периодом полувыведения, элиминацией.

При выборе дозы mAb у детей наиболее точным подходом может быть тот, где фармакотерапию основывают на физиологических процессах, происходящих в организме ребенка в течение онтогенеза, дозы лекарств рассчитывают с учетом определенных параметров метаболизма, соответствующих каждому возрастному периоду. Во многих странах мира данные проблемы широко обсуждают на законодательном уровне. Так, в отраслевых руководствах по педиатрическим клиническим исследованиям FDA выступает за использование моделирования и симуляции в процессе разработки лекарственного средства для поддержки выбора дозы, дизайна исследования, анализа и интерпретации данных [61]. В то же время необходимо отметить, что все методы моделирования в детской популяции для mAb в основном сосредоточены на фармакокинетики лекарственного средства, обеспечивая получение ключевой информации об оптимальных режимах дозирования, экспозиции в различных возрастных группах детей, влияющих на экспозицию mAb. Возраст необходимо учитывать для оптимизации дозирования у новорожденных, младенцев и детей младшего возраста. Важно отметить, что возраст определяет функцию органа в здоровой педиатрической популяции [27]. Наличие заболеваний может изменять функцию органов, что делает данный подход неприменимым в определенных популяциях.

Вне зависимости от принципа определения дозы mAb и других представителей биотехнологических препаратов у детей важно учитывать, что биология развития ребенка является «движущейся мишенью» в педиатрии. Педиатр должен постоянно мониторировать изменения роста и массы тела пациентов: в случае, если ребенок, страдающий хроническим заболеванием и получающий по поводу него терапию данными лекарственными средствами, «перерастет» свою дозу, может возникнуть риск ухудшения течения заболевания и развития тяжелых нежелательных явлений.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Колбин — написание статьи, редактирование.
Л.И. Емельянова — написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Alexey S. Kolbin — writing and editing the article.
Liudmila I. Yemelyanova — writing the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.С. Колбин

<http://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

Л.И. Емельянова

<http://orcid.org/0000-0001-8217-0027>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lalonde RL, Honig P. Clinical pharmacology in the era of biotherapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):533–536. doi: 10.1038/clpt.2008.182
2. Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 03 июля 2016 г. с изм. и доп., вступ. в силу с 01 января 2017 г.). [Federal Law of the Russian Federation dated April 12, 2010 N 61-FZ “Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv” (as amended on July 03, 2016 as amended and supplemented, entered into force on January 01, 2017). (In Russ).]
3. Darrow JJ. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983–2018. *JAMA.* 2020;323(2):164–176. doi:10.1001/jama.2019.20
4. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. *Клетки иммунной системы: учебное пособие.* — СПб.: Наука; 2000. — 231 с. [Totolyan AA, Freidlin IS. *Kletki immunoj sistemy*: Tutorial. St. Petersburg: Nauka; 2000. 231 p. (In Russ).]
5. Bourne T, Fossati G, Nesbitt A. A PEGylated Fab’ fragment against tumor necrosis factor for the treatment of Crohn disease: exploring a new mechanism of action. *BioDrugs.* 2008;22(5):331–337. doi: 10.2165/00063030-200822050-00005
6. *Биологические препараты. Терапевтические моноклональные антитела с позиции клинической фармакологии / под общ. ред. А.С. Колбина.* — СПб: ЦОП «Профессия»; 2019. — 80 с. [Biologicheskie preparaty. Terapevticheskie monoklonal’nye antitela s pozitsii klinicheskoi farmakologii. Kolbin AS, ed. St. Petersburg: TsOP “Professiya”; 2019. 80 p. (In Russ).]
7. Porter RR. Structural studies of immunoglobulins. *Science.* 1973;180(4087):713–716. doi: 10.1126/science.180.4087.713
8. Edelman GM. Antibody structure and molecular immunology. *Science.* 1973;180(4088):830–840. doi: 10.1126/science.180.4088.830
9. Voss JE. Engineered single-domain antibodies tackle COVID variants. *Nature.* 2021;595(7866):176–178. doi: 10.1038/d41586-021-01721-5
10. Будчанов Ю.И. *Моноклональные антитела. Использование в диагностике заболеваний и лечебные моноклональные антитела: методические рекомендации.* — Тверь; 2012. — 22 с. [Budchanov Yul. *Monoklonal’nye antitela. Ispol’zovanie v diagnostike zabolevanij i lecebnyye monoklonal’nye antitela*: Guidelines. Tver’; 2012. 22 p. (In Russ).]
11. Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani B, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(2):83–124. doi: 10.1007/s40262-012-0027-4
12. Morrison C. Nanobody approval gives domain antibodies a boost. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(7):485–487. doi: 10.1038/d41573-019-00104-w
13. Wong H., Chow TW. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Therapeutic Proteins. *J Pharm Sci.* 2017;106(9):2270–2275. doi: 10.1016/j.xphs.2017.03.038
14. Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний // *Вестник РАМН.* — 2015. — Т. 70. — № 2. — С. 165–168. [Mazurov VI, Trofimov EA. Innovative Methods of Some Systemic Autoimmune Diseases Treatment. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015;70(2):165–168. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v70i2.1309
15. Лиля А.М., Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А. Актуальные аспекты современной ревматологии // *Терапия.* — 2018. — Т. 4. — № 4. — С. 10–17. [Lila AM, Nasonov EL, Olyunin JA, Galushko EA. Actual aspects of modern rheumatology. *Therapy.* 2018;4(4):10–17. (In Russ).]
16. *Государственный реестр лекарственных средств.* [State Register of Medicines. (In Russ).] Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 29.07.2021.
17. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды // *Научно-практическая ревматология.* — 2017. — Т. 55. — № 6. — С. 590–599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590–599. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
18. *ACTEMRA® (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use: Highlights of prescribing information.* 2021. p. 49. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125472s0441bl.pdf#page=49. Accessed on September 29, 2021.
19. Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody-drug conjugates for cancer. *Lancet.* 2019;394(10200):793–804. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31774-X
20. Kersh AE, Ng S, Chang YM, et al. Targeted Therapies: Immunologic Effects and Potential Applications Outside of Cancer. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(1):7–24. doi: 10.1002/jcph.1028
21. Martins JP, Kennedy PJ, Santos HA, et al. A comprehensive review of the neonatal Fc receptor and its application in drug delivery. *Pharmacol Ther.* 2016;161:22–39. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.007
22. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):548–558. doi: 10.1038/clpt.2008.170
23. Haller CA, Cosenza ME, Sullivan JT. Safety issues specific to clinical development of protein therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):624–627. doi: 10.1038/clpt.2008.158.
24. Wiseman GA, Kornmeh E, Leigh B, et al. Radiation dosimetry results and safety correlations from 90Y-ibritumomab tixetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin’s lymphoma: combined data from 4 clinical trials. *J Nucl Med.* 2003;44(3):465–474.
25. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите // *Современная ревматология.* — 2010. — Т. 1. — № 10. — С. 46–58. [Chichasova NV, Nasonov EL. Safety of using genetic engineering biological agents in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2010;1(10):46–58. (In Russ).]
26. Cook J, Weiner D, Powell J. Regarding Combined Pediatric and Adult Trials Submitted to the US Food and Drug Administration 2012–2018. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(5):1181. doi: 10.1002/cpt.2076
27. Колбин А.С. *Клиническая фармакология для педиатров: учебное пособие.* — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — 288 с. [Kolbin AS. *Klinicheskaya farmakologiya dlya pediatrov*: Tutorial. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 288 p. (In Russ).]
28. Sun H, Temeck JW, Chambers W, et al. Extrapolation of Efficacy in Pediatric Drug Development and Evidence-based Medicine: Progress and Lessons Learned. *Ther Innov Regul Sci.* 2017;2017:1–7. doi: 10.1177/2168479017725558
29. Баранов А.А. *Российский национальный педиатрический формуляр / под ред. А.А. Баранова.* — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 912 с. [Baranov AA. *Rossiiskii natsional’nyi pediatricheskii formuljar.* Baranov AA, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 912 p. (In Russ).]
30. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А. и др. Оценка качества жизни с помощью вопросника Health Utilities Index у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом // *Педиатрическая фармакология.* — 2017. — Т. 14. — № 5. — С. 356–365. [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Dobrynina EA, et al. Assessing the Quality of Life Using the Health Utilities Index Questionnaire in Children With Severe Persistent Asthma During the Treatment With Omalizumab. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2017;14(5): 356–365. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i5.1783
31. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., фон Штакельберг А. Анти-CD19-моноклональные антитела при острой лимфобластной лейкемии у детей // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО).* — 2016. — Т. 3. — № 4. — С. 60–72. [Karachunskiy AI, Rumiyanseva YuV, fon Shtakelberg A. Anti-CD19 monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia in children. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2016;3(4):60–72. (In Russ).] doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-4-60-72
32. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Эффективность и безопасность человеческих моноклональных антител к ФНО α у детей с ювенильным идиопатическим артритом при первичной и вторичной неэффективности других генно-

инженерных биологических препаратов // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 82–88. [Aleksseva E, Bzarova TM, Fetisova AN, et al. Efficacy of etanercept treatment as a second TNF α inhibitor in patients with juvenile idiopathic arthritis and primary and secondary inefficiency or intolerance of infliximab. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012;11(6):32–41. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i4.363

33. Edlund H, Melin J, Parra-Guillen ZP, Kloft C. Pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of monoclonal antibodies in children. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(1):35–80. doi: 10.1007/s40262-014-0208-4

34. Liu XI, Dallmann A, Wang Y-M, et al. Monoclonal Antibodies and Fc-Fusion Proteins for Pediatric Use: Dosing, Immunogenicity, and Modeling and Simulation in Data Submitted to the US Food and Drug Administration. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(8):1130–1143. doi: 10.1002/jcph.1406

35. Zhao L, Ji P, Li Z, et al. The antibody drug absorption following subcutaneous or intramuscular administration and its mathematical description by coupling physiologically based absorption process with the conventional compartment pharmacokinetic model. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(3):314–325. doi: 10.1002/jcph.4

36. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576–588. doi: 10.1002/psp4.12224

37. Shah DK, Betts AM. Towards a platform PBPK model to characterize the plasma and tissue disposition of monoclonal antibodies in preclinical species and human. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2012;39(1):67–86. doi: 10.1007/s10928-011-9232-2

38. Robbie GJ, Zhao L, Mondick J, et al. Population pharmacokinetics of palivizumab, a humanized anti-respiratory syncytial virus monoclonal antibody, in adults and children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4927–4936. doi: 10.1128/AAC.06446-11

39. Ternant D, Paintaud G, Trachtman H, et al. A possible influence of age on absorption and elimination of adalimumab in focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):253–255. doi: 10.1007/s00228-015-1973-1

40. Ku LC, Smith PB. Dosing in neonates: Special considerations in physiology and trial design. *Pediatr Res*. 2015;77(1–1):2–9. doi: 10.1038/pr.2014.143

41. Bellini C, Boccardo F, Bonioli E, Campisi C. Lymphodynamics in the fetus and newborn. *Lymphology*. 2006;39(3):110–117.

42. Malik P, Edginton A. Pediatric physiology in relation to the pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(6):585–599. doi: 10.1080/17425255.2018.1482278

43. Edginton AN, Schmitt W, Willmann S. Development and evaluation of a generic physiologically based pharmacokinetic model for children. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(10):1013–1034. doi: 10.2165/00003088-200645100-00005

44. Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenes Res*. 2010;2:14. doi: 10.1186/2040-2384-2-14

45. Heymann MA, Iwamoto HS, Rudolph AM. Factors affecting changes in the neonatal systemic circulation. *Annu Rev Physiol*. 1981;43:371–383. doi: 10.1146/annurev.ph.43.030181.002103

46. Tassani P, Schad H, Schreiber C, et al. Extravasation of albumin after cardiopulmonary bypass in newborns. *J Cardiothorac*

Vasc Anesth. 2007;21(2):174–178. doi: 10.1053/j.jvca.2006.01.010

47. Malik PRV, Hamadeh A, Phipps C, et al. Population PBPK modelling of trastuzumab: a framework for quantifying and predicting inter-individual variability. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017;44(3):277–290. doi: 10.1007/s10928-017-9515-3

48. Parving HH, Klebe JG, Ingomar CJ. Simultaneous determination of plasma volume and transcapillary escape rate with 131 I-labelled albumin and T-1824 in the newborn. *Acta Paediatr Scand*. 1973;62(3):248–252. doi: 10.1111/j.1651-2227.1973.tb08100.x

49. Battistini N, Virgili F, Severi S, et al. Relative expansion of extracellular water in obese vs. normal children. *J Appl Physiol*. 1995;79(1):94–96. doi: 10.1152/jappl.1995.79.1.94

50. Шабалов Н.П. *Неонатология: учебное пособие: в 2 т. — 7-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — Т. 2. — 752 с. [Shabalov N.P. *Neonatology: Tutorial: in 2 vol. 7-e ed., revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. Vol. 2. 752 p. (In Russ).]**

51. Touwslager RN, Houben AJ, Tan FE, et al. Growth and endothelial function in the first 2 years of life. *J Pediatr*. 2015;166(3):666–671. e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.059

52. Fjaertoft G, Hakansson L, Foucard T, et al. CD64 (Fc γ receptor I) cell surface expression on maturing neutrophils from preterm and term newborn infants. *Acta Paediatr*. 2005;94(3):295–302. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb03072.x

53. Tian Z, Sutton BJ, Zhang X. Distribution of rat neonatal Fc receptor in the principal organs of neonatal and pubertal rats. *J Recept Signal Transduct Res*. 2014;34(2):137–142. doi: 10.3109/10799893.2013.865745

54. Cianga C, Cianga P, Plamadeala P, et al. Nonclassical major histocompatibility complex I-like Fc neonatal receptor (FcRn) expression in neonatal human tissues. *Hum Immunol*. 2011;72(12):1176–1187. doi: 10.1016/j.humimm.2011.08.020

55. Mankarious S, Lee M, Fischer S, et al. The half-lives of IgG subclasses and specific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin. *J Lab Clin Med*. 1988;112(5):634–640.

56. Aksu G, Genel F, Koturoglu G, et al. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr*. 2006;48(1):19–24.

57. He XS, Holmes TH, Zhang C, et al. Cellular immune responses in children and adults receiving inactivated or live attenuated influenza vaccines. *J Virology*. 2006;80:11756–11766. doi: 10.1128/JVI.01460-06

58. Xu Z, Davis HM, Zhou H. Rational development and utilization of antibody-based therapeutic proteins in pediatrics. *Pharmacol Ther*. 2013;137:225–247.

59. *Purple Book. Database of Licensed Biological Products*. 2021. Available online: <https://purplebooksearch.fda.gov>. Accessed on July 29, 2021.

60. Козлов И.Г. Моноклональные антитела — новая эра в фармакологии и терапии // *Лечебное дело*. — 2006. — № 1. — С. 26–31. [Kozlov IG. Monoklonal'nye antitela — novaya era v farmakologii i terapii. *Lechebnoe delo*. 2006;(1):26–31. (In Russ).]

61. FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Novel Drug Approvals for 2016*. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2016>. Accessed on July 29, 2021.

Статья поступила: 19.06.2021, принята к печати: 20.08.2021
The article was submitted 19.06.2021, accepted for publication 20.08.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexey S. Kolbin, MD, PhD, Professor]; **адрес:** Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8 [address: 6/8 Lva Tolstogo Str., St. Petersburg, 197089, Russian Federation]; **телефон:** +7 (921) 759-04-49; **e-mail:** alex.kolbin@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7966-0845

Емельянова Людмила Игоревна [Liudmila I. Yemelyanova]; **адрес:** Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8 [address: 6/8 Lva Tolstogo Str., St. Petersburg, 197089, Russian Federation]; **телефон:** +7 (921) 759-04-49; **e-mail:** milena1811@yandex.ru

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Н.М.Я. Садеки², К.Е. Эфендиева^{1, 2}¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Новые данные по эволюции пандемии COVID-19: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:

Садеки Нилаб Мохаммад Ясин, врач-педиатр НИИ охраны и здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д 10, стр. 1, **тел.:** +7 (915) 141-01-94, **e-mail:** nili42@msn.com

В данной обзорной статье представлены находящиеся в открытом доступе новые сведения об эволюции пандемии COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в том числе относящиеся к варианту «дельта». Также в статье проанализированы вопросы терминологии и классификации вариантов вируса, выделенных на данный момент, вопросы эффективности вакцинации и использования моноклональных антител против вируса SARS-CoV-2 в отношении нового варианта «дельта». Авторы всех проанализированных материалов на текущий момент считают линию «дельта» вариантом, вызывающим беспокойство. Отмечено, что, согласно некоторым публикациям, имеются сведения, указывающие на его повышенную трансмиссивность, более высокий риск госпитализации, возможно, более высокую тяжесть течения заболевания, низкую эффективность применяемых вакцин после частичной вакцинации (например, одна доза для вакцины). Также в статье рассмотрены вопросы, которые касаются возвращения детей, перенесших COVID-19, к занятиям спортом.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, вариант «дельта», вакцинация, педиатрия, новая коронавирусная инфекция**Для цитирования:** Намазова-Баранова Л.С., Садеки Н.М.Я., Эфендиева К.Е. Новые данные по эволюции пандемии COVID-19: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(4):314–319. doi: 10.15690/pf.v18i4.2299

ОБОСНОВАНИЕ

Вариант «дельта» SARS-CoV-2 отнесен к вызывающим беспокойство (Variant of Concern; VOC) [1]. Согласно глобальным данным, представленным в GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza

Data, Глобальная база данных), расчетное эффективное репродуктивное число для VOC «дельта» на 55% выше, чем для варианта «альфа», и на 97% выше, чем для других вариантов, не представляющих специального интереса и озабоченности [2].

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Nilab Sadeqi², Kamilla E. Efendieva^{1, 2}¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

New Evidence on the Evolution of the COVID-19 Pandemic: Literature Review

This review presents new publicly available data on the evolution of COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2, as well as on the Delta variant. The article also covers the issues of terminology and classification of already identified virus variants, vaccination efficacy, and the use monoclonal antibodies for SARS-CoV-2 virus and new Delta variant management. The authors of all analyzed publications consider the Delta variant as the most concerning in the present situation. It is noted, there is data (according to some publications) indicating its higher transmissibility, hospitalization risk, likely more severe disease course, low efficacy of vaccines after partial vaccination (e.g. one dose of vaccine). The article also considers issues related to children returning to sport activities after COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, Delta variant, vaccination, pediatrics, new coronavirus infection**For citation:** Namazova-Baranova Leyla S., Sadeqi Nilab., Efendieva Kamilla E. New Evidence on the Evolution of the COVID-19 Pandemic: Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(4):314–319. doi: 10.15690/pf.v18i4.2299

При сравнении эффективности вакцин против VOC были получены следующие данные: после частичной иммунизации вакцины mRNA-1273 (Spikevax, Moderna) и BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer) имели более низкую эффективность в отношении VOC «дельта», чем в отношении «альфа» (72% против 83% и 56% против 66% соответственно), в то время как эффективность вакцины ChAdOx1 (Vaxzevria, AstraZeneca) была схожей в отношении обоих VOC (67% против 64%) [3].

Согласно результатам исследований, созданные для борьбы с новой коронавирусной инфекцией бамланивимаб утратил противовирусную активность против VOC «дельта», тогда как этесивимаб, казиривимаб и имдевимаб оставались активными против этого варианта SARS-CoV-2 [4, 5].

Во временном руководстве AAP по возвращению к спорту и физической активности указано, что все дети и подростки должны быть проконсультированы педиатром после перенесенной инфекции COVID-19 даже в легкой или бессимптомной форме, прежде чем вернуться к физической нагрузке. Подробно приведена схема безопасного возвращения к физической активности и спорту [6, 7].

НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО ЭВОЛЮЦИИ ПАНДЕМИИ COVID-19

Все вирусы, включая SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, со временем накапливают мутации, которые могут влиять на их свойства, например на скорость распространения, тяжесть связанных с ними заболеваний, эффективность вакцин и терапевтических препаратов.

В конце 2020 г. было отмечено появление нового варианта вируса SARS-CoV-2, представляющего повышенный риск для общественного здравоохранения. В декабре указанного года в Индии обнаружили новую линию вируса, B.1.617.2, относящуюся к поколению B.1.617. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [8], с момента первичного обнаружения этого варианта о его выделении сообщили по меньшей мере 85 стран мира [9].

В ходе текущей пандемии COVID-19 и изменений, происходящих в геноме вируса, возникли новые термины, которые необходимо раскрыть для широкой аудитории врачей немикробиологических и невирусологических специальностей.

Согласно биологической номенклатуре, термин «штамм» отличается от «варианта» и «линии» и имеет свое особенное определение, в то время как в 2013 г. было заявлено, что в сообществе вирусологов «не существует общепринятого определения терминов «штамм», «вариант» и «изолят», и большинство вирусологов просто копируют использование терминов у других» [10]. Если следовать упомянутой трактовке о копировании определений, то на текущий момент правильнее было бы называть существующие новые вирусы SARS-CoV-2 «вариантами» и «линиями». В то же время в декабре 2020 г. на сайте Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) в отношении варианта B.1.1.7 было заявлено: «В прессе термины «вариант», «штамм», «линия» и «мутант» часто используются как синонимы. На данный момент в контексте этого варианта первые три из указанных терминов обычно и в научном сообществе используются как взаимозаменяемые» [11].

Для определения нового варианта (отличного от дикого типа первой волны эпидемии) национальные и международные организации здравоохранения (например, Центры по контролю и профилактике заболеваний США, Агентство

по общественному здравоохранению Англии (Public Health England; PHE) и Консорциум COVID-19 Genomics UK в Великобритании, а также Канадская сеть геномики COVID (The Canadian COVID Genomics Network; CanCOGeN)) используют несколько или все из нижеприведенных критериев:

- повышенная трансмиссивность;
- повышенная заболеваемость;
- повышенная смертность;
- повышенный риск синдрома «длительного COVID-19»;
- возможность избежать обнаружения диагностическими тестами;
- сниженная восприимчивость к противовирусным препаратам (если такие препараты доступны / будут доступны);
- сниженная восприимчивость к нейтрализующим антителам, как применяемым в виде терапевтических средств (например, плазма выздоравливающих или моноклональные антитела), так и в лабораторных экспериментах;
- возможность избежать естественного иммунитета (например, вызвать повторное заражение);
- возможность заражения вакцинированных лиц;
- повышенный риск определенных состояний, таких как мультисистемный воспалительный синдром или синдром «длительного COVID-19»;
- повышенная корреляция заболеваемости с определенными демографическими или клиническими группами, такими как дети или люди с ослабленным иммунитетом [12, 13].

Согласно доступным данным, у варианта «дельта» прослеживаются несколько из этих критериев, о чем будет сказано ниже. Следует также отметить, что геном дикого штамма SARS-CoV-2, который был исследован первоначально и относится к «китайскому» вирусу, является по отношению к новым вариантам референсным и не входит в классификацию вариантов.

На текущий момент рассматриваются три класса вариантов SARS-CoV-2.

1. *Вариант, представляющий интерес (Variant of Interest; VOI).*

Данный класс определяется специфическими генетическими маркерами, которые касаются изменений связывания рецептора. Также важные пункты для характеристики этого класса — снижение нейтрализации антителами, образованными во время предыдущей инфекции или вакцинации, снижение эффективности лечения, снижение эффективности диагностического потенциального воздействия либо прогнозируемое увеличение трансмиссивности или тяжести заболевания.

2. *Вариант, вызывающий обеспокоенность (Variant of Concern; VOC).*

Вариант, для которого есть данные об увеличении трансмиссивности, более тяжелом течении заболевания (например, увеличение количества госпитализаций или смертей), значительном снижении нейтрализации антителами, образованными во время предыдущей инфекции или вакцинации, снижении эффективности лечения, вакцинопрофилактики, неудачных диагностических мерах, которые прежде (по отношению к ранним вариантам) были релевантными. На текущий момент к указанному классу, согласно ВОЗ, относятся варианты «альфа» (британский), «бета» (южноафриканский), «гамма» (бразильский) и «дельта» (индийский) [1].

Варианты, относящиеся к VOI и VOC, могут быть в дальнейшем, по мере получения новых данных, реклассифицированы.

3. Вариант со значимыми последствиями (*Variant of High Consequence, VOC*).

К данному классу относятся линии, для которых есть достоверные доказательства того, что профилактические или медицинские контрмеры против них значительно снизили свою эффективность по сравнению с ранее распространенными вариантами. В настоящее время не существует линий SARS-CoV-2, которые достигали бы уровня значимых последствий [14, 15].

К некоторым вариантам, которые пока не классифицируются ни в одном из вышеперечисленных классов, но имеют характеристики, представляющие риски в будущем, могут применяться критерии «сигналы для дальнейшего мониторингования» (Alerts for Further Monitoring), разработанные ВОЗ [1].

К 21 июня 2021 г. случаи VOC «дельта» были выявлены в 23 странах ЕС/ЕЭЗ [9, 16, 17]. Среди 12 стран, которые секвенировали не менее 10% своих изолятов или не менее 500 образцов в течение 21–22-й нед 2021 г., средняя доля обнаруженных вирусов варианта «дельта» составила 2,4% (диапазон 0,0–18,5%), что представляет собой увеличение по сравнению с 0,0% (диапазон 0,0–11,7%). В Люксембурге доля VOC «дельта» удвоилась с 15,4% на 21-й нед до 30,9% на 22-й нед текущего года [18]. На данный момент вариант B.1.617.2 преобладает среди всех случаев заболевания в Индии, Великобритании и России (Москве) [19, 20].

Согласно глобальным данным, представленным в GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data, Глобальная база данных), расчетное эффективное репродуктивное число для VOC «дельта», B.1.617.2, на 55% (95% ДИ 43–68%) выше, чем для варианта «альфа», и на 97% (95% ДИ 76–117%) выше, чем для других вариантов, не представляющих специального интереса и озабоченности [2].

Имеющиеся сведения о характеристиках VOC «дельта», согласно некоторым публикациям, указывают на его повышенную трансмиссивность [2, 14, 21, 22], более высокий риск госпитализации / повышенную тяжесть заболевания [14, 23], низкую эффективность применяемых вакцин при течении заболевания после частичной вакцинации (например, одна доза для вакцины) [24]. Данные из Великобритании также показывают, что VOC «дельта» на 40–60% более трансмиссивен, чем вариант «альфа» [22].

Согласно британскому анализу случаев VOC «дельта», летальность составила 0,3% (95% ДИ 0,2–0,5%) по сравнению с 2,0% (95% ДИ 1,9–2,0%) для случаев инфицирования VOC «альфа». Анализ был проведен через 28 дней наблюдения случаев заболевания. Однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью, учитывая относительно короткое на данный момент время наблюдения, поправки на возраст, пол, специфический иммунный статус, сопутствующие заболевания [8].

В Шотландии было проведено исследование в отношении демографии пациентов с вирусной инфекцией SARS-CoV-2, вариант «дельта», а также в плане оценки риска госпитализации и эффективности вакцины, результаты которого приведены ниже. Пациенты с заболеванием, вызванным VOC «дельта», были моложе по возрасту, в основном мужского пола. Пропорционально большая часть данной когорты жила в регионе, который характеризуется высокой долей работников сферы жизнеобеспечения и имел самый высокий уровень заболеваемости SARS-CoV-2 в течение всего периода исследования. Также было отмечено, что с большей вероятностью вариант «дельта» выявлялся в более поздние сроки в период исследования, то есть учащение выявления нарастало

с течением времени. Данным пациентам, инфицированным VOC «дельта», ранее не проводили тестирование на SARS-CoV-2, они с меньшей вероятностью имели какие-либо сопутствующие заболевания и с большей вероятностью проживали в районах с более низким семейным доходом, с большим количеством родственников, проживающих вместе, чем в случаях других инфекций VOC и не-VOC SARS-CoV-2, а также контрольных групп с отрицательными результатами тестов. Кроме того, наблюдались в основном одинаковые закономерности между тяжелыми исходами, вызванными VOC «дельта», и теми, которые были вызваны другими VOC и не-VOC SARS-CoV-2. Риск госпитализации при COVID-19 был примерно вдвое выше у пациентов с VOC «дельта», чем с VOC «альфа», при этом данный риск особенно был повышен у пациентов с пятью и более соответствующими сопутствующими заболеваниями [25].

Согласно еженедельному рапорту США (49 штатов), на неделе с 21 июля по 5 августа 2021 г. было зарегистрировано 93 824 случая заболевания COVID-19 у детей (4 198 296–4 292 120). В этот период пациенты-дети составили 15,0% (93 824/623 590) от еженедельно зарегистрированных случаев. Примечательно то, что сведения за период с 30 июля по 06 августа 2020 г. показали, что общее количество заболеваний среди детей в 49 штатах составило 9,1%.

Среди штатов, представивших отчеты, в этот период случаи COVID-19 среди детей составляли 1,5–3,5% от общего числа госпитализаций, а 0,1–1,9% всех случаев заболевания детей COVID-19 закончились госпитализацией.

По данным 43 штатов, на детей приходилось 0,00–0,26% всех случаев смерти от COVID-19, а в 7 штатах не было зарегистрировано ни одного случая детской смерти.

В отчитавшихся штатах 0,00–0,03% всех случаев COVID-19 у детей закончились смертью [26].

Эффективность вакцин против вируса SARS-CoV-2

Благодаря исследованию эффективности вакцинации против новой коронавирусной инфекции в Канаде с участием 421 073 пациентов с декабря 2020 по май 2021 г. в отношении VOC «дельта» на данный момент имеется следующая доступная информация [3].

После частичной вакцинации эффективность трех сравниваемых вакцин (BNT162b2, mRNA-1273 и ChAdOx1) против варианта «дельта» различалась незначительно: от 56% (95% ДИ 45–64%) для BNT162b2 (МНН — COVID-19 mRNA vaccine, Comirnaty, Pfizer) до 72% (95% ДИ 57–82%) для mRNA-1273 (МНН — elasmomeran, Spikevax, Moderna). Полная иммунизация повысила эффективность вакцины BNT162b2 (87%; 95% ДИ 64–95%). Для mRNA-1273 и ChAdOx1 (МНН — COVID-19 Vaccine, Vaxzevria, AstraZeneca), согласно проведенным исследованиям, ее не удалось надежно оценить из-за отсутствия вакцинированных случаев с положительным тестом. При сравнении эффективности указанных вакцин между VOC были получены следующие данные: после частичной иммунизации вакцины mRNA-1273 и BNT162b2 имели более низкую эффективность в отношении VOC «дельта», чем в отношении «альфа» (72% против 83% и 56% против 66% соответственно), в то время как эффективность вакцины ChAdOx1 была схожей в отношении обоих VOC (67% против 64%). Полная вакцинация BNT162b2 повысила защиту от варианта «дельта» до уровней, сопоставимых с «альфа» и «бета»/«гамма». После частичной вакцинации эффективность любой из трех вышеописанных вакцин

против госпитализации или смерти, вызванных всеми изученными VOC, в целом была выше, чем в отношении инфекции, протекающей с симптомами [3].

В связи с вышеуказанным возросшим количеством заболеваний у детей важно подчеркнуть актуальность их вакцинации как составляющей части коллективного иммунитета. Также из истории предыдущего года можно сделать выводы относительно значимости профилактики заболевания в плане возможности посещения учебных заведений. В России пока нет разрешенной и одобренной к применению вакцины для иммунизации в детском возрасте. В мае 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) расширило разрешение на экстренное использование вакцины BNT162b2 (COVID-19 mRNA vaccine), включив в него подростков от 12 до 15 лет [27]. Тогда же, в мае этого года, вакцина BNT162b2 была одобрена для использования у детей в возрасте от 12 до 15 лет в странах Европейского союза [28]. В июле 2021 г. комитет Европейского агентства лекарственных средств рекомендовал расширить показания для вакцины mRNA-1273 (elasomeran) от COVID-19, чтобы включить ее использование у детей в возрасте от 12 до 17 лет [29]. На данный момент идут клинические исследования в отношении применения других вакцин в детском возрасте, что дает возможность ожидать пополнения списка разрешенных препаратов для активной иммунизации [30]. Это позволит не только обеспечить коллективный иммунитет, но, возможно, также избежать массовых закрытий учебных заведений (хотя, как и ранее, дети заражаются от взрослых, в основном в семейных очагах).

Использование моноклональных антител

Интересен также вопрос, относящийся к эффективности моноклональных антител против VOC «дельта». По данному вопросу было проведено исследование, в котором использовали амплифицированный на клетках Vero E6 вирус VOC «дельта», выделенный у пациента с симптомами заболевания, для оценки его чувствительности к панели из четырех клинически одобренных моноклональных антител: бамланивимаба, этесивимаба, казиривимаба и имдевимаба. Согласно полученным данным, бамланивимаб утратил противовирусную активность против B.1.617.2, что соответствует предыдущим результатам, демонстрирующим, что мутация L452R в белке шипа вируса — это мутация ускользания для данного типа моноклональных антител, тогда как этесивимаб, казиривимаб и имдевимаб оставались активными против VOC «дельта» [4, 5].

В качестве постконтактной профилактики для отдельных лиц с COVID-19 в Соединенных Штатах Америки FDA выдало разрешение на экстренное использование моноклонального антитела казиривимаба-имдевимаба для предотвращения инфекции SARS-CoV-2 у отдельных лиц старше 12 лет [31].

Занятия физкультурой и спортом после перенесенного COVID-19

Вопрос о возвращении детей к физическим нагрузкам после перенесенной новой коронавирусной инфекции без спецификации VOC/не-VOC был поднят Американской педиатрической академией (American Academy of Pediatrics; AAP). Во временном руководстве AAP по возвращению к занятиям физической активностью и спортом указано, что все дети и подростки должны быть проконсультированы педиатром, прежде чем вернуться

к физическим нагрузкам. Детям и подросткам, у которых в течение 6 мес наблюдались умеренные или тяжелые симптомы, необходимо пройти обширное предварительное обследование, включая скрининг Американской кардиологической ассоциации и электрокардиограмму или кардиологическое обследование, чтобы безопасно вернуться к занятиям спортом [6].

AAP указывает, что все дети младше 12 лет могут вернуться к занятиям спортом в соответствии с их собственной переносимостью. Для детей и подростков от 12 лет и старше рекомендуется постепенный протокол возврата к физической культуре. Повышение физической нагрузки следует проводить в течение минимум 7 дней. Следует рассмотреть возможность продления периода повышения физической нагрузки у детей и подростков, у которых наблюдалось среднетяжелое течение COVID-19.

Всех детей и подростков и их родителей/опекунов необходимо информировать и обучить отслеживанию боли в груди, одышки, несоразмерной с инфекцией верхних дыхательных путей, впервые возникшего учащенного сердцебиения или обморока при возвращении к физическим упражнениям. Если возникают какие-либо из этих признаков и/или симптомов, согласно рекомендации AAP, следует немедленно прекратить упражнения, после чего ребенок должен обратиться к своему педиатру для очного осмотра. В таких случаях рекомендуется рассмотреть возможность консультации детского кардиолога.

N. Elliott и соавт. была разработана и представлена в «Британском журнале спортивной медицины» нижеприведенная схема.

Этап 1 (после 10 дней покоя с момента начала заболевания и как минимум 7 дней без симптомов заболевания и без терапии).

День 1 и День 2 (минимум 2 дня): 15 мин или меньше — легкая активность (ходьба, бег трусцой, велотренажер), интенсивность не превышает 70% от максимальной частоты сердечных сокращений. Запрещены силовые упражнения.

Этап 2

День 3 (минимум 1 день): 30 мин или меньше — простые двигательные упражнения (например, бег), интенсивность не превышает 80% от максимальной частоты сердечных сокращений.

Этап 3

День 4 (минимум 1 день): 45 мин или меньше — переход к более сложным тренировкам, интенсивность не более 80% от максимальной частоты сердечных сокращений. Разрешено включить в программу легкие силовые упражнения.

Этап 4

День 5 и День 6 (минимум 2 дня): 60 мин — нормальная тренировочная активность, интенсивность не более 80% от максимальной частоты сердечных сокращений.

Этап 5

День 7: возврат к полной физической активности / участию в соревнованиях [7].

Подробнее о российской схеме диспансеризации детей после COVID-19 читайте в следующем номере журнала «Педиатрическая фармакология».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно проанализированной литературе, эволюция и распространение пандемии порождают новые задачи и проблемы. Это касается не только классических вопросов медицины, а именно эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики заболевания, перед нами встают новые дилеммы по пересмотру номенклатуры,

терминологии и более базовых и фундаментальных вопросов медицины и этики.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова — основной автор, сбор информации, написание статьи, рецензент.

Н.М.Я. Садеки — соавтор, сбор информации, написание статьи.

К.Е. Эфендиева — соавтор, сбор информации, написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — senior author and reviewer, data collection, writing the article.

Nilab Sadeqi — co-author, data collection, writing the article.

Kamilla E. Efendieva — co-author, data collection, writing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. *World Health Organization*. August 13, 2021. Available online: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Accessed on August 19, 2021.
2. Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(24):2100509. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100509
3. Nasreen S, Chung H, He S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada. *medRxiv*. July 16, 2021. doi: 10.1101/2021.06.28.21259420.
4. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596(7871):276–280. doi: 10.1038/s41586-021-03777-9
5. Starr T, Greaney A, Dingens A, et al. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. *Cell Rep Med*. April 20, 2021. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100255
6. AAP. COVID-19 Interim Guidance: Return to Sports and Physical Activity. *American Academy of Pediatrics*. August 02, 2021. Available online: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/covid-19-interim-guidance-return-to-sports>. Accessed on August 19, 2021.
7. Elliott N, Martin R, Heron N, et al. Infographic. Graduated return to play guidance following COVID-19 infection. *Br J Sports Med*. 2020;54(19):1174–1175. doi: 10.1136/bjsports-2020-102637
8. European Centre for Disease Prevention and Control. *Threat Assessment Brief: Emergence of SARS-CoV-2 B.1.617 variants in India and situation in the EU/EEA*. Stockholm: ECDC; 2021. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-emergence-sars-cov-2-b1617-variants>. Accessed on August 19, 2021.
9. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 — 22 June 2021. Edition 45. *World Health Organization*. June 22, 2021. Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-june-2021>. Accessed on August 19, 2021.
10. Kuhn JH, Bao Y, Bavari S, et al. Virus nomenclature below the species level: a standardized nomenclature for natural variants of viruses assigned to the family Filoviridae. *Arch Virol*. 2012;158(1):301–311. doi: 10.1007/s00705-012-1454-0
11. CDC. Interim: Implications of the Emerging SARS-CoV-2 Variant VOC 202012/01. *Centers for Disease Control and Prevention*. December 29, 2020. Available online: <https://web.archive.org/web/20210122060907/https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-emerging-variant.html>. Accessed on August 19, 2021.
12. Lucey DR. COVID “Mega-variant” and eight criteria for a template to assess all variants. *Science Speaks: Global ID News*. February 20, 2021. Available online: <https://sciencespeaksblog.org/2021/02/02/covid-mega-variant-and-eight-criteria-for-a-template-to-assess-all-variants>. Accessed on August 19, 2021.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

Н.М.Я. Садеки

<https://orcid.org/0000-0003-0801-2789>

К.Е. Эфендиева

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

13. CDC. Emerging SARS-CoV-2 Variants. *Centers for Disease Control and Prevention*. January 4, 2021. Available online: <https://web.archive.org/web/20210122062629/https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>. Accessed on August 19, 2021.
14. CDC. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. *Centers for Disease Control and Prevention*. August 17, 2021. Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>. Accessed on August 19, 2021.
15. Schematic comparison of the GISAID, Nextstrain and cov-lineages.org nomenclatures for SARS-CoV-2 sequences of world-wide origin, February–July 2020. *Eurosurveillance*. Available online: <https://www.eurosurveillance.org/content/figure/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001410.f1>. Accessed on August 19, 2021.
16. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 — 15 June 2021. Edition 44. *World Health Organization*. June 15, 2021. Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2021>. Accessed on August 19, 2021.
17. Elbe S, Buckland-Merrett G. Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health. *Glob Chall*. 2017;1(1):33–46. doi: 10.1002/gch2.1018
18. The Luxembourg Government. *COVID-19 cases — Weekly review: 7–13 June*. June 16, 2021. Available online: <https://covid19.public.lu/en/news-covid19/communiqués/2021/06/16-weekly-review.html>. Accessed on August 19, 2021.
19. Public Health England. *SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 16*. London: PHE; 2021. Available online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/994839/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_16.pdf. Accessed on August 19, 2021.
20. Reuters. Kremlin blames vaccine hesitancy as Delta variant drives Moscow surge. *Reuters*. June 18, 2021. Available online: <https://www.reuters.com/world/europe/covid-19-cases-hit-an-all-time-daily-high-moscow-2021-06-18>. Accessed on August 19, 2021.
21. PANGO lineages. *Lineage B.1.617.2*. Available online: https://cov-lineages.org/lineages/lineage_B.1.617.2.html. Accessed on August 19, 2021.
22. Scientific Advisory Group for Emergencies. SPI-M-0: Consensus statement on COVID-19, 3 June 2021. *Gov.uk*. June 14, 2021. Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/spi-m-0-consensus-statement-on-covid-19-3-june-2021>. Accessed on August 19, 2021.
23. Public Health England. *SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 15*. London: PHE; 2021. Available online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/993879/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_15.pdf. Accessed on August 19, 2021.

24. Stowe J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. *Khub* [Preprint]. 2021. Available online: <https://khub.net/documents/135939561/479607266/Effectiveness+of+COVID19+vaccines+against+hospital+admission+with+the+Delta+1.617.2%29+variant.pdf/1c213463-3997-ed16-2a6f-14e5deb0b997?t=1623689315431>. Accessed on August 19, 2021.

25. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 2021;397(10293):2461–2462. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01358-1

26. AAP. Children and COVID-19: State-Level Data Report. *American Academy of Pediatrics*. August 16, 2021. Available online: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report>. Accessed on August 19, 2021.

27. U.S. Food and Drug Administration. *Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine for emergency use in adolescents in another important action in fight against pandemic*. [Updated 2021]. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use>. Accessed on June 13, 2021.

28. European Centre for Disease Prevention and Control. *Interim public health considerations for COVID-19 vaccination of adolescents in the EU/EEA*. [Updated 2021]. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-public-health-considerations-covid-19-vaccination-adolescents-eueea>. Accessed on June 13, 2021.

29. European Medicines Agency. *COVID-19 vaccine Spikevax approved for children aged 12 to 17 in EU*. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-spikevax-approved-children-aged-12-17-eu>. Accessed on August 28, 2021.

30. U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. Available online: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vaccine&cond=covid&recrs=a&recrs=d&age_v=&age=0&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply. Accessed on August 28, 2021.

31. *Fact sheet for health care providers. emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab)*. Available online: <https://www.fda.gov/media/145611/download>. Accessed on August 3, 2021.

Статья поступила: 12.07.2021, принята к печати: 20.08.2021
The article was submitted 12.07.2021, accepted for publication 20.08.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [**Leyla S. Namazova-Baranova**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address:** 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** info@pediatr-russia.ru, **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Садеки Нилаб Мохаммад Ясин [**Nilab Sadeqi**, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [**address:** 10/1 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** nili42@msn.com

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [**Kamilla E. Efendieva**, MD, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address:** 10 Fotievoy Str., 119333, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** kamillaef@inbox.ru, **eLibrary SPIN:** 5773-3901

ВАКЦИНЫ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКА СОВРЕМЕННОМ МИРЕ. РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией: Намазовой-Барановой Л.С., Брико Н.И., Фельдблюм И.В.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 648 с.

В монографии представлены новые сведения о роли иммунопрофилактики в программировании и сохранении здоровья человека, описаны иммунобиологические препараты для активной и пассивной иммунизации детей и взрослых разных возрастных групп и разного состояния здоровья. Особое внимание уделено описанию инфекционных болезней, предотвратимых с помощью вакцинации. Отдельная глава посвящена новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе, принципам плановой вакцинации в период пандемии, описаны новые препараты для защиты от SARS-CoV-2.

Монография адресована специалистам, занимающимся проблемами вакцинации — педиатрам, терапевтам, хирургам, акушерам-гинекологам, гериатрам, эпидемиологам, врачам других специальностей, преподавателям высшей школы и колледжей по медицинским и биологическим специальностям, студентам медицинских и фармацевтических вузов и колледжей, а также ординаторам и аспирантам.



Е.М. Козлова, Е.Г. Новопольцева

Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

Организация оказания экстренной помощи детям на амбулаторном этапе

Автор, ответственный за переписку:

Козлова Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский факультет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, **тел.:** +7 (906) 358-37-48, **e-mail:** pediatrnn@list.ru

В статье рассматриваются принципы оказания экстренной помощи на амбулаторном этапе, уточняется терминология, анализируется нормативно-правовая база. На примере оказания помощи при анафилактическом шоке и дыхательной недостаточности показаны наиболее важные детали правильной организации кабинета неотложной помощи. Подчеркивается важность постоянного симуляционного обучения среднего медицинского персонала и врачей амбулаторно-поликлинического звена.

Ключевые слова: экстренная помощь, неотложная помощь, анафилактический шок, дыхательная недостаточность, симуляционное обучение

Для цитирования: Козлова Е.М., Новопольцева Е.Г. Организация оказания экстренной помощи детям на амбулаторном этапе. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(4):320–323. doi: 10.15690/pf.v18i4.2300

ОБОСНОВАНИЕ

Оказание неотложной и экстренной помощи — одна из важнейших задач врача-педиатра участкового, которая требует не только теоретических знаний, но и определенной практической подготовки. Большое значение имеет наличие исправной аппаратуры, медикаментов и расходных материалов. При развитии критических состояний дорога каждая минута, и рациональные адекватные действия врача могут и должны спасти ребенка жизнь.

В клинических рекомендациях по сердечно-легочной реанимации (СЛР) у детей подчеркивается, что «основной тактической ошибкой при клинической смерти является задержка с началом СЛР, потеря времени на второстепенные диагностические, организационные и лечебные процедуры» [1]. Это утверждение справедливо по отношению ко всем критическим состояниям.

Поэтому подготовка к оказанию помощи в экстренной ситуации должна начинаться заранее.

ПРИНЦИПЫ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ ПОМОЩИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Терминология, правила организации, требования к оснащению кабинетов (отделений) и набору медикаментов и расходных материалов отражены в нормативно-правовых документах.

В названиях подавляющего большинства руководств для врачей, методических рекомендаций, учебных пособий, посвященных оказанию медицинской помощи в жизнеугрожающих ситуациях, звучат термины «неотложные состояния», «неотложная помощь». Звучат привычно, но неверно. Согласно Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», «неотложная медицинская помощь оказывается при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний без явных признаков угрозы жизни пациента». При наличии же угрозы жизни оказывается экстренная медицинская помощь [2]. Так, например, при развитии у ребенка острой респираторной инфекции

Elena M. Kozlova, Ekaterina G. Novopoltseva

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Organization of Emergency Care for Children on the Outpatient Stage

The article considers the principles of emergency care at the outpatient stage, clarifies the terms, and analyzes the regulatory framework. The example of anaphylactic shock and respiratory failure management shows the most crucial details of proper emergency room organization. The importance of continuous simulation training of nursing staff and outpatient doctors is emphasized.

Keywords: emergency care, urgent care, anaphylactic shock, respiratory failure, simulation training

For citation: Kozlova Elena M., Novopoltseva Ekaterina G. Organization of Emergency Care for Children on the Outpatient Stage. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(4):320–323. doi: 10.15690/pf.v18i4.2300

без дыхательной недостаточности врач оказывает неотложную медицинскую помощь. При наличии у пациента одышки помощь превращается в экстренную.

В приказе Министерства здравоохранения и социального развития от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи» и в приказе Министерства здравоохранения от 7 марта 2018 г. № 92 «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям» говорится о возможности создания в амбулаторно-поликлинических учреждениях подразделений, оказывающих неотложную помощь [3, 4]. Экстренную помощь, согласно приказу от 20 июня 2013 г. № 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи» оказывают бригады скорой медицинской помощи [5].

Однако критические состояния у детей развиваются достаточно быстро. Оказывая помощь неотложную, всегда необходимо быть готовым к проведению экстренных мероприятий. В профессиональном стандарте «Врач-педиатр участковый» среди трудовых действий есть и «оценка клинической картины болезней и состояний, требующих оказания неотложной помощи», и «оценка клинической картины болезней и состояний, требующих оказания экстренной помощи», и, конечно, умение оказать медицинскую помощь при данных состояниях [6].

Состояния, которые представляют собой угрозу жизни у детей и приводят к развитию клинической смерти, перечислены в клинических рекомендациях по СЛР у детей [1]. К ним относятся:

- внезапная обструкция дыхательных путей;
- аспирация инородного тела;
- аспирация желудочного содержимого;
- отек или спазм верхних дыхательных путей (ВДП): эпиглоттит, бронхиальная астма, бронхиолит, пневмония;
- шок;
- врожденные заболевания сердца и/или легких;
- вагусная реакция на санацию ВДП и трахеобронхиального дерева (ТБД), парацентез, грубая интубация трахеи;
- электротравма;
- торакальная травма;
- поражение центральной нервной системы (ЦНС) в результате внутричерепной гипертензии, отравления, травмы, тяжелой гипоксии или нейроинфекции;
- метаболические аномалии: тяжелая гиперкалиемия или гипокалиемия;
- тампонада перикарда;
- утопление, удушье;
- синдром внезапной смерти.

Следует подчеркнуть, что при своевременном и правильном оказании помощи в большинстве случаев прогноз для жизни и здоровья ребенка является благоприятным.

Наиболее часто в практике врача-педиатра участкового встречаются болезни верхних дыхательных путей, которые могут привести к развитию дыхательной недостаточности. При проведении профилактических прививок следует помнить о возможности развития анафилактического шока.

Для оказания экстренной помощи пациентам с дыхательной недостаточностью в кабинете неотложной помощи предусмотрено наличие пульсоксиметра, аспиратора электрического с набором аспирационных катетеров, небулайзера компрессорного с набором масок и посиндромной укладки медикаментов [3].

Кроме того, в табель оснащения кабинета входят мешок Амбу и комплект воздухопроводов для искусственного дыхания «рот в рот».

Существует несколько распространенных ошибок при подборе оборудования и расходных материалов для кабинета неотложной помощи. Следует обратить внимание, что сама формулировка «мешок Амбу» уже несколько неточна. Амбулаторно-поликлинические учреждения оказывают помощь детям разного возраста с разной массой тела и жизненной емкостью легких, поэтому оптимальным будет наличие комплекта саморасправляющихся мешков с различным объемом: неонатального (до 280 мл), педиатрического (500–600 мл) и взрослого (более 1500 мл). Для герметичности прилегания маски при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ее также следует подбирать в зависимости от возраста ребенка, как и воздухопроводы, которые используются, конечно, не для дыхания «рот в рот», а для большей эффективности вентиляции саморасправляющимся мешком. Недопустима замена аспирационных катетеров желудочными зондами, которые имеют слепо заканчивающийся закругленный конец: санация только через боковые отверстия не может быть достаточной.

Меньше всего проблем обычно создает выбор пульсоксиметра. В последнее время они стали широко использоваться не только в кабинетах неотложной помощи, но и на педиатрическом приеме или при посещении на дому. Метод пульсоксиметрии является точным, неинвазивным и простым. Однако полагаться только на показания пульсоксиметра при диагностике дыхательной недостаточности нельзя. Пульсоксиметр позволяет определить сатурацию (процентное содержание оксигенированного гемоглобина) и оценить один из компонентов внешнего дыхания — оксигенацию, которая нарушается при гипоксемической (паренхиматозной) дыхательной недостаточности, например, при пневмонии или отеке легких [7]. Для детей же раннего возраста характерно преобладание гиперкапнической (вентиляционной) дыхательной недостаточности, при которой нарушается вентиляция — выведение поступившего в альвеолы углекислого газа. Причиной гиперкапнической дыхательной недостаточности у детей, как правило, является бронхообструкция. Показания пульсоксиметрии могут оставаться в пределах нормы, но ребенок уже нуждается в проведении экстренных мероприятий. Основным критерием диагностики гиперкапнической дыхательной недостаточности в амбулаторных условиях будет являться наличие экспираторной одышки. Оценка клинической картины остается самым значимым моментом диагностики.

Одним из наиболее важных методов лечения дыхательной недостаточности является кислородотерапия. В самом деле, обнаружив снижение сатурации, т.е. гипоксемическую дыхательную недостаточность, логично обеспечить увеличение концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. Данная задача не является слишком сложной для поликлиник, входящих в состав объединений (ЦРБ, городские больницы, имеющие поликлиники с прикрепленным населением). При наличии централизованной подачи кислорода желательны провести его в процедурный/прививочный кабинеты и кабинет неотложной помощи поликлиники. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи» говорит о возможности (по требованию) кислородной подводки в прививочном кабинете, но не утверждает обя-

зательность ее наличия, хотя кислородотерапия показана при лечении не только дыхательной недостаточности, но и анафилактического шока [8, 9].

Для отдельно расположенных зданий поликлиник выходом может послужить приобретение кислородного концентратора. Для оказания экстренной помощи необходим концентратор, обеспечивающий поток до 10 л/мин.

Для проведения кислородотерапии, кроме самого источника кислорода, требуются увлажнитель (желательно с флоуметром), система соединительных трубок и «оконечное устройство» (маска или биназальные канюли). Наибольшую концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе (около 99% при потоке 10 л/мин) позволяет создать кислородная маска с резервуаром [10].

Естественно, комплектность, герметичность, длина шлангов, возможность их присоединения к источнику кислорода и увлажнителю должны быть проверены до их использования. Персонал обязан хорошо знать, где хранится набор для кислородотерапии, включающий дополнительно пакет объемом 500 мл с дистиллированной водой для заполнения увлажнителя.

Как уже говорилось выше, в таблицу оснащения кабинета неотложной помощи входит укладка медикаментов и перевязочных средств. Однако состав данной укладки приказом не регламентируется. Поэтому каждое лечебно-профилактическое учреждение вправе создать свой перечень необходимых лекарственных средств и расходных материалов.

За основу можно взять приказ Министерства здравоохранения от 22 января 2016 г. № 36н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» [11], но приведенный в нем перечень является избыточным для амбулаторно-поликлинических учреждений.

В первую очередь необходимо ориентироваться на существующие клинические рекомендации. Так, например, для оказания экстренной помощи при остром обструктивном ларингите в укладке должны быть ингаляционные (будесонид) и системные (дексаметазон) глюкокортикоиды [12], адреналин, ампулы или буфусы с физиологическим раствором для разведения лекарственных препаратов, расходные материалы для внутримышечных/внутривенных инъекций.

Существуют противоречия по рекомендуемому составу противошокового набора между действующим приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации и клиническими рекомендациями.

Согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития от 16 апреля 2012 г. № 366н, в противошоковый набор входят 0,1% раствор адреналина, мезатона, норадреналина, 5,0% раствор эфедрина, 1,0% раствор тавегила, 2,5% раствор супрастина, 2,4% раствор зифиллина, 0,9% раствор хлористого кальция, глюкокортикоидные препараты — преднизолон, дексаметазон или гидрокортизон, сердечные гликозиды — строфантин, коргликон.

Согласно клиническим рекомендациям, экстренная помощь при анафилактическом шоке включает три обязательных компонента: введение адреналина, волемическую нагрузку изотоническим раствором (физиологический раствор) и кислородотерапию с высоким потоком [8, 9]. Препаратами второй линии могут быть системные глюкокортикоиды (гидрокортизон, дексаметазон) и хлоропирамин (на фоне стабилизации гемодинамики при наличии уртикарной сыпи или ангионевротического

отека). При сохраняющейся бронхообструкции после нормализации артериального давления и периферического кровотока возможно применение ингаляционных глюкокортикостероидов и/или бронходилататоров. В набор также входит необходимые расходные материалы (шприцы, катетеры, спиртовые салфетки и т.д.). Избыток препаратов, как и их недостаток, затрудняет действия персонала.

При формировании укладки следует учесть все нюансы. Можно ли хранить раствор адреналина с данным торговым наименованием при комнатной температуре или его следует поместить в холодильник (при этом в укладке для неопытного или неуверенного персонала должна быть записка «Адреналин в холодильнике»)? Предназначен ли гидрокортизон данного производителя для внутривенного или только для внутримышечного введения (указать это в памятке по введению или заменить на другую форму)? Физиологический раствор обязательно должен быть в достаточном количестве: флаконы для инфузии и ампулы/буфусы для постановки катетера и разведения препаратов. В критической ситуации подобные мелочи помогут сэкономить время.

Но самым важным моментом подготовки к оказанию экстренной помощи являются тренинги персонала, или, как принято сейчас говорить, симуляционное обучение.

Известна так называемая «пирамида обучения»: при прослушивании лекции степень освоения материала составляет около 5%, при чтении — 10%, демонстрации — 30%. Практика конкретной работы (в том числе на тренинге) дает 75% уровень освоения [13]. Конечно, идеальным вариантом является обучение в симуляционном центре с использованием роботов-симуляторов под контролем опытных тренеров с проведением дебрифинга. Но регулярное «проигрывание» экстренных ситуаций на рабочем месте с использованием собственного оборудования, отработка командного взаимодействия имеет не меньшее значение. В качестве начального сценария (и чек-листа к нему) можно воспользоваться паспортом экзаменационной станции «Экстренная медицинская помощь ребенку от 1 года до 8 лет», используемым при первичной специализированной аккредитации педиатров, размещенным на сайте Методического центра аккредитации специалистов [14]. Основное значение имеет регулярность и неформальность тренингов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом:

- врач-педиатр участковый должен уметь оказывать экстренную медицинскую помощь;
- кабинет неотложной помощи должен быть оснащен необходимым оборудованием, медикаментами и расходными материалами с учетом возрастных особенностей пациентов и в соответствии с действующими клиническими рекомендациями;
- готовность медицинского персонала к оказанию экстренной медицинской помощи обеспечивается регулярными тренингами.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.М. Козлова и Е.Г. Новопольцева — изучение литературы, подготовка и оформление обзора.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena M. Kozlova and Ekaterina G. Novopoltseva — literature review, article preparation and design.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Е.М. Козлова

<https://orcid.org/0000-0002-1173-2130>

Е.Г. Новопольцева

<https://orcid.org/0000-0001-8492-1509>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Клинические рекомендации по сердечно-легочной реанимации у детей / Российский национальный совет по реанимации; Объединение детских анестезиологов и реаниматологов России. — М.; 2014. [*Klinicheskie rekomendatsii po serdechno-legochnoi reanimatsii u detei*. Russian National Council for Resuscitation; Association of pediatric anesthesiologists and resuscitators of Russia. Moscow; 2014. (In Russ).]
2. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law dated November 21, 2011 N 323-FZ "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii". (In Russ).]
3. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи». [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated April 16, 2012 N 366n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya pediatricheskoi pomoshchi". (In Russ).]
4. Приказ МЗ РФ от 7 марта 2018 г. № 92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 7, 2018 N 92n "Ob utverzhdenii Polozheniya ob organizatsii okazaniya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi detyam". (In Russ).]
5. Приказ МЗ РФ от 20 июня 2013 г. № 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 20, 2013 N 388n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya skoroi, v tom chisle skoroi spetsializirovannoi, meditsinskoj pomoshchi". (In Russ).]
6. Приказ Минтруда РФ от 27 марта 2017 г. № 306н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-педиатр участковый». [Order of the Ministry of Labour of the Russian Federation dated March 27, 2017 N 306n "Ob utverzhdenii professional'nogo standarta "Vrach-pediatr uchastkovyi". (In Russ).]
7. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. Интенсивная терапия критических состояний у детей: пособие для врачей. — СПб.: Н-Л; 2014. — 976 с. [Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV, Gordeev VI. *Intensivnaya terapiya kriticheskikh sostoyanii u detei*: A guide for doctors. St. Petersburg: N-L; 2014. 976 p. (In Russ).]
8. Клинические рекомендации по реанимации и интенсивной терапии анафилактического шока: Клинические рекомендации. Протоколы лечения / Федерация анестезиологов и реаниматоло-

гов. — 2015. [*Klinicheskie rekomendatsii po reanimatsii i intensivnoi terapii anafilakticheskogo shoka*: Clinical guidelines. Treatment protocols. Federation of Anesthesiologists and Resuscitators. 2015. (In Russ).]

9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии анафилаксии / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). — М.; 2015. [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i terapii anafilaksii*. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists (RAACI). Moscow; 2015. (In Russ).]

10. Оценка тяжести состояния и оказание неотложной помощи детям: клинические рекомендации / Объединение детских анестезиологов и реаниматологов. — М.; 2016. [Assessment of the severity of the condition and the provision of emergency care for children: Clinical guidelines. Association of pediatric anesthesiologists and resuscitators of Russia. Moscow; 2016. (In Russ).]

11. Приказ МЗ РФ от 22 января 2016 г. № 36н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated January 22, 2016 N 36n "Ob utverzhdenii trebovaniy k komplektatsii lekarstvennymi preparatami i meditsinskimi izdeliyami ukhadok i naborov dlya okazaniya skoroi meditsinskoj pomoshchi". (In Russ).]

12. Острый обструктивный ларингит [круп] и эпиглоттит у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России. — М.; 2016. [Ostryi obstruktivnyi laringit [krup] i epiglottit u detei: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia. Moscow; 2016. (In Russ).]

13. Андреев А.А. Высокореалистичная симуляция в анестезиологии и реаниматологии — теория и практика. — М.: Росомед; 2020. — 632 с. [Andreev AA. *Vysokorealisticchnaya simulyatsiya v anesteziologii i reanimatologii — teoriya i praktika*. Moscow: Rosomed; 2020. 632 p. (In Russ).]

14. Экстренная медицинская помощь ребенку от 1 года до 8 лет: паспорт экзаменационной станции / Методический центр аккредитации специалистов. — 2020. [Ekstrennaya meditsinskaya pomoshch' rebenku ot 1 goda do 8 let: Passport of the examination station. Methodological center for accreditation of specialists. 2020. (In Russ).] Доступно по: http://fmza.ru/upload/medialibrary/078/pasport_emp_rebenku_psa_10.02.pdf. Ссылка активна на 02.09.2021.

Статья поступила: 28.06.2021, принята к печати: 20.08.2021
The article was submitted 28.06.2021, accepted for publication 20.08.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Козлова Елена Михайловна, д.м.н., профессор [Elena M. Kozlova, MD, PhD, Professor]; **адрес:** Российская Федерация, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation]; **телефон:** +7 (906) 358-37-48; **e-mail:** pediatrnn@list.ru; **eLibrary SPIN:** 9784-8965

Новопольцева Екатерина Геннадьевна, д.м.н., доцент [Ekaterina G. Novopol'tseva, MD, PhD, assistant professor]; **адрес:** Российская Федерация, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation]; **телефон:** +7 (906) 358-37-48; **eLibrary SPIN:** 9551-6784

Резолюция по итогам Экспертного совета «Современные возможности выбора ферментной заместительной терапии синдрома Хантера»

9 июня 2021 г. в Москве при поддержке компании «Такеда» состоялся совет экспертов на тему «Современные возможности выбора ферментной заместительной терапии синдрома Хантера».

В заседании приняли участие следующие эксперты:

- 1) Бокова Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, руководитель педиатрического отделения МОНКИ им. М.Ф. Владимирского;
- 2) Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, научный руководитель отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный детский кардиолог СЗФО;
- 3) Вашакмадзе Нато Джумберовна, д.м.н., профессор, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, **председатель**;
- 4) Журкова Наталья Вячеславовна, к.м.н., генетик, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН;
- 5) Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ, **председатель**;
- 6) Коталевская Юлия Юрьевна, к.м.н., генетик, заведующая консультативным отделением МОНКИ им. М.Ф. Владимирского;
- 7) Кузенкова Людмила Михайловна, д.м.н., профессор, начальник Центра детской психоневрологии, руководитель отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, **председатель**;
- 8) Мартынович Наталья Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Иркутского государственного медицинского университета;
- 9) Моисеев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, директор Клиники ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), **председатель**;
- 10) Печатникова Наталья Леонидовна, заведующая отделением наследственных нарушений обмена веществ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница»;
- 11) Подклетнова Татьяна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ;
- 12) Карбовский Михаил Юрьевич, к.м.н., руководитель медицинского направления «Генетические заболевания и неврология», компания «Такеда».

Программа совета включала обсуждение следующих вопросов

1. Обсуждение новых клинических рекомендаций для лечения детей с синдромом Хантера.
2. Анализ опыта использования зарегистрированных в Российской Федерации препаратов ферментной заместительной терапии (ФЗТ) для лечения синдрома Хантера.
3. Обсуждение критериев перевода пациентов с синдромом Хантера, получающих ФЗТ, с одного препарата на другой.
4. Обсуждение новых терапевтических возможностей лечения неврологических проявлений синдрома Хантера.

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II, синдром Хантера) — наследственная лизосомная болезнь накопления с X-сцепленным рецессивным типом наследования, обусловленная мутациями в гене *IDS*, которые вызывают снижение/отсутствие активности фермента идуронат-2-сульфатазы (*I2S*). Дефицит фермента приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) гепарансульфата и дерматансульфата в лизосомах и проявляется мультисистемным поражением, включающим в себя изменение фенотипа, прогрессирующие психоневрологические нарушения (при тяжелой форме), костные деформации, патологию паренхиматозных органов, зрительного анализатора, сердечно-сосудистой и дыхательной систем [1–3].

Ген идуронат-2-сульфатазы *IDS* картирован на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq27.1-q28. МПС II обычно болеют только мальчики, однако описано несколько случаев заболевания у девочек, как правило, связанных с хромосомной патологией [1–3].

МПС II встречается с частотой 1 : 140 000 – 1 : 156 000 живых новорожденных мальчиков [1, 4].

В настоящее время выделяют тяжелую (нейропатическую) и легкую (невропатическую) формы МПС II — в зависимости от скорости прогрессирования поражения различных органов и систем [1].

Патогенетическое лечение синдрома Хантера

Всем пациентам с МПС II после установления точного диагноза рекомендовано проведение ФЗТ с целью замедления прогрессирования заболевания, уменьшения размеров печени и селезенки, улучшения функции сердца, снижения уровня экскретируемых ГАГ [5–7].

Для проведения ФЗТ при МПС II применяют идурсульфазу и идурсульфазу бета.

Идурсульфаз (Элапраза) — очищенная рекомбинантная форма фермента идуронат-2-сульфатазы, производимая на клеточной линии человека, способная обеспечить профиль гликозилирования, аналогичный природному ферменту.

Элапраза (идурсульфаз) — это оригинальный препарат ФЗТ для лечения МПС II, разработанный компанией «Шайер»/«Такеда», который был зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2006 г. В настоящее время препарат зарегистрирован в 67 странах.

В странах Европы и Америки, а также в России пациенты, получающие терапию идурсульфазой, подлежат тщательному наблюдению с целью быстрого выявления новой информации по безопасности; дополнительная информация по безопасности доступна в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства.

Регистрация препарата Элапраза основана на результатах 4 клинических исследований у 136 пациентов с МПС II (Muenzer et al., 2006; Muenzer et al., 2007; Muenzer et al., 2011; Giugliani et al., 2014), а также данных Международного регистра больных синдромом Хантера (Hunter Outcome Survey; HOS), включающий более 1200 пациентов.

ФЗТ идурсульфазой позволяет значительно улучшить состояние пациентов, добиться уменьшения размеров селезенки и печени, увеличения показателей функции внешнего дыхания, снижения уровней ГАГ в моче. Препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), поэтому не позволяет скорректировать неврологические нарушения.

Данные Международного регистра больных синдромом Хантера убедительно продемонстрировали повышение продолжительности и качества жизни пациентов с МПС II на фоне ФЗТ.

Резкое прекращение терапии или перерывы в ФЗТ нежелательны, так как могут привести к ухудшению состояния пациентов [8].

Идурсульфаз бета (Хантераза) — препарат, произведенный из рекомбинантных клеток яичников китайского хомячка.

Хантераз разработана компанией Green Cross Corp. (Yongin, Южная Корея) и зарегистрирована для продажи в 11 странах, включая Южную Корею (где он и производится). В 2018 г. Хантераз была зарегистрирована в Российской Федерации.

В настоящее время существует ограниченное число публикаций, посвященных сравнению эффективности двух препаратов для ФЗТ синдрома Хантера и применению препарата у разных пациентов.

Производство препаратов

Элапраза экспрессируется в виде мономерного белка из 550 аминокислот и секретируется в среду в виде зрелого белка из 525 аминокислот (молекулярная масса примерно 76 кДа) после отщепления сигнального пептида из 25 аминокислот (Инструкция по медицинскому применению препарата Элапраза). Элапраза содержит 2 дисульфидные связи и 8 N-связанных участков гликозилирования, занятых комплексными цепями гибридных олигосахаридов и олигосахаридов с большим содержанием маннозы.

Наличие остатков манноза-6-фосфата (М6Р) позволяет ферменту специфически связываться с рецепторами М6Р на клеточной поверхности, что приводит к проник-

новению его внутрь клеток, воздействию на лизосомы и последующему катаболизму накопленных ГАГ.

Хантераз — это рекомбинантный белок, продуцируемый методами генной инженерии на линии клеток яичников китайского хомячка. Профиль гликозилирования молекул, получаемых из этой линии клеток, считается «подобным человеческому» (Butler et al., 2014), они могут отличаться от гликанов человека присутствием некоторых структур: терминального Gal I-3Gal (альфа-Gal) и сиаловой кислоты, а также N-гликонейраминной кислоты (Neu5GC).

Молекулярные различия

Отсутствуют публично доступные доказательства того, что препараты Хантераз и Элапраза одинаковы на молекулярном уровне, поэтому препараты не могут быть заменены друг на друга без серьезных нежелательных явлений.

Препараты идурсульфаз и идурсульфаз бета производятся на разных линиях клеток, имеют разные международные непатентованные наименования (МНН) и не являются взаимозаменяемыми.

По итогам обсуждения современных проблем лечения синдрома Хантера в соответствии с проектом клинических рекомендаций по лечению синдрома Хантера участниками была выработана **резолуция**, включающая пункты, представленные ниже.

1. Лечение пациентов с синдромом Хантера — междисциплинарная проблема, поэтому в нем должны принимать участие различные специалисты: педиатр, терапевт, невролог, оториноларинголог, ортопед, кардиолог, офтальмолог, сурдолог, медицинский психолог, генетик, гастроэнтеролог, хирург и другие.
2. У пациентов с МПС II, получающих ФЗТ, как и при внутривенном введении любого другого белкового препарата, могут развиваться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакции гиперчувствительности аллергического типа).
3. Из-за риска возникновения аллергических реакций в ответ на инфузию ФЗТ во время первых 12–16 инфузий пациентам следует назначать антигистаминные препараты в сочетании с жаропонижающими средствами непосредственно перед инфузией.
4. При появлении побочных реакций во время и после инфузии в течение 24 ч рекомендуется соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным стандартам оказания медицинской помощи (противовотные препараты, антигистаминные средства, антипиретики, глюкокортикостероидные препараты).
5. При возникновении нежелательной реакции во время ФЗТ инфузию нужно остановить до разрешения симптомов и затем продолжить с более низкой скоростью (скоростные параметры подбираются индивидуально). При развитии анафилактической/анафилактической реакции инфузию следует немедленно прекратить, начать соответствующее лечение и наблюдение. Необходимо придерживаться современных протоколов проведения неотложной терапии при анафилаксии [5, 9].
6. Препараты идурсульфаз и идурсульфаз бета производятся на разных линиях клеток, имеют разные МНН и не являются взаимозаменяемыми. Препараты

- имеют разную доказательную базу и опыт применения в реальной клинической практике.
7. Переключение с одного препарата на другой возможно только в случае возникновения неконтролируемых серьезных нежелательных явлений, повторяющихся несмотря на адекватную премедиацию перед инфузией. Решение о переводе должно приниматься только коллегиальным заключением врачебного консилиума представителей нескольких федеральных лечебных учреждений, имеющих опыт проведения ФЗТ.
 8. Изолированное повышенное содержание ГАГ в моче не является основанием для перевода с одного препарата на другой.
 9. Стабилизация и улучшение соматических параметров — основная задача ФЗТ. Препараты, которые зарегистрированы в Российской Федерации для ФЗТ синдрома Хантера, не проходят через ГЭБ и не могут оказывать влияние на неврологические проявления заболевания. Отсутствие положительной динамики при оценке неврологического дефицита при длительном применении ФЗТ не является основанием для перевода с одного препарата на другой.
 10. Тяжелые или опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, являются противопоказанием для повторного применения препарата ФЗТ, при введении которого данная реакция наблюдалась.
 11. Резкое прекращение ФЗТ, перерывы в ФЗТ нежелательны и могут привести к ухудшению состояния пациентов.
 12. При наличии рекомендации федерального лечебного учреждения о необходимости проведения ФЗТ нет необходимости ежегодно получать подобные рекомендации в федеральных лечебных учреждениях. Коррекция дозы препарата при изменении массы тела пациента может проводиться врачами как в федеральных лечебных учреждениях, так и в регионах.
 13. Довести до сведения медицинского сообщества основные положения клинических рекомендаций по лечению синдрома Хантера, касающиеся ФЗТ.

Председатели экспертного совета:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, д.м.н., профессор, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН;

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ;

Кузенкова Людмила Михайловна, д.м.н., профессор, начальник Центра детской психоневрологии, руководитель отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ;

Моисеев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, директор Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. pp. 3421–3452.
2. Scarpa M, Almasy Z, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:72–77. doi: 10.1186/1750-1172-6-72
3. Muenzer J, Jones SA, Tylki-Szymanska A, et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):82. doi: 10.1186/s13023-017-0635-z
4. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–254. doi: 10.1001/jama.281.3.249
5. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):267–277. doi: 10.1007/s00431-007-0635-4
6. Sampayo-Cordero M, Miguel-Huguet B, Pardo-Mateos A. Agreement between results of meta-analyses from case reports and clinical studies, regarding efficacy and safety of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II (MPS-II). A new tool for evidence-based medicine in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):230. doi: 10.1186/s13023-019-1202-6
7. Bradley L, Haddow H, Palomaki G. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genet Med*. 2017;19(11):1187–1201. doi: 10.1038/gim.2017.30
8. Guffon N, Heron B, Chabrol B. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:43. doi: 10.1186/s13023-015-0259-0
9. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010;33(4):589–604. doi: 10.1590/S1415-47572010005000093

Готфрид Хусс¹, Кристин Мажёнди¹, Массимо Петтоэлло-Мантовани², Эльке Егер-Роман¹¹ Европейская конфедерация педиатров первичного звена, Лион, Франция² Европейская педиатрическая ассоциация (EPA-UNEPSA)

Влияние пандемии COVID-19 на оказание первичной педиатрической помощи в Европе¹

Для цитирования: Хусс Г., Мажёнди К., Петтоэлло-Мантовани М., Егер-Роман Э. Влияние пандемии COVID-19 на оказание первичной педиатрической помощи в Европе. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(4):327–330. doi: 10.15690/pf.v18i4.2301

Пандемия COVID-19 сильно ударила по взрослому населению [2]. В США на декабрь 2020 года из 1,4 млн пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 умерли 154 ребенка [3]. В большое когортное исследование были включены 135 794 ребенка, процент заражения COVID-19 был низким и составил всего 4%. В большинстве случаев заболевание у детей протекало бессимптомно либо в легкой форме. Процент смертности в результате болезни в данной группе составил 0,2% [4]. Ранние исследования, проводимые в Европе, показали низкий процент смертности (0,69%) у детей с положительными результатами на COVID-19, а тяжелое течение болезни отмечалось у 4% всех детей [5]. Низкие показатели смертности и заболеваемости COVID-19 среди европейских детей во время пандемии были подтверждены Статистическим бюро Европейского союза [6].

Тем не менее, несмотря на имеющиеся данные, свидетельствующие о том, что прямое влияние COVID-19 на детскую и подростковую смертность и заболеваемость, так или иначе, незначительно, помощь детскому населению пострадала от некоторых опосредованных последствий, выявленных по всей Европе и связанных

с проблемами в работе местных систем здравоохранения [7]. К таким проблемам в большинстве европейских стран можно отнести нарушения мер по уходу за детьми и профилактике болезней, несвоевременное проведение профилактических осмотров, несоблюдение планов вакцинации и программ по реабилитации психических расстройств [8]. Цель этой статьи, написанной авторами из Европейской конфедерации педиатров первичного звена (ЕСРСП) и Европейской педиатрической ассоциации (EPA-UNEPSA), заключается в повышении осведомленности о косвенных влияниях последствий пандемии на оказание первичной педиатрической помощи в странах Европы и рисках для здоровья и благополучия детей.

КОСВЕННОЕ ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ОКАЗАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ЕВРОПЕ

В европейских странах в 2020 г. наблюдались две волны роста количества случаев COVID-19: первая волна — в период с марта по июль, а вторая — в конце лета и осень. Уже первая волна оказала косвенное воздействие на детское здравоохранение и изменила первичную педиатрическую помощь. Во многих странах

¹ Статья была опубликована ранее на английском языке [1].

¹ Article has been published in English before [1].

Gottfried Huss¹, Christine Magendie¹, Massimo Pettoello-Mantovani², Elke Jaeger-Roman¹¹ European Confederation of Primary Care Paediatricians, Lyon, France² European Paediatric Associations, Union of National European Pediatric Societies and Associations, Berlin, Germany

Implications of the COVID-19 Pandemic for Pediatric Primary Care Practice in Europe

For citation: Huss Gottfried, Magendie Christine, Pettoello-Mantovani Massimo, Jaeger-Roman Elke. Implications of the COVID-19 Pandemic for Pediatric Primary Care Practice in Europe. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(4): 327–330. doi: 10.15690/pf.v18i4.2301

произошел серьезный сбой в оказании основных медицинских услуг [8–10]. Меры, принятые правительствами для сдерживания кризиса, нередко вызвали критику со стороны европейских педиатрических сообществ по причине частых изменений и общего негативного воздействия на физическое и психическое здоровье детей, а также на их образование [11–13].

Летом 2020 г. ЕСРСР провела исследование с вовлечением в работу большинства состоящих в ней сообществ. Данные от педиатров первичного звена, работавших в 17 европейских странах во время первой волны COVID-19, были собраны при помощи анкетирования. Вопросы в анкете были сосредоточены на последствиях пандемии для практики врачей первичной педиатрической помощи в различных регионах и на выявлении рисков для здоровья детей [14, 15]. Исследование показало, что педиатрическая служба подверглась значительным корректировкам во время действия режима самоизоляции в ходе первой волны. Ряд поправок внесли и сами педиатры — они были направлены на снижение распространения COVID-19 от пациента к пациенту и среди сотрудников. В начале пандемии серьезная нехватка средств индивидуальной защиты подвергла опасности медицинских работников по всему миру [16], в особенности сотрудников амбулаторного звена [17, 18]. Тем не менее, 95% европейских педиатров первичного звена сообщили о регулярном использовании средств индивидуальной защиты (одежды и масок) в скором времени после начала пандемии, а 92% планируют придерживаться этих правил и впоследствии [14].

С целью снижения риска передачи инфекции количество очных консультаций было значительно уменьшено. В основном они были переведены в телефонный и видеоформат. Чуть более половины педиатров первичного звена (55%) отметили, что в период пандемии с марта по август 2020 г. количество очных консультаций снизилось на 40–80% по сравнению с аналогичными периодами прошлых лет. Тем не менее, были предприняты определенные действия для продолжения ведения очного приема. Применялся комплекс мер «пустая комната ожидания ЕСРСР», характеризующийся хорошо спланированными графиками приема, что позволило минимизировать время ожидания и препятствовало внеплановым визитам [14]. В большинстве европейских стран педиатры первичного звена, выполняя указания местных медицинских учреждений и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ограничили число лиц, сопровождающих детей, до одного человека [19, 20]. Благодаря этому удалось избежать скопления людей в комнатах ожидания [14]. Еще одной важной мерой безопасности стало разделение потоков инфекционных и неинфекционных пациентов (разные кабинеты и часы для консультаций). Однако это удалось реализовать не во всех обстоятельствах.

Впрочем, изменения, произошедшие во врачебной практике из-за пандемии и опасений родителей, также привели к нежелательным, а в некоторых случаях и к негативным последствиям [14]. По сообщениям некоторых педиатров (40%), участвовавших в исследовании ЕСРСР, значительное число пациентов с легкими заболеваниями боялись приходить на очные консультации в начале пандемии, в итоге это привело к несвоевременной диагностике серьезных состояний и повышению риска развития осложнений [14]. Многие педиатры (86%), участвовавшие в исследовании, сообщили, что по причине ограниченного доступа к службам неотложной помощи члены семей их пациентов зачастую не обращались в больницы по поводу серьезных или даже жизнеугрожающих заболева-

ний, большинство обращений касались только COVID-19. Наиболее часто люди не сообщали о таких состояниях, как диабетический кетоацидоз, гематологические и онкологические заболевания, аппендицит, перитонит, жестокое обращение с детьми, тяжелые бактериальные инфекции (например, инфекции мочевыводящих путей), менингит, пневмония и острые нарушения сердечной деятельности [14]. О схожих результатах сообщали коллеги из США [21] и Израиля [22]. Исследование с участием 53 итальянских диабетических центров показало, что пандемия COVID-19 значительно ухудшила ситуацию с диагностикой и лечением детей с диабетом 1-го типа.

СНИЖЕНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

ВОЗ и UNICEF заявили о тревожном снижении уровня вакцинации детей (особенно это касалось жизненно важных вакцин) во всем мире летом 2020 г. [23]. Согласно данным, собранным в сотрудничестве с Центрами по контролю и профилактике заболеваний США, институтом вакцин им. Сэбина и школой здравоохранения Блумберга университета Джонса Хопкинса, три четверти из 82 стран, участвующих в предварительном исследовании, заявили о значительных нарушениях в своих программах вакцинации вследствие COVID-19 (по состоянию на май 2020 г.) [23].

ЕСРСР получила такие же тревожные результаты и в своем исследовании. Педиатры первичного звена сообщили о снижении охвата вакцинацией в различных европейских странах, которое варьировало от 11% у детей младше двух лет до > 50% у детей старше двух лет. Основными причинами нарушения реализации программ вакцинации стали страх выходить из дома во время режима самоизоляции и сомнения в целесообразности проведения вакцинации во время пандемии [23, 24].

НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ КАРАНТИНА НА СОЦИАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И СОЦИАЛЬНОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ ДЕТЕЙ

Социальное дистанцирование во время COVID-19 сильно повлияло на привычный образ жизни людей. Большинство детей перестали посещать детские сады и школы, и некоторые не понимали, почему их жизнь так изменилась. На сегодняшний день нет данных о долгосрочных последствиях для психического здоровья или о риске развития вспышек заболеваний у детей и подростков [25]. Тем не менее, мониторинг состояния психического здоровья детей в долгосрочной перспективе и изучение того, как длительное закрытие школ, строгие меры социальной изоляции, изменение образа жизни вследствие пандемии влияют на благополучие детей и подростков, были бы очень полезны [25]. Хотя из-за закрытия школ родители могли больше времени уделять своим детям, в большинстве случаев COVID-19, наоборот, способствовал развитию внешних стрессовых факторов и ухудшению социальных и семейных отношений [26]. В семьях, которые стали больше времени проводить вместе, COVID-19 мог усугубить ранее имевшиеся проблемы (депрессия, тревожность и др.), что приводило к дестабилизации отношений, жестокому обращению и даже насилию [26, 27]. Европейские сообщества педиатров первичного звена консультировали органы здравоохранения ЕС по поводу этих рисков и подчеркнули важность скоординированного подхода педиатров и психиатрической службы для правильного регулирования всех подобных состояний, влияющих на благополучие детей во время пандемии [10].

Рисунок. Наиболее частые события, наблюдаемые педиатрами первичного звена у детей и их семей во время пандемии COVID-19 в Европе (2020 г.)

Figure. Most frequent events observed in children and their families by European primary care pediatricians in their practices during the COVID-19 pandemic (2020)



Карантин также усугубил социально-экономическое неравенство: ухудшилась академическая успеваемость детей из семей с пониженным социально-экономическим статусом, так как у родителей не было возможности адекватно организовать домашнее обучение (см. рисунок). В Европе 76% опрошенных членов ЕСПСР согласились с тем, что детям следует вернуться в школу для дальнейшего социального развития, поскольку его преимущества могут перевесить риски заболеть. Однако, конечно же, следует строго выполнять все официальные распоряжения и требования специалистов здравоохранения и обеспечивать надлежащую защиту школьного персонала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скоординированные усилия медицинских работников [28] помогут обеспечить оптимальное медицин-

ское обслуживание как больных, так и здоровых детей в будущем даже в условиях пандемии. Законодательные органы, органы здравоохранения и профессиональные педиатрические сообщества должны тесно сотрудничать для поддержания высокого уровня качества первичной педиатрической помощи в Европе [29]. С учетом всех проблем, связанных с пандемией, данные, представленные ЕСПСР, свидетельствуют о том, что нам следует придерживаться стратегии, направленной на поддержание непрерывного оказания всего спектра профилактических услуг, выполнение программ вакцинации, обеспечение свободного и безопасного доступа к медицинским услугам для всех детей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Huss G, Magendie C, Pettoello-Mantovani M, Jaeger-Roman E. Implications of the COVID-19 Pandemic for Pediatric Primary Care Practice in Europe. *J Pediatr.* 2021;233:290-291.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.03.004
- Koh HK, Geller AC, VanderWeele TJ. Deaths from COVID-19. *JAMA.* 2021;325(2):133-134. doi: 10.1001/jama.2020.25381
- American Academy of Pediatrics. *Children and COVID-19: state-level data report.* Available online: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report>. Accessed on December 10, 2020.
- Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, et al. Assessment of 135794 paediatric patients tested for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 across the United States. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):176-184. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5052
- Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
- European Statistical Office (eurostat) COVID-19: statistics serving Europe. Available online: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/covid-19/overview>. Accessed on January 31, 2021.
- Bensoussan E, Ouldali N, Ashkenazi S, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on pediatric infectious disease research. *J Pediatr.* 2021;230:279-281.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.052
- Somekh I, Somech R, Pettoello-Mantovani M, Somekh E. Changes in routine pediatric practice in light of coronavirus 2019 (COVID-19). *J Pediatr.* 2020;224:190-193. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.053
- Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, et al. Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of

- type 1 diabetes in children? *Diabetes Care.* 2020;43(11):2870-2872. doi: 10.2337/dc20-1321
- Spencer N, Nathawad R, Arpin E, Johnson S. Pandemics, epidemics and inequities in routine childhood vaccination coverage: a rapid review. *BMJ Paediatr Open.* 2020;4(1):e000842. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000842
- Jiao WY, Wang LN, Liu J, et al. Behavioral and emotional disorders in children during the COVID-19 epidemic. *J Pediatr.* 2020;221:264-266.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.03.013
- Ferrara P, Franceschini G, Corsello G, et al. The dark side of the web — a risk for children and adolescents challenged by isolation during the novel coronavirus 2019 pandemic. *J Pediatr.* 2021;228:324-325.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.10.008
- Hoey H, Mestrovic J, Vural M, et al. Children facing natural, economic and public health crisis in Europe: the risks of a predictable unpredictability. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(Suppl 1):4-9. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.55553.
- European Confederation of Primary Care Pediatricians. *How did the COVID-19 pandemic change paediatric primary care? Results of a European primary care survey.* Available online: https://www.ecpcp.eu/fileadmin/pdf_doc_ppt/Data_results_of_the_PCP_survey_for_Websites_ECPCP_and_EPA_UNEPSA.pdf. Accessed on February 11, 2021.
- Huss G, Magendie C, Pettoello-Mantovani M, Jaeger-Roman E. The implications of the COVID-19 pandemic for pediatric primary care practice in Europe. *J Pediatr.* 2021;233:290-291.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.03.004
- UN News. 'We can't stop COVID-19 without protecting health workers': WHO chief. Available online: <https://news.un.org/en/story/2020/03/1058581>. Accessed on February 14, 2021.
- American Academy of Paediatrics, AAP News. *AAP issues guidance to ensure continued care for children during pandemic.* Available

online: <https://www.aappublications.org/news/2020/04/14/ambulatory041420>. Accessed on December 28, 2020.

18. Walker D, Chandir S. COVID-19's lost generation of unvaccinated children. *Lancet Glob Health*. 2021;9(3):e250. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30535-0

19. Agostiniani R, Bozzola E, Staiano A, et al. Providing pediatric well-care and sick visits in the COVID-19 pandemic era: the recommendations of the Italian Pediatric Society. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):133. doi: 10.1186/s13052-020-00899-0

20. World Health Organization (WHO). *Maintaining essential health services during the COVID-19 outbreak*. Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/related-health-issues>. Accessed on February 16, 2021.

21. Gerall CD, DeFazio JR, Kahan AM, et al. Delayed presentation and sub-optimal outcomes of pediatric patients with acute appendicitis during the COVID-19 pandemic. *J Pediatr Surg*. 2020;56(5):905–910. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.10.008

22. Rosenberg Danziger C, Krausel, Scheuerman O, et al. Pediatrician, watch out for corona-phobia. *Eur J Pediatr*. 2021;180(1):201–206. doi: 10.1007/s00431-020-03736-y

23. World Health Organization. *WHO and UNICEF warn of a decline in vaccinations during COVID-19*. Available online: <https://www.who.int/news/item/15-07-2020-who-and-unicef-warn-of-a>

decline-in-vaccinations-during-covid-19. Accessed on February 14, 2021.

24. McIntosh EDG, Janda J, Ehrich JHH, et al. Vaccine hesitancy and refusal. *J Pediatr*. 2016;175:248–249.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.006

25. Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(6):421. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30109-7

26. Herbert JS, Mitchell A, Brentnall SJ, Bird AL. Identifying rewards over difficulties buffers the impact of time in COVID-19 lockdown for parents in Australia. *Front Psychol*. 2020;11:606507. doi: 10.3389/fpsyg.2020.606507

27. Ferrara P, Caporale O, Cutrona C, et al. Femicide and murdered women's children: which future for these children orphans of a living parent? *Ital J Pediatr*. 2015;41:68. doi: 10.1186/s13052-015-0173-z

28. Ehrich JHH, Kerbl R, Pettoello-Mantovani M, Lenton S. Opening the debate on pediatric subspecialties and specialist centers: opportunities for better care or risks of care fragmentation? *J Pediatr*. 2015;167(5):1177–1178.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.060

29. Villani A, Giuliani M, Raponi M, et al. Child healthcare services offered by the Vatican City State in its national territory and in extra-territorial neighboring Italian areas. *Turk Pediatri Ars*. 2020;55(Suppl 1):105–111. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.23690

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ», 2-Е ИЗДАНИЕ

М.: ПедиатрЪ, 2021. — 116 с.

В Национальной программе представлены последние данные литературы о значении витамина D в организме и обновление рекомендаций по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей разного возраста и разного состояния здоровья. Издание представляет собой вторую редакцию Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», увидевшей свет в 2018 году.

Издание предназначено для специалистов медицинского профиля (врачей-педиатров, нутрициологов, детских эндокринологов, ортопедов, детских нефрологов, фтизиатров и врачей других специальностей), а также студентов старших курсов медицинских вузов.





FDA одобрило препарат для лечения кожного зуда, связанного с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат одевиксibat (Bylvay, Albireo Pharma, США) — первое средство от зуда, связанного со всеми типами прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (ПСВХ).

ПСВХ является генетически детерминированным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования и представляет собой группу хронических болезней, сопровождающихся холестазом, которые дебютируют в младенческом возрасте и в исходе которых, как правило, развивается цирроз печени в течение первых 10 лет жизни.

Зуд является наиболее частым проявлением болезни и приводит к серьезному снижению качества жизни. При ПСВХ клетки печени не могут выводить желчные кислоты (ЖК) с желчью, что приводит к накоплению токсичных веществ в печени. Хотя точная причина сильного зуда у пациентов с ПСВХ неизвестна, он может быть связан с повышенным уровнем ЖК в организме и коже.

Одевиксibat — ингибитор транспорта ЖК в подвздошной кишке, действует локально в дистальном отделе подвздошной кишки, уменьшая обратный захват ЖК и увеличивая их клиренс через толстую кишку, тем самым снижая концентрацию ЖК в сыворотке крови.

FDA одобрило препарат на основе исследований III фазы PEDFIC 1 и PEDFIC 2, доказывающих, что он может помочь облегчить зуд и снизить количество ЖК в сыворотке крови пациентов. Пока неизвестно, может ли одевиксibat снизить потребность в трансплантации печени.

В PEDFIC 1 были включены 62 ребенка с ПСВХ и сильным зудом, 20 из которых получали плацебо, а 42 — одевиксibat, принимаемый один раз в день во время еды утром. Одевиксibat соответствовал 2 основным конечным точкам: препарат уменьшал зуд ($p = 0,004$) и уменьшал концентрацию ЖК в сыворотке крови ($p = 0,003$). В PEDFIC 2 — долгосрочном открытом расширенном исследовании — влияние одевиксibата на зуд и ЖК сыворотки сохранялось до 48 нед. Была отмечена хорошая переносимость препарата в обоих случаях, при этом наиболее встречаемыми побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, связанными с лечением, были диарея / частый стул. Серьезными нежелательными явлениями, связанными с лечением, не было. FDA сообщило, что детям, принимающим препарат, должны периодически проводить исследования функции печени. Одевиксibat может влиять на всасывание жирорастворимых витаминов, таких как А, D, Е и К. Таким образом, пациентов следует контролировать на предмет дефицита жирорастворимых витаминов во время приема препарата.

Medscape, FDA

Новое в лечении сахарного диабета 2-го типа у детей

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило эксенатид пролонгированного действия (Bydureon / Bydureon BCise, AstraZeneca, Великобритания) для использования у детей с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в возрасте от 10 лет и старше.

Ранее одобренный для взрослых, этот инъекционный препарат является вторым агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), одобренным для использования при детском СД2 после лираглутида (Victoza, Novo Nordisk, Дания) в 2019 г., и первым, вводимым один раз в неделю.

Два продукта, различающихся конструкцией устройства для доставки препарата и процедурой смешивания, теперь могут быть рекомендованы в дополнение к диете и физической нагрузке для улучшения гликемического контроля у педиатрических пациентов с СД2 в возрасте 10 лет и старше. Необходимо отметить, что эксенатид с пролонгированным высвобождением не рекомендован в качестве терапии первой линии для пациентов, заболевание которых не контролируется с помощью диеты и физических упражнений, также его нельзя применять при сахарном диабете 1-го типа.

Одобрение препарата было основано на 24-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 82 детей с СД2 в возрасте от 10 лет и старше, рандомизированных для терапии 2 мг эксенатид с пролонгированным высвобождением один раз в неделю или плацебо. На 24-й нед у пациентов, получавших эксенатид с пролонгированным высвобождением, наблюдалось снижение HbA1c в среднем на 0,25%, тогда как у пациентов, получавших плацебо, отмечалось повышение HbA1c в среднем на 0,45% при общей средней разнице $-0,70\%$ между двумя группами. Побочные эффекты были аналогичны тем, которые наблюдались у взрослых, и включали реакции в месте инъекции, головную боль и дискомфорт в желудочно-кишечном тракте.

Таким образом, в настоящее время единственным пероральным препаратом, одобренным для лечения детского СД2, является метформин, в то время как из инъекционных препаратов доступны инсулин и два препарата аГПП-1. Продолжаются исследования III фазы у педиатрических пациентов для целого ряда пероральных сахароснижающих препаратов, включая ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин и эмпаглифлозин), а также ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (алоглиптин и линаглиптин). Результаты ожидаются в ближайшие 1–2 года.

Medscape, FDA

Одобен первый пероральный препарат для лечения детей с рассеянным склерозом

Европейская комиссия одобрила препарат терифлуноמיד (Aubagio, Sanofi, Франция) в качестве первого перорального препарата первой линии для детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с рецидивирующим/ремиттирующим рассеянным склерозом (РС).

По существующим показаниям препарат разрешен для взрослых в возрасте 18 лет и старше. При этом ранее FDA отклонило результаты как недостаточные и обязало провести еще одно испытание средства на детях.

Одобрение терифлуномида для группы педиатрических пациентов основано на данных TERIKIDS — многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с параллельными группами, в котором приняли участие 166 педиатрических пациентов с ремиттирующим РС в 22 странах мира. Исследование включало период скрининга (до 4 нед) с последующим периодом двойного слепого лечения (до 96 нед после рандомизации). В настоящее время продолжается открытая расширенная часть исследования III фазы TERIKIDS.

Хотя терифлуноמיד не достиг первичной конечной точки в исследовании, не сумев показать значительного улучшения по сравнению с плацебо в снижении клинических рецидивов, в количественном отношении препарат снизил этот показатель на 34%. Компания заявила, что на исследование повлияло большее, чем ожидалось, количество пациентов, переходящих с основной двойной слепой части исследования на открытую расширенную фазу, что снизило мощность его статистических критериев. При этом вторичные конечные точки показали, что терифлуноמיד значительно уменьшал количество поражений T1 с усилением гадолинием, а также новых и увеличивающихся поражений T2 при МРТ-сканировании. В исследовании были зарегистрированы хорошие профили переносимости и безопасности препарата.

До одобрения Aubagio единственными вариантами для лечения детей с РС были инъекционные методы, такие как β -интерфероны и глатирамера ацетат.

Pharmvestnik

В Российской Федерации зарегистрирован первый в мире препарат для лечения синдрома короткой кишки

В России 24 июня был зарегистрирован препарат тедуглутид (Гэттестив, Такеда Россия) — первый в мире лекарственный препарат, одобренный для лечения пациентов с синдромом короткой кишки с кишечной недостаточностью (СКК-КН) в возрасте от 1 года и старше.

СКК-КН — снижение функциональности тонкой кишки в результате резекции или врожденных пороков, приводящее к хронической кишечной недостаточности и нарушению адекватного роста и развития пациента. Заболевание встречается с частотой от 1 до 5 человек на 1 млн, летальность при синдроме короткой кишки составляет от 11 до 37,5%. Пациентам с СКК-КН необходимо поддерживать жизнедеятельность с помощью парентерального питания (ПП) и инфузионной терапии (ИТ) на протяжении всей жизни. До сегодняшнего дня ПП/ИТ оставалась единственным вариантом терапии для поддержания жизни пациента, однако проявления СКК-КН и полная зависимость от парентерального питания могут приводить к развитию серьезных осложнений и заболеваний.

Тедуглутид имитирует действие природного гормона — глюкагоноподобного пептида-2, стимулируя адаптацию кишечника и увеличивая абсорбционную способность слизистой оболочки кишки. Впоследствии это может привести к сокращению и полному отказу от ПП/ИТ.

Одобрение препарата основано на 24-недельном рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании с участием 59 пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет, зависимых от ПП/ИТ. Результаты исследования продемонстрировали стойкую эффективность препарата в динамике с постоянным снижением потребности пациентов в ПП/ИТ: к 24-й нед применения необходимый объем ПП/ИТ снизился на 41,57%, а необходимая длительность ПП/ИТ — на 26,09%. Три пациента к 24-й нед применения препарата достигли независимости от парентерального питания. Схожие результаты исследований и отсутствие нежелательных реакций было отмечено и у взрослых пациентов. В Европейском Союзе тедуглутид был одобрен в 2012 г., Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США впервые одобрило тедуглутид для взрослых в 2012 г., а в мае 2019 г. разрешило его применение у детей с СКК в возрасте от 1 года.

В России, по данным ежегодного бюллетеня Экспертного совета по орфанным заболеваниям, на 2019 г. числился 161 ребенок с СКК. В начале июня СКК был включен в перечень заболеваний, терапию которых (тедуглутид) будет финансировать фонд «Круг добра».

Vademec.ru

С.А. Шер

НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

К юбилею Александра Александровича Баранова. Горьковский период



15 июля 2021 г. отмечает свой 80-летний юбилей академик РАН профессор Александр Александрович Баранов — выдающийся ученый в области отечественной педиатрической науки и организации охраны здоровья детского населения, талантливый педагог, наставник, крупный общественный деятель государственного масштаба в сфере охраны материнства и детства, главный внештатный специалист педиатр Министерства здравоохранения Российской Федерации, почетный президент Союза педиатров России.

40 лет назад, в 1981 г., я, молодой участковый врач-педиатр, пришла в Горьковский научно-исследовательский педиатрический институт Минздрава РСФСР и по рекомендации директора НИИ А.А. Баранова закончила двухгодичный курс клинической ординатуры по педиатрии, а затем на протяжении 10 лет работала в институте, добрую память о котором сохранила навсегда. Это были чрезвычайно интересные и плодотворные годы в профессиональной жизни молодых педиатров, жаждавших активной научной и практической деятельности. Александр Александрович сумел четко и правильно организовать процесс преемственности, передачи знаний и навыков молодым клиническим ординаторам, аспирантам от опытных высококвалифицированных научных сотрудников. В институте сложилась незабываемая деловая и творческая атмосфера. Да и сам А.А. Баранов был молодым, полным творческих идей, сил и энергии руководителем учреждения — требовательным и в то же время демократичным.

В Горьковский педиатрический институт А.А. Баранов пришел в 1969 г. после защиты кандидатской диссертации на тему «Детская смертность в сельской местности Татарской АССР». Он был принят на должность старшего научного сотрудника организационно-методического отдела. В 1970 г. Минздрав РСФСР возложил на Горьковский НИИ педиатрии задачу по изучению проблем детской гастроэнтерологии, и А.А. Баранов, будучи уже заведующим отделом, предложил провести крупное исследование по изучению распространенности заболеваний желудочно-кишечного тракта и факторов риска, способствующих их развитию. С этой целью в институте были сформированы педиатрические бригады, проводившие сначала массовые осмотры большого контингента (около 20 тыс.) детей г. Горького и области, а затем — углубленное обследование в клиниках института свыше 1 тыс. из них. Выполненная научно-исследовательская работа доказала более высокую частоту встречаемости болезней органов пищеварения по сравнению с регистрируемыми показателями по обращаемости в детские поликлиники. В дальнейшем была разработана организационная система лечения детей с гастроэнтерологической патологией: стационарное лечение, санаторно-курортная помощь, оздоровление в детских лагерях или отделениях санаторного типа. Проведенное масштабное исследование послужило основой для докторской диссертации на тему «Эпидемиология и организационные принципы лечения неинфекционных заболеваний органов пищеварения у детей», которую А.А. Баранов защитил в 1977 г. в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР и стал одним из ведущих ученых в области детской гастроэнтерологии.

Организаторский дар молодого ученого, высокая ответственность, его ум, трудолюбие, энергия, самоотдача были замечены в вышестоящих инстанциях, и в 1979 г. Александр Александрович Баранов был назначен директором Горьковского научно-исследовательского педиатрического института МЗ РСФСР. Под его руководством институт становится крупным научным учреждением. Его организаторские способности дали возможность значительно укрепить материально-техническую базу института и интенсифицировать научную деятельность. В 1980 г. в структуре созданной им гастроэнтерологической клиники открылось первое в стране отделение лечебного питания. На базе городской больницы № 40 Автозаводского района по решению Госкомитета СССР по науке и технике была развернута детская хирургичес-

Stella A. Sher

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

To the anniversary of Alexander Baranov. Gorky period

кая гастроэнтерологическая служба института. По инициативе А.А. Баранова в Москве состоялась его встреча с руководством Росмедтехники, и клиники и лаборатории института стали оснащаться самой современной по тем временам отечественной и зарубежной диагностической эндоскопической, ультразвуковой, рентгенологической и лабораторной аппаратурой.

Безусловно, годы руководства А.А. Баранова учреждением стали звездными в развитии института. Он создал благоприятные условия для работы сотрудников. Активизировалась научная деятельность, молодые специалисты овладевали новыми методами исследования, увеличилось количество публикаций в центральных изданиях, рационализаторских предложений и изобретений, диссертационных работ. Сочетание высокого научного потенциала кадров с возможностью работать на новейшем оборудовании в клинических и лабораторно-диагностических подразделениях позволило не только проводить большую научную работу, но и реализовать функции лечебно-консультативного и организационно-методического центра. Под руководством директора в институте были организованы курсы последиplomного образования по детской гастроэнтерологии для педиатров. Как педагог и наставник он проявил себя сдержанным, внимательным и справедливым. Благодаря неутомимой деятельности А.А. Баранова Горьковский педиатрический институт стал головным учреждением по детской гастроэнтерологии. На базе института начали функционировать республиканская проблемная комиссия по детской гастроэнтерологии Научного совета по педиатрии МЗ РСФСР и Республиканский клинический центр по гастроэнтерологии, оказывавший организационно-методическую и лечебно-консультативную помощь практическому здравоохранению.

Кроме детской гастроэнтерологии, в институте значительное развитие получило научное направление, связанное с изучением состояния здоровья, медицинского обслуживания детей в организованных коллективах и с разработкой профилактических мер по снижению детской заболеваемости в них. Система оздоровления часто болеющих детей, апробированная в детских учреждениях Горьковского Автозавода, получила золотую медаль ВДНХ и была широко внедрена в стране. В 1986 г. А.А. Баранов в соавторстве с В.Ю. Альбицким опубликовал монографию «Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты оздоровления», ставшую настолько популярной, что по сей день ее продолжают цитировать научные сотрудники и практические врачи, работающие по данной тематике.

Еще хотелось бы отметить, что А.А. Баранов был избран руководителем Совета директоров пяти научно-исследовательских институтов различного профиля, функционировавших в г. Горьком. И это несмотря на то что другие НИИ возглавляли более опытные старшие коллеги, в частности директором Института микробиологии и эпидемиологии была академик АМН СССР, депутат Верховного Совета СССР Н.Н. Блохина. Этот факт также характеризовал его как одаренного и эффективного руководителя.

Важным событием в жизни Педиатрического института стал VI Всероссийский съезд детских врачей, состоявшийся в г. Горьком 15–17 декабря 1981 г. по инициативе и при активном участии А.А. Баранова. На заседаниях съезда обсуждались такие вопросы, как охрана здоровья школьников, диспансеризация, эндоскопические методы исследования заболеваний желудочно-кишечного тракта детского возраста, совершенствование их

диагностики, лечения и профилактики. Для нас, молодых ординаторов, это было большое событие, поскольку мы не только слушали доклады известных ученых-педиатров (А.В. Мазурина, А.М. Запруднова, К.С. Ладодо и др.), но и могли общаться в живой личной беседе.

Высокой оценкой деятельности Горьковского педиатрического института и прежде всего его лидера А.А. Баранова стало проведение в 1985 г. в Горьком Объединенного пленума Научного совета по педиатрии АМН СССР и Президиума правления Всесоюзного научного общества детских врачей. В работе пленума принимали участие заместители министров по детству и родовспоможению СССР и РСФСР профессора Е.Ч. Новикова и А.Г. Грачева, академики М.Я. Студеникин, Л.А. Исаева, В.Л. Бирюкова, Н.И. Нисевич, Е.М. Лукьянова, В.А. Таболин, члены-корреспонденты А.В. Мазурин, А.В. Чаклин, К.В. Орехов и около 100 профессоров, среди которых такие известные ученые-педиатры, как И.М. Воронцов, К.С. Ладодо, Н.Г. Зернов, Ж.Ж. Рапопорт, Р.В. Тонкова-Ямпольская, С.М. Гавалов, А.В. Аболенская, З.А. Спасская, В.Г. Дорофейчук и другие. На пленуме обсуждали целый ряд актуальных педиатрических вопросов, в том числе воспитание здорового ребенка, физическое развитие детей в школах и дошкольных учреждениях, оздоровление часто болеющих детей.

В 1986 г. А.А. Баранову было присвоено ученое звание профессора.

Благодаря неутомимой деятельности А.А. Баранова Горьковский педиатрический институт получил широкую известность и признание не только в РСФСР, но и во всей стране. В середине 80-х гг. по результатам клинической и научной деятельности (число публикаций, патентов на одного сотрудника) институт стал одним из лучших в СССР, а его директор А.А. Баранов был награжден первой государственной наградой — орденом Трудового Красного Знамени.

В феврале 1987 г. А.А. Баранова неожиданно вызвали в Москву, и после встречи с министром здравоохранения академиком Е.И. Чазовым мы, сотрудники Горьковского педиатрического института, узнали, что нашего директора назначили на высокую должность заместителя министра здравоохранения СССР по детству и родовспоможению. Мы осознавали, что научный талант А.А. Баранова, его авторитет как дальновидного и мудрого руководителя, крупного организатора детского здравоохранения, его огромная работоспособность, высокий профессионализм не могли не привлечь внимание центральных органов власти. Когда мы провожали своего глубокоуважаемого директора в столицу, мы испытывали двойственные чувства: с одной стороны, гордость, что нам посчастливилось трудиться под руководством такого великого человека, с другой — сожаление. На протяжении всей дальнейшей жизни и деятельности А.А. Баранова, какой бы высокий профессиональный пост он ни занимал, какую бы общественную работу ни выполнял, мы всегда радовались его выдающимся успехам в деле развития педиатрической науки и охраны здоровья детей. А он никогда не прерывал свою связь с Горьковским (Нижегородским) педиатрическим институтом.

Коллеги и ученики Александра Александровича Баранова из Нижнего Новгорода от всей души поздравляют его с наступающим юбилеем и искренне желают крепкого здоровья, семейного благополучия, новых творческих идей и их блестящего воплощения в жизнь на благо здоровья детей России.

К юбилею Валерия Тимофеевича Манчука

To the anniversary of Valery Manchuk



Исполнилось 80 лет известному российскому педиатру, член-корреспонденту РАН, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации Валерию Тимофеевичу Манчуку.

В.Т. Манчук родился 7 июня 1941 г. в селе Абан Красноярского края в семье специалистов сельского хозяйства:

мать — зоотехник, отец — агроном. После окончания в 1964 г. педиатрического факультета Красноярского медицинского института работал сначала участковым, а затем районным педиатром в Рыбинской районной больнице своего родного края. В 1967 г. началась его научно-педагогическая деятельность в альма-матер на кафедре госпитальной педиатрии. В 1974 г. защитил кандидатскую диссертацию «Некоторые особенности углеводного обмена у новорожденных детей, матери которых заняты в производстве антибиотиков».

В 1976 г. Валерий Тимофеевич переходит на должность руководителя клинического отделения новорожденных детей в созданный в Красноярске НИИ медицинских проблем Севера Сибирского отделения АМН СССР. С 1992 г. он директор института, а с 2013 г. — его научный руководитель. В 1990 г. защищает докторскую диссертацию «Клинико-метаболические особенности адаптации новорожденных детей в экологических условиях Крайнего Севера». Научная и организаторская деятельность Валерия Тимофеевича сопровождается педагогической: он заведовал кафедрой поликлинической

педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней в Красноярском медицинском университете имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого и в настоящее время является ее профессором. В 2000 г. избран членом-корреспондентом РАМН.

В.Т. Манчук внес значительный вклад в развитие отечественной педиатрии, создав новое научное направление — изучение влияния факторов окружающей среды на различные системы организма ребенка в климатических условиях Крайнего Севера. Исследованиями Валерия Тимофеевича и его учеников установлены эпидемиология йоддефицитных заболеваний детского населения в различных регионах Сибири; особенности состояния иммунитета у детей различной этнической принадлежности, длительности проживания в условиях сурового климата; особенности формирования иммунодефицитных состояний при адаптации пришлого населения к экологии высоких северных широт; влияние информационных нагрузок на здоровье детей при обучении в школе.

В.Т. Манчуком опубликовано более 800 статей и 21 монография, под его руководством выполнено почти 50 докторских и кандидатских диссертаций. Заслуги Валерия Тимофеевича отмечены орденом Дружбы, медалью «За строительство Байкало-Амурской магистрали», значком «Отличнику здравоохранения», знаком «Герба города Красноярска», почетными грамотами многих федеральных ведомств.

Союз педиатров России поздравляет Валерия Тимофеевича Манчука с замечательным юбилеем, желает ему здоровья и благополучия близких, продолжения активной научной и общественной деятельности.

Союз педиатров России



Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2021 г.

Название конференции	Дата проведения	Организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
Цикл научно-образовательных онлайн-вебинаров для детских врачей и педиатрических медицинских сестер «Образовательные дни в педиатрии»	январь – декабрь	Союз педиатров России	Москва	orgkomitet@pediatr-russia.ru
XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»	5–7 марта	Союз педиатров России	Москва	congress2021@pediatr-russia.ru
Межрегиональная междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии на стыке разных специальностей»	16–17 марта	ФГБОУ ВО «КубГМУ», кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК И ППС, Детская краевая больница, Региональное отделение Союза педиатров России по Краснодарскому краю	Краснодар	Каюмова Дильбар Абдунабиевна dilbark@yandex.ru
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан»	22 апреля	Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана», Союз педиатров России	Уфа (онлайн-режим)	Яковлева Людмила Викторовна fock20051@mail.ru
Всероссийская конференция «Клиническая электрокардиография в педиатрии»	29 апреля	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
Региональная образовательная и научно-практическая конференция «Школа педиатра: орфанные заболевания»	май	Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана», Союз педиатров России	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна fock20051@mail.ru
Всероссийская конференция «Инфекционно-воспалительные заболевания в практике педиатра и терапевта»	27 мая	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
Первый Съезд педиатров Приволжского федерального округа совместно с V Всероссийской мультимедийной конференцией «Время жить»	3–4 июня	Союз педиатров России Нижегородское и Мордовское региональные отделения Союза педиатров России	Нижний Новгород, Саранск, Москва	taras.al@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	5 июня	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com

Уральский форум «Здоровая семья — здоровая Россия»: вопросы междисциплинарного взаимодействия во имя охраны здоровья подрастающего поколения	июль	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
VI Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить»	26 августа	Союз педиатров России	Москва	conference2021@pediatr-russia.ru
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	1–2 октября	Союз педиатров России, Томское региональное отделение Союза педиатров России	Томск	conference2021@pediatr-russia.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы детских инфекций»	21 октября	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск	Петрова Алла Германовна rudial75@gmail.com
VI Национальная ассамблея «Защищенное поколение»	21–22 октября	Союз педиатров России	Москва	Хомич Анна Владиславовна info@ormiz.ru
Межрегиональный образовательный онлайн-проект «Педиатр педиатру»: школы педиатрии — традиции, опыт, инновации	ноябрь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	19 ноября	«Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана», Союз педиатров России	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна fock20051@mail.ru
Межрегиональная междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии на стыке разных специальностей»	23–24 ноября	ФГБОУ ВО «КубГМУ», кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК И ППС, Детская краевая больница, Региональное отделение Союза педиатров России по Краснодарскому краю	Краснодар	Каюмова Дильбар Абдунабиевна dilbark@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	декабрь	Союз педиатров России	Москва	Хомич Анна Владиславовна info@ormiz.ru
Всероссийская конференция «Редкий случай»	6 декабря	Союз педиатров России	Москва	conference2021@pediatr-russia.ru
Межрегиональная междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы нейропедиатрии»	15 декабря	ФГБОУ ВО «КубГМУ», кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК И ППС, Детская краевая больница, Региональное отделение Союза педиатров России по Краснодарскому краю	Краснодар	Каюмова Дильбар Абдунабиевна dilbark@yandex.ru



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

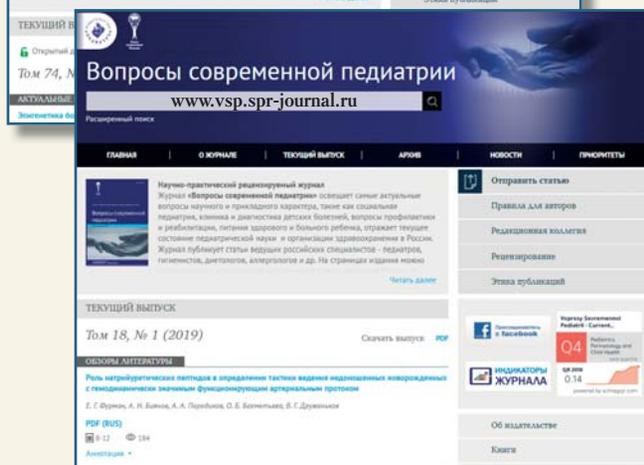
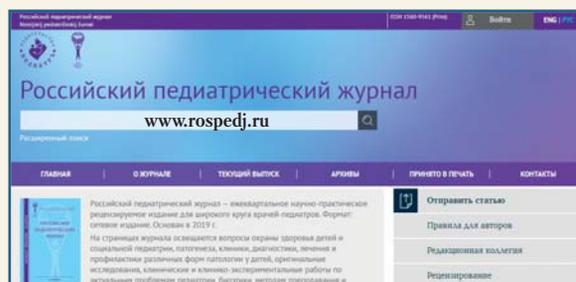
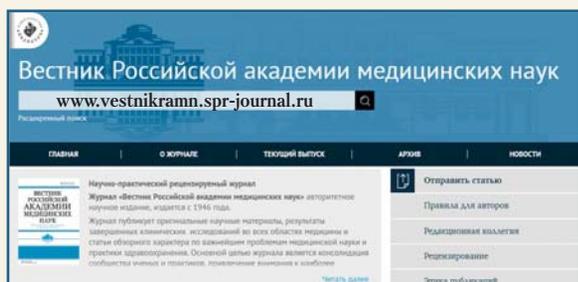
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска журнала «Вестник российской академии медицинских наук»
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на журналы последнего года выпуска (на статью, номер, год) — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

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



+7 (499) 132-02-07
+7 (916) 650-01-27



sales@spr-journal.ru



www.spr-journal.ru