

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., акад. РАН

Заместитель главного редактора
Сайгитов 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., акад. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. 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., акад. 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., акад. 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., акад. 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., акад. 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., акад. 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 29.10.2021

Тираж 3000 экземпляров.

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



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 18 / № 5 / 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 346 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 347 А.Ю. Димитриева, В.М. Кенис
СРЕДНЕСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕНИРОВОК БАЛАНСА ТЕЛА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬЮ СУСТАВОВ И СИМПТОМАТИЧЕСКИМ МОБИЛЬНЫМ ПЛОСКОСТОПИЕМ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- 359 Р.А. Мукожева, Т.В. Куличенко, Т.В. Вильчанская, М.А. Лазарева, О.В. Романова, Ю.С. Лашкова, И.В. Артемова
АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ
- 367 Г.Ш. Туфатулин
ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ МЕДИКО-ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
- 377 Ю.В. Юдина, А.И. Аминова, А.П. Продеус, А.А. Корсунский
ИЗМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ 1–5 ЛЕТ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 385 Д.С. Русинова, М.А. Мартаков, С.Б. Медоев, Л.В. Рыжук, В.В. Язев
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНЕВРИЗМЫ ПРАВОЙ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ И БАЗИЛЯРНОЙ АРТЕРИИ, РАЗВИВШЕЙСЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПОДРОСТКА

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 392 М.В. Федосеенко, В.А. Петрова, Л.С. Намазова-Баранова
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЕЗА И ГЕПАТИТА В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
- 398 И.В. Фридман, Н.А. Любимова, М.М. Костик, С.М. Харит, Ю.Е. Константинова
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- 408 А.С. Колбин, Д.В. Влодавец, А.А. Курылев, О.Ю. Германенко, Н.Ю. Колбина
ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. НА ПРИМЕРЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО БРЕМЕНИ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

ДИАГНОСТИКА В ПЕДИАТРИИ

- 416 Н.М. Нормурадова, А.А. Фазилов, М.М. Расулова
СИНДРОМ ГИПОПЛАЗИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- 423 Е.В. Ануфриева, Е.С. Набойченко, О.П. Ковтун
БУЛЛИНГ И КИБЕРБУЛЛИНГ: ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОГО ПОДРОСТКА

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 430 «СТАРЫЕ» ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ В НОВОЙ РЕАЛЬНОСТИ: СПЕЦИАЛИСТЫ ОБСУЖДАЮТ ВОПРОСЫ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ
- 431 АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РАЗВИТИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В БЛИЖАЙШЕЙ ПЕРСПЕКТИВЕ
- 434 ФИТОПРЕПАРАТЫ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА И ЛОР-ВРАЧА

НОВОСТИ

- 436 FDA ОДОБРИЛО ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ АТИМИИ
- 436 FDA ОДОБРИЛО ЭВОЛУКУМАБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ У ДЕТЕЙ
- 436 FDA ОДОБРИЛО ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ ГОРМОНА РОСТА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ

ЮБИЛЕИ

- 438 К ЮБИЛЕЮ НИКОЛАЯ НИКОЛАЕВИЧА ВАГАНОВА

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 440 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

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

Poliakov 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 LLC

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 29.10.2021

Circulation 3000 copies.

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



EDITOR'S NOTE

- 346** Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

- 347** Alena Yu. Dimitrieva, Vladimir M. Kenis
MEDIUM-TERM RESULTS OF BODY BALANCE TRAININGS IN PRIMARY SCHOOL-AGED CHILDREN WITH GENERALIZED JOINT HYPERMOBILITY AND SYMPTOMATIC FLEXIBLE FLATFOOT: COHORT STUDY
- 359** Radima A. Mukozheva, Tatyana V. Kulichenko, Tatyana V. Vilchanskaya, Mariya A. Lazareva, Olga V. Romanova, Juliya S. Lashkova, Inga V. Artemova
OUTPATIENT MANAGEMENT OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN
- 367** Gaziz Sh. Tufatulin
STUDY OF FACTORS INFLUENCING MEDICAL, PSYCHOLOGICAL AND PEDAGOGICAL REHABILITATION EFFICACY IN PRESCHOOL CHILDREN WITH HEARING DISORDERS
- 377** Julia V. Yudina, Alfiia I. Aminova, Andrey P. Prodeus, Anatoly A. Korsunskiy
CHANGES IN INTESTINAL MICROBIOTA COMPOSITION IN 1-5 YEARS OLD CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS: CROSS SECTIONAL STUDY

CLINICAL CASE

- 385** Dina S. Rusinova, Mikhail A. Martakov, Soslan B. Medoev, Ludmila V. Ryzhuk, Vyacheslav V. Yazev
RIGHT INTERNAL CAROTID ARTERY AND BASILAR ARTERY ANEURYSMS AFTER NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN ADOLESCENT: CLINICAL CASE

REVIEW

- 392** Marina V. Fedoseenko, Veronika A. Petrova, Leyla S. Namazova-Baranova
PREVALENCE OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN VACCINATED AGAINST TUBERCULOSIS AND HEPATITIS B IN THE EARLY NEONATAL PERIOD: LITERATURE REVIEW
- 398** Irina V. Fridman, Natalia A. Lyubimova, Mikhail M. Kostik, Susanna M. Kharit, Yulia E. Konstantinova
EFFECTIVENESS AND SAFETY OF VACCINATION IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

DEBATABLE ISSUES OF PHARMACOTHERAPY

- 408** Aleksei S. Kolbin, Dmitriy V. Vlodavets, Aleksei A. Kurylev, Olga Yu. Germanenko, Natalia Yu. Kolbina
HEALTH TECHNOLOGIES ASSESSMENT FOR ORPHAN DISEASES. EXAMPLE OF SOCIAL AND ECONOMIC BURDEN OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY

PEDIATRIC DIAGNOSTICS

- 416** Nodira M. Normuradova, Akram A. Fazilov, Munisa M. Rasulova
HYPOPLASTIC LEFT HEART SYNDROME: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN PRENATAL PERIOD

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- 423** Elena V. Anufrieva, Evgenya S. Naboychenko, Olga P. Kovtun
BULLYING AND CYBERBULLYING: PROBLEM OF THE MODERN TEENAGER

SHORT REPORTS

- 430** "OLD" CHILDHOOD INFECTIONS IN MODERN REALITY: EXPERTS DISCUSS ISSUES OF PUBLIC PROTECTION
- 431** TOPICAL ISSUES OF PREVENTIVE VACCINATION DEVELOPMENT IN RUSSIAN FEDERATION IN YEARS AHEAD
- 434** HERBAL MEDICAL PRODUCTS IN PEDIATRICIAN AND ENT SPECIALIST PRACTICE

HOBOTCH

- 436** FDA HAS APPROVED FIRST DRUG FOR TREATMENT OF CONGENITAL ATHYMIA
- 436** FDA HAS APPROVED EVOLOCUMAB FOR TREATMENT OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN CHILDREN
- 436** FDA HAS APPROVED FIRST LONG-ACTING GROWTH HORMONE PREPARATION FOR CHILDREN

JUBILEE

- 438** TO THE ANNIVERSARY OF NIKOLAY VAGANOV

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 440** EVENTS UNDER THE AUTHORITY OF THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA IN 2021

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминии фосфате.

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;
- в рамках национального календаря профилактических прививок;
- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции. Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой, недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии, длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
- острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививку проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2° С – 25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Капел Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538, (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.





ПЕРВЫЙ ВЫБОР

Что давать малышу сначала, что потом? Схемы кормления могут быть разными, но для любой из них родители могут смело выбирать продукты из нашей гипоаллергенной линейки «ПЕРВЫЙ ВЫБОР». Низкая иммуногенность линейки «ФрутоНяня» клинически доказана*. Гипоаллергенные продукты «ФрутоНяня» - «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» для питания:

- здоровых детей
- детей с риском развития аллергии
- детей, страдающих аллергией



ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически
доказано



*Клинические исследования в НЦЗД (в настоящее время ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации) с 2011 по 2020 годы прошли 21 продукт прикорма «ФрутоНяня»: сок яблочный осветленный для питания детей раннего возраста, сок грушевый, осветленный для питания детей раннего возраста, сок яблочно-грушевый с мякотью для питания детей раннего возраста, сок яблочный прямого отжима для питания детей раннего возраста, сок из яблок и груш прямого отжима для питания детей раннего возраста, сок из яблок и черной смородины прямого отжима для питания детей раннего возраста, пюре яблочное натуральное для питания детей раннего возраста, пюре грушевое натуральное для питания детей раннего возраста, пюре черносмородиновое натуральное для питания детей раннего возраста, пюре натуральное из капусты брокколи для питания детей раннего возраста, пюре натуральное из цветной капусты для питания детей раннего возраста, пюре тыквенное для питания детей раннего возраста, пюре натуральное из кабачков для питания детей раннего возраста, пюре из мяса кролика для питания детей раннего возраста, пюре из мяса индейки для питания детей раннего возраста, каша гречневая безмолочная быстро-растворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами для питания детей раннего возраста, каша рисовая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами для питания детей раннего возраста, каша гречневая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами для питания детей раннего возраста, каша рисовая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами для питания детей раннего возраста, каша кукурузная безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками и пробиотиками, витаминами и минеральными веществами, для питания детей раннего возраста, каша гречневая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками и пробиотиками, витаминами и минеральными веществами, для питания детей раннего возраста. Идеальным питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Перед введением прикорма необходимо проконсультироваться с педиатром. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. Реклама.



ОТСКАНИРУЙ



Растительный лекарственный препарат

Тонзилгон® Н

- Способствует уменьшению воспаления и боли в горле
- Помогает снизить количество обострений хронического тонзиллита²
- Предупреждает развитие осложнений при ОРВИ



Для детей
от 1 года
и взрослых!

www.tonsilgon.ru

1. Тонзилгон® Н (капли) – для взрослых и детей от 1 года, Тонзилгон® Н (таблетки) – для взрослых и детей старше 6 лет. 2. Дроздова М. В., Рязанцев С. В. Опыт применения препарата Тонзилгон® Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. Российская оториноларингология, 2016; №5(84):120-125. doi: 10.18692/1810-4800-2016-5-120-125.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



РУ: П N014245/02 от 30.12.2011.
П N014245/01 от 29.12.2011. РЕКЛАМА

ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ

Серия «Болезни детского возраста от А до Я»

Авторы: А.А. Баранов, В.А. Булгакова, Е.А. Вишнева и др.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 56 с.



Лихорадка у детей — наиболее частая причина обращения за медицинской помощью. Авторами руководства обобщены данные отечественной и зарубежной научной и методической литературы, освещающие современный взгляд на этиологию, патогенез и классификацию лихорадки. Детально рассмотрены способы измерения температуры тела, характеристики жаропонижающих препаратов и показания к их применению у детей. Отдельный раздел посвящен особенностям течения лихорадки в детском возрасте, таким как дегидратация, фебрильные судороги и др., а также представлены алгоритмы диагностики и лечения этих состояний у детей. В руководстве содержится актуальная информация, основанная на принципах доказательной медицины, по наблюдению детей с лихорадкой, что позволит избежать полипрагмазии и дать правильные рекомендации родителям для преодоления «пирофобии»



© ООО Издательство «ПедиатрЪ», 2021 • www.spr-journal.ru

РЕКЛАМА



Растительный лекарственный препарат

Бронхипрет®

- ❖ Снижает частоту и болезненность кашля¹⁻³
- ❖ Уменьшает выраженность ночного кашля^{3,4}
- ❖ Способствует уменьшению воспаления⁵



Для детей
от 1 года
и взрослых*

www.bronchipret.com

* Бронхипрет® (сироп) – для взрослых и детей от 1 года; Бронхипрет® ТП (таблетки) – для взрослых и детей старше 12 лет. 1. Кеммерих Б. РМЖ, том 16, №20, 2008, 1333-1340. 2. Марциан О. РМЖ, том 18, №21(385), 2010, 1269-1273. 3. Измаил Х. Фарматека, 19(114), 2005, 86-90. 4. Нисевич Л.Л. Педиатрическая фармакология, 3(5), 2008, 64-70. 5. Сейбел Ж. Фитомедицина, №22, 2015, 1172-1177.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



РУ: ЛС-001464 от 30.12.2011;
ЛС-000181 от 05.04.2010. РЕКЛАМА



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Вот уже и осень наполовину прошла, скоро начнется долгожданное предновогоднее время, но ведь ужас заключается в том, что пандемия COVID-19 внесла свой отрицательный вклад даже в самое любимое для многих время подготовки к празднованию Нового года и Рождества. Вот уж поистине серьезное испытание уготовила нам эта все еще загадочная для человечества инфекция! И настроение у людей нерадостное, и работы у врачей с каждым днем становится все больше и больше, да и общая эмоциональная настроенность населения весьма пессимистична.

Но ведь мы — педиатры, а значит, позитивные и креативные люди, не боящиеся трудностей и преодолевающие любые барьеры! Мы всегда идем вперед, потому что целью своей жизни определили помощь самым уязвимым категориям наших сограждан — детям, в том числе страдающим разными частыми и редкими болезнями. И значит, не время опускать руки, давать волю усталости или негативным эмоциям, ведь от нас напрямую зависят жизни и самих детишек, и их близких.

А потому вернемся к своему любимому занятию — чтению нового номера нашего журнала. И это время явно не будет скучным для вас. Потому что вам откроются и тайны постановки редких диагнозов, и экономика лечения орфанных болезней, и факторы иммунного ответа, определяющие развитие аллергии у детей на старте их жизни. В этом номере есть много практической информации, изучив которую вы сможете «взять на вооружение» новые подходы к реабилитации детей с нарушениями слуха и мобильным плоскостопием, а также к вакцинации детей, страдающих непростыми болезнями или появившихся на свет слишком рано. Ну и наконец, вы узнаете, насколько часто назначаются сегодня антибиотики в амбулаторной педиатрии и как ситуация отличается от региона к региону.

И помните: этой осенью все, кто вакцинировался от новой коронавирусной инфекции 6 и более месяцев назад, должны ревакцинироваться, те, кто переболел 6 и более месяцев назад, должны вакцинироваться, и все вместе мы должны быть готовы к тому, что при отсутствии адекватного популяционного иммунитета мы неминуемо подойдем к необходимости вакцинации от SARS-CoV-2 детей. Но об этом читайте в следующем номере!

С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета
РНМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН,
советник ВОЗ, член бюро Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA),
почетный профессор Университета Фоджа (Италия),
почетный член педиатрического факультета Королевского колледжа терапевтов Ирландии
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова

Dear colleagues and friends!

Half of the autumn has passed, the long-awaited New Year's Eve and Christmas are coming, thus, COVID-19 pandemic has made its negative contribution even to the most beloved time of the year. This mysterious infection has prepared real challenges for us. People around us are depressed, doctors' work is becoming more and more difficult every day, whereas general mood of population is very pessimistic.

But we are pediatricians, so we must be positive and creative people who are not afraid of any difficulties and who are ready to overcome any barriers! We always go forward because our goal is to help the most vulnerable categories of our fellow citizens — children, including those suffering from various frequent and rare diseases. This means that we cannot give up, we cannot let loose fatigue or any negative emotions because the lives of children and their families depend directly on us.

So, let's get back to reading the new issue of our beloved journal. This time it will be very topical for you, for sure. You will reveal the rare diagnoses mysteries, the economics of orphan diseases management, and the factors of immune response that determine the development of allergies in children in the spring of their years. There is a lot of practical information in this issue. You will take advantages of new approaches in rehabilitation of children with hearing impairment and mobile flat foot, as well as in vaccination of children with complex diseases and premature children. Finally, you will understand how often antibiotics are prescribed nowadays in outpatient pediatric clinics and how the situation differs from region to region.

Keep in mind that everyone who was vaccinated against new coronavirus infection 6 or more months ago should be revaccinated this fall, everyone who was ill 6 or more months ago should be vaccinated this fall. All together we should be prepared that without adequate population immunity we will inevitably reach the situation when we must vaccinate our children against SARS-CoV-2. However, you will read about it in the next issue!

Sincerely,
Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Head of the Pediatric Department of Pediatric Faculty of N. I. Pirogov Russian National
Research Medical University, Head of Research Institute of pediatrics and children's health in Central Clinical Hospital of
the Russian Academy of Sciences, WHO consultant, Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee
Board, the Past-President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA), Honorary professor of University of Foggia (Italy),
Honorary member of pediatric department of Royal College of Physicians of Ireland
Leyla Namazova-Baranova

А.Ю. Димитриева, В.М. Кенис

Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Среднесрочные результаты тренировок баланса тела у детей младшего школьного возраста с генерализованной гипермобильностью суставов и симптоматическим мобильным плоскостопием: когортное исследование

Автор, ответственный за переписку:

Димитриева Алёна Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения КДЦ Клиники ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России

Адрес: 197136, Санкт-Петербург, ул. Лахтинская, 12, **тел.:** +7 (812) 507-54-54, **e-mail:** aloyna17@mail.ru

Обоснование. На сегодняшний день остается открытым вопрос в отношении этиологии мобильного плоскостопия, в том числе у детей с генерализованной гипермобильностью суставов а также взаимосвязи мобильного плоскостопия и постурологического дисбаланса. Кроме того, недостаточно изучено, какие именно жалобы преобладают у детей с мобильным плоскостопием и гипермобильностью суставов, и ассоциированы ли имеющиеся жалобы с деформацией стоп. **Цель исследования** — оценить среднесрочные результаты влияния тренировок баланса тела на высоту продольного свода стоп и структуру жалоб у детей младшего школьного возраста с генерализованной гипермобильностью суставов. **Методы.** Исследование проводилось при участии 114 детей младшего школьного возраста (7–11 лет) с мобильным симптоматическим плоскостопием, которые были разделены на четыре группы: I — контрольная группа детей, не выполнявших тренировок; II — дети, выполнявшие стандартный комплекс лечебной физкультуры, рекомендуемый при плоскостопии; III — дети, выполнявшие специально разработанный комплекс упражнений для тренировки баланса тела; IV — дети, занимавшиеся на неустойчивой платформе. Обследование стоп включало: клиническую оценку формы и положения стоп (шкала FPI-6), тесты визуальной и мануальной мобильности, компьютерное сканирование с расчетом антропометрических индексов (по отсканированным изображениям стоп проводился расчет основных антропометрических параметров). Клиническая оценка равновесия осуществлялась согласно шкале BESS (Balance Error Scoring System) и компьютерной педобарометрии. Оценка структуры жалоб проводилась согласно Оксфордскому опроснику состояния стоп у детей. **Результаты.** Согласно шкале BESS, у детей контрольной группы достоверно увеличилось число ошибок при выполнении тестов по сравнению с первоначальными данными ($p = 0,034$). У детей второй группы статистически достоверных изменений получено не было ($p = 0,08$). Общее число ошибок, совершенных детьми третьей и четвертой групп на неустойчивой поверхности, снизилось в 2,9 раза и 3,4 раза соответственно ($p = 0,022$ и $p = 0,044$). У детей третьей и четвертой групп было отмечено уменьшение парциальной нагрузки на область медиального продольного свода в цикле шага в среднем в 2,0–3,5 раза по сравнению с первоначальными параметрами. Также дети третьей и четвертой групп продемонстрировали улучшение параметров в отношении формы и положения стоп в среднем в 1,3–1,7 раза выше по сравнению с параметрами стоп детей, выполнявших стандартный комплекс лечебной физкультуры ($p = 0,036$). Помимо этого, дети третьей и четвертой групп показали положительную динамику в отношении структуры имеющихся жалоб, в первую очередь физического и эмоционального компонента. **Заключение.** В данном исследовании впервые были продемонстрированы эффективность тренировок баланса тела в отношении увеличения высоты продольного свода стоп и положительная динамика в отношении структуры жалоб у детей младшего школьного возраста с генерализованной гипермобильностью суставов и симптоматическим мобильным плоскостопием.

Ключевые слова: плоскостопие, дети, тренировка баланса тела, гипермобильность суставов

Для цитирования: Димитриева А.Ю., Кенис В.М. Среднесрочные результаты тренировок баланса тела у детей младшего школьного возраста с генерализованной гипермобильностью суставов и симптоматическим мобильным плоскостопием: когортное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(5):347–358. doi: 10.15690/pf.v18i5.2326

ОБОСНОВАНИЕ

Стопы человека благодаря особенностям их анатомического строения играют существенную роль в удержании массы тела человека в стабильном вертикаль-

ном положении [1]. Балансировочная функция стоп заключается в способности к поддержанию равновесия в статике и динамике и является существенным навыком, формирующимся у ребенка первых лет жизни [2].

Согласно данным литературы, у большинства людей продольный свод стопы формируется в первое десятилетие жизни, при этом до 15–20% взрослых людей имеют плоскостопие [3, 4]. Несмотря на распространенность состояния и большое количество проведенных исследований, этиология мобильных форм плоскостопия до сих пор остается источником дискуссий [5]. Многочисленными исследованиями было продемонстрировано, что у людей с генерализованной гипермобильностью суставов достоверно чаще отмечается снижение высоты медиального продольного свода стоп [6]. О. Е. и соавт. (2006) в своем исследовании продемонстрировали, что у детей с гипермобильностью суставов (более 4 баллов по шкале Бейтона) плоскостопие встречается в два раза чаще по сравнению с детьми без гипермобильности (27,6 и 13,4% соответственно) [7]. С.-J. Lin и соавт. (2001) при анализе данных детей дошкольного возраста отметили, что чем более выражена гипермобильность, тем ниже свод стопы [8].

Для того чтобы оценить выраженность гипермобильности суставов нижних конечностей, была разработана шкала LLAS (Lower Limbs Assessment Score — шкала оценки нижних конечностей), так как популяционная шкала Бейтона позволяет оценить преимущественно гипермобильность суставов верхних конечностей. Данная шкала включает оценку 12 основных параметров: от тазобедренного до плюснефаланговых суставов [9, 10].

Известно, что регуляция положения тела в пространстве обеспечивается тремя основными системами: зрительным и вестибулярным анализаторами, а также глубоко-

кой мышечно-суставной чувствительностью, рецепторы которой располагаются в области сухожилий, суставных поверхностей и обеспечивают ощущение положения тела в пространстве [11, 12].

По данным исследований, гипермобильность суставов ассоциирована со сниженной проприоцептивной чувствительностью, преимущественно в области коленных и межфаланговых суставов [13]. Так, Е. Aydin и соавт. в своем исследовании показали, что при наличии генерализованной гипермобильности параметры равновесия хуже, чем у людей без гипермобильности [14]. Помимо этого, у людей с генерализованной гипермобильностью суставов наблюдается мышечная гипотония [15]. Таким образом, при генерализованной гипермобильности отмечается дефицит активных (мышечная сила) и пассивных (сухожильно-связочный аппарат и проприоцептивная чувствительность) компонентов системы поддержания равновесия [16].

Под термином «баланс тела в вертикальной стойке» с точки зрения биомеханики подразумевается динамический процесс колебательных движений туловища в различных плоскостях. Наиболее часто используемым способом регистрации отклонений общего центра тяжести тела является стабилометрия [17, 18].

Для клинической оценки устойчивости в вертикальной стойке была разработана система оценки баланса на основании количества совершенных ошибок в позах неустойчивости — BESS (Balance Error Scoring System), которая первоначально применялась у спортсменов

Alena Yu. Dimitrieva, Vladimir M. Kenis

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint-Petersburg, Russian Federation

Medium-term Results of Body Balance Trainings in Primary School-Aged Children with Generalized Joint Hypermobility and Symptomatic Flexible Flatfoot: Cohort Study

Background. Flexible flatfoot etiology and its correlations with postural imbalance remain topical issues for now, especially in children with generalized joint hypermobility. Additionally, it is poorly known that complaints prevail in children with flexible flatfoot and joint hypermobility, and whether existing complaints are associated with foot deformation. **Objective.** The aim of the study is to estimate medium-term effects of body balance trainings on the height of longitudinal arch of the foot and on the complaints structure in primary school-aged children with generalized joint hypermobility. **Methods.** The study included 114 primary school-aged children (7–11 years old) with symptomatic flexible flatfoot who were divided into four groups: I — control group of children who did not perform training; II — children who performed standard complex of rehabilitation exercises recommended for flatfoot; III — children who performed a specially designed complex of exercises for body balance training; IV — children exercised on unstable platform. The foot examination included: clinical assessment of feet shape and position (FPI-6 scale), visual and manual mobility tests, computer scanning with calculation of anthropometric indices (basic anthropometric parameters were calculated from scanned foot images). Clinical evaluation of balance was carried out according to the BESS (Balance Error Scoring System) scale and computer pedobarometry. Assessment of complaints structure was revealed in children of third and fourth groups. Moreover, children of third and fourth groups have shown improvement in parameters regarding the shape and position of the feet by average of 1.3–1.7 times higher compared to the parameters of the feet of children performing standard complex of rehabilitation exercises ($p = 0.036$). **Conclusion.** This study has shown the efficacy of body balance training in increasing the height of longitudinal arch of the foot and good dynamics in the structure of complaints in primary school-aged children with generalized joint hypermobility and symptomatic flexible flatfoot. **Keywords:** flatfoot, children, body balance training, joint hypermobility

For citation: Dimitrieva Alena Yu., Kenis Vladimir M. Medium-term Results of Body Balance Trainings in Primary School-Aged Children with Generalized Joint Hypermobility and Symptomatic Flexible Flatfoot: Cohort Study. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(5):347–358. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i5.2326

для диагностики сотрясения головного мозга [19]. В связи с простотой использования данная система впоследствии была валидирована в качестве средства оценки равновесия, в т.ч. у детей [20]. Данная система представляет собой оценку равновесия поочередно на двух поверхностях (пол, мат) и в трех различных положениях (стоя ноги вместе; стоя на одной ноге; стоя в танDEMной позе): чем больше ошибок совершает тестируемый, тем хуже равновесие. К таким ошибкам относятся открытие глаз, отнятие рук от передней верхней подвздошной ости, шаг в сторону или падение, отведение бедра больше чем на 30°, отнятие носка или пятки от поверхности, неспособность занять нужную позицию более пяти секунд [21]. С помощью этой системы оценки изучалось влияние различных вариантов тренировок на динамику баланса тела [22]. Одним из методов тренировки баланса является использование нестабильных платформ различной конструкции, обеспечивающих удобство выполнения упражнений, в том числе и в домашних условиях [23].

Помимо неустойчивости в вертикальной позе при выполнении специальных тестов и снижения высоты продольного свода стоп, у детей с генерализованной гипермобильностью суставов достоверно чаще встречаются жалобы на боли. Так, M.C. Schepers и соавт. продемонстрировали, что боли в стопах у этой категории пациентов наблюдаются в 64% случаев, боли в коленных суставах — в 73% обращений [24].

В зависимости от наличия или отсутствия жалоб у ребенка выделяют соответственно симптоматические и бессимптомные формы плоскостопия [25]. При этом авторы большинства публикаций, посвященных анализу качества жизни детей с плоскостопием, отмечают только наличие или отсутствие жалоб на боли в стопах, не учитывая сопутствующие состояния [26]. Несомненно, данный подход не способен в полной мере оценить влияние таких дополнительных факторов, как генерализованная гипермобильность, на структуру имеющихся жалоб у детей с плоскостопием.

Для оценки структуры жалоб у детей с патологией стоп (в т.ч. у детей с гипермобильным синдромом) С. Morris и соавт. (2008) разработали специальную анкету — Оксфордский опросник состояния стопы у детей, которая имеет детскую и родительскую версии [27].

Таким образом, на сегодняшний день остаются открытыми ряд важных практических и теоретических вопросов, касающихся взаимосвязи мобильного плоскостопия у детей и нарушений у них баланса тела. Кроме того, недостаточно изучено, какие именно жалобы преобладают у детей с мобильным плоскостопием и влияет ли сочетание плоскостопия с фоновой генерализованной гипермобильностью суставов на характер этих жалоб.

Цель исследования

Цель настоящей работы — оценка среднесрочных результатов влияния тренировок баланса тела на высоту продольного свода стоп и структуру жалоб у детей младшего школьного возраста с генерализованной гипермобильностью суставов.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование.

Условия проведения исследования

Группы исследуемых детей были сформированы при профилактическом осмотре школьников в одной из школ Пушкинского района (г. Санкт-Петербург), а также

из пациентов, обратившихся в ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 29» и консультативно-диагностическое отделение Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России с мая 2017 до июня 2018 г.

Оценка результатов проводилась в установленные нами сроки: после 4, 12 и 24 нед ежедневных занятий и через 6 мес после окончания тренировок у детей II–IV групп и в такие же временные интервалы — у группы наблюдения.

Критерии соответствия

Критерии включения в основные и контрольную группы:

- возраст 7–11 лет 6 мес;
- гипермобильность по шкале Бейтона 5 и более баллов, по шкале LLAS — 12 и более баллов;
- наличие плоскостопия (FPI $\geq$ 8 баллов);
- мобильность деформации;
- наличие жалоб на боли в стопах и быструю утомляемость (Оксфордский опросник состояния стоп у детей: физический компонент $\leq$ 15 баллов, эмоциональный компонент $\leq$ 9 баллов);
- отсутствие ранее проведенных оперативных вмешательств на стопах, отсутствие неврологических заболеваний [10].

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагностическое обследование стоп подразумевало под собой клиническую оценку формы и положения стоп (шкала FPI-6 — Foot Posture Index), тесты визуальной и мануальной мобильности, компьютерное сканирование с расчетом антропометрических индексов по медиальной поверхности стопы (подометрический индекс, индекс высоты свода) [28].

Оценка равновесия у детей заключалась в клинической оценке согласно шкале BESS и компьютерной педобарометрии, которые проводились по методике, предложенной ранее в литературе («ДиаСлед-М», ООО «ДиаСервис») [29].

Оценка структуры жалоб проводилась согласно Оксфордскому опроснику оценки состояния стоп у детей [30].

Под мобильным плоскостопием понималось снижение высоты свода стопы, не сопровождающееся ограничением амплитуды движений в суставах стопы и голеностопном суставе при мануальной и визуальной оценке.

Симптоматическим мобильным плоскостопием мы считали плоскостопие, при котором оценка, согласно Оксфордскому опроснику, составляет менее 9 баллов по эмоциональному компоненту и менее 15 баллов — по физическому [10].

Подбор участников в группы

Материалом работы послужили данные обследования 114 детей младшего школьного возраста (7–11 лет) с мобильным симптоматическим плоскостопием. С целью сравнительного анализа эффективности предложенных нами тренировок и стандартного комплекса лечебной физкультуры нами было сформировано четыре группы:

- I — контрольная группа детей, не выполнявших тренировок (30 человек);
- II — дети, выполнявшие стандартный комплекс лечебной физкультуры, рекомендуемый при плоскостопии (30 человек);

- III — дети, выполнявшие специально разработанный комплекс упражнений для тренировки устойчивости в вертикальной позе (общий баланс тела) (28 человек);
- IV — дети, занимавшиеся на неустойчивой платформе (26 человек).

Отбор детей в группы проходил следующим образом: после осмотра детей каждому участнику был присвоен уникальный номер, при помощи генератора случайных чисел (<https://randstuff.ru/number/>) каждый участник был определен в группу в соответствии со своим номером — сначала проводился отбор участников в I группу и так далее.

Дети II группы выполняли стандартный комплекс лечебной физкультуры, рекомендованный при плоскостопии, в условиях групповых занятий в ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 29» [31].

Для детей III группы был разработан специальный комплекс упражнений для тренировки баланса тела, преимущественно во фронтальной плоскости (см. приложение).

Пример использованной для тренировок нестабильной платформы у детей IV группы представлен на рис. 1.

Средняя продолжительность занятий у детей II–IV групп составляла 20 мин ежедневно. Данный временной интервал тренировок определен с целью повышения комплаентности. Единовременное занятие более 20 мин способствовало снижению мотивации и пропуску тренировок.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Параметры стоп у детей четырех групп согласно шкале FPI-6, компьютерной плантографии и антропометрии,

параметры баланса тела согласно шкале BESS и компьютерной педобарометрии, структура жалоб у детей согласно Оксфордскому опроснику оценки состояния стопы в динамике (до и после тренировок либо в течение периода наблюдения у детей контрольной группы).

Методы измерения целевых показателей

В первой части исследования у всех детей четырех групп были проведены сбор анамнеза с выяснением жалоб со стороны стоп (боли в области стоп, утомляемость — Оксфордский опросник оценки состояния стопы у детей) и определение уровня гипермобильности (шкала Бейтона, шкала оценки гипермобильности нижних конечностей LLAS). Следующий этап диагностики заключался в оценке высоты медиального продольного свода стоп. Для этого нами были проведены клинический осмотр с визуальной оценкой формы и положения стоп согласно шкале FPI-6, антропометрия, компьютерная плантография в трех плоскостях — подошвенной, медиальной боковой и задней с расчетом основных плантографических индексов. Для определения мобильности плоскостопия были использованы тесты визуальной и мануальной мобильности.

С целью дальнейшей сравнительной оценки данных параметров до и после тренировок, а также с течением времени нами было проведено фотографирование стоп пациентов в строго определенных ракурсах и положениях.

Для оценки распределения нагрузки по поверхности стоп в цикле шага, стоя при вертикальной нагрузке и при балансировании на нестабильной платформе и для определения эффективности тренировок была проведена компьютерная педобарометрия с помощью стелек-вкладышей, помещающихся в обувь пациента и оснащенных тензометрическими датчиками.

Для сравнительного анализа данных общего баланса тела пациентов до и после тренировок проведена оценка с помощью специальной клинической системы (шкала BESS).

Вторая часть исследования включала в себя сравнительный анализ эффективности специальных тренировок (стандартный комплекс лечебной физкультуры, специально разработанный комплекс тренировок общего баланса тела, тренировки на нестабильной платформе). Для анализа эффективности тренировок нами осуществлялись балльная оценка формы и положения стопы согласно шкале FPI-6, компьютерная плантография в трех проекциях, компьютерная педобарометрия (приборно-аппаратный комплекс «Диаслед-Скан», модули «ПлантаСкан» и «ДиаследСкан»), клиническая балльная оценка положения тела в пространстве с помощью шкалы BESS.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер объема выборки заранее не рассчитывался.

Статистические методы

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты подверглись статистической обработке с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (IBM, США). Определение принадлежности данных закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка с расчетом стандартного отклонения и средних значений. Данные, не соответствующие распределению Гаусса, оценивались с помощью критериев непараметрической статистики с расчетом медиан. Сравнение количественных параметров (возраст, шкалы) в исследуемых группах

Рис. 1. Пациент А. (IV группа детей), 8 лет

Fig. 1. Patient A. (IV group of children), 8 years old



осуществлялось с использованием критерия Манна–Уитни, сравнение результатов проводилось при помощи критерия Стьюдента

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол № 2 от 12.02.2020).

Законные представители пациентов дали добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Алгоритм обследования детей представлен на схеме (рис. 2).

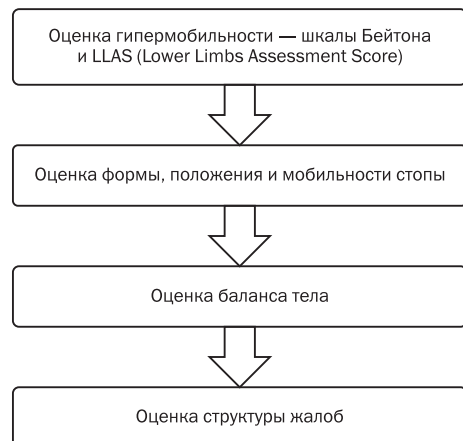
Дети, соответствующие по возрасту, величине и мобильности деформации, выраженности гипермобильности суставов, были включены в исследование.

Характеристики выборки (групп) исследования

Характеристика пациентов основных и контрольной групп исследования представлена в табл. 1.

Как видно по данным, представленным в табл. 1, группы сопоставимы по полу, возрасту, величине гипермобильности и выраженности деформации стоп, что позволяет нам проводить сравнительный анализ результатов, полученных в рамках данного исследования.

Рис. 2. Алгоритм обследования пациентов
Fig. 2. Patient examination algorithm



Основные результаты исследования

Оценка результатов проводилась в установленные нами сроки: после 4, 12 и 24 нед ежедневных занятий и через 6 мес после окончания тренировок у детей II–IV групп и в такие же временные интервалы — у группы наблюдения.

Результаты влияния тренировок на параметры устойчивости в вертикальной позе

В первую очередь нами была проведена клиническая оценка баланса тела у детей четырех групп согласно шкале BESS, которая была нами адаптирована и переведена на русский язык.

Результаты данной оценки представлены в табл. 2.

Как видно по данным, представленным в табл. 2, у детей первой группы статистически достоверно увеличилось число ошибок при выполнении теста как на твердой, так и на нестабильной поверхности по сравнению с первоначальными данными ($p = 0,034$). В отношении второй группы детей, выполнявших стандартный комплекс лечебной физкультуры, статистически достоверных изменений получено не было ($p = 0,08$). С другой стороны, дети третьей и четвертой групп совершали достоверно меньшее количество ошибок уже через 1 мес тренировок. Так, общее число ошибок, совершенных детьми третьей группы на неустойчивой поверхности, снизилось на 33,3% за 1-й мес ($p = 0,0071$), а через 6 мес снижение количества выполненных ошибок составило 65,4% ($p = 0,022$). В то же время улучшение параметров устойчивости детей четвертой группы составило 36,9% за 1-й мес тренировок ($p = 0,001$) и 71,4% — спустя 6 мес тренировок ($p = 0,044$). Также у детей третьей и четвертой групп не было отмечено статистически достоверного регресса результатов спустя 6 мес после окончания тренировок.

Таким образом, дети первой группы, не выполнявшие каких-либо упражнений, продемонстрировали ухудшение параметров баланса тела в позах неустойчивости; дети второй группы не показали статистически достоверных изменений; в то время как тренировки баланса тела способствовали улучшению устойчивости в вертикальной позе как при выполнении специальных упражнений, так и при занятиях на нестабильной платформе (дети третьей и четвертой групп) по результатам клинической системы оценки баланса тела BESS.

Следующим этапом оценки результатов проводимых тренировок был анализ параметров, полученных

Таблица 1. Характеристика пациентов основных и контрольной групп исследования
Table 1. Characteristics of patients in the main and control groups of the study

Параметры	Группы пациентов			
	I (группа сравнения)	II (ЛФК)	III (упражнения для тренировки баланса)	IV (нестабильная платформа)
Количество пациентов/стоп в группе	30/60	30/60	28/56	26/52
Соотношение полов, мальчики/ девочки	14/16	15/15	15/13	14/12
Средний возраст, лет	8,7 ± 1,52	8,9 ± 1,5	8,9 ± 1,36	8,7 ± 1,3
FPI-6	9,37 ± 1,63	9,2 ± 1,84	9,67 ± 1,58	9,8 ± 1,45
Гипермобильность по шкале Бейтона	7,3 ± 1,4	6,9 ± 1,1	7,7 ± 1,9	7,8 ± 1,5
Гипермобильность по шкале LLAS	16,1 ± 1,55	15,5 ± 1,3	16,8 ± 1,72	15,9 ± 1,6

Примечание. $p > 0,05$.

Note. $p > 0,05$.

при помощи компьютерной педобарометрии при исследовании стоя в вертикальном положении и в цикле шага.

У детей контрольной группы не было отмечено статистически достоверных изменений распределения нагрузки по поверхности стоп. Дети второй группы продемонстрировали статистически достоверное ($p = 0,041$) снижение парциальной нагрузки на медиальный продольный свод в фазу опоры на 4,5% через 3 мес тренировок. В то же время результаты детей данной группы имели регресс в последующие 6 мес наблюдения на 2,9%, приблизившись к значениям суммарной нагрузки до тренировок. С другой стороны, параметры суммарной нагрузки веса тела на медиальный продольный свод в фазу опоры у детей, выполнявших упражнения для тренировки баланса тела, продемонстрировали статистически достоверное изменение уже через 3 мес тренировок. Так, основной коэффициент медиолатерального соотношения в области свода у детей третьей группы снизился в 1,7 раза ($p = 0,027$), а у детей четвертой группы суммарная нагрузка на медиальный продольный свод снизилась в 2,7 раза. Это свидетельствует о формировании правильного биомеханического паттерна походки, при котором нагрузка веса тела в фазу опоры приходится преимущественно на латеральный край стопы. Стоит подчеркнуть, что достигнутый результат тренировок сохранился через 6 мес наблюдения, и не было отмечено статистически достоверного регресса.

Для того чтобы наглядно продемонстрировать динамику изменений коэффициента медиолатерального соотношения в области свода в цикле шага у детей четырех групп, ниже приведена столбчатая диаграмма (рис. 3).

Представленные на рис. 3 данные демонстрируют, что у детей первой группы не отмечается статистически достоверных изменений коэффициента нагрузки на область медиального продольного свода. Результаты детей, выполнявших лечебную физкультуру, показывают статистически достоверное изменение коэффициента в латеральную сторону, но среднее значение данного параметра по-прежнему соответствует прона-

ционному положению стопы. С другой стороны, результаты детей, выполнявших тренировки баланса тела (третья и четвертая группы), соответствуют статистически достоверным изменениям в отношении распределения нагрузки по поверхности стопы. Так, коэффициент медиолатерального соотношения в области свода у детей третьей группы снизился в 2,01 раза, а у детей четвертой группы — в 3,53 раза по сравнению с первоначальными параметрами за 6 мес тренировок без регресса в последующие полгода наблюдения.

Таким образом, результаты детей, выполнявших тренировки баланса тела, продемонстрировали формирование правильного биомеханического паттерна распределения нагрузки по поверхности стоп.

Результаты влияния тренировок на форму и положение стоп

Оценка формы и положения, а также высоты продольного свода стоп у детей четырех групп проводилась на основании клинического обследования (шкала FPI-6)

Рис. 3. Динамика коэффициента медиолатерального соотношения в области свода у детей четырех групп: 0 — первоначальные значения коэффициента; 6 — через 6 мес тренировок; 12 — через 6 мес наблюдения после окончания тренировок

Fig. 3. Dynamics of the mediolateral ratio coefficient of the foot arch in children of four groups: 0 — initial values of the coefficient; 6 — after 6 months of training; 12 — 6 months of observation after training

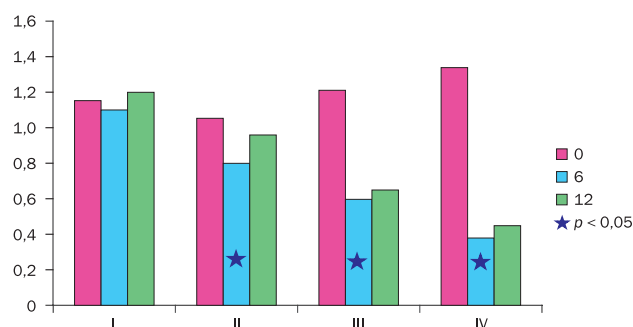


Таблица 2. Параметры устойчивости согласно шкале BESS у детей четырех групп в течение года

Table 2. Parameters of the clinical stability according to the BESS scale in children of four groups during the one year

Положение	n	До тренировок		Через 1 мес		Через 3 мес		Через 6 мес		Через 6 мес без тренировок	
		M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
I группа											
Пол	30	10,8	3,3	11,4	2,9	12,5	2,7	12,9	2,4	13,5*	3,7
Мат	30	16,5	4,2	17,1	3,7	16,9	3,8	17,7	3,2	19,4*	2,9
II группа											
Пол	30	12,7	3,1	11,8	2,8	12,5	3,0	11,3	3,5	12,2	2,9
Мат	30	16,3	2,9	17,2	2,5	17,8	2,2	16,6	2,8	17,1	1,8
III группа											
Пол	28	11,2	3,9	8,1*	1,8	4,2**	2,5	3,0*	1,7	3,7	1,8
Мат	28	15,9	5,9	10,6*	3,1	7,8**	1,3	5,5*	1,4	5,8	1,5
IV группа											
Пол	26	11,8	1,9	7,4*	1,5	3,3**	1,9	2,8	1,8	3,5	2,3
Мат	26	17,9	2,8	11,3**	2,2	8,6*	2,1	5,3*	1,5	6,0	2,1

Примечание. M — среднее арифметическое значение; σ — стандартное отклонение; p — достоверность различий; «Пол» — выполнение тестов на твердой поверхности; «Мат» — выполнение тестов на неустойчивой поверхности; <*> — $p < 0,05$; <*> — $p < 0,01$.

Note. M — mean; σ — standard deviation; p — probability value; «Floor» — testing on a hard surface; «Mat» — execution of tests on an unstable surface; <*> — $p < 0,05$; <*> — $p < 0,01$.

и антропометрических параметров (подометрический индекс, индекс высоты свода).

Результаты динамики суммарных значений согласно шкале FPI-6 у анализируемых групп детей представлены в табл. 3.

Как видно по данным, представленным в табл. 3, у детей первой группы отсутствуют статистически достоверные изменения формы и положения стоп в течение периода наблюдения — 1 год ($p = 0,083$). В то же время по результатам группы детей, выполнявших лечебную физкультуру, отмечается положительная динамика за 6 мес ежедневных занятий, но в целом стопа также соответствует выраженному пронационному положению (7,74–8,37 балла) ($p = 0,047$). В то же время у детей второй группы наблюдался статистически достоверный регресс результатов в течение 6 мес после окончания тренировок ($p = 0,039$). В противоположность этому результаты детей, выполнявших тренировку баланса тела, продемонстрировали статистически достоверное улучшение суммарных параметров в отношении формы и положения стопы в 1,65 и 2,0 раза соответственно по сравнению с данными параметрами до тренировок, приблизившись по суммарной оценке к среднепопуляционному значению для данного возраста ($4,7 \pm 2,9$ и $4,9 \pm 0,83$ балла соответственно) ($p = 0,001$ и $p = 0,0023$). При этом в дальнейшем не произошло статистически достоверного регресса результатов согласно шкале FPI-6 ($p = 0,09$ и $p = 0,07$).

Таким образом, нами была показана эффективность тренировок баланса тела в отношении параметров формы и положения стопы у детей с плоскостопием на фоне гипермобильности по сравнению со стандартным комплексом лечебной физкультуры. Возможно, это связано с тем, что тренировки баланса тела как воздействуют на активные факторы поддержания равновесия (мышцы

голеней и стопы), так и способствуют формированию правильного пострального стереотипа, тем самым улучшая в том числе сознательный контроль положения стопы. Данный факт также объясняет отсутствие статистически достоверного регресса у детей третьей и четвертой групп в течение 6 мес после окончания тренировок.

Результаты пациента четвертой группы в отношении уменьшения выраженности вальгусного отклонения заднего отдела стоп спустя 3 мес тренировок представлены на рис. 4.

Помимо клинической оценки формы и положения стоп, нами была проведена оценка подометрического индекса и индекса высоты свода стопы. Результаты оценки этих показателей представлены в табл. 4.

Как видно по представленным в таблице данным, результаты у детей первой группы не продемонстрировали статистически достоверной разницы с первоначальными показателями. У детей второй группы отмечалась положительная динамика в отношении высоты продольного свода после 3 мес упражнений ($p < 0,05$) с регрессом результатов в течение 6 мес. В то же время результаты детей, выполнявших упражнения для тренировки баланса тела, продемонстрировали статистически достоверное увеличение высоты медиального продольного свода после 3 мес ежедневных тренировок на 48,5 и 48,1% соответственно. Также дети третьей и четвертой групп не продемонстрировали статистически достоверного снижения высоты свода в течение 6 мес наблюдения после окончания тренировок.

Результаты влияния тренировок на структуру жалоб

Анализ динамики структуры жалоб у детей четырех групп проводился на основании данных, полученных при помощи Оксфордского опросника оценки состояния стопы у детей.

Рис. 4. Положение оси пяточной кости: А — до тренировки на нестабильной платформе; Б — через 3 мес ежедневных занятий на нестабильной платформе

Fig. 4. Rearfoot valgus: A — before training on an unstable platform; B — after 3 months of daily training on an unstable platform

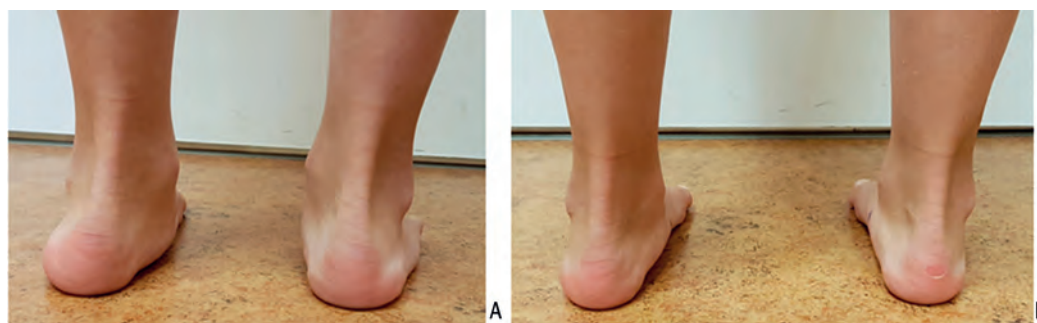


Таблица 3. Результаты оценки согласно шкале FPI-6 у детей четырех групп в динамике

Table 3. The results of assessment according to FPI-6 in children of four groups over time

Группы детей	n	До		1		3		6		12	
		M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
I	30	9,37	1,63	9,73	1,23	9,8	1,2	9,9	1,15	10,03	1,03
II	30	9,2	1,84	8,3*	2,02	7,9*	1,7	7,74*	1,65	8,37*	1,47
III	28	9,67	1,58	8,13*	1,55	6,83**	0,91	5,83**	0,99	5,9	0,92
IV	26	9,8	1,45	7,76**	1,1	6,57*	0,86	4,9**	0,83	5,1	0,66

Примечание. n — число опрошенных участников; M — среднее арифметическое значение; σ — стандартное отклонение; p — достоверность различий; <*> — $p < 0,05$; <***> — $p < 0,01$.

Note. n — is the number of interviewed participants; M — arithmetic mean; σ — standard deviation; p — probability value; <*> — $p < 0,05$; <***> — $p < 0,01$.

Таблица 4. Результаты оценки антропометрических показателей у четырех групп детей в течение года
Table 4. The results of the estimation of anthropometric indices in four groups of children during the year

Гр.	До		1		3		6		12	
	PI	AHI	PI	AHI	PI	AHI	PI	AHI	PI	AHI
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
I	6,78 ± 0,9	0,25 ± 0,01	6,76 ± 0,85	0,24 ± 0,02	7,1 ± 0,82	0,25 ± 0,02	7,0 ± 0,71	0,25 ± 0,03	6,8 ± 0,65	0,24 ± 0,01
II	6,72 ± 0,8	0,25 ± 0,01	7,27 ± 0,77	0,25 ± 0,013	7,85* ± 0,66	0,26* ± 0,01	7,57 ± 0,64	0,25 ± 0,012	6,64* ± 0,75	0,25 ± 0,013
III	6,68 ± 0,8	0,25 ± 0,01	7,85* ± 0,66	0,26* ± 0,01	9,92** ± 1,1	0,28* ± 0,01	10,44* ± 0,9	0,3* ± 0,02	10,1 ± 0,8	0,3 ± 0,01
IV	6,82 ± 0,6	0,25 ± 0,013	8,27** ± 0,4	0,26* ± 0,01	10,1** ± 0,7	0,29** ± 0,01	10,6* ± 0,85	0,3* ± 0,01	10,2 ± 0,76	0,3 ± 0,04

Примечание. Гр. — группы; n — число опрошенных участников; M — среднее арифметическое значение; σ — стандартное отклонение; p — достоверность различий; PI — подометрический индекс; AHI — индекс высоты свода.

Note. Gr. — groups; n — is the number of interviewed participants; M — arithmetic mean; σ — standard deviation; p — probability value; PI — podometric index; AHI — arch height index.

Для того чтобы наглядно продемонстрировать полученные результаты, ниже приведена столбчатая диаграмма, иллюстрирующая средние значения баллов физического и эмоционального компонентов структуры жалоб у детей четырех групп в течение 6 мес (рис. 5).

Как видно по представленным на диаграмме данным, дети из контрольной группы продемонстрировали постепенное уменьшение суммарного значения баллов физического и эмоционального компонентов структуры жалоб в течение 6 мес. Так, общее снижение физического компонента жалоб составило 6,7%, а эмоционального — 16,2%, приблизившись к стабильной отметке. Такая тенденция, вероятно, обусловлена постепенным увеличением интенсивности жалоб с возрастом. У детей второй группы было отмечено снижение интенсивности жалоб в отношении физического компонента (+15,4%). Необходимо отметить, что данное улучшение было закономерным в связи с тем, что упражнения увеличивали силу и выносливость мышц нижних конечностей, преимущественно трехглавой мышцы голени, что, в свою очередь, повысило общую выносливость при беге, прыжках, ходьбе.

Результаты детей, выполнявших упражнения для тренировки равновесия, продемонстрировали улучшение параметров как физического (+53,8 и +49,2% соответственно), так и эмоционального компонента (+69,2 и +68,1% соответственно). Вероятно, это ассоциировано с тем, что упражнения, помимо улучшения физических параметров и силы мышц, способствовали формированию правильного пострального стереотипа. Также дети отмечали субъективное улучшение походки через 6 мес тренировок.

ОБСУЖДЕНИЕ

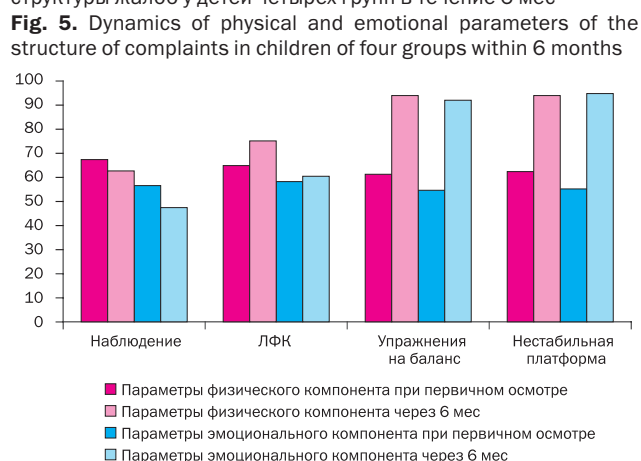
Резюме основного результата исследования

Суммируя сказанное, можно отметить, что тренировки баланса тела (как специально разработанный комплекс упражнений, так и занятия на нестабильной платформе) способствовали не только формированию правильного стереотипа положения стопы, но и снижению интенсивности жалоб как физического, так и эмоционального характера.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является оценка параметров стоп только у детей младшего школьного возраста с генерализованной гипермобильностью суставов. Дети с мобильным плоскостопием,

Рис. 5. Динамика физического и эмоционального параметров структуры жалоб у детей четырех групп в течение 6 мес
Fig. 5. Dynamics of physical and emotional parameters of the structure of complaints in children of four groups within 6 months



но без гипермобильности и относящиеся к иной возрастной группе не принимали участия в исследовании.

Интерпретация результатов исследования

В настоящее время описано большое число методик и комплексов физических упражнений для детей младшего школьного возраста с плоскостопием. Данный возраст является предпочтительным из-за интенсивного этапа формирования продольного свода стоп, а также в связи с тем, что дети способны активно участвовать в лечебном процессе [31]. Многочисленными работами было показано, что дошкольный и младший школьный возраст являются более подходящими для вовлечения в физические тренировки [32, 33]. Вместе с этим научные работы некоторых авторов демонстрируют отсутствие эффективности традиционных методик лечебной физкультуры в отношении имеющегося плоскостопия в связи с тем, что данные упражнения не учитывают имеющийся мышечный дисбаланс [34, 35].

С другой стороны, результаты нашего исследования продемонстрировали эффективное влияние тренировок на улучшение баланса тела, увеличение высоты продольного свода стоп и снижение интенсивности имеющихся жалоб у детей младшего школьного возраста с генерализованной гипермобильностью суставов.

Так, согласно клинической системе оценки баланса тела BESS, у детей контрольной группы достоверно уве-

личилось число ошибок при выполнении тестов по сравнению с первоначальными результатами ($p = 0,034$), что соответствует имеющимся в литературе данным [18]. В то же время ухудшение параметров устойчивости в вертикальной позе не было клинически значимым. При этом у детей второй группы статистически достоверных изменений получено не было ($p = 0,08$). Стоит отметить, что общее число ошибок, совершенных детьми третьей и четвертой групп на неустойчивой поверхности, снизилось в 2,9 раза и 3,4 раза соответственно ($p = 0,022$ и $p = 0,044$).

По данным нашего исследования, тренировки баланса тела способствовали формированию правильного биомеханического паттерна в статике и динамике. Так, у детей третьей и четвертой групп было отмечено уменьшение парциальной нагрузки на область медиального продольного свода в цикле шага в среднем в 2,0–3,5 раза по сравнению с первоначальными параметрами.

Дети третьей и четвертой групп продемонстрировали улучшение параметров в отношении формы и положения стоп в среднем в 1,3–1,7 раза выше по сравнению с параметрами стоп детей, выполнявших стандартный комплекс лечебной физкультуры ($p < 0,05$).

Суммируя сказанное, необходимо отметить, что тренировки баланса тела у детей (как специальные упражнения, так и занятия на нестабильной платформе) способствовали формированию высоты продольного свода стоп, а также сохранению данного результата в последующие 6 мес наблюдения после окончания тренировок. Данный факт, вероятно, обусловлен формированием правильного постурального стереотипа положения стопы у детей, в том числе вследствие улучшения сознательного контроля положения стопы.

Помимо улучшения постурального стереотипа и увеличения высоты свода стоп, у детей третьей и четвертой групп было отмечено статистически достоверное уменьшение интенсивности жалоб. Так, согласно Оксфордскому опроснику оценки состояния стопы, дети данных групп продемонстрировали положительную динамику в отношении структуры имеющихся жалоб, в первую очередь физического и эмоционального компонента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным литературы, мобильное асимптоматическое плоскостопие является закономерным этапом формирования продольного свода стоп у детей. В то же время у детей с генерализованной гипермобильностью

суставов достоверно чаще встречается уплощение продольного свода стоп. Поза с избыточной пронацией стоп у детей с гипермобильностью суставов обусловлена не только повышенной растяжимостью капсульно-связочного аппарата, но и дефицитом общего баланса тела. В данном исследовании впервые были продемонстрированы эффективность тренировок баланса тела в отношении увеличения высоты продольного свода стоп и положительная динамика в отношении структуры жалоб у детей младшего школьного возраста с генерализованной гипермобильностью суставов. Таким образом, как упражнения для тренировки баланса тела, так и занятия на нестабильной платформе могут быть использованы у детей младшего школьного возраста с мобильной формой симптоматического плоскостопия на фоне генерализованной гипермобильности.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Ю. Дмитриева — участие в разработке дизайна и методологии исследования, сбор и обработка данных, анализ литературных источников, написание текста статьи.

В.М. Кенис — участие в разработке дизайна и методологии исследования, редактирование текста статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Alena Yu. Dimitrieva — participation in study design and methodology development, data collection and processing, literature review, writing.

Vladimir M. Kenis — participation in study design and methodology development, editing.

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

А.Ю. Дмитриева

<https://orcid.org/0000-0002-3610-7788>

В.М. Кенис

<https://orcid.org/0000-00027651-8485>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Rao S, Riskowski JL, Hannan MT. Musculoskeletal conditions of the foot and ankle: Assessments and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(3):345–368. doi: 10.1016/j.berh.2012.05.009
- Beliche de Oliveira TW, Hamu da Silva TCD, Noleto dos Santos R, et al. Intra- and inter-rater reliability in the assessment and classification of the longitudinal plantar arch of children 6 to 10 years of age. *Motriz. Revista de Educação Física*. 2021;27(3):e10200151. doi: 10.1590/s1980-657420210000151
- Stavlas P, Grivas TB, Michas C, et al. The Evolution of Foot Morphology in Children Between 6 and 17 Years of Age: A Cross-Sectional Study Based on Footprints in a Mediterranean Population. *J Foot Ankle Surg*. 2005;44(6):424–428. doi: 10.1053/j.jfas.2005.07.023
- Volpon JB. Footprint Analysis During the Growth Period. *J Pediatr Orthop*. 1994;14(1):83–85. doi: 10.1097/01241398-199401000-00017
- Nemeth B. The Diagnosis and Management of Common Childhood Orthopedic Disorders. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011;41(1):2–28. doi: 10.1016/j.cppeds.2010.10.004
- Mato H, Berde T, Hasson N, et al. A review of symptoms associated with Benign Joint Hypermobility Syndrome in children. *Pediatr Rheumatol*. 2008;6(Suppl 1):P155. doi: 10.1186/1546-0096-6-s1-p155
- El O, Akcali O, Kosay C, et al. Flexible flatfoot and related factors in primary school children: a report of a screening study. *Rheumatol Int*. 2006;26(11):1050–1053. doi: 10.1007/s00296-006-0128-1
- Lin C-J, Lai K-A, Kuan T-S, Chou Y-L. Correlating Factors and Clinical Significance of Flexible Flatfoot in Preschool Children. *J Pediatr Orthop*. 2001;21(3):378–382. doi: 10.1097/01241398-200105000-00022
- Ferrari J, Parslow C, Lim E, Hayward A. Joint hypermobility: the use of a new assessment tool to measure lower limb hypermobility. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(3):413–420.
- Димитриева А. Ю. Мобильное плоскостопие у детей младшего школьного возраста: дис. ... канд. мед. наук. — СПб; 2020. [Dimitrieva AYU. *Mobil'noe ploskostopie u detej mladshogo shkol'nogo vozrasta*. [dissertation]. St. Petersburg; 2020. (In Russ).] Доступно по: <http://dissovet.niito.ru/ds2/upload/files/Dimitrieva/dissert.pdf>. Ссылка активна на 14.06.2021.

11. Tomomitsu M, Alonso A, Morimoto E, et al. Static and dynamic postural control in low-vision and normal-vision adults. *Clinics*. 2013;68(4):517–521. doi: 10.6061/clinics/2013(04)13
12. Кудряшова Д.А. Количественные критерии оценки развития равновесия у людей разного возраста: диплом. работа. — Тольятти; 2017. [Kudryashova DA. *Kolichestvennyye kriterii otsenki razvitiya ravnovesiya u lyudei raznogo vozrasta*. [graduation work]. Tol'yatti; 2017. (In Russ).] Доступно по: <https://dspace.tltsu.ru/bitstream/123456789/4252/1/%D0%9A%D1%83%D0%B4%D1%80%D1%8F%D1%88%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%94.%D0%90.%20%D0%A4%D0%97%D0%9A%D0%B1%D0%B7%201201.pdf>. Ссылка активна на 14.06.2021.
13. Sahin N, Baskent A, Cakmak A, et al. Evaluation of knee proprioception and effects of proprioception exercise in patients with benign joint hypermobility syndrome. *Rheumatol Int*. 2008;28(10):995–1000. doi: 10.1007/s00296-008-0566-z
14. Aydın E, Tellioglu AM, Ömürlü İK, et al. Postural balance control in women with generalized joint laxity. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2017;63(3):259–265. doi: 10.5606/tftrd.2017.160
15. Sahin N, Baskent A, Ugurlu H, Berker E. Isokinetic evaluation of knee extensor/flexor muscle strength in patients with hypermobility syndrome. *Rheumatol Int*. 2007;28(7):643–648. doi: 10.1007/s00296-007-0493-4
16. Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, et al. Balance, gait, falls, and fear of falling in women with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Care Res*. 2011;63(10):1432–1439. doi: 10.1002/acr.20557
17. Скворцов Д.В. Биомеханические методы реабилитации патологии походки и баланса тела: дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2008. [Skvortsov DV. *Biomekhanicheskie metody reabilitatsii patologii pokhodki i balansa tela*. [dissertation]. Moscow; 2008. (In Russ).]
18. Woollacott MH, Shumway-Cook A. Changes in Posture Control Across the Life Span — A Systems Approach. *Phys Ther*. 1990;70(12):799–807. doi: 10.1093/ptj/70.12.799
19. Kieffegård I, Langhammer B, Sandhaug M, Lundgaard Soberg H. Reliability and validity of the balance error scoring system — BESS. *Physiotherapy*. 2015;101:e764–e765. doi: 10.1016/j.physio.2015.03.3636
20. Finnoft JT, Peterson VJ, Hollman JH, Smith J. Intrarater and Interrater Reliability of the Balance Error Scoring System (BESS). *PM R*. 2008;1(1):50–54. doi: 10.1016/j.pmrj.2008.06.002
21. Bell DR, Guskiewicz KM, Clark MA, Padua DA. Systematic review of the balance error scoring system. *Sports Health*. 2011;3(3):287–295. doi: 10.1177/1941738111403122
22. McLeod TCV, Armstrong T, Miller M, Sauers JL. Balance improvements in female high school basketball players after a 6-week neuromuscular-training program. *J Sport Rehabil*. 2009;18(4):465–481. doi: 10.1123/jsr.18.4.465
23. Domeika A, Slapšinskaitė A, Razon S, et al. Effects of an 8-week basketball-specific proprioceptive training with a single-plane instability balance platform. *Technol Health Care*. 2020;28(5):561–571. doi: 10.3233/THC-208002
24. Scheper M, de Vries JE, Verbunt J, Engelbert RHH. Chronic pain in hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome (hypermobility type): it is a challenge. *J Pain Res*. 2015;8:591–601. doi: 10.2147/jpr.s64251
25. Кенис В.М., Димитриева А.Ю., Сапоговский А.В. Взаимосвязь между порогом болевой чувствительности и жалобами на боль у детей с мобильным плоскостопием // *Педиатрия*. — 2019. — Т. 98. — № 4. — С. 263–268. [Kenis VM, Dimitrieva AJ, Sapogovskiy AV. Correlation between pain threshold and complaints of pain in children with flexible flatfoot. *Pediatrics*. 2019;98(4):263–268. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-263-268
26. Kothari A, Stebbins J, Zavatsky AB, Theologis T. Health-related quality of life in children with flexible flatfeet: a cross-sectional study. *J Child Orthopaed*. 2014;8(6):489–496. doi: 10.1007/s11832-014-0621-0
27. Morris C, Doll HA, Wainwright A, et al. The Oxford ankle foot questionnaire for children. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(11):1451–1456. doi:10.1302/0301-620x.90b11.21000
28. Кенис В.М., Баиндурашвили А.Г., Сапоговский А.В., Димитриева А.Ю. *Плоскостопие у детей (диагностика и лечение): учебное пособие*. — СПб.: ООО «ПСП-Принт»; 2021. [Kenis VM, Baindurashvili AG, Sapogovskiy AV, Dimitrieva AY. *Ploskostopie u detei (diagnostika i lechenie)*: Tutorial. Saint-Petersburg: PSP-Print; 2021. (In Russ).]
29. Смирнова Л.М. Технология и системы для комплексной оценки состояния опорно-двигательного аппарата и контроля эффективности коррекции его нарушений // *Биотехносфера*. — 2015. — № 5. — С. 46–54. [Smirnova LM. Technology and systems for the complex estimation of the musculoskeletal system and the its correction. *Biotechnosfera*. 2015;(5):46–54. (In Russ).]
30. Кенис В.М., Димитриева А.Ю., Супонева Н.А. и др. Оксфордский опросник оценки состояния стопы у детей (Oxford Ankle Foot Questionnaire): лингвокультурная адаптация в России // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. — 2021. — Т. 9. — № 2. — С. 135–142. [Kenis VM, Dimitrieva AJ, Suponeva NA, et al. Oxford Ankle Foot Questionnaire: localization in Russia. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2021;9(2):135–142 (In Russ).] doi: 10.17816/PTORS64382
31. Потапчук А.А., Матвеев С.В., Дидур М.Д. *Лечебная физическая культура в детском возрасте*. — СПб.: Речь, 2007. [Potapchuk AA, Matveev SV, Didur MD. *Lechebnaya fizicheskaya kul'tura v detskom vozraste*. St. Petersburg: Rech; 2007. (In Russ).]
32. Короткова Е.А., Пенькова И.В. Основные положения системы профилактики нарушений опорно-двигательного аппарата детей в процессе физического воспитания // *Физическая культура: воспитание, образование, тренировка*. — 2006. — № 4. — С. 26–27. [Korotkova EA, Penkova IV. Principal provisions of system of preventing of musculoskeletal disorders of children in course of physical education. *Fizicheskaya kul'tura: vospitanie, obrazovanie, trenirovka*. 2006;(4):26–27. (In Russ).]
33. Кожухова Н.Н., Рыжкова Л.А., Борисова М.М. *Теория и методика физического воспитания детей дошкольного возраста: схемы и таблицы*. — М.: ВЛАДОС; 2003. [Kozhukhova NN, Ryzhkova LA, Borisova MM. *Teoriya i metodika fizicheskogo vospitaniya detei doshkol'nogo vozrasta: skhemy i tablitsy*. Moscow: VLADOS; 2003. (In Russ).]
34. Гросс Н.А. *Физическая реабилитация детей с нарушением опорно-двигательного аппарата*. — М.: Советский спорт, 2000. [Gross NA. *Fizicheskaya reabilitatsiya detei s narusheniem oporno-dvigatel'nogo apparata*. Moscow: Sovetskij sport; 2000. (In Russ).]
35. Илларионов В.П. *Плоскостопие. Лечебная физическая культура*. — М.: Физкультура и спорт; 1988. [Illarionov VP. *Ploskostopie. Lechebnaya fizicheskaya kul'tura*. Moscow: Fizkul'tura i sport; 1988. (In Russ).]

Статья поступила: 03.07.2021, принята к печати: 18.10.2021
The article was submitted 03.07.2021, accepted for publication 18.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Алёна Юрьевна Димитриева, к.м.н. [Alena Yu. Dimitrieva, MD, PhD], адрес: 197136, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лахтинская ул., 12 [address: 12 Lakhtinskaya Str., 197136, Saint-Petersburg, Russian Federation], телефон: +7 (812) 507-54-54, e-mail: aloyna17@mail.ru; eLibrary SPIN: 7112-8638

Владимир Маркович Кенис, д.м.н. [Vladimir M. Kenis, MD, PhD], адрес: 197136, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лахтинская ул., 12 [address: 12 Lakhtinskaya Str., 197136, Saint-Petersburg, Russian Federation], телефон: +7 (812) 507-54-54, e-mail: kenis@mail.ru; eLibrary SPIN: 5597-8832

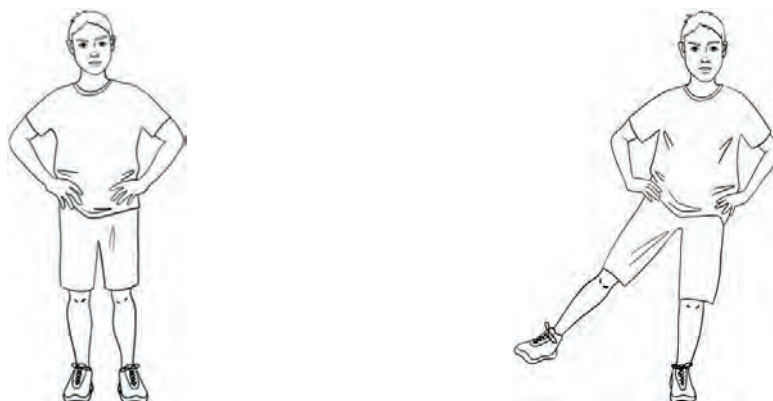
ПРИЛОЖЕНИЕ

Комплекс упражнений для тренировки баланса тела

1. Исходное положение: стоим прямо, смотрим вперед, руки на поясе. Правую ногу отводим в сторону на 45°, удерживаем данное положение в течение 30 с. Выполняем то же упражнение на другой ноге. Повторяем 3–5 раз для каждой ноги (рис. 1).

Рис. 1. Упражнение 1 — отведение нижней конечности, стоя на одной ноге, руки на поясе

Fig. 1. Exercise 1 — leg abduction, standing on one leg, hands on hips



2. Исходное положение: стоим прямо, смотрим вперед, руки на поясе. Руки отводим в стороны, левую ногу отводим в сторону на 45°, удерживаем данное положение в течение 30 с. Выполняем то же упражнение на другой ноге. Повторяем 3–5 раз для каждой ноги (рис. 2).

Рис. 2. Упражнение 2 — отведение нижней конечности, стоя на одной ноге, руки в стороны

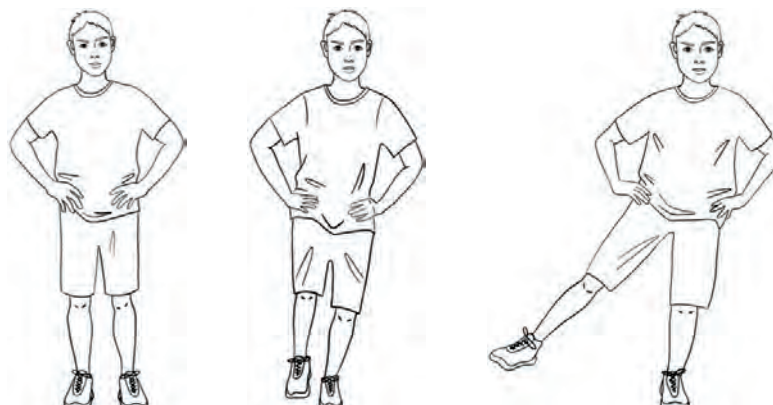
Fig. 2. Exercise 2 — leg abduction, standing on one leg, hands to the sides



3. Исходное положение: стоим прямо, смотрим вперед, руки на поясе. Правую ногу сгибаем в тазобедренном и коленном суставах, после — отводим прямой в сторону на 45°, возвращаем ногу в исходное положение, стараемся не опускать на пол. Повторяем от 15 до 30 раз. Выполняем то же упражнение на другой ноге (рис. 3).

Рис. 3. Упражнение 3 — отведение и приведение нижней конечности, стоя на одной ноге, руки на поясе

Fig. 3. Exercise 3 — leg abduction and adduction, standing on one leg, hands on hips



4. Для выполнения следующего упражнения необходимо использовать устойчивую конструкцию высотой 25–30 см (табурет, платформа).

Исходное положение: встаем на платформу, смотрим вперед, руки на поясе. Сгибаем правую ногу в тазобедренном и коленном суставах до 90° удерживаем данное положение в течение 10–15 с, опускаем правую ногу на пол, опускаем левую ногу на пол. Лево́й ногой встаем на платформу, при этом сгибая правую ногу в тазобедренном и коленном суставах до 90°, повторяем данное упражнение 10 раз. Выполняем то же упражнение на другой ноге (рис. 4).

Рис. 4. Упражнение 4 — балансирование стоя на одной на ноге на платформе

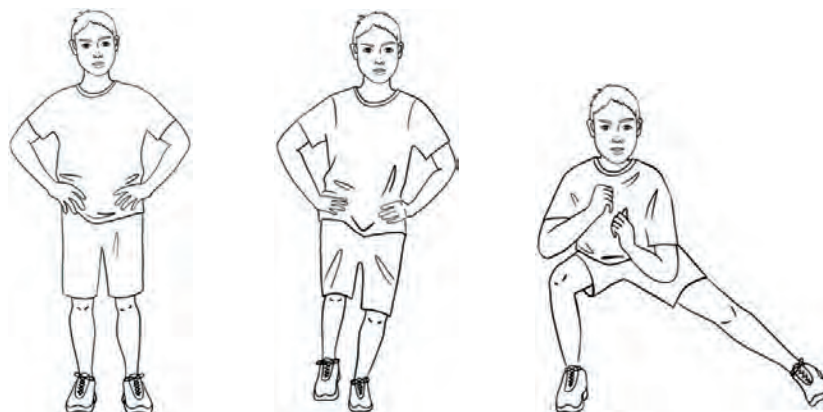
Fig. 4. Exercise 4 — balancing standing on one leg on the platform



5. Исходное положение: стоим прямо, смотрим вперед, руки на поясе. Правую ногу сгибаем в тазобедренном и коленном суставах, стоим 5–10 с, после — осуществляем выпад в правую сторону, возвращаемся в положение стоя на одной ноге. Повторяем 3–5 раз. Выполняем то же упражнение на другой ноге (рис. 5).

Рис. 5. Упражнение 5 — выпад в сторону из положения стоя на одной ноге

Fig. 5. Exercise 5 — lunge to the side from a standing position on one leg



Р.А. Мукожева, Т.В. Куличенко, Т.В. Вильчанская, М.А. Лазарева, О.В. Романова,
Ю.С. Лашкова, И.В. Артемова

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

Амбулаторное лечение острых респираторных инфекций у детей

Автор, ответственный за переписку:

Мукожева Радима Алихановна, аспирант ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (926) 419-18-76, e-mail: mukozhevar@mail.ru

Обоснование. Устойчивость к противомикробным препаратам признана одной из самых серьезных угроз для здоровья человека во всем мире. Основной причиной возникшего кризиса является чрезмерное и неправильное применение антибактериальных препаратов (АБП). В педиатрической практике наибольшая доля необоснованных назначений антибиотиков отмечается при лечении инфекций дыхательных путей в амбулаторных условиях. **Цель исследования** — проанализировать клиническую практику ведения пациентов с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) и применение АБП в детских поликлиниках в субъектах Российской Федерации. **Методы.** Проведено многоцентровое ретроспективное исследование. Проанализированы все случаи заболевания ОРИ, документированные в 969 медицинских картах (форма 112/у) детей 2015–2017 гг. рождения в 16 субъектах Российской Федерации, отобранных случайным образом. **Результаты.** В 79,6% случаев обращений с симптомами ОРИ была диагностирована острая вирусная инфекция. В 23% ОРИ были назначены системные АБП. Антибактериальную терапию получали 14% детей с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция», 35% — «острый ларинготрахеит», 80% — «острый бронхит», 76% — «острый риносинусит», 94% детей с ОРИ, осложненной средним отитом, 52% детей с тонзиллофарингитами и 100% детей с внебольничной пневмонией. Чаще всего назначали амоксициллин (35%), амоксициллин / клавулановую кислоту (24%), азитромицин (20,2%). Парентеральное введение АБП было назначено в 3,9% случаев, преимущественно детям с внебольничной пневмонией. Назначение антибактериальной терапии было необоснованным в 84% анализируемых случаев. Полипрагматизация имела место в 50,5% случаев. Наиболее часто нарушения клинических протоколов отмечаются при ведении пациентов с ларинготрахеитами и тонзиллофарингитами. **Заключение.** Отмечена благоприятная тенденция к снижению частоты назначения АБП в амбулаторном звене при ОРИ у детей, в то же время частота полипрагматизации и нерационального выбора антибактериальной терапии остается достаточно высокой.

Ключевые слова: респираторная инфекция, дети, антибактериальная терапия, полипрагматизация

Для цитирования: Мукожева Р.А., Куличенко Т.В., Вильчанская Т.В., Лазарева М.А., Романова О.В., Лашкова Ю.С., Артемова И.В. Амбулаторное лечение острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(5):359–366. doi: 10.15690/pf.v18i5.2298

359

Radima A. Mukozheva, Tatyana V. Kulichenko, Tatyana V. Vilchanskaya, Mariya A. Lazareva, Olga V. Romanova,
Juliya S. Lashkova, Inga V. Artemova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Outpatient Management of Acute Respiratory Infections in Children

Background. Antimicrobial resistance is one of the most crucial problems in human health care worldwide. The main cause of this crisis is the excessive and misuse of antibacterial drugs (ADs). The highest rate of improper antibiotics' prescriptions in pediatric practice is observed at treatment of respiratory tract infections in outpatient clinics. **Objective.** The aim of the study is to analyze the clinical practice of management of patients with acute respiratory infections (ARI) and the use of ADs in children's outpatient clinics across the regions of Russian Federation. **Methods.** Multicenter retrospective study was conducted. All ARI cases documented in 969 medical records (form 112/y) of children born in 2015–2017. in 16 regions of Russian Federation (selected randomly) were analyzed. **Results.** Acute viral infection was diagnosed in 79.6% cases of referencing to doctor with ARI symptoms. Systemic ADs were prescribed in 23% cases of ARI. Antibacterial therapy was received by 14% of children diagnosed with acute respiratory viral infection, 35% with acute laryngotracheitis, 80% with acute bronchitis, 76% with acute rhinosinusitis, 94% with ARI associated with otitis media, 52% with tonsillopharyngitis, and 100% with community-acquired pneumonia. Amoxicillin (35%), amoxicillin/clavulanic acid (24%), azithromycin (20.2%) were prescribed most often. Parenteral administration of ADs was prescribed in 3.9% of cases, mostly for children with community-acquired pneumonia. Prescribed antibacterial therapy was unreasonable in 84% of analyzed cases. Polypragmasy occurred in 50.5% of cases. Clinical protocols violations were mostly common for management of patients with laryngotracheitis and tonsillopharyngitis. **Conclusion.** There is favorable trend towards the decrease in ADs prescribing frequency in outpatient clinics for children with ARI. Thus, polypragmasy and irrational choice of antibacterial therapy frequency remains quite high.

Keywords: respiratory infection, children, antibacterial therapy, polypragmasy

For citation: Mukozheva Radima A., Kulichenko Tatyana V., Vilchanskaya Tatyana V., Lazareva Mariya A., Romanova Olga V., Lashkova Juliya S., Artemova Inga V. Outpatient Management of Acute Respiratory Infections in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(5):359–366. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i5.2298

ОБОСНОВАНИЕ

Быстрый рост устойчивых к антибиотикам бактерий во всем мире ставит под угрозу эффективность антибактериальных препаратов (АБП), которые в прошлом столетии изменили медицину и спасли миллионы жизней. Кризис антибиотикорезистентности в первую очередь связан с избыточным и неправильным использованием АБП [1].

Проблема нерационального использования антибиотиков актуальна как для населения в целом, так и в отношении каждого человека. Исследования показывают, что после окончания антибактериального лечения пациентов по поводу бактериальных инфекций мочевыводящих путей, инфекций дыхательных путей носительство резистентных патогенов может сохраняться до 12 мес [2]. Кроме того, необоснованная антибактериальная терапия повышает риск нежелательных явлений, таких как желудочно-кишечные расстройства, неврологические, сенсорные, моторные нарушения, аллергические реакции, а также является основным фактором риска развития псевдомембранозного колита [3]. До четверти всех обращений по поводу нежелательных явлений, возникших на фоне приема лекарственных средств, вызваны побочными явлениями антибактериальной терапии [4].

Исследования, проведенные в разных странах, показывают, что большая часть рецептов на системные АБП выписывается в амбулаторных условиях, а инфекции дыхательных путей являются наиболее частой причиной их необоснованного назначения [5–7].

Противомикробные препараты являются наиболее часто назначаемыми лекарственными средствами в педиатрической популяции во всем мире [8, 9]. На инфекции дыхательных путей приходится более 70% необоснованных назначений АБП детям [10].

У детей, особенно в возрасте до 5 лет, острые респираторные инфекции (ОРИ) вызываются в основном вирусами (в среднем 6–8 эпизодов ОРВИ в год в возрасте 0–5 лет), пик заболеваемости приходится на 1–2-й год посещения детских дошкольных учреждений [11, 12].

По данным проведенного в 2010 г. С.В. Рачиной и соавт. многоцентрового российского исследования тактики ведения детей с ОРИ в амбулаторно-поликлиническом звене, антибактериальная терапия была назначена 60% детей с неосложненными ОРИ, а в 8 из 18 городов нашей страны она назначалась в 100% случаев [13].

Цель исследования

Целью исследования является анализ клинической практики ведения пациентов с острыми респираторными заболеваниями и применения АБП в детских поликлиниках в субъектах Российской Федерации.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое ретроспективное исследование.

Условия проведения исследования

Проанализирована медицинская документация (учетные формы № 112/у «История развития ребенка») прикрепленного детского населения 2015–2017 гг. рождения в амбулаторно-поликлинических учреждениях в 16 субъектах Приволжского и Дальневосточного федеральных округов. Сроки проведения исследования: февраль–декабрь 2020 г.

Критерии соответствия

Учитывались все случаи заболевания ОРИ детей 2015–2017 гг. рождения, документированные в форме № 112/у. Отбор медицинской документации для анализа осуществлялся случайным образом на разных педиатрических участках в 1–4 медицинских организациях в каждом регионе (табл. 1).

Целевые показатели исследования

Анализировали частоту полипрагмазии (согласно определению ВОЗ — назначение двух и более лекарственных препаратов, не соответствующих клиническим рекомендациям из-за недоказанной эффективности или повышения риска побочных эффектов [14]), частоту необоснованного назначения антибактериальной терапии и нерационального выбора АБП при острых респираторных заболеваниях у детей, длительность курса, а также влияние возраста ребенка на момент болезни, диагноза, фебрильной температуры на применение АБП. Показатели анализировались на основе данных, полученных из учетных форм № 112/у. Фиксировались возраст ребенка на момент болезни, диагноз, течение болезни с фебрильной температурой, полипрагмазия, факт назначения антибактериальной терапии, группа препаратов, длительность курса. Проведена оценка показателей в зависимости от регионов и в зависимости от возраста.

Статистические процедуры

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета программ SPSS v. 26.0 (IBM SPSS Statistics, США). Для описания количественных данных использовали медиану (25-й; 75-й перцентили), минимальные и максимальные значения. Качественные признаки представлены в виде долей (%) и абсолютных чисел. Влияние возраста ребенка на момент болезни, диагноза, фебрильной температуры на применение АБП оценивалось с помощью вычисления отношения шансов (ОШ).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 21 декабря 2020 г., протокол № 203.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Было проанализировано 969 медицинских карт ребенка (47% мальчиков) (см. табл. 1). Медиана возраста детей на момент исследования составила 47 мес (40; 56), минимальный возраст — 26 мес, максимальный — 71 мес. Всего в проанализированной медицинской документации зафиксировано 5219 случаев амбулаторного лечения детей с симптомами ОРИ.

Основные результаты исследования

В среднем на одного ребенка пришлось 5,4 случая ОРИ, от 4,0 до 8,9 случая в различных регионах. Из них 23,6% сопровождалась фебрильной лихорадкой (15–41% в разных субъектах Российской Федерации).

В общей выборке 68% детей от 2 до 5 лет хотя бы однажды получали АБП при обращении в поликлинику с симптомами ОРИ, 16% детей получали лечение АБП дважды, 10% — трижды и 7% имели в анамнезе более 3 курсов антибактериальной терапии по причине острого респираторного заболевания. Четверти всех детей в возрасте 5 лет врачом поликлиники АБП были прописаны не менее трех раз для лечения ОРИ.

Таблица 1. Число проанализированных статистических форм 112/у в разрезе субъектов Российской Федерации
Table 1. Number of analyzed statistical forms 112/y across the regions of Russian Federation

Субъект Российской Федерации	Населенные пункты	Кол-во карт	Кол-во случаев ОРИ	Кол-во поликлиник
Приволжский федеральный округ				
Республика Марий Эл	г. Йошкар-Ола, г. Волжск	106	477	4
Оренбургская область	г. Оренбург	49	206	2
Пермский край	г. Пермь, г. Соликамск	66	370	4
Республика Башкортостан	г. Уфа	48	210	2
Республика Чувашия	г. Чебоксары, г. Новочебоксарск	61	402	3
Дальневосточный федеральный округ				
Еврейская АО	г. Биробиджан	42	171	1
Амурская область	г. Благовещенск, г. Свободный	70	507	3
Республика Бурятия	г. Улан-Удэ	59	375	3
Приморский край	г. Владивосток, г. Артем	68	352	3
Камчатский край	г. Петропавловск-Камчатский	68	341	2
Магаданская область	г. Магадан	54	287	1
Сахалинская область	г. Южно-Сахалинск, г. Холмск	69	417	2
Хабаровский край	г. Хабаровск, г. Ладо	67	298	3
Забайкальский край	г. Чита	65	264	2
Чукотский АО	г. Анадырь	48	426	1
Республика Саха (Якутия)	г. Якутск	29	116	2

Таблица 2. Структура основных диагнозов пациентов, обратившихся в поликлинику по поводу острого респираторного заболевания
Table 2. Structure of major diagnoses in patients who applied to the out-patient clinic with acute respiratory disease

Субъект Российской Федерации	ОРВИ, n = 4154	Острый бронхит, n = 287	Острый ларинготрахеит, n = 334	Внебольничная пневмония, n = 42	Острый тонзиллофарингит, n = 271	Острый средний отит, n = 115	Острый риносинусит, n = 15
В общей группе	79,6%	5,5%	6,4%	0,8%	5,2%	2,2%	0,3%
Еврейская АО	93,5%	1,8%	3,0%	0	1,2%	0,6%	0
Амурская область	86,3%	6,2%	0,4%	0	3,8%	3,4%	0
Республика Бурятия	61,3%	6,5%	11,6%	0,3%	19,1%	0,5%	0,8%
Приморский край	71,0%	11,4%	4,1%	2,3%	7,0%	4,1%	0
Камчатский край	75,7%	7,4%	13,3%	0	3,0%	0	0,6%
Магаданская область	79,4%	1,0%	7,7%	0	7,7%	4,2%	0
Республика Марий Эл	83,2%	5,5%	6,9%	0	2,5%	1,5%	0,4%
Оренбургская область	84,7%	3,0%	6,9%	0	3,0%	2,5%	0
Пермский край	81,9%	4,6%	3,2%	4,1%	1,1%	5,1%	0
Сахалинская область	77,6%	3,4%	7,8%	0,2%	9,0%	1,7%	0,2%
Республика Башкортостан	71,1%	4,4%	21,1%	0	2,0%	1,5%	0
Хабаровский край	82,9%	6,0%	5,7%	1,0%	2,0%	1,7%	0,7%
Забайкальский край	80,7%	3,9%	2,3%	4,2%	5,8%	3,1%	0
Республика Чувашия	88,8%	5,2%	2,2%	0	2,0%	1,2%	0,5%
Чукотский АО	81,2%	4,0%	7,1%	0,7%	4,3%	1,7%	1,0%
Республика Саха (Якутия)	67,3%	18,6%	4,4%	0	9,7%	0	0

В 79,6% случаев обращений с симптомами ОРИ была диагностирована острая вирусная инфекция («ринофарингит», «назофарингит», «ринит», код МКБ-10 J06.9). В некоторых субъектах до 20% случаев ОРИ регистрировались как острый ларинготрахеит (Башкортостан), тонзиллофарингит (Бурятия) либо острый бронхит (Якутия) (табл. 2).

Полипрагмазия, т.е. назначение двух и более препаратов, не соответствующих клиническим рекомендациям, имела место в 50,5% анализируемых случаев ОРИ в общей выборке, частота полипрагмазии в субъектах Российской Федерации составила от 29% в Камчатском крае до 78% в Республике Чувашии, отмечены значимые

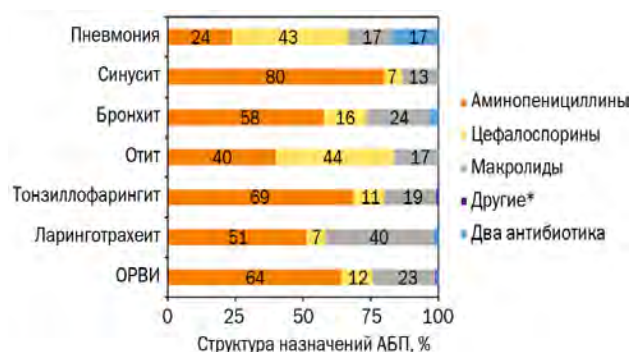
Рис. 1. Частота назначения системной антибактериальной терапии в амбулаторном звене в зависимости от установленного диагноза

Fig. 1. Frequency of systemic antibacterial therapy prescription on the outpatient level according to the established diagnosis



Рис. 2. Структура назначений антибактериальных препаратов в зависимости от диагноза в целом по выборке

Fig. 2. Structure of antibacterial drug prescriptions by diagnosis across the sample



Примечание. <*> — нитрофураны, ко-тримоксазол, линкозамиды.
Note. <*> — nitrofurans, co-trimoxazole, lincosamides.

различия в зависимости от региона.

Системные АБП были назначены в 23% случаев (1190 из 5219) ОРИ — от 14,9% в Камчатском крае до 31,9% в Республике Саха (Якутии).

Частота назначения АБП значительно различалась в зависимости от установленного диагноза (рис. 1).

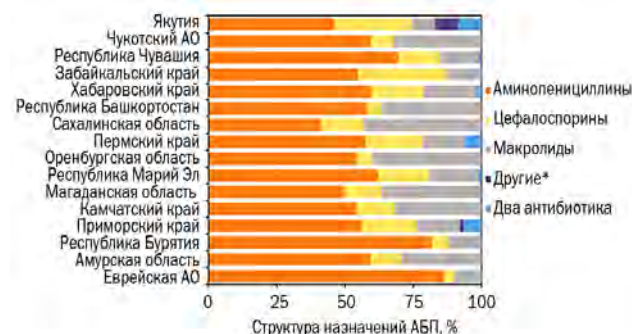
Наиболее значимым фактором, определяющим назначение АБП детям с ОРИ, явились не возраст и диагноз, а наличие фебрильной температуры. Лихорадка у ребенка повышала шансы назначения антибактериальной терапии в 4 раза (ОШ 4,1, 95% ДИ 3,5–4,7; $p < 0,001$).

Для лечения амбулаторных случаев ОРИ преимущественно использовали АБП трех классов: аминопенициллины (59,2%), макролиды (23,7%), цефалоспорины (15,2%) (рис. 2, 3). Наиболее часто назначались амоксициллин (35%), амоксициллин / клавулановая кислота (24%), азитромицин (20,2%), реже — цефиксим (9,4%), кларитромицин (3,1%). Парентеральное (внутримышечное) введение АБП было назначено в 3,9% случаев (46 из 1190). В небольшом проценте случаев имело место назначение одновременно двух АБП, преимущественно при установлении диагноза внебольничной пневмонии.

Структуру назначений АБП следует анализировать с точки зрения современных клинических рекомендаций по ведению детей с респираторными инфекциями. Большинство ОРИ имеют вирусную природу и вообще не требуют лечения АБП. Не следует назначать АБП при ларинготрахеитах, назофарингитах, бронхитах и в большинстве случаев тонзиллофарингитов (особенно

Рис. 3. Структура назначений антибактериальных препаратов в разрезе субъектов Российской Федерации

Fig. 3. Structure of antibacterial prescriptions across the regions of Russian Federation



Примечание. <*> — нитрофураны, ко-тримоксазол, линкозамиды.
Note. <*> — nitrofurans, co-trimoxazole, lincosamides.

с учетом возраста детей в нашей выборке). В лечении бактериальных отитов, синуситов и внебольничных пневмоний на амбулаторном этапе лечения следует предпочесть аминопенициллины (амоксициллин либо амоксициллин/клавуланат). Выбор макролидов может быть оправдан в случае атипичной (прежде всего микоплазменной) инфекции и (крайне редко) при аллергии на лактамные антибиотики. Представленная структура потребления АБП свидетельствует о недостаточном знании врачами современных клинических протоколов. В 84% случаев назначение системных АБП следует оценить как необоснованное.

Нерациональный выбор АБП отмечался в 44% случаев острого среднего отита (ОСО) (цефиксим и макролиды). Медиана длительности курса антибактериальной терапии составила 7 дней (Q_1 – Q_3 5–7 дней). Оптимальная продолжительность лечения ОСО — 7–10 дней [15].

При небольшом числе случаев риносинусита (всего 15 таких диагнозов в выборке) в назначениях АБП преобладали аминопенициллины (80%). При этом медиана длительности курса антибактериальной терапии составила 7 дней (Q_1 – Q_3 5–7 дней), хотя, согласно клиническим рекомендациям, курс лечения острого бактериального риносинусита должен быть не менее 10–14 дней [16].

Тонзиллиты и фарингиты у детей в возрасте до 3 лет имеют вирусную природу, у детей 3–5 лет изредка развивается тонзиллит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), который, согласно клиническим рекомендациям, требует лечения амоксициллином в течение 10 дней [17]. При анализе всех случаев тонзиллофарингитов, при которых был назначен АБП, в 57% случаев была выбрана неверная стартовая терапия, а медиана продолжительности терапии составила 5 дней (Q_1 – Q_3 5–7 дней).

В нашей выборке было выявлено 42 случая внебольничной пневмонии, этих детей не госпитализировали. АБП были назначены всем детям, в ряде случаев прописывались одновременно два антибиотика, при этом 15 эпизодов из 31 с описанием рентгенологической картины не имели рентгенологического подтверждения диагноза и лишь 19 сопровождались фебрильной лихорадкой. В 1/3 случаев была назначена терапия цефтриаксоном внутримышечно без перехода на пероральный прием АБП.

Предпочтения врачей амбулаторно-поликлинического звена существенно различались в субъектах Российской Федерации (см. рис. 3). Вместе с тем ошибки в выборе АБП были идентичными повсеместно, различалась только частота нерациональных назначений.

Частота назначения АБП при ОРВИ детям в амбулаторном звене в течение нескольких лет значимо не изменилась, но отмечается некоторая тенденция к ее снижению: так, в 2017 г. АБП получали 23,3% детей с ОРВИ, в 2018 г. — 22,9%, в 2019 г. — 22,7% и в 2020 г. — 21,5%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

По результатам проведенного исследования отмечена благоприятная тенденция к снижению частоты назначения АБП в амбулаторном звене при ОРВИ у детей, в то же время частота полипрагмазии и нерационального выбора антибактериальной терапии остается достаточно высокой.

Ограничения исследования

Поскольку в нашей выборке были преимущественно нетяжелые случаи респираторных инфекций, а доля нерациональной антибиотикотерапии — очень высокой, в настоящее время преждевременно делать вывод о значительном прогрессе в тактике ведения детей в амбулаторном звене.

Интерпретация результатов исследования

В аналогичном исследовании 2010 г. частота назначения АБП детям с респираторными инфекциями составляла 74,7% [13]. Этот факт свидетельствует о существенном снижении частоты необоснованного назначения АБП в амбулаторно-поликлиническом звене в последние годы. Следует отметить, что, в отличие от данных многоцентрового исследования, мы не выявили медицинские организации, где антибактериальная терапия назначалась бы при 100% ОРВИ.

При назначении антибактериальной терапии детям с диагнозом ОРВИ врачами часто движет страх ошибки ввиду ограниченного времени на осмотр, невозможности проведения дополнительных необходимых диагностических тестов, позволяющих дифференцировать бактериальные и вирусные ОРВИ [18]. Так, острое респираторное заболевание, сопровождающееся лихорадкой при отсутствии физикальных изменений в легких и тонзиллита, в большинстве случаев имеет вирусную этиологию, но требует проведения отоскопии для исключения ОСО. Согласно клиническим рекомендациям по лечению ОРВИ у детей, «отоскопия должна являться частью рутинного педиатрического осмотра каждого пациента» [19]. Ни у одного ребенка с диагнозом ОРВИ, которому был назначен АБП, в медицинской карте нет заключения оториноларинголога или описания отоскопической картины педиатром. Необходимо создание программ обучения будущих педиатров (студентов, ординаторов) навыкам владения отоскопией, а также проведение обучающих курсов для врачей отделений неотложной помощи и участковых педиатров.

На БГСА-тонзиллит приходится от 20 до 40% случаев фарингита у детей, но зачастую возникают сложности при дифференциальной диагностике с тонзиллитами вирусной этиологии, в частности с инфекционным мононуклеозом и аденовирусной инфекцией, для которых характерна однотипная клиническая картина (лихорадка, острая боль в горле, гиперемия и отечность миндалин с экссудатом, увеличение лимфоузлов) [17]. Использование экспресс-тестов на бета-гемолитический стрептококк решало бы вопрос диагностики в течение 5–10 мин. Проведенный в 2016 г. систематический обзор показал их высокую чувствительность и специфичность (85 и 95% соответственно) [20]. Кроме того,

в условиях снижающегося охвата вакцинацией при проведении дифференциальной диагностики тонзиллитов необходимо также повышение настороженности врачей в отношении дифтерии.

В снижение частоты необоснованной антибактериальной терапии при инфекциях дыхательных путей существенный вклад вносит возможность лабораторной экспресс-диагностики. Исследование уровня лейкоцитов у детей с лихорадкой и симптомами респираторной инфекции длительностью не менее 48 ч и исследование С-реактивного белка в сыворотке крови значительно снижают риск назначения АБП при первичной консультации [21, 22]. Стоит отметить, что для достижения положительного влияния лабораторных исследований на амбулаторное лечение респираторных инфекций необходимо проведение обучения врачей интерпретации результатов исследования, так как часто cut-off-уровень (пороговое значение) для исключения возможного бактериального воспаления не совпадает с референсными значениями анализов.

В то же время мы наблюдаем, что при диагностировании бактериальной этиологии ОРВИ назначенная антибактериальная терапия в большинстве случаев не соответствует диагнозу. Необъяснимый нерациональный выбор стартовой антибактериальной терапии при отитах, синуситах, бронхитах и внебольничной пневмонии, при тонзиллофарингите говорит о незнании или нежелании участковых педиатров и врачей кабинетов неотложной педиатрии следовать клиническим рекомендациям и стандартам лечения.

Рациональная антибиотикотерапия подразумевает назначение АБП, основываясь на чувствительности к антибиотикам предполагаемого возбудителя, с учетом оптимальных доз и сроков для получения максимального эффекта от назначаемой терапии и минимизации рисков развития антибиотикорезистентных штаммов. Наиболее распространенными возбудителями бактериальных ОРВИ у детей являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pyogenes*. Стартовыми препаратами для лечения в данном случае являются аминопенициллины, в первую очередь амоксициллин.

Рост устойчивости пневмококка к АБП в настоящее время является одной из важнейших проблем здравоохранения. Внедрение вакцинации внесло большой вклад в уменьшение количества циркулирующих антибиотикорезистентных штаммов [23]. В России ситуация относительно благоприятная — в последние годы, как и во всем мире, отмечается рост резистентности пневмококка к макролидам, но сохраняется высокая чувствительность к амоксициллину [24–26]. Также наблюдается нарастание резистентности к макролидам БГСА [27]. В то же время российские штаммы гемофильной палочки демонстрируют рост устойчивости к амоксициллину, сохраняя чувствительность к ингибиторзащищенным бета-лактамам [25]. Моракселла, как известно, продуцирует бета-лактамазы, но все штаммы микроорганизма чувствительны к амоксициллину/клавуланату [28]. Таким образом, при выборе АБП необходимо учитывать факторы риска инфицирования лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителей ОРВИ (прием АБП или госпитализация в течение предыдущих 3 мес, посещение детского дошкольного учреждения, хронические заболевания органов дыхания, иммунодефициты либо применение иммунодепрессантов, сахарный диабет, гемодиализ), при наличии которых стартовую терапию следует начать с ингибиторзащищенного амоксициллина [29]. Макролиды используются лишь при атипичной инфекции и непереносимости бета-лактамов.

По результатам нашего исследования отмечается высокая частота применения азитромицина и цефиксима, которые не рекомендуется использовать в терапии инфекции дыхательных путей у детей ввиду неэффективности [30], кроме того, средняя длительность терапии не соответствовала клиническим рекомендациям.

Результаты исследования, проведенного в 2016 г. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» показали бесполезность назначаемой антибактериальной терапии при несоответствии выбранного препарата клиническим рекомендациям на примере анамнеза госпитализированных с внебольничной пневмонией или ОСО детей. Неэффективная стартовая терапия на амбулаторном этапе лечения была назначена в 72% случаев типичной пневмонии и 69% случаев ОСО. Авторы также отметили несоблюдение дозировок для 77% детей с ОРВИ, получивших аминопенициллины [31].

В нашем исследовании оценка эффективности препаратов не проводилась, так как динамика лихорадки и клинических проявлений заболевания при повторных визитах пациентов должным образом не отражалась лечащими врачами в медицинских картах. Практика записи расчета дозы препаратов в амбулаторном звене отсутствует.

Стоит отметить, что на принятие врачами решения о необходимости назначения АБП, согласно результатам опросов врачей, проводимых как в России, так и в других странах, также влияют тревога и давление со стороны родителей [32, 33]. В связи с чем необходимы мероприятия по повышению общей осведомленности населения о необходимости разумного использования АБП и о существующей угрозе развития устойчивости к антибиотикам из-за их нерационального использования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая идентичность ошибок в ведении детей с респираторными заболеваниями в различных субъектах страны, необходимо определить общую стратегию их преодоления, подразумевающую прежде всего образование медицинского персонала, осуществление со стороны администрации контроля соблюдения клинических рекомендаций и назначения АБП, проведение внутренних и внешних клинических аудитов. Для получения общей картины клинической практики ведения детей с ОРВИ целе-

сообразен также анализ качества медицинской помощи в стационарах субъектов Российской Федерации.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.А. Мукожева участвовала в планировании исследования, сборе и анализе данных, статистической обработке данных, проводила поисково-аналитическую работу для написания статьи.

Т.В. Куличенко принимала участие в планировании исследования, сборе и анализе данных, редактировании рукописи.

Т.В. Вильчанская, М.А. Лазарева, О.В. Романова, Ю.С. Лашкова, И.В. Артемова участвовали в сборе и анализе данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Radima A. Mukozheva — study planning, data collection and analysis, data statistical processing, conducted search and analysis work for article writing.

Tatyana V. Kulichenko — study planning, data collection and analysis, editing.

Tatyana V. Vilchanskaya, Mariya A. Lazareva, Olga V. Romanova, Juliya S. Lashkova, Inga V. Artemova — data collection and analysis.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Р.А. Мукожева

<https://orcid.org/0000-0001-5787-3900>

Т.В. Куличенко

<https://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

Т.В. Вильчанская

<https://orcid.org/0000-0002-5371-4264>

И.В. Артемова

<https://orcid.org/0000-0002-8591-8616>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- ВОЗ. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016. [WHO. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*. Geneva: World Health Organization; 2016. (In Russ.)] Доступно по: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254884>. Ссылка активна на 02.11.2021.
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096. doi: 10.1136/bmj.c2096
- Dantes R, Mu Y, Hicks LA, et al. Association Between Outpatient Antibiotic Prescribing Practices and Community-Associated Clostridium difficile Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(3):ofv113. doi: 10.1093/ofid/ofv113
- Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008;47(6):735–743. doi: 10.1086/591126
- Duffy E, Ritchie S, Metcalfe S, et al. Antibacterials dispensed in the community comprise 85%–95% of total human antibacterial consumption. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(1):59–64. doi: 10.1111/jcpt.12610.
- Smith DRM, Dolk FCK, Pouwels KB, et al. Defining the appropriateness and inappropriateness of antibiotic prescribing in

primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(Suppl 2):ii11–ii18. doi: 10.1093/jac/dkx503

7. van Houten CB, Cohen A, Engelhard D, et al. Antibiotic misuse in respiratory tract infections in children and adults—a prospective, multicentre study (TAILORED Treatment). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(3):505–514. doi: 10.1007/s10096-018-03454-2

8. Holstiege J, Garbe E. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *Eur J Pediatr*. 2013;172:787–795. doi: 10.1007/s00431-013-1958-y

9. Stam J, van Stuijvenberg M, Grüber C, et al. Antibiotic use in infants in the first year of life in five European countries. *Acta Paediatr*. 2012;101(9):929–934. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02728.x

10. O'Brien K, Bellis TW, Kelson M, et al. Clinical predictors of antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care: an observational study. *Br J Gen Pract*. 2015;65(638):e585–e592. doi: 10.3399/bjgp15X686497

11. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадящий ребенок: протоколы диагностики и лечения. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — 43 с. [Baranov AA, Tatochenko VK, Bakradze MD. *Likhoradyashchii rebenok: protokoly diagnostiki i lecheniya*. Moscow: Peditr; 2015. 43 p. (In Russ.)]

12. Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей*. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 396 с. [Tatochenko VK. *Bolezni organov dykhaniya u detei*. Moscow: PEDIATR; 2012. 396 p. (In Russ).]
13. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2016. — Т. 25. — № 2. — С. 20–27. [Rachina SA, Kozlov RS, Tatochenko VK, et al. Paediatricians approach to prescribing of systemic antimicrobials in outpatient children with upper respiratory tract and ENT infections: data from multicenter survey. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy*. 2016;25(2):20–27. (In Russ).]
14. *Hospital care for children: quality assessment and improvement tool: A systematic standard based participatory approach*. 2nd ed. Copenhagen: World Health Organisation Regional Office for Europe; 2015. Available online: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/child-and-adolescent-health/publications/2015/hospital-care-for-children-quality-assessment-and-improvement-tool>. Accessed on May 1, 2016.
15. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(6):CD000219. doi: 10.1002/14651858.CD000219.pub4
16. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):e72–e112. doi: 10.1093/cid/cis370
17. *Острый тонзиллит у детей: клинические рекомендации*. — М.: Союз педиатров России; 2016. [Ostryi tonsillit u detei: *Clinical guidelines*. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2016. (In Russ).] Доступно по: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/index.php>. Ссылка активна на 08.07.2021.
18. Whaley LE, Businger AC, Dempsey PP, Linder JA. Visit complexity, diagnostic uncertainty, and antibiotic prescribing for acute cough in primary care: a retrospective study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:120. doi: 10.1186/1471-2296-14-120
19. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации*. — М.: Союз педиатров России; 2018. [Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI) u detei: *Clinical guidelines*. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2018. (In Russ).] Доступно по: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/index.php>. Ссылка активна на 08.07.2021.
20. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD010502. doi: 10.1002/14651858.CD010502.pub2
21. Cioffi L, Limauro R, Sassi R, et al. Decreased Antibiotic Prescription in an Italian Pediatric Population With Nonspecific and Persistent Upper Respiratory Tract Infections by Use of a Point-of-Care White Blood Cell Count, in Addition to Antibiotic Delayed Prescription Strategy. *Glob Pediatr Health*. 2016;3:2333794X15615771. doi: 10.1177/2333794X15615771
22. Martínez-González NA, Keizer E, Plate A, et al. Point-of-Care C-Reactive Protein Testing to Reduce Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections in Primary Care: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(9):610. doi: 10.3390/antibiotics9090610
23. Gaviria-Agudelo CL, Jordan-Villegas A, Garcia C, McCracken GH Jr. The Effect of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Serotype Distribution and Antibiotic Resistance Profiles in Children With Invasive Pneumococcal Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(3):253–259. doi: 10.1093/jpids/piw005
24. Biedenbach DJ, Badal RE, Huang M-Y, et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. *Infect Dis Ther*. 2016;5(2):139–153. doi: 10.1007/s40121-016-0112-3
25. Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(Suppl 5):v14–v21. doi: 10.1093/jac/dky065
26. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Пономаренко О.А. и др. Динамика распространенности серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010–2016 гг.: результаты ретроспективного когортного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 5. — С. 413–423. [Mayanskiy NA, Alyabieva NM, Ponomarenko OA, et al. Serotypes and Antimicrobial Susceptibility of Nasopharyngeal Pneumococci Isolated from Children in 2010–2016: A Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017;16(5):413–423. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i5.1806
27. Катосова Л.К., Лазарева А.В., Хохлова Т.А. и др. Распространение и механизмы устойчивости к макролидам *Streptococcus pyogenes*, выделенных у детей // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2016. — Т. 61. — № 3–4. — С. 23–29. [Katosova LK, Lazareva AV, Khokhlova TA, et al. Macrolide Resistance and Its Molecular Genetic Mechanisms in *Streptococcus pyogenes* Isolated from Children. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(3–4):23–29. (In Russ).]
28. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М. Динамика антибиотикорезистентности у *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, вызывающих ЛОР-патологию и внебольничные бронхолегочные заболевания у детей на Среднем Урале // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2017. — Т. 19. — № 2. — С. 168–175. [Boronina LG, Samatova EV, Blinova SM. Changes in antimicrobial resistance in clinical pediatric isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis* in Middle Ural area. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):168–175. (In Russ).]
29. Козлов Р.С., Зырянов С.К., Синопальников А.И. и др. Резолюция совета экспертов «Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры» // *Справочник поликлинического врача*. — 2018. — № 1. — С. 28–32. [Kozlov RS, Zyryanov SK, Sinopal'nikov AI, et al. Rezolyutsiya soveta ekspertov "Empiricheskaya antibakterial'naya terapiya infektsii dykhatel'nykh putei s uchetom faktorov riska rezistentnoi flory". *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2018;(1):28–32. (In Russ).]
30. Лобзин Ю.В., Брико Н.И., Козлов Р.С. и др. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений» // *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. — 2018. — № 3. — С. 10–14. [Lobzin YuV, Briko NI, Kozlov RS, et al. Rezolyutsiya Ekspertnogo soveta "Printsipy ratsional'noi antibiotikoterapii respiratornykh infektsii u detei. Sokhranim antibiotiki dlya budushchikh pokolenii". *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;(3):10–14. (In Russ).] doi: 10.26442/2413-8460_2018.3.10-15
31. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С. и др. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 5. — С. 425–430. [Bakradze MD, Tatochenko VK, Polyakova AS, et al. Amoxicillin, the Main Drug for Treating Community-Acquired Pneumonia and Otitis Media, Recommended but Often Not Followed. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):425–430. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i5.1636
32. Lucas PJ, Cabral C, Hay AD, Horwood J. A systematic review of parent and clinician views and perceptions that influence prescribing decisions in relation to acute childhood infections in primary care. *Scand J Prim Health Care*. 2015;33(1):11–20. doi: 10.3109/02813432.2015.1001942
33. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К. и др. Анализ подходов к применению антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2016. — Т. 18. — № 1. — С. 20–32. [Rachina SA, Kozlov RS, Tatochenko VK, et al. Paediatricians approach to prescribing of systemic antimicrobials in outpatient children with upper respiratory tract and ENT infections: Data from multicenter survey. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):168–175. (In Russ).]

Куличенко Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор Российской академии наук [**Tatiana V. Kulichenko**, MD, PhD, Professor of the RAS]; **адрес:** Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [**address:** 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 434-03-29; **e-mail:** tkulichenko@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 9054-4560

Мукожева Радима Алихановна [**Radima A. Mukozheva**, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [**address:** 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 434-03-29; **e-mail:** mukozhevar@mail.ru

Вильчанская Татьяна Владимировна [**Tatyana V. Vilchanskaya**, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [**address:** 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 434-03-29; **e-mail:** tatvil@inbox.ru

Лазарева Мария Александровна, к.м.н. [**Mariya A. Lazareva**, MD, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [**address:** 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 434-03-29; **e-mail:** DoctorLazareva@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 5885-0397

Романова Ольга Викторовна [**Olga V. Romanova**, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [**address:** 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 434-03-29; **e-mail:** pediator.olga@gmail.com

Лашкова Юлия Сергеевна, к.м.н. [**Juliya S. Lashkova**, MD, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [**address:** 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 434-03-29; **e-mail:** jupatr@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 9522-5520

Артемова Инга Витальевна [**Inga V. Artemova**]; **адрес:** Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [**address:** 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 434-03-29; **e-mail:** sko-inga@yandex.ru

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.



Г.Ш. Туфатулин^{1, 2}¹ Детский городской сурдологический центр, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Исследование факторов, влияющих на результативность медико-психолого-педагогической реабилитации детей с нарушениями слуха дошкольного возраста

Автор, ответственный за переписку:

Туфатулин Газиз Шарифович, кандидат медицинских наук, главный врач Санкт-Петербургского государственного казенного учреждения здравоохранения «Детский городской сурдологический центр», ассистент кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 194356, Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 26, корп. 4, **тел.:** +7 7 (812) 338-02-03, **e-mail:** dr.tufatulin@mail.ru

Цель — определить наиболее значимые факторы, влияющие на результаты слухоречевой реабилитации у детей дошкольного возраста. **Методы.** В исследовании участвовали 104 ребенка 3–7 лет с тугоухостью, проходивших курс слухоречевой реабилитации в сурдоцентре: 50 детей после кохлеарной имплантации, 51 ребенок использовал слуховые аппараты, 3 ребенка не были слухопротезированы. В начале курса оценивались пол, тип и степень тугоухости, коморбидность, способ и возраст слухопротезирования, состав семьи, тип дошкольного учреждения. Заполнялась шкала социально-психологической диагностики. В конце курса оценивалась динамика в достижении показателей эффективности реабилитации. Общий результат оценивался как высокий, хороший, средний либо низкий. Оценивалась связь между клинико-аудиологическими, социальными, психологическими данными и различными результатами реабилитации. **Результаты.** Степень, тип тугоухости, метод слухопротезирования, пол, возраст, социальные аспекты не оказывают влияния на результат реабилитации. В группе с высоким/хорошим результатом у 67% слухопротезирование было проведено до 3 лет, у 33% — после 3 лет. Детям, показавшим средний/низкий результат, слухопротезирование было осуществлено после 3 лет в 61% случаев, до 3 лет — в 39% случаев ($p < 0,01$). Наличие отягощенного анамнеза и сопутствующей патологии определено у 28% детей с высоким/хорошим результатом и у 59% детей со средним/низким результатом ($p < 0,01$). У детей со средним результатом достоверно чаще встречалось отсутствие предшествующей сурдопедагогической поддержки — в 43,8% случаев ($p < 0,01$). У детей со средним/низким результатом данные шкалы социально-психологической диагностики были достоверно хуже ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). **Заключение.** Высокие результаты слухоречевой реабилитации у детей дошкольного возраста можно прогнозировать при возрасте первичного слухопротезирования до 3 лет, отсутствии сопутствующих нарушений, предшествующей сурдопедагогической работы, результате шкалы социально-психологической диагностики менее 17 баллов.

Ключевые слова: нарушения слуха у детей, слухоречевая реабилитация, слухопротезирование, кохлеарная имплантация

Благодарность. Автор выражает признательность коллегам — врачам сурдологам-оториноларингологам, сурдопедагогам, логопедам, медицинскому психологу СПб ГКУЗ «Детский городской сурдологический центр» — за активное участие в исследовании.

Для цитирования: Туфатулин Г.Ш. Исследование факторов, влияющих на результативность медико-психолого-педагогической реабилитации детей с нарушениями слуха дошкольного возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(5):367–376. doi: 10.15690/pf.v18i5.2327

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема детской тугоухости не теряет своей актуальности. Согласно Всемирному докладу по слуху (ВОЗ, 2021), распространенность тугоухости на первом году жизни составляет 0,2–0,4%, от 1 до 4 лет — 1%, от 5 до 9 лет — 1,5%, у детей старше 10 лет — до 1,9% [1]. При этом до 60% случаев нарушений слуха у детей может быть предотвращено путем реформирования систем здравоохранения за счет внедрения (расширения) аудиологического и генетического скрининга,

своевременного выявления и лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и уха, инфекционных заболеваний, вакцинации, осознанной подготовки к родительству, раннего наблюдения беременных женщин, профилактики перинатальных проблем и многого другого [2].

К стойким нарушениям слуха у детей относятся хроническая сенсоневральная тугоухость, заболевания спектра слуховых нейропатий, центральные слуховые расстройства, кондуктивная тугоухость вследствие пороков

развития наружного, среднего уха, хронические воспалительные заболевания среднего уха [3]. В отношении врожденных нарушений слуха «золотым стандартом» является их выявление до 1 мес жизни, диагностика до 3 мес и вмешательство до 6 мес [4]. Данная формула обеспечивает реализацию абилитационных мероприятий в период наиболее активного морфологического и физиологического созревания слуховой системы и головного мозга в целом, определяя максимальное приближение траектории слухоречевого и психического развития ребенка к норме [5].

Реабилитация детей со стойкими нарушениями слуха в большинстве случаев предполагает слухопротезирование с применением цифровых слуховых аппаратов, при неэффективности — кохлеарную имплантацию, психолого-педагогический компонент (занятия с сурдопедагогом, психологом, логопедом, дефектологом с момента постановки диагноза) [6].

Внедрение в 2008 г. в Российской Федерации системы универсального аудиологического скрининга новорожденных и детей первого года жизни позволило увеличить выявляемость нарушений слуха у детей до года на 25% [7]. Одновременно с этим выстроена система помощи детям с нарушениями слуха: в каждом регионе работают сурдологические центры (кабинеты), где проводятся диагностика нарушений слуха и медико-психолого-педагогическая реабилитация. Предусмотрено предоставление льготных слуховых аппаратов, выделяются квоты на кохлеарную имплантацию.

Одним из важнейших социально-экономических показателей эффективности методик слухоречевой реабилитации является доля детей, посещающих массовые

школы. Этот показатель в определенной степени дает возможность судить о том, насколько реабилитация способна минимизировать негативное влияние тугоухости на все аспекты жизни человека [8]. 45% детей после кохлеарной имплантации и 29% детей, использующих слуховые аппараты, посещают массовые школы [7]. Тип посещаемой дошкольной образовательной организации, по мнению автора, является менее определяющим по сравнению с типом школы, поскольку многие дети, посещавшие коррекционный детский сад, где получают занятия с сурдопедагогом и логопедом, к 6–7 годам демонстрируют хорошую динамику слухоречевого и коммуникативного развития и в дальнейшем посещают массовые школы.

Факторы, влияющие на прогноз реабилитации ребенка с нарушением слуха, можно разделить на изменяемые и неизменяемые. К первой категории относятся слышимость речи в слуховом аппарате или кохлеарном импланте (возможна коррекция настройки, контроль работоспособности устройства, смена тактики коррекции слуха), время их ежедневного использования (работа над осведомленностью родителей и детей школьного возраста о важности адекватной звуковой стимуляции), объем и качество лингвистического входа (создание речевой среды, занятия с сурдопедагогом, самостоятельные занятия родителей с ребенком). К факторам, на которые сложно или невозможно повлиять, относятся степень и тип тугоухости, возраст диагностики нарушения слуха и вмешательства (фактор, статичный для конкретного ребенка, однако пластичный в плане организации здравоохранения), социоэкономический фактор семьи, наличие сопутствующей патологии, пол ребенка [9].

Gaziz Sh. Tufatulin^{1, 2}

¹ Center of Pediatric Audiology, Saint Petersburg, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Study of Factors Influencing Medical, Psychological and Pedagogical Rehabilitation Efficacy in Preschool Children with Hearing Disorders

Objective. The aim of the study is to identify the most significant factors influencing the audio-verbal rehabilitation outcomes in preschool children. **Methods.** The study included 104 children, 3–7 years of age, with hearing loss who underwent course of audio-verbal rehabilitation in audiology center: 50 children after cochlear implantation, 51 children with hearing aids, 3 children without hearing devices. The following data was collected at the beginning of the course: gender, type and degree of hearing loss, comorbidities, method and age of amplification, family structure, preschool organization type. The scale of social and psychological diagnostics was filled in. The dynamics of indicators were estimated at the end of the course. The overall result was rated as high, good, medium or low. Correlations between clinical, audiological, social, psychological data and different rehabilitation outcomes were estimated. **Results.** Degree and type of hearing loss, method of amplification, gender, age, and social aspects do not affect the rehabilitation outcomes. Hearing aid was fitted before 3 years of age in 67% of children, and after 3 years of age in 33% of children in the group with high and good results. Hearing aid was fitted after 3 years of age in 61% of children, and before 3 years of age in 39% of children in the group with medium and low results ($p < 0.01$). Burdened anamnesis and comorbidity was determined in 28% of children with high/good outcomes and in 59% of children with medium/low outcomes ($p < 0.01$). Children with medium results rarely had previous audio-verbal therapy, 43.8% of cases ($p < 0.01$). Children with medium and low outcomes have statistically worse score according to the scale of social and psychological diagnostics ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). **Conclusion.** High results of audio-verbal rehabilitation in preschool children can be predicted by the age of primary hearing care (before 3 years of age), absence of comorbidities, previous audio-verbal therapy, score of the scale of social and psychological diagnostics less than 17 points.

Keywords: hearing disorders in children, audio-verbal therapy, hearing aids, cochlear implantation

Acknowledgment. Author expresses gratitude to his colleagues: otorhinolaryngologists, audiologists, audiology therapists, speech-language therapists, and medical psychologist of Saint Petersburg Center of Pediatric Audiology, for their active participation in the study.

For citation: Tufatulin Gaziz Sh. Study of Factors Influencing Medical, Psychological and Pedagogical Rehabilitation Efficacy in Preschool Children with Hearing Disorders. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(5):367–376. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i5.2327

Понимание значимости отдельных факторов (особенно изменяемых) позволит индивидуализировать и/или улучшить результаты слухоречевой реабилитации. Большое количество факторов со сложным взаимодействием требует изучения их влияния на траекторию развития ребенка в комплексе. Проведение подобных исследований затрудняется гетерогенностью популяции детей с нарушениями слуха, различиями в подходах к организации помощи и отсутствием единых критериев эффективности слухоречевой реабилитации.

Особый интерес в этом плане представляют дети дошкольного возраста, поскольку одной из главных целей реабилитации в этом возрасте является подготовка к обучению в школе, при самом благоприятном исходе — в массовой.

Цель исследования

Целью данного исследования является выявление наиболее значимых факторов, влияющих на результаты слухоречевой реабилитации у детей дошкольного возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное исследование в начале и в конце курса реабилитации.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось с сентября 2019 по март 2020 г. на базе реабилитационного отделения СПб ГКУЗ «Детский городской сурдологический центр».

Критерии соответствия

В исследование включались дети в возрасте от 3 до 7 лет, проходившие курс слухоречевой реабилитации продолжительностью 28 дней в условиях дневного стационара. Все дети имели стойкую тугоухость различного типа и степени. Курс реабилитации включал консультации врача сурдолога-оториноларинголога (оценка состояния слуха в динамике), врача сурдолога-протезиста (коррекция параметров настройки технических средств реабилитации и оценка их эффективности), медицинского психолога, ежедневные занятия с сурдопедагогом, логопедом, музыкальные занятия.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Критериями соответствия служили: возраст от 3 до 7 лет, двусторонняя стойкая тугоухость (сенсоневральная, смешанная, кондуктивная) любой степени, отставание ребенка в слухоречевом развитии относительно возрастной нормы, отсутствие заболеваний, препятствующих нахождению ребенка в группе, мотивированность родителей к ежедневному посещению сурдоцентра и самостоятельным занятиям с ребенком.

Критерии исключения включали заболевания, препятствующие нахождению ребенка в группе (тяжелые моторные нарушения, средняя и тяжелая степень умственной отсталости, тяжелые нарушения эмоционально-волевой сферы, тяжелые соматические заболевания), отсутствие готовности родителей к ежедневному посещению сурдоцентра и самостоятельным занятиям с ребенком.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основным показателем исследования являлся общий результат реабилитации, который рассчитывал-

ся как средний балл по нижеприведенным критериям и оценивался по следующей шкале:

- от 1,8 до 2 баллов — высокий результат;
- от 1,5 до 1,7 балла — хороший результат;
- от 1 до 1,4 балла — средний результат;
- менее 1 балла — низкий результат.

Дополнительные показатели исследования

В конце курса реабилитации оценивалась динамика в достижении следующих показателей:

- выработка условно-рефлекторной двигательной реакции на звук (сурдопедагогическая оценка умения выполнять моторное действие в ответ на звуковой стимул — стабильность реакции, умение прислушиваться к тихим звукам, показывать, что звука нет, различать звуки по громкости);
- активизация речевых навыков (формирование и коррекция звукопроизношения, умения отвечать на вопросы, использовать речевые навыки для общения);
- развитие речевого слуха (сурдопедагогическая оценка узнавания при закрытом выборе и распознавания речевого материала на слух);
- развитие неречевого слуха (сурдопедагогическая оценка различения и узнавания неречевых звуковых стимулов (в т.ч. музыкальных, звуков природы, животных, бытовых звуков));
- развитие краткосрочной слухоречевой памяти (сурдопедагогическая оценка объема запоминаемого и воспроизводимого ребенком речевого материала при слуховом восприятии);
- развитие понимания обращенной речи;
- накопление пассивного и активного словаря (оценка количества новых освоенных слов — узнавание при назывании и самостоятельное называние);
- развитие когнитивных навыков (оценка с применением отдельных субтестов шкалы Векслера);
- развитие универсальных учебных навыков;
- развитие связной речи (в зависимости от возраста и уровня развития речи у ребенка оценивались средняя длина высказывания, умение составить рассказ по картинке).

Оценка динамики проводилась для каждого показателя из указанных выше в баллах со следующей градацией:

- 0 баллов — нет динамики;
- 1 балл — динамика недостаточная;
- 2 балла — выраженная положительная динамика.

Методы измерения целевых показателей

В первые дни реабилитационного курса каждый ребенок и родители были консультированы медицинским психологом. Психодиагностическое обследование проводилось по схеме, предложенной Т.Г. Богдановой (2002) для детей дошкольного возраста, с модификацией в балльной оценке показателей [10]. Использовались следующие методы: наблюдение за детьми в различных видах деятельности, игровой метод, тест Векслера (WPPSI) для исследования интеллекта детей дошкольного возраста (субтесты «Недостающие детали», «Последовательные картинки», «Лабиринты», «Дома животных», «Шифровка», «Кубики (пластины)», «Складывание фигур», «Геометрические фигуры», «Кубики Косса», «Понятливость»), методика «Дерево с человечками», проективные методики, поза Ромберга, пальце-носовая, пяточно-коленная пробы, психологический эксперимент (складывание матрешки, пирамидки, разрезные картинки, выполнение заданий посредством зритель-

ного соотношения). Заполнялась разработанная нами для применения в данном исследовании шкала социально-психологической диагностики (табл. 1). В соответствии с данной шкалой минимальная суммарная оценка в 10 баллов соответствовала наилучшему результату диагностики, а максимальная оценка в 41 балл — наиболее выраженным нарушениям.

На первом этапе оценивалась связь между медицинскими (тип, степень тугоухости, тип слухопротезирования, коморбидность), социальными (пол, возраст, состав семьи, посещение дошкольного учреждения, наличие

братьев/сестер) аспектами и состоянием психических функций у детей дошкольного возраста с применением критерия Спирмена и расчета относительного риска.

На втором этапе оценивалась достоверность различий в структуре тугоухости, социальных и психологических характеристиках у детей с различными результатами слухоречевой реабилитации критерием Манна–Уитни.

Третий этап был посвящен разработке способа прогнозирования эффективности слухоречевой реабилитации у детей дошкольного возраста с нарушением слуха на основании полученных данных.

Таблица 1. Шкала социально-психологической диагностики

Table 1. Scale of social and psychological diagnostics

Критерий	Баллы	Характеристики
Адаптация к новой обстановке	1	легко адаптивен
	2	адаптация затруднена (настороженность)
	3	адаптация осложнена (отсутствие предыдущего опыта)
	4	адаптация длительна
	5	адаптация отсутствует
Мышление (наглядно-действенное, наглядно-образное, обобщение)	1	уверенно выполняет все задания без ошибок
	2	выполняет все задания, допускает 1–3 ошибки
	3	выполняет все задания, но со многими ошибками
	4	выполняет единичные задания
	5	не выполняет задания
Эмоционально-волевая сфера (внешние выражения, понимание эмоций других людей, реакция на одобрение и отрицательную оценку)	1	отсутствие нарушений
	2	иногда проявляет острые эмоциональные реакции
	3	находится в состоянии повышенной напряженности
	4	дисфункция эмоционального состояния
	5	глубокие нарушения эмоционально-волевой сферы
Устойчивость внимания (длительность сосредоточения)	1	внимание устойчиво
	2	застывание
	3	высокий уровень переключения
Переключаемость процессов деятельности	1	в норме
	2	нарушено (застывание)
	3	нарушено (повышенная переключаемость)
Развитие двигательной сферы (пантомимика, мимика, координация движений, статическое и динамическое равновесие)	1	в норме
	2	нарушены незначительно
	3	значительные нарушения
Понимание инструкций	1	понимание устной речи на слух
	2	понимание на слух и с наглядностью (или чтение с губ)
	3	понимание только на наглядности (или с помощью жестов)
	4	понимания нет
Протестное поведение	1	отсутствует
	2	присутствует незначительно
	3	затрудняет взаимодействие
	4	протест категорический
Навык самообслуживания, самостоятельность при выполнении заданий	1	полная самостоятельность
	2	присутствует незначительное затруднение
	3	затруднение значительно
	4	отсутствие навыков самообслуживания
Межличностные взаимодействия	1	успешно вступает во взаимодействие со всеми, в т.ч. с «чужими» взрослыми
	2	готов к ответу на контакт со стороны сверстников и близких взрослых
	3	с трудом вступает в общение (только с близкими взрослыми)
	4	общение затруднено
	5	полное игнорирование других людей

Статистические процедуры

Статистические методы

Результаты исследования заносились в общую матрицу с применением программы Microsoft Office Excel 2016. Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 10 на персональном компьютере с операционной системой Windows 7 (Professional edition). Вычислялись следующие параметры: среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение. Для проверки нормальности исходных данных использовался критерий Шапиро–Уилка, определен ненормальный тип распределения. Для сравнения несвязанных совокупностей использовался непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. В отношении номинальных переменных для сравнительного анализа был использован критерий χ^2 для таблиц 2×2 и для произвольных таблиц. Для выявления связи между признаками использовался критерий Спирмена и расчет относительного риска. За уровень достоверности был принят $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФБГОУ ВО «Северо-Западный государствен-

ный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, протокол № 6 от 02.09.2020.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследование включались дети дошкольного возраста со стойкой тугоухостью, проходившие курс слухоречевой реабилитации в условиях дневного стационара в 2019–2020 гг. Решение о необходимости курса в каждом случае принималось врачебной комиссией, во внимание принималась в том числе мотивированность родителей.

Характеристики выборки (групп) исследования

В исследовании принимали участие 104 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет (медиана — $4,6 \pm 1,25$ года). В табл. 2 указаны основные характеристики исследуемой группы.

Основные результаты исследования

Были получены следующие данные о корреляционной связи между медико-социальными аспектами и состоянием психических функций у детей дошкольного возраста.

Таблица 2. Социальные, анамнестические и аудиологические параметры исследуемой группы

Table 2. Social, anamnestic and audiological parameters of the study

Параметры		Число наблюдений, <i>n</i>	Доля, %
Пол	Мужской	59	56,7
	Женский	45	43,3
Тип тугоухости	Сенсоневральная тугоухость	91	87,5
	Заболевание спектра слуховых нейропатий	6	5,8
	Кондуктивная тугоухость	1	0,9
	Смешанная тугоухость	6	5,8
Степень тугоухости	1	5	4,8
	2	14	13,5
	3	20	19,2
	4	54	51,9
	Глухота	11	10,6
Коморбидность, отягощенный анамнез, педагогический анамнез	Отсутствует	62	59,6
	Недоношенность	4	3,8
	Нарушения другой сенсорной системы	4	3,8
	Органическое поражение головного мозга	9	8,7
	Множественные нарушения	3	3,0
	Педагогическая запущенность (отсутствие предшествующей коррекционной помощи)	18	17,3
	Синдромальная патология (генетические синдромы, включающие тугоухость)	4	3,8
Способ слухопротезирования	Слуховой аппарат	51	49,0
	Кохлеарный имплант	50	48,1
	Не протезирован	3	2,9
Состав семьи	Полная	84	80,8
	Неполная	20	19,2
Детское дошкольное учреждение	Посещает	28	26,9
	Не посещает	76	73,1
Братья, сестры	Отсутствуют	42	40,4
	Есть младшие	14	13,5
	Есть старшие	35	33,6
	Есть младшие и старшие	13	12,5

Показатель «адаптация» коррелировал со степенью тугоухости ($p < 0,01$), способом слухопротезирования и составом семьи ($p < 0,05$). Показатель «мышление» коррелировал с возрастом ($p < 0,01$), полом, степенью тугоухости, способом слухопротезирования, наличием сопутствующих нарушений и составом семьи ($p < 0,05$). Показатель «эмоционально-волевая сфера» коррелировал со способом слухопротезирования ($p < 0,01$), наличием сопутствующих нарушений ($p < 0,05$), составом семьи ($p < 0,01$) и наличием братьев и сестер ($p < 0,05$). Устойчивость внимания коррелировала со способом слухопротезирования ($p < 0,05$), наличием сопутствующей патологии и составом семьи ($p < 0,01$). Показатель «переключаемость процессов деятельности» коррелировал с возрастом ($p < 0,05$), степенью тугоухости, способом слухопротезирования, наличием сопутствующих нарушений, составом семьи ($p < 0,01$). Показатель «двигательная сфера» коррелировал с возрастом, полом, степенью тугоухости, способом слухопротезирования, наличием сопутствующих нарушений, составом семьи, посещением детского сада, наличием братьев и сестер ($p < 0,01$). Понимание инструкций имело связь со степенью тугоухости, способом слухопротезирования, наличием сопутствующих заболеваний, составом семьи ($p < 0,01$), посещением детского дошкольного учреждения ($p < 0,05$). Протестное поведение коррелировало со способом слухопротезирования, наличием сопутствующих нарушений ($p < 0,01$), составом семьи ($p < 0,05$) и посещением детского сада ($p < 0,01$). Навык самообслуживания имел взаимосвязь со степенью тугоухости, способом слухопротезирования, наличием сопутствующих нарушений, составом семьи, посещением детского сада и наличием братьев и сестер ($p < 0,01$). Показатель «социализация» коррелировал со степенью тугоухости, способом слухопротезирования, наличием сопутствующей патологии ($p < 0,01$).

Обнаруженные гендерные различия проявлялись в том, что результаты параметра «мышление» были достоверно лучше у девочек (в среднем 1,6 у девочек, 2,0 у мальчиков; $p < 0,05$), а параметра «двигательная сфера» — у мальчиков (в среднем 1,0 у мальчиков, 1,6 у девочек; $p < 0,01$).

Представленные корреляционные параллели свидетельствуют о чувствительности шкалы социально-психологической диагностики как к аудиологическим, так и к социальным аспектам.

По результатам курса слухоречевой реабилитации выявлено, что 52 ребенка (50%) достигли высокого результата, у 11 детей (10,6%) отмечен хороший результат, у 33 детей (31,7%) — средний результат и у 8 детей (7,7%) — низкий результат.

В табл. 3 отражены медико-социальные данные в зависимости от результатов курса слухоречевой реабилитации.

Из табл. 3 видно, что степень, тип тугоухости, метод слухопротезирования, пол, возраст на момент оценки и социальные аспекты не оказывают достоверного влияния на результат реабилитации.

Между тем возраст первичного слухопротезирования в случаях врожденной тугоухости критически важен в плане результативности медико-педагогической реабилитации. В группе с высоким и хорошим результатом реабилитации у 67% детей, использовавших технические средства реабилитации ($n = 101$), слухопротезирование было проведено до 3 лет, у 33% — после 3 лет, три ребенка не были слухопротезированы (односторонняя тугоухость или 1-я степень сенсоневральной тугоухос-

сти). Детям, показавшим средний и низкий результат реабилитационного курса, слухопротезирование было проведено после 3 лет в 61% случаев, а до 3 лет — в 39% случаев (рис. 1). Различия статистически достоверны ($p = 0,006$; $\chi^2 = 7,534$).

Еще одним анамнестическим параметром, показавшим достоверные различия в зависимости от результата реабилитационного курса, оказалось наличие отягощенного анамнеза и сопутствующей патологии (рис. 2) — критерий $\chi^2 = 57,314$; $p < 0,01$.

У детей с высоким и хорошим результатом реабилитации достоверно реже диагностировались какие-либо сопутствующие нарушения (их имели 21–27% детей; $p < 0,01$). У детей со средним результатом реабилитации достоверно чаще по сравнению с детьми с высоким и хорошим результатом встречались педагогическая запущенность и/или отсутствие предшествующей сурдопедагогической поддержки — в 43,8% случаев ($p < 0,01$). Таким образом, дополнительная психолого-педагогическая коррекция в условиях образовательной организации у таких детей потенциально может привести к улучшению результатов слухоречевой реабилитации. У детей с низким результатом реабилитации достоверно чаще (в 62,5% случаев; $p < 0,01$) по сравнению с детьми с высоким, хорошим и средним результатами встречалась сопутствующая патология органов чувств (преимущественно зрения), ЦНС (в т.ч. органическое поражение головного мозга), а также множественные нарушения. Можно предположить, что таким детям курсовая форма работы не подходит, требуется оценка других факторов и выработка индивидуального реабилитационного маршрута.

Были получены следующие данные психодиагностики детей с различными результатами слухоречевой реабилитации. При высоком результате реабилитации средний балл шкалы социально-психологической диагностики составил $15,2 \pm 4,3$, при хорошем результате — $16,8 \pm 5,1$, при среднем — $17,6 \pm 5,8$, при низком — $25,9 \pm 8,1$. У детей со средним и низким результатом слухоречевой реабилитации данные шкалы социально-психологической диагностики были достоверно хуже в сравнении с детьми с высоким и хорошим результатом ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно).

Полученные данные свидетельствуют о том, что более низкие психологические показатели детей были связаны с ухудшением результатов слухоречевой реабилитации. На основании полученных результатов можно предположить, что 17 баллов являются границей в баллах шкалы между детьми с высоким и хорошим результатом и детьми со средним и низким результатом.

Данные психодиагностики по отдельным показателям у детей с различными результатами слухоречевой реабилитации отражены на рис. 3.

В результате оценки степени достоверности различий между данными психодиагностики у детей с различными результатами курса реабилитации выявлено, что у детей со средним и низким результатом слухоречевой реабилитации все показатели шкалы социально-психологической диагностики (кроме переключаемости процессов деятельности и протестного поведения) изначально были достоверно хуже ($p < 0,05$). Таким образом, данные шкалы социально-психологической диагностики являются предиктором эффективности курса слухоречевой реабилитации.

На основании проведенного исследования сформированы следующие прогностические критерии эффективности курса слухоречевой реабилитации у детей дошкольного возраста (табл. 4).

Таблица 3. Медико-социальные данные детей в зависимости от результатов курса слухоречевой реабилитации
Table 3. Medical and social data of children according to the results of audio-verbal rehabilitation

Показатели	Результат курса реабилитации			
	Высокий	Хороший	Средний	Низкий
Степень тугоухости				
1	2 (3,8%)	2 (18,2%)	1 (3%)	0
2	7 (13,5%)	3 (27,3%)	4 (12,1%)	0
3	15 (28,9%)	2 (18,2%)	3 (9,1%)	0
4	22 (42,3%)	4 (36,3%)	21 (63,7%)	7 (87,5%)
Глухота	6 (11,5%)	0	4 (12,1%)	1 (12,5%)
Достоверность различий	Различия недостоверны: $\chi^2 = 18,855$; $p > 0,05$			
Тип тугоухости				
Сенсоневральная тугоухость	46 (88,5%)	7 (63,6%)	31 (93,9%)	7 (87,5%)
Слуховая нейропатия	1 (1,9%)	2 (18,2%)	2 (6,1%)	1 (12,5%)
Кондуктивная тугоухость	1 (1,9%)	0	0	0
Смешанная тугоухость	4 (7,7%)	2 (18,2%)	0	0
Достоверность различий	Различия недостоверны: $\chi^2 = 12,021$; $p > 0,05$			
Способ слухопротезирования				
Слуховой аппарат	27 (51,9%)	6 (54,5%)	14 (42,4%)	4 (50%)
Кохлеарный имплант	22 (42,3%)	5 (45,5%)	19 (57,6%)	4 (50%)
Не протезирован	3 (5,8%)	0	0	0
Достоверность различий	Различия недостоверны: $\chi^2 = 4,266$; $p > 0,05$			
Возраст первичного слухопротезирования				
Средний возраст, мес	30,7 ± 19,6		36,4 ± 16,2	
Достоверность различий	Достоверно ниже при высоком и хорошем результате реабилитации ($p < 0,05$)			
Пол				
Мальчики	28 (53,8%)	5 (45,5%)	19 (57,6%)	7 (87,5%)
Девочки	24 (46,2%)	6 (54,5%)	14 (42,4%)	1 (12,5%)
Достоверность различий	Различия недостоверны: $\chi^2 = 3,841$; $p > 0,05$			
Возраст на момент курса реабилитации				
Средний возраст, лет	4,69 ± 1,3	4,45 ± 1,3	4,71 ± 1,1	4,63 ± 1,3
Достоверность различий	Различия недостоверны: $\chi^2 = 6,042$; $p > 0,05$			
Состав семьи				
Полная	43 (82,7%)	10 (90,9%)	25 (75,8%)	6 (75%)
Неполная	9 (17,3%)	1 (9,1%)	8 (24,2%)	2 (25%)
Достоверность различий	Различия недостоверны: $\chi^2 = 1,557$; $p > 0,05$			
Детское дошкольное учреждение				
Посещает	11 (21,2%)	4 (36,4%)	8 (24,2%)	5 (62,5%)
Не посещает	41 (78,8%)	7 (63,6%)	25 (75,8%)	3 (37,5%)
Достоверность различий	Различия недостоверны: $\chi^2 = 6,645$; $p > 0,05$			
Братья, сестры				
Отсутствуют	20 (38,5%)	5 (45,5%)	15 (45,5%)	2 (25%)
Есть младшие	5 (9,6%)	2 (18,2%)	5 (15,2%)	2 (25%)
Есть старшие	19 (36,5%)	3 (27,3%)	10 (30,3%)	3 (37,5%)
Есть младшие и старшие	8 (15,4%)	1 (9%)	3 (9%)	1 (12,5%)
Достоверность различий	Различия недостоверны: $\chi^2 = 3,51$; $p > 0,05$			

Примечание. Числа — количество детей, в скобках указана доля от общего количества детей, продемонстрировавших аналогичный результат реабилитации.

Note. Numbers are the quantity of children; ratio of total number of children who have shown similar rehabilitation results is in brackets.

Рис. 1. Количество детей, у которых слухопротезирование было проведено до и после 3 лет, в зависимости от результата реабилитации
Fig. 1. Number of children who underwent amplification before and after 3 years of age according to the rehabilitation outcomes

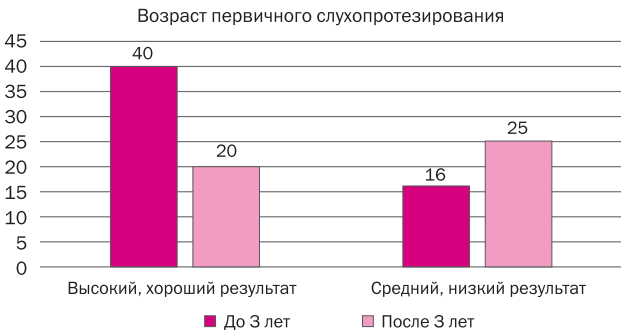
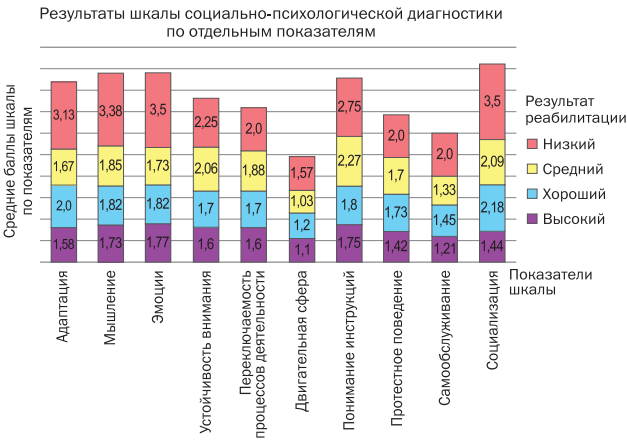


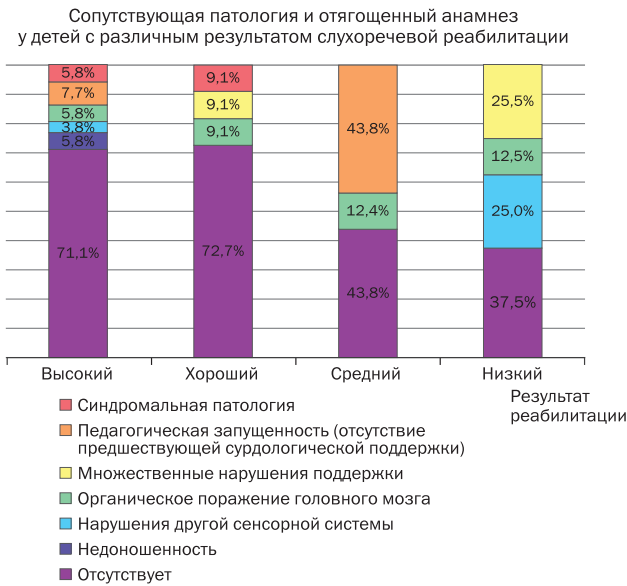
Рис. 3. Данные шкалы социально-психологической диагностики детей с различными результатами слухоречевой реабилитации
Fig. 3. Data from the scale of social and psychological diagnostics for children with different audio-verbal rehabilitation outcomes



Примечание. Средние баллы по показателям, чем выше балл — тем хуже результат.
Note. Mean score of indicators, the higher the score — the worse the result.

По нашим данным, результат шкалы более 17 может являться фактором риска недостаточной эффективности курса реабилитации. Такие дети требуют индивидуальной работы специалистов, участия в реабилитации педагога-психолога и медицинского психолога для проведения психокоррекции, а также возможного пересмотра

Рис. 2. Частота встречаемости сопутствующей патологии и отягощенного анамнеза у детей с различными результатами слухоречевой реабилитации
Fig. 2. Incidence of comorbidity and burdened anamnesis in children with different audio-verbal rehabilitation outcomes



типа посещаемой образовательной организации. Кроме того, учет данных психологической диагностики позволяет специалистам, реализующим курс слухоречевой реабилитации, корректировать отдельные этапы медико-педагогической помощи в зависимости от особенностей психотипа ребенка.

Таким образом, были отобраны критерии прогноза слухоречевой реабилитации у детей дошкольного возраста. Исходя из данных критериев, решение вопроса о тактике слухоречевой реабилитации ребенка дошкольного возраста должно приниматься коллегиально, с участием врача сурдолога-оториноларинголога, врача-невролога, сурдопедагога, медицинского психолога, учителя-дефектолога. Индивидуализация реабилитационного маршрута у детей с факторами риска позволит улучшить динамику их слухоречевого развития.

Дополнительные результаты исследования

Полученные прогностические критерии, обобщенные в табл. 4, позволили нам разработать способ прогнозирования эффективности слухоречевой реабилитации у детей дошкольного возраста с нарушением слуха.

Таблица 4. Прогностические критерии эффективности курса слухоречевой реабилитации у детей дошкольного возраста
Table 4. Prognostic criteria of audio-verbal rehabilitation efficacy in preschool children

Показатели	Прогнозируемый результат: средний/низкий	Прогнозируемый результат: высокий/хороший
Педагогическая запущенность, отсутствие предшествующей сурдопедагогической поддержки	Есть	Нет
Сопутствующая патология ЦНС, зрения	Есть	Нет
Множественные нарушения и наследственная синдромальная патология	Есть	Нет
Результат шкалы социально-психологической диагностики	≥ 17 баллов	< 17 баллов
Возраст первичного слухопротезирования	После 3 лет	До 3 лет
Рекомендованный режим слухоречевой реабилитации	Индивидуальный реабилитационный маршрут, психокоррекция	Курс реабилитации продолжительностью 28 дней, групповые и индивидуальные занятия

Таблица 5. Прогностические критерии у пациентов с различными результатами слухоречевой реабилитации
Table 5. Prognostic criteria in patients with different audio-verbal rehabilitation outcomes

Прогностические критерии	Количество детей, имеющих прогностические критерии, при различных результатах реабилитации			
	Высокий, хороший результат, n = 63		Средний, низкий результат, n = 41	
	абс.	%	абс.	%
Есть сопутствующие нарушения или педагогическая запущенность	15	24	23	56
Возраст первичного слухопротезирования более 3 лет	20	32	25	61
Результат шкалы социально-психологической диагностики ≥ 17 баллов	26	41	24	59

Примечание. У одного ребенка могли сочетаться несколько критериев.
Note. One child may have several criteria

Были систематизированы результаты реабилитации пациентов с учетом возраста первичного слухопротезирования, наличия сопутствующих нарушений и педагогической запущенности, а также шкалы социально-психологической диагностики (табл. 5).

Выявлено, что в группе пациентов с высоким и хорошим результатом реабилитации сопутствующие нарушения или педагогическая запущенность встречались в 24% случаев, а в группе пациентов со средним или низким результатом — в 56%, т.е. в 2,3 раза чаще. В группе со средним или низким результатом реабилитации позднее слухопротезирование (после 3 лет) наблюдалось в 2 раза чаще. Результат шкалы социально-психологической диагностики ≥ 17 баллов в группе со средним или низким результатом встречался на 18% чаще (различия недостоверны).

Определяли статистическую значимость связи между факторным (прогностические критерии) и результативным (результат реабилитации) признаками. Для прогностических критериев «сопутствующие нарушения или педагогическая запущенность» и «возраст первичного слухопротезирования более 3 лет» связь статистически значима ($p < 0,01$). Для критерия «результат шкалы социально-психологической диагностики ≥ 17 баллов» связь между факторным и результативным признаками статистически незначима ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Высокие результаты реабилитации можно прогнозировать при совокупности следующих факторов: возраст первичного слухопротезирования до 3 лет, отсутствие сопутствующих нарушений, предшествующая сурдопедагогическая работа. В этом случае ребенку рекомендован 28-дневный курс реабилитации в условиях дневного стационара 1–2 раза в год до достижения школьного возраста с высокой вероятностью дальнейшего обучения в массовой школе. В случае слухопротезирования после 3 лет, наличия сопутствующей патологии, при отсутствии предшествующей сурдопедагогической поддержки курсовая форма слухоречевой реабилитации будет менее эффективной. Рекомендован индивидуальный реабилитационный маршрут. Дополнительно до и в процессе слухоречевой реабилитации может применяться шкала социально-педагогической диагностики для оценки состояния психических функций ребенка и их возможно-го влияния на результат реабилитации.

Ограничения исследования

В представленном исследовании анализировались результаты медико-педагогической реабилитации у детей

дошкольного возраста при наличии или отсутствии совокупности различных факторов. При этом следует иметь в виду, что в других возрастных популяциях детей с нарушениями слуха и/или при учете результатов иного режима реабилитации степень влияния различных факторов может меняться.

В работе сделана попытка анализа аудиологических, анамнестических, социальных, психологических факторов. Безусловно, в последующих исследованиях набор и сочетание факторов могут быть расширены и уточнены. Соответственно, и значимость отдельных факторов также может меняться.

Представленный способ прогнозирования результатов слухоречевой реабилитации нельзя считать прямолинейной и однозначной инструкцией, поскольку, безусловно, возможно несовпадение факторов этого прогноза у конкретного пациента. Например, ребенок был слухопротезирован после 3 лет, но при этом у него нет сопутствующей патологии. Полученные результаты направлены лишь на предоставление клиницисту информации о наиболее значимых факторах, которые следует в первую очередь оценивать при выборе тактики реабилитации ребенка, а организатору здравоохранения — о факторах, которые нужно стараться модифицировать для улучшения результатов помощи.

Интерпретация результатов исследования

В представленной работе проведен анализ значимости отдельных факторов при оценке результатов медико-психолого-педагогической реабилитации детей с нарушениями слуха дошкольного возраста. Влияние отдельных факторов было очевидно эмпирически и на основе клинического опыта. Понятно, что ребенок с множественными нарушениями развития продемонстрирует худшую динамику в процессе реабилитации слуха по сравнению со сверстником с изолированной тугоухостью. В то же время отсутствие связи между степенью тугоухости или способом слухопротезирования и результатом реабилитации заставляет задуматься о том, что современные методы коррекции слуха (слуховые аппараты различной мощности при 1–3-й степени тугоухости, кохлеарная имплантация при 4-й степени и глухоте) «уравнивают» слуховые возможности детей с различными порогами слуха. Результаты коррекции слуха в широком смысле нельзя оценивать в отрыве от когнитивного статуса ребенка. Именно с этих позиций различные показатели психосоциального развития были систематизированы в шкалу, позволяющую оценивать исходный дефицит. Было показано четкое влияние не только мыслительных, но и социальных функций личности ребенка на результативность медико-педагогической помощи. Это означает, во-первых, важность такой

оценки у детей сурдологического профиля, а во-вторых, необходимость поиска методов психологической коррекции выявленных отклонений, подходящих для детей с нарушениями слуха (поскольку многие методики требуют вербального ответа, что не всегда возможно).

Полученные в работе результаты должны вызвать профессиональный интерес не только у сурдологов-оториноларингологов, но и у педиатров. В очередной раз доказывается прочная связь между возрастом слухопротезирования (а значит, и возрастом диагностики) и результатами реабилитации слуха. Иными словами, при выявлении тугоухости и коррекции слуха в раннем детстве (до 2–3 лет) шансы ребенка на нормальное слухоречевое развитие, социализацию, академические и профессиональные возможности многократно возрастают. При поздней диагностике реабилитационный потенциал значительно ниже. Для детей с дополнительными нарушениями это еще критичнее. Поэтому настороженность в отношении нарушений слуха у детей с задержкой развития речи, при отсутствии реакций на звуки, ответственность при проведении аудиологического скрининга новорожденных и детей первого года жизни не должны терять своей актуальности в практической работе каждого детского врача.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На результаты медико-психолого-педагогической реабилитации детей дошкольного возраста наибольшее влияние оказывают следующие факторы: возраст первичного слухопротезирования, наличие сопутствующих нарушений, предшествующая сурдопедагогическая работа и уровень психологического развития. Эти факторы должны

приниматься во внимание при планировании режима реабилитации ребенка в сурдологическом центре. Усилия системы здравоохранения в целом и каждого специалиста педиатрического профиля в частности должны быть направлены на сокращение сроков диагностики и слухопротезирования детей с нарушениями слуха как на наиболее пластичный из перечисленных факторов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Под руководством автора проводилось психолого-педагогическое обследование детей, лично проведены аудиологическое обследование, статистическая обработка полученных результатов и подготовка статьи.

AUTHOR'S CONTRIBUTION

Author guided psychological and pedagogical examination of children, performed audiological examination, statistical processing of obtained results, and article preparation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Г.Ш. Туфатулин

<https://orcid.org/0000-0002-6809-7764>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. WHO. *World Report on Hearing*. Geneva: World Health Organization; 2021. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/world-report-on-hearing>. Accessed on May 1, 2021.
2. Чадха Ш. Глобальные действия при нарушениях слуха // *Вестник оториноларингологии*. — 2018. — Т. 83. — № 4. — С. 5–8. [Chadha Sh. Global action for hearing loss. *Vestnik otorinolaringologii*. 2018;83(4):5–8. (In Russ).] doi: 10.17116/otorino20188345
3. Таварткиладзе Г.А. *Избранные лекции по клинической аудиологии*. Часть 1. — М.: РМАПО; 2011. [Tavartkiladze GA. *Izbrannye lektsii po klinicheskoi audiologii*. Part I. Moscow: RMAPO; 2011. (In Russ).]
4. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *J Early Hear Detect Interv*. 2019;4(2):1–44.
5. Yoshinaga-Itano C, Couter D, Thomson V. Developmental outcomes of children with hearing loss born in Colorado hospitals with and without universal newborn hearing screening programs. *Semin Neonatol*. 2008;6(6):521–529. doi: 10.1053/siny.2001.0075
6. Королева И.В. Современные методы и подходы к реабилитации детей с нарушениями слуха // *Consilium Medicum. Педиатрия*. — 2015. — № 1. — С. 42–46. [Koroleva IV. Modern methods and approaches to the rehabilitation of children with hearing impairment. *Consilium Medicum. Pediatriya*. 2015;(1):42–46. (In Russ).]
7. Туфатулин Г.Ш., Королева И.В., Мефодовская Е.К. Эпидемиология нарушений слуха у детей: распространенность, структура, аспекты слухопротезирования и социальные факторы // *Вестник оториноларингологии*. — 2021. — Т. 86. — № 3. — С. 28–35. [Tufatulin GSh, Koroleva IV, Mefodovskaya EK. Epidemiological study of hearing impairments in children: prevalence, structure, amplification, and social factors. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2021;86(3):28–35. (In Russ).] doi: 10.17116/otorino20218603128
8. Королева И.В., Шапорова А.В., Кузовков В.Е. Разработка критериев и методов оценки эффективности кохлеарной имплантации у детей // *Российская оториноларингология*. — 2013. — № 6. — С. 80–86. [Koroleva IV, Shapорова AV, Kuzovkov VE. Development of criteria and methods of assessment of rehabilitation efficacy of deaf children after cochlear implantation. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2013;(6):80–86. (In Russ).]
9. McCreery RW, Walker EA. *Pediatric amplification. Enhancing Auditory Access*. San Diego, CA: Plural Publishing; 2017.
10. Богданова Т.Г. *Сурдопсихология: учебное пособие для студентов высших педагогических учебных заведений*. — М.: Академия; 2002. [Bogdanova TG. *Surdopsihologiya: a textbook for students of higher pedagogical educational institutions*. Moscow: Akademiya; 2002. (In Russ).]

Статья поступила: 19.07.2021, принята к печати: 18.10.2021
The article was submitted 19.07.2021, accepted for publication 18.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Туфатулин Газиз Шарифович, к.м.н. [Gaziz Sh. Tufatulin, MD, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 194356, Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 26, корп. 4 [address: 26 b Esenin Str., 4194356, Saint Petersburg, Russian Federation]; **телефон:** +7 (812) 338-02-03; **e-mail:** dr.tufatulin@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2802-5522

Ю.В. Юдина^{1, 2}, А.И. Аминова^{1, 2}, А.П. Продеус^{2, 3}, А.А. Корсунский²¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация³ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Российская Федерация

Изменение композиции кишечной микробиоты у детей с атопическим дерматитом 1–5 лет: одномоментное исследование

Автор, ответственный за переписку:

Юдина Юлия Владимировна, аспирант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач педиатр ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (499) 256-21-62, **e-mail:** yuliyudina1989@mail.ru

Обоснование. Атопический дерматит (АтД) в последнее время вызывает все больший научный интерес из-за значительного роста частоты заболевания в популяции. Важным фактором риска его возникновения является композиция микробиоты кишечника. Связь данного фактора с развитием АтД у детей требует дальнейшего изучения. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ микробиоты кишечника детей 1–5 лет с АтД и условно-здоровых детей методом 16S-секвенирования рибосомальной РНК (рРНК) бактериальных генов. **Методы.** Проведено одномоментное исследование. Обследованы 60 детей с установленным диагнозом АтД и 15 условно-здоровых детей в возрасте от 1 года до 5 лет. Микробиоту кишечника исследовали методом секвенирования бактериальных генов 16S рРНК. **Результаты.** Микробиота кишечника детей с АтД и условно-здоровых детей характеризуется статистически значимыми отличиями. Несмотря на отсутствие существенных различий видового богатства сравниваемых групп, дети с АтД имели повышение в метагеноме бактерий типа *Proteobacteria*, класса *Bacilli* и *Gammaproteobacteria*, семейства бактерий *Enterococcaceae* и *Veillonellaceae*, рода бактерий *Eggerthella*, *Dialister* и *Enterobacter*, а также снижение относительного количества бактерий типа *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, отряда бактерий *Bacteroidales* и *Bifidobacteriales*, семейства *Bifidobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Erysipelotrichaceae*, рода бактерий *Lachnoclostridium*, *Roseburia*, *Prevotella*, *Coprococcus*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, снижение вида бактерий *Bifidobacterium longum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis*. **Заключение.** По данным исследования установлено, что микробиота кишечника детей с АтД имеет существенные различия в таксономическом составе в сравнении с микробиотой условно-здоровых детей. Повышение типа *Proteobacteria*, класса *Gammaproteobacteria* и *Bacilli*, семейства бактерий *Enterococcaceae* и *Veillonellaceae*, рода бактерий *Eggerthella*, *Dialister* и *Enterobacter* не исключает развития данного заболевания, а снижение таких бактерий, как *Verrucomicrobia*, *Bacteroidales* и *Bifidobacteriales*, может отягощать проявления атопии. Таким образом, обоснована необходимость дальнейшего изучения микробиоты кишечника у детей с АтД с целью установления влияния данных бактерий на течение АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, условно-здоровые дети, микробиота кишечника, молекулярно-генетические методы, 16S-секвенирование

Для цитирования: Юдина Ю.В., Аминова А.И., Продеус А.П., Корсунский А.А. Изменение композиции кишечной микробиоты у детей с атопическим дерматитом 1–5 лет: одномоментное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(5):377–384. doi: 10.15690/pf.v18i5.2294

ОБОСНОВАНИЕ

На протяжении многих десятилетий ученые всего мира занимаются изучением микробиоты различных экологических ниш человека. Актуальность данной темы заключается в значимости микробиоты для человека, так как она выполняет ряд важнейших функций. Одной из них является поддержание иммунной системы. Микрофлора участвует в формировании как местного (активация продукции IgA, фагоцитарной активности), так и системного иммунитета. Само наличие бактерий оказывает постоянное антигенное тренирующее действие [1].

С внедрением в науку молекулярно-генетических методов исследования представилась возможность расширить наши знания о таксономическом составе микробиоты, понять роль, а также изучить ее функции в организме человека.

По данным литературных источников, не исключается роль микробиоты кишечника в возникновении атопических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит (АтД), аллергический ринит) [2].

Микробиота кишечника изменчива, и на процесс формирования ее влияет огромное количество факторов, например способ родоразрешения, вскармлива-

ние, перенесенные заболевания, прием антибиотиков, диета, условия жизни и др. [3, 4].

Доказано, что состав кишечной микробиоты детей, страдающих АтД, отличается от состава кишечной микрофлоры здоровых детей [5, 6].

В исследовании Н. Song и соавт. установлено низкое содержание *Bifidobacterium* и *Bacteroides* и высокое содержание *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* и *Parabacteroides* [7].

В исследовании, проведенном на китайской популяции у детей с аллергией к белкам коровьего молока (БКМ), выявлено снижение альфа-разнообразия (видового богатства) микробиоты кишечника. На уровне родов различий в таксономическом составе микробиоты обнаружено не было. На уровне семейств у пациентов с пищевой аллергией отмечалось увеличение представленности *Enterobacteriaceae* и снижение содержания *Bacteroidaceae* [8].

Другое наблюдение детей в возрасте 10 лет с АтД и астмой показало снижение альфа-разнообразия, а также снижение видов бактерий *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* UCG-005 и *Christensenellaceae* R-7 group у детей с АтД. Бета-разнообразие было ниже у детей с ингаляционной аллергией [9].

В 2021 г. Т. Marrs и соавт. провели исследование микробиоты кишечника детей с АтД в возрастной группе 3–12 мес. У детей на искусственном вскармливании выявлено значительное увеличение индекса разнообразия Шеннона, который является результатом измерения разнообразия видов, и повышение бактерий *Prevotellaceae* и *Proteobacteria* по сравнению с таковыми у детей на грудном вскармливании [10].

Таким образом, в процессе изучения научной литературы установлено, что микробиота кишечника детей с АтД отличается от микробиоты условно-здоровых детей.

Стоит отметить, что на территории Российской Федерации исследование микробиоты кишечника молекулярно-генетическими методами не проводилось.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ микробиоты кишечника детей 1–5 лет с АтД и условно-здоровых детей методом 16S-секвенирования рибосомальной РНК (pPHK) бактериальных генов.

МЕТОДЫ

Исследование микробиоты кишечника проводилось методом секвенирования бактериальных генов 16S pPHK.

Некоторые результаты настоящего исследования были опубликованы ранее и освещали особенности микробиоты кишечника детей в зависимости от течения заболевания и возраста [11, 12]. Данная статья является продолжением проводимого научного исследования, которое выполнено в рамках диссертационной работы. Опубликованные ранее статьи отражают главы диссертационной работы.

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование с формированием двух независимых выборок — детей с АтД и условно-здоровых детей той же возрастной категории.

Условия проведения

Исследование проведено на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического инсти-

Julia V. Yudina^{1, 2}, Alfiia I. Aminova^{1, 2}, Andrey P. Prodeus^{2, 3}, Anatoly A. Korsunskiy²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² G.N. Speransky Children's Municipal Clinical Hospital № 9, Moscow, Russian Federation

³ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Changes in Intestinal Microbiota Composition in 1–5 Years Old Children with Atopic Dermatitis: Cross Sectional Study

Background. Atopic dermatitis (AD) arouses high research interest these days due to its significant morbidity rate. The most crucial risk factor for its development is the intestinal microbiota composition. The correlation of this factor with the development of AD in children requires further study. **Objective.** The aim of the study is to perform comparative analysis of the intestinal microbiota in 1–5 years old children with AD and conditionally healthy children via 16S-sequencing of ribosomal RNA (rRNA) of bacterial genes.

Methods. We have conducted cross sectional study. 60 children with diagnosed AD and 15 conditionally healthy children aged from 1 to 5 years were surveyed. Intestinal microbiota was examined via 16S-sequencing of rRNA of bacterial genes. **Results.** The intestinal microbiota in children with AD and conditionally healthy children has statistically significant differences. Despite the absence of significant differences in species richness of compared groups, children with AD had the elevation in the metagenome of *Proteobacteria*; *Bacilli* and *Gammaproteobacteria* classes; *Enterococcaceae* and *Veillonellaceae* families; *Eggerthella*, *Dialister* and *Enterobacter* genus; as well as the decrease in the relative value of *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*; *Bacteroidales* and *Bifidobacteriales* orders; *Bifidobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Erysipelotrichaceae* families; *Lachnoclostridium*, *Roseburia*, *Prevotella*, *Coproccoccus*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* genus; decrease of *Bifidobacterium longum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis*. **Conclusion.** It was revealed that the intestinal microbiota of children with AD has significant differences in taxonomic composition with the microbiota of conditionally healthy children. Elevation of *Proteobacteria*, *Bacilli* and *Gammaproteobacteria* classes, *Eggerthella*, *Dialister* and *Enterobacter* genus can be the risk factor for this disease development, whereas decrease of such bacteria as *Verrucomicrobia*, *Bacteroidales* and *Bifidobacteriales* can aggravate atopic symptoms. Thus, the need for further study of intestinal microbiota in children with AD is justified to establish the correlation of these bacteria with the disease course.

Keywords: atopic dermatitis, conditionally healthy children, intestinal microbiota, molecular genetic methods, 16S-sequencing

For citation: Yudina Julia V., Aminova Alfiia I., Prodeus Andrey P., Korsunskiy Anatoly A. Changes in Intestinal Microbiota Composition in 1-5 Years Old Children with Atopic Dermatitis: Cross Sectional Study. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(5):377–384. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i5.2294

тута детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России на базе ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского с ноября 2018 по февраль 2020 г.

Критерии соответствия

В исследование были включены 60 детей с АтД и 15 условно-здоровых детей в возрасте 1–5 лет. Объем выборки был ограничен финансовыми возможностями. Все дети находились на поликлиническом наблюдении в филиале № 1 (поликлиническое отделение) ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского. Законные представители детей были приглашены принять участие в исследовании при плановом посещении врача аллерголога-иммунолога или педиатра, а также по телефону. Группу сравнения составили 15 условно-здоровых детей, которые согласились принять участие в исследовании при плановом посещении врача-педиатра перед вакцинацией.

Критерии включения пациентов в экспериментальную группу:

- 1) возраст 1–5 лет;
- 2) документально подтвержденный диагноз «атопический дерматит»;
- 3) наличие подписанной формы информированного согласия на участие в данном исследовании;
- 4) отсутствие в анамнезе антибактериальной/пробиотической терапии в течение 3 мес до исследования;
- 5) отсутствие сопутствующего хронического заболевания.

Целевые показатели исследования

Для исследования у детей был собран биоматериал (кал), который подвергался молекулярно-генетическому анализу, что позволило установить таксономический состав микробиоты кишечника, определить общее количество бактерий, а также измерить процентное соотношение бактерий в метагеноме.

Методы измерения целевых показателей

Полученный для исследования биоматериал замораживали при температуре -20°C , после чего, не нарушая холодовой цепи, доставляли в лабораторию, где хранили до востребования при температуре -80°C .

Для анализа микробиоты кишечника использовали ампликонное секвенирование маркерного варибельного участка V3–V4 бактериальных генов 16S рРНК [13]. Ген 16S рРНК выбран как универсальный маркер для видовой идентификации бактерий. Внутри одного вида сходство гена 16S рРНК достигает 98–99%.

ДНК была выделена с помощью наборов DNeasy Power Lyzer Microbial Kit (Qiagen) согласно инструкции производителя. Ампликонные библиотеки 16S рРНК были подготовлены с применением ПЦР с универсальными праймерами на регион V3–V4. Была использована следующая система праймеров: 515 F (5'-GTGBCAGCMGCCGCGGTAA-3') и Pro-mod-805 R (5'-GACTACNVGGGTMTCTAATCC-3') [14]. Секвенирование проводилось на приборе MiSeq (Illumina, США), в результате чего были получены прочтения длиной 150 пн с каждого конца ампликона. Целевое покрытие составило 10 000 прочтений на образец.

Таксономическая классификация отфильтрованных видов была проведена с помощью алгоритма QIIME 2 naïve-bayes classifier, обученного по подготовленной базе данных. Альфа-разнообразие каждого образца оценивалось по индексу разнообразия Шеннона. Число

прочтений каждого микробного вида, рода и семейства было подсчитано путем суммирования прочтений, отнесенных к ASV (ампликонным вариантам секвенирования), принадлежащих к соответствующему таксону [15].

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» 18.09.2018 № 19/2. Родители обследованных детей подписывали информированное согласие и разрешение на обработку конфиденциальных данных, формы бланков утверждены на заседании ЛЭК.

Статистические методы

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали. В ходе исследования использовались методы системного анализа и описательной статистики для основной и контрольной групп пациентов в программе статистического анализа данных Statistica 12. Качественные признаки описывали при помощи абсолютных и относительных (%) величин. С помощью описательной статистики были рассчитаны средние значения и ошибка среднего ($\pm$). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению при помощи критерия Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1 – Q_3].

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Для сравнения абсолютных частот качественных признаков в таблицах 2×2 использовался критерий хи-квадрат с поправкой по Йейтсу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследовании приняли участие 60 пациентов с установленным АтД (экспериментальная группа), из них 40 мальчиков (66%) и 20 девочек (34%), а также 15 условно-здоровых детей (контрольная группа): 10 мальчиков (66%), 5 девочек (34%).

Средний возраст пациентов с АтД составил $2,37 \pm 0,19$ года, контрольной группы — $3,53 \pm 0,12$ года. Группы были сопоставлены по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Результаты исследования

Был проведен сравнительный анализ микробиоты кишечника детей с АтД и группы условно-здоровых детей.

Учитывая тот факт, что АтД является хроническим заболеванием, предполагалось снижение альфа-разнообразия (видового богатства) бактерий в образцах кала пациентов сравниваемых групп. Однако в ходе исследования установлено, что микробиота кишечника у детей, страдающих АтД, и условно-здоровых детей характеризовалась достаточно разнообразным таксономическим составом (табл. 1). Статистически значимых различий между данными группами не получено ($p = 0,30$).

Наиболее часто встречающийся тип бактерий в исследуемых группах представлен филумом *Firmicutes*, значимых различий между сравниваемыми группами не получено (табл. 2). У детей основной группы по сравнению с группой контроля отмечено статистически значимое повышение в метагеноме относительного коли-

Таблица 1. Видовое богатство у пациентов с атопическим дерматитом и группы контроля**Table 1.** Species richness in patients with atopic dermatitis and control groups

Показатель, Ме [Q ₁ –Q ₃]	Атопический дерматит, n = 60	Группа контроля, n = 15	p
Альфа-разнообразие	4,80 [3,58–5,31]	5,02 [4,72–5,19]	0,30

Таблица 2. Сравнительный анализ типа бактерий микробиоты детей с атопическим дерматитом и условно-здоровых детей**Table 2.** Comparative analysis of the type of bacteria in the microbiota of children with atopic dermatitis and conditionally healthy children

Показатель, Ме [Q ₁ –Q ₃]	Атопический дерматит, %	Условно-здоровые дети, %	p
<i>Firmicutes</i>	58 [36,0–79,0]	58,97 [51,13–66,03]	0,94
<i>Actinobacteria</i>	5,5 [0–9,75]	14,06 [4,10–33,10]	0,01
<i>Proteobacteria</i>	2 [0–26,0]	0,7 [0–2,87]	0,04
<i>Verrucomicrobia</i>	0 [0–0]	0,63 [0,20–1,63]	0,01
<i>Bacteroidetes</i>	0 [0–0]	22,4 [12,53–28,93]	0,01

Таблица 3. Сравнительный анализ класса бактерий микробиоты детей с атопическим дерматитом и группы контроля**Table 3.** Comparative analysis of the bacterial class in the microbiota of children with atopic dermatitis and the control group

Показатель, Ме [Q ₁ –Q ₃]	Атопический дерматит, %	Группа контроля, %	p
<i>Clostridia</i>	48 [31,00–57,00]	53,93 [44,9–62,27]	0,16
<i>Bacilli</i>	3 [1,00–12,75]	0,63 [0,30–1,70]	0,01
<i>Actinobacteria</i>	0 [0,00–5,00]	13,40 [3,67–31,03]	0,01
<i>Gammaproteobacteria</i>	5,5 [0–28,00]	0,47 [0,17–2,63]	0,05
<i>Bacteroidia</i>	1,25 [0,00–6,75]	22,40 [12,53–28,93]	0,01

Таблица 4. Сравнительный анализ отряда бактерий микробиоты детей с атопическим дерматитом и условно-здоровых детей**Table 4.** Comparative analysis of the order of bacteria in the microbiota of children with atopic dermatitis and conditionally healthy children

Показатель, Ме [Q ₁ –Q ₃]	Атопический дерматит, %	Группа контроля, %	p
<i>Bacteroidales</i>	1,50 [0,00–7,75]	22,40 [12,53–28,93]	0,01
<i>Bifidobacteriales</i>	0 [0,00–6,75]	13,40 [03,67–31,03]	0,01

Таблица 5. Анализ семейства бактерий микробиоты детей с атопическим дерматитом и группы контроля**Table 5.** Analysis of the bacterial family in the microbiota of children with atopic dermatitis and the control group

Показатель, Ме [Q ₁ –Q ₃]	Атопический дерматит, %	Группа контроля, %	p
<i>Enterococcaceae</i>	0,3 [0–17]	0 [0–0,7]	0,019
<i>Bifidobacteriaceae</i>	0 [0–5,57]	13,4 [3,67–31,03]	< 0,01
<i>Veillonellaceae</i>	1,23 [0–3,0]	0,43 [0,17–1,3]	< 0,01
<i>Erysipelotrichaceae</i>	0 [0–4,0]	1,9 [1,13–2,8]	0,01
<i>Bacteroidaceae</i>	0 [0–0]	14,3 [6,93–25,53]	0,01

чества бактерий типа *Proteobacteria*, а также снижение относительного количества бактерий типа *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Verrucomicrobia*.

При сравнении таксономического состава микробиоты кишечника на уровне класса (табл. 3) как у детей основной группы, так и у детей из группы контроля выявлено преобладание в метагеноме относительного количества бактерий *Clostridia*. Пациенты с АД в сравнении с группой контроля имели статистически значимое повышение относительного количества бактерий класса *Bacilli*, а также снижение класса *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*.

Проведя сравнительный анализ отряда бактерий микробиоты детей с АД и детей из группы контроля, установили статистически значимое снижение

в метагеноме относительного количества *Bacteroidales* и *Bifidobacteriales* (табл. 4).

На уровне семейства бактерий у детей основной группы по сравнению с детьми из группы контроля отмечается достоверное снижение в метагеноме относительного количества *Bifidobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Erysipelotrichaceae*, а также повышение бактерий *Enterococcaceae* и *Veillonellaceae* (табл. 5).

На уровне рода бактерий у детей основной группы в сравнении с детьми из группы контроля отмечается снижение в метагеноме относительного количества бактерий *Lachnoclostridium*, *Roseburia*, *Prevotella*, *Coprococcus*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, а также повышение бактерий *Dialister*, *Eggerthella*, *Enterobacter* (табл. 6).

Таблица 6. Анализ рода бактерий микробиоты детей с атопическим дерматитом и условно-здоровых детей
Table 6. Analysis of the bacterial genus in the microbiota of children with atopic dermatitis and conditionally healthy children

Показатель, Ме [Q ₁ –Q ₃]	Атопический дерматит, %	Группа контроля, %	p
<i>Dialister</i>	0 [0–5,4]	0 [0–1,3]	0,039
<i>Lachnoclostridium</i>	0 [0–4,0]	3,57 [2,7–4,93]	0,01
<i>Roseburia</i>	0 [0–3,0]	4,73 [1,37–7,6]	0,01
<i>Prevotella</i>	0 [0–5,0]	0,03 [0–1,2]	0,036
<i>Eggerthella</i>	0,2 [0–1,0]	0 [0,03–0,13]	0,012
<i>Coprococcus</i>	0 [0–3,0]	6,13 [3,4–11,73]	0,01
<i>Ruminococcus</i>	1 [0–4,0]	2,9 [1,17–5,57]	< 0,01
<i>Faecalibacterium</i>	0 [0–8,75]	10,53 [3,17–14,53]	< 0,01
<i>Bifidobacterium</i>	4,0 [0–9,0]	13,4 [3,67–31,03]	< 0,01
<i>Bacteroides</i>	3 [0–9,7]	14,3 [6,93–25,53]	< 0,01
<i>Enterobacter</i>	0 [0–5,25]	0 [0–0]	0,047

Таблица 7. Анализ вида бактерий микробиоты детей с атопическим дерматитом и группы контроля
Table 7. Analysis of the bacterial species in the microbiota of children with atopic dermatitis and the control group

Показатель, Ме [Q ₁ –Q ₃]	Атопический дерматит, %	Группа контроля, %	p
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0 [0–0]	10,53 [3,17–14,53]	< 0,01
<i>Bacteroides fragilis</i>	0 [0–0,5]	0,13 [0,03–0,97]	0,01
<i>Bifidobacterium longum</i>	0 [0–2,0]	8,57 [1,67–28,07]	< 0,01

На уровне вида бактерий в группе детей с АД при сравнении с условно-здоровыми детьми установлено снижение в метагеноме относительного количества бактерий *Bifidobacterium longum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis* (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В результате проведенного исследования установлено, что микробиота кишечника детей с АД и условно-здоровых детей имела достоверные различия в составе на всех таксономических уровнях. Таким образом, применение метода секвенирования бактериальных генов 16S рПНК может стать одним из методов в поиске новых путей коррекции болезни.

Ограничения исследования

При выполнении исследования нам пришлось столкнуться с определенными ограничениями. Применяемый в исследовании метод секвенирования бактериальных генов 16S рПНК на территории Российской Федерации выполняли единичными лабораториями, этим объясняется небольшой размер выборки. Данный метод также является дорогостоящим, в связи с чем потребовалось длительное хранение образцов кала и увеличение времени получения результатов.

Кроме того, сбор анамнеза, осмотр и оценка тяжести состояния пациентов в момент исследования осуществлялись одним исследователем, что могло привести к искажению результата ввиду субъективности оценки. Исследование воспроизводимости такой оценки не проводилось.

Интерпретация результатов исследования

В научной литературе имеется множество данных о роли микробиоты в развитии атопических заболеваний, в том числе АД у детей. Следует еще раз отме-

тить, что на территории Российской Федерации изучение микробиоты кишечника детей с АД молекулярно-генетическими методами не проводилось.

Нами проведен сравнительный анализ микробиоты кишечника детей с АД и группы условно-здоровых детей, который показал статистически значимые различия между данными группами.

В ходе изучения научной литературы установлено снижение альфа-разнообразия (видового богатства) микробиоты кишечника у детей с АД [8, 9]. Однако в нашем исследовании микробиота кишечника детей, страдающих АД, и условно-здоровых детей характеризовалась достаточно разнообразным таксономическим составом метагенома. Статистически значимых различий между данными группами не получено ($p = 0,30$).

У детей основной группы по сравнению с группой контроля отмечено существенное повышение типа *Proteobacteria* за счет класса *Gammaproteobacteria* и рода *Enterobacter*.

Согласно литературным данным, протеобактерии неблагоприятно влияют на здоровье человека из-за наличия в клеточной стенке эндотоксина. К этому типу принадлежит класс *Gammaproteobacteria*, который также был значительно выше у детей с АД в нашем исследовании.

Данные бактерии обладают патогенными свойствами. Их повышение отмечается при бронхиальной астме, воспалительных заболеваниях кишечника, сахарном диабете 2-го типа, инфекционных заболеваниях различной локализации, а также при АД у детей [16, 17]. Тем самым как тип протеобактерий, так и его представители могут участвовать в патогенезе развития АД.

Кроме того, отмечается снижение относительного количества бактерий типа *Actinobacteria* за счет снижения класса *Actinobacteria*, семейства, вида и рода *Bifidobacterium*, относящихся к данному типу.

По данным литературных источников, тип актинобактерий является одним из четырех основных типов кишеч-

ной микробиоты и играет ключевую роль в поддержании гомеостаза кишечника. Классы этого типа, особенно бифидобактерии, широко используются в качестве пробиотиков и благоприятно влияют на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [18]. Снижение относительного количества данных бактерий у детей с АтД подтверждено и другими исследованиями [8, 19].

В нашем исследовании установлено также снижение типа *Bacteroidetes*. Уменьшение данного типа отмечается за счет класса, отряда *Bacteroidales*, семейства *Bacteroidales*, рода и вида *Bacteroides*.

Бактериоиды участвуют в снабжении организма энергией, собранной из рациона путем ферментации неперевариваемых полисахаридов, в результате чего происходит продукция короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), так необходимых для нормального питания колоноцитов кишечной стенки [19]. В научной литературе имеются сведения о снижении данного типа бактерий у детей с АтД [7], что подтверждено и нашим исследованием. Хотя встречаются и противоречивые данные. Например, в исследованиях Н. Wopereis и соавт. и R. Berni Canani и соавт. обнаружено повышение бактериоидов у детей с аллергией [20, 21]. Стоит отметить, что *Bacteroidales* положительно влияют на микрофлору кишечника, продуцируя КЖК, а также способствуют повышению уровня Т-регуляторных клеток, которые необходимы для формирования толерантности к пищевым аллергенам [22]. Таким образом, подтверждается участие микробиоты кишечника в патогенезе развития АтД.

Вместе с тем на уровне типа у детей с АтД снижено относительное количество *Verrucomicrobia*.

Бактерии типа *Verrucomicrobia* улучшают функцию кишечного барьера, обеспечивая важнейшие иммунологические реакции организма человека [23]. Основным представителем данного вида бактерии является *Akkermansia muciniphila*, снижение которой установлено у детей с АтД в исследовании R. Berni Canani и соавт. в 2018 г. [21] и подтверждено нашим исследованием.

На уровне класса бактерий у детей основной группы в нашем исследовании отмечается достоверное повышение относительного количества бактерий *Bacilli*. Данный класс бактерий повышен за счет семейства *Enterococcaceae*. В литературе описаны патогенные свойства этих бактерий. Они продуцируют внеклеточный супероксид, приводящий к повреждению ДНК в эпителиальных клетках толстой кишки и хромосомной нестабильности, потенциально связанный с локальным воспалением и изменением питательных свойств слизистой оболочки кишечника [24]. Повышение количества данных бактерий описано при воспалительных заболеваниях кишечника, болезни Крона и язвенном колите [25]. Таким образом, повышение данных бактерий может неблагоприятно влиять на течение заболевания.

Кроме того, на уровне семейства в нашем исследовании установлено повышение относительного количества бактерий *Veillonellaceae*, а также принадлежащего к данному семейству рода *Dialister*. Анализ литературных данных показал, что повышение *Veillonellaceae* у детей с АтД отмечается и в других научных исследованиях [26]. Вместе с тем имеются сведения о неблагоприятном влиянии данной бактерии на слизистую оболочку кишечника [24], тем самым не исключается ее роль в развитии АтД.

На уровне рода бактерий у детей основной группы видим снижение бактерий *Lachnoclostridium*, *Roseburia*, *Prevotella*, *Coprococcus*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*,

а также повышение бактерий *Eggerthella* в сравнении с детьми из группы контроля.

Имеются данные, что бактерии *Eggerthellaceae* способны неблагоприятно влиять на слизистую оболочку кишечника, вызывая воспалительные изменения [24].

Бактерии *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Lachnoclostridium* относятся к типу *Firmicutes*, классу *Clostridium*. Они положительно влияют на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, так как производят масляную кислоту, которая является основным источником энергии для клеток эпителия кишечника и тем самым предотвращает развитие воспалительного процесса [27]. Бактерии *Faecalibacterium* и *Roseburia* в научной литературе ассоциировались с меньшим риском развития атопии [28].

На уровне вида бактерий в нашем исследовании, кроме снижения бактериоидов и бифидобактерий, также наблюдается снижение *Faecalibacterium prausnitzii* у детей с АтД в сравнении с группой условно-здоровых детей. *Faecalibacterium prausnitzii* являются одним из основных компонентов микробиоты кишечника, продуцирующим КЖК, и обладают пробиотическими и противовоспалительными свойствами [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что микробиота кишечника детей с АтД достоверно отличается по таксономическому составу от микробиоты условно-здоровых детей. Повышение типа *Proteobacteria*, класса *Gammaproteobacteria* и *Bacilli*, семейства бактерий *Enterococcaceae* и *Veillonellaceae*, рода бактерий *Eggerthella*, *Dialister* и *Enterobacter* не исключает развития данного заболевания, а снижение таких бактерий, как *Verrucomicrobia*, *Bacteroidales* и *Bifidobacteriales*, может отягощать проявления атопии. Таким образом, обоснована необходимость дальнейшего изучения микробиоты кишечника у детей с АтД с целью установления взаимосвязи данных бактерий с течением заболевания.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.В. Юдина — проведен обзор отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цели и задачи работы. Осуществлен набор исследуемой группы пациентов, обобщены и проанализированы результаты клинического и лабораторного обследования пациентов. Проведена статистическая обработка полученных результатов исследования, сделаны научные выводы. Выполнено изложение и структурирование материала.

А.А. Корсунский — выполнена организация научно-исследовательской работы и оценка проведенного исследования.

А.П. Продеус — внесен существенный вклад в выполнение молекулярно-генетического исследования микробиоты кишечника, а также помощь в интерпретации полученных результатов.

А.И. Аминова — проведение статистической обработки полученных результатов исследования, оценка изложения и структурирования материала.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Julia V. Yudina — performed the review of Russian and foreign literature, stated work aims and objectives. The test group of patients was recruited, the results of patients clinical and laboratory examination were summarized and analyzed. Statistical processing of the obtained research results was carried out, scientific conclusions were made. Material has been described and structured.

Anatoly A. Korsunskiy — organization of scientific and research work and evaluation of the conducted research.

Andrey P. Prodeus — made significant contribution to the intestinal microbiota molecular genetic study, as well as assistance in results interpreting.

Alfiya I. Aminova — statistical processing of the study results, evaluation of the article and structuring of the material.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Финансирование данной работы не проводилось.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Ю.В. Юдина

<https://orcid.org/0000-0001-9813-6616>

А.А. Корсунский

<https://orcid.org/0000-0002-9087-1656>

А.И. Аминова

<https://orcid.org/0000-0002-1951-6424>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):601–607.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.043
2. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2018. — Т. 63. — № 3. — С. 13–18. [Nikolaeva I.V., Tsaregorodtsev AD, Shaikhiyeva G S. Formation of intestinal microbiota of children and the factors that influence this process. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018;63(3):13–18. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18
3. Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Концептуальный подход к назначению пробиотиков-синбиотиков у детей // *Детские инфекции.* — 2010. — Т. 9. — № 1. — С. 27–32. [Mazankova LN, Zaharova IN, Dmitrieva JA. Conceptual approach to administrate probiotics-synbiotics in children. *Detskie infekcii = Children Infections.* 2010;9(1):27–32. (In Russ).]
4. Hesla HM, Stenius F, Jäderlund L, et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort. *Microbiol Ecol.* 2014;90(3):791–801. doi: 10.1111/1574-6941.12434
5. Максимова О.В., Гервазиева В.Б., Зверев В.В. Микробиота кишечника и аллергические заболевания // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2014. — № 3. — С. 49–60. [Maksimova OV, Gervazieva VB, Zverev VV. Intestine microbiota and allergic diseases. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2014;(3):49–60. (In Russ).]
6. Смирнова Г.И., Манкуте Г.Р. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей // *Российский педиатрический журнал.* — 2015. — Т. 18. — № 6. — С. 46–53. [Smirnova GI, Mankute GR. Intestinal microbiota and atopic dermatitis in children. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal = Russian Pediatric Journal.* 2015;18(6):46–53. (In Russ).]
7. Song H, Yoo Y, Hwang J, et al. Faecal bacterium *prausnitzii* subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):852–860. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.021
8. Dong P, Feng J-J, Yan D-Y, et al. Early-life gut microbiome and cow's milk allergy — a prospective case-control 6-month follow-up study. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(5):875–880. doi: 10.1016/j.sjbs
9. Hu C, van Meel ER, Medina-Gomez C, et al. A population-based study on associations of stool microbiota with atopic diseases in school-age children. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):612–620. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.001
10. Marrs T, Jo JH, Perkin MR, et al. Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):613–621.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.042
11. Юдина Ю.В., Аминова А.И., Продеус А.П. и др. Особенности микробиоты кишечника у детей в возрасте 1–5 лет с атопическим дерматитом // *Вопросы детской диетологии.* — 2021. — Т. 19. — № 2. — С. 5–13. [Yudina YV, Aminova AI, Prodeus AP, et al. Features of the gut microbiota of children aged 1–5 years with atopic dermatitis. *Pediatric Nutrition.* 2021;19(2):5–13. (In Russ).] doi: 10.20953/1727-5784-2021-2-5-13
12. Юдина Ю.В., Аминова А.И., Продеус А.П. и др. Как микробиота кишечника влияет на «аллергологический портрет» ребенка // *Вопросы практической педиатрии.* — 2021. — Т. 16. — № 3. — С. 35–43. [Yudina YV, Aminova AI, Prodeus AP, et al. Intestinal microbiota and the “allergic phenotype” in children. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2021;16(3):35–43. (In Russ).] doi: 10.20953/1817-7646-2021-2-35-43
13. Hugerth LW, Andersson AF. Analysing Microbial Community Composition through Amplicon Sequencing: From Sampling to Hypothesis Testing. *Front Microbiol.* 2017;8:1561. doi: 10.3389/fmicb.2017.01561
14. Merkel AYU, Tarnovetskii IYu, Podosokorskaya OA, Toshchakov SV. Analysis of 16S rRNA primer systems for profiling of thermophilic microbial communities. *Microbiology.* 2019;88(6):671–680.
15. Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol.* 2019;37(8):852–857. doi: 10.1038/s41587-019-0209-9. Erratum in: *Nat Biotechnol.* 2019;37(9):1091. doi: 10.1038/s41587-019-0252-6.
16. Зольникова О.Ю. Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы: дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2020. — 209 с. [Zol'nikova OYu. *Mikrobiota kishechnika i dykhatel'nykh putei kak patogeneticheskoe zveno bronkhial'noi astmy.* [dissertation]. Moscow; 2020. 209 p. (In Russ).]
17. Ho TTB, Groer MW, Kane B, et al. Dichotomous development of the gut microbiome in preterm infants. *Microbiome.* 2018;6(1):157. doi: 10.1186/s40168-018-0547-8
18. Binda C, Lopetuso LR, Rizzatti G, et al. Actinobacteria: A relevant minority for the maintenance of gut homeostasis. *Dig Liver Dis.* 2018;50(5):421–428. doi: 10.1016/j.dld.2018.02.012
19. Björkander S, Carvalho-Queiroz C, Hallberg J, et al. Childhood allergy is preceded by an absence of gut lactobacilli species and higher levels of atopy-related plasma chemokines. *Clin Exp Immunol.* 2020;202(3):288–299. doi: 10.1111/cei.13494
20. Wopereis H, Sim K, Shaw A, et al. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: Effects of prebiotics and role in eczema development. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1334–1342.e5. doi: 10.1016/j.jaci
21. Berni Canani R, De Filippis F, Nocerino R, et al. Gut microbiota composition and butyrate production in children affected by non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Sci Rep.* 2018;8(1):12500. doi: 10.1038/s41598-018-30428-3
22. Stephen-Victor E, Chatila TA. Regulation of oral immune tolerance by the microbiome in food allergy. *Curr Opin Immunol.* 2019;60:141–147. doi: 10.1016/j.coi.2019.06.001.
23. Macchione IG, Lopetuso LR, Ianaro G, et al. Akkermansia muciniphila: key player in metabolic and gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(18):8075–8083. doi: 10.26355/eurrev.201909.19024
24. Sroka-Oleksiak A, Młodzieńska A, Bulanda M, et al. Metagenomic Analysis of Duodenal Microbiota Reveals a Potential Biomarker of Dysbiosis in the Course of Obesity and Type 2 Diabetes: A Pilot Study. *J Clin Med.* 2020;9(2):369. doi: 10.3390/jcm9020369
25. Furrie E, Macfarlane S, Cummings JH, Macfarlane GT. 2004. Systemic antibodies towards mucosal bacteria in ulcerative colitis and Crohn's disease differentially activate the innate immune response. *Gut.* 2004;53(1):91–98. doi: 10.1136/gut.53.1.91

26. Zheng H, Liang H, Wang Y, et al. Altered Gut Microbiota Composition Associated with Eczema in Infants. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166026. doi: 10.1371/journal.pone.0166026
27. Mondot S, Kang S, Furet JP, et al. Highlighting New Phylogenetic Specificities of Crohn's Disease Microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):185–192. doi: 10.1002/ibd.21436
28. Galazzo G, van Best N, Bervoets L, et al. Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1584–1596. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.024
29. Ferreira-Halder CV, Faria AVS, Andrade SS. Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(6):643–648. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.011

Статья поступила: 26.06.2021, принята к печати: 18.10.2021
The article was submitted 26.06.2021, accepted for publication 18.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Юдина Юлия Владимировна [Julia V. Yudina]; адрес: Российская Федерация, 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29 [address: 29 Shmitovsky Ave. 123317, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 259-47-32, **e-mail:** yuliyayudina1989@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7896-0260

Корсунский Анатолий Александрович, д.м.н., профессор [Anatoly A. Korsunskiy, MD, PhD, Professor]; адрес: Российская Федерация, 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29 [address: 29 Shmitovsky Ave. 123317, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 256-21-62, **e-mail:** dgkb9@zdrav.mos.ru; **AuthorID:** 493678

Продеус Андрей Петрович, д.м.н., профессор [Andrey P. Prodeus, MD, PhD, Professor]; адрес: Российская Федерация, 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29 [address: 29 Shmitovsky Ave. 123317, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** + 7 (499) 259-13-07, **e-mail:** prodeus@mail.ru; **AuthorID:** 553740

Аминова Альфия Иршадовна, д.м.н., профессор [Alfia I. Aminova, MD, PhD, Professor]; адрес: Российская Федерация, 119992, Москва, ул. Большая Пироговская, 19 [address: 19 Bolshaya Pirogovskaya, Str., 119992, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 248-88-41, **e-mail:** aminova62@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2529-8975

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Серия «Болезни детского возраста от А до Я»

Авторы: А.А. Баранов, М.К. Бехтерева, Н.И. Брико и др.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 52 с.

Руководство для врачей посвящено проблеме ротавирусной инфекции, являющейся основной причиной гастроэнтеритов у детей в возрасте младше 5 лет. Отечественными экспертами представлены актуальные данные по эпидемиологии ротавирусной инфекции как в Российской Федерации, так и во всем мире, освещены вопросы этиологии и патогенеза. С позиций доказательной медицины рассматриваются методы лечения и профилактики. Подробно изложена организация проведения вакцинации против ротавирусной инфекции — единственного эффективного метода контроля уровня заболеваемости.



Д.С. Русинова^{1, 2}, М.А. Мартаков¹, С.Б. Медоев³, Л.В. Рыжук¹, В.В. Язев¹¹ Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва, Российская Федерация

Клинический случай аневризмы правой внутренней сонной артерии и базилярной артерии, развившейся после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 у подростка

Автор, ответственный за переписку:

Русинова Дина Сергеевна, кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOU ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 125445, Москва, ул. Смольная, д. 55а, тел.: +7 (499) 638-30-69, e-mail: rusinovads@zdrav.mos.ru

В мире неуклонно растет число людей, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вызывающим COVID-19. Учитывая тот факт, что болезнь новая, необходимо изучение особенностей ее распространения и клинической картины, в частности в детской популяции. В статье представлен клинический случай COVID-19 у ребенка 15 лет с развитием тромбированной аневризмы базилярной артерии, компрессирующей ствол головного мозга в области моста, и субарахноидальным кровоизлиянием, развитием веретенообразной аневризмы правой внутренней сонной артерии с правосторонним гемипарезом как осложнением заболевания. Продемонстрирована важность междисциплинарного взаимодействия врачей всех специальностей, необходимость ранней реабилитации пациента на поликлиническом этапе лечения в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, дети, аневризма правой внутренней сонной артерии

Для цитирования: Русинова Д.С., Мартаков М.А., Медоев С.Б., Рыжук Л.В., Язев В.В. Клинический случай аневризмы правой внутренней сонной артерии и базилярной артерии, развившейся после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 у подростка. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(5):385–391. doi: 10.15690/pf.v18i5.2329

385

Dina S. Rusinova, Mikhail A. Martakov, Soslan B. Medoev, Ludmila V. Ryzhuk, Vyacheslav V. Yazev

¹ Children's City Outpatient's Clinic №133 of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

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

³ Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Right Internal Carotid Artery and Basilar Artery Aneurysms After New Coronavirus Infection COVID-19 in Adolescent: Clinical Case

The number of people infected with the SARS-CoV-2 virus causing COVID-19 is steadily growing around the world. Given the fact that the disease is new, it is necessary to study the characteristics of its spreading and clinical course, including pediatric population. The article presents clinical case of COVID-19 in 15-year-old child with the development of thrombosed basilar artery aneurysm that compressed the brain stem in the pons and subarachnoid hemorrhage, the development of a fusiform aneurysm of the right internal carotid artery. These pathologies were later complicated by right-sided hemiparesis. The importance of inter-clinical interaction of physicians of all specialties and the need for early rehabilitation at the outpatient stage of treatment in the context of the COVID-19 pandemic were shown.

Keywords: novel coronavirus infection COVID-19, children, right internal carotid artery aneurysm

For citation: Rusinova Dina S., Martakov Mikhail A., Medoev Soslan B., Ryzhuk Ludmila V., Yazev Vyacheslav V. Right Internal Carotid Artery and Basilar Artery Aneurysms After New Coronavirus Infection COVID-19 in Adolescent: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(5):385–391. (In Russ). doi:10.15690/pf.v18i5.2329

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой инфекции вызвана РНК-вирусом — SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [1–3]. Название новой инфекционной болезни — COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) — коронавирусная болезнь, возникшая в 2019 г. Ранее основным ее проявлением считалась пневмония, поэтому как синоним использовали даже название «коронавирусная пневмония» [1–4]. В настоящее время полностью доказана мультисистемность проявлений болезни, что не всегда своевременно выявляется у заболевших детей [1–3].

По имеющимся в литературе данным за 2020 г., дети болели реже, с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требовали госпитализации, заболевание у них протекало легче, что, однако, не исключало случаев тяжелого течения [1, 2, 5]. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19 [1–3]. В Российской Федерации дети составляют 6–7% от зарегистрированных случаев COVID-19 [1–3]. По-видимому, разнообразие статистики определяется различиями в когортах, тестируемых на наличие РНК SARS-CoV-2 у пациентов. Заболевание регистрируется в том числе и у новорожденных [1–3]. Основным патогенетическим синдромом COVID-19, приводящим к смерти пациента, является тяжелая дыхательная недостаточность, развитие мультисистемного воспалительного синдрома [1, 3, 5, 6]. Кроме того, критически важным фактором, отягощающим течение инфекции, является способность вируса поражать различные органы и системы организма [1, 5, 6]. Несомненно, значимо наличие коморбидной патологии в развитии неблагоприятных исходов. Недооценка риска способна привести к ухудшению состояния и прогноза течения заболевания [1, 2, 5–7].

Течение COVID-19 характеризуется повышением лабораторных маркеров с развитием нейтрофильного лейкоцитоза с лимфопенией, повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, СОЭ, ЛДГ, трансаминаз, триглицеридов, IL-6, ферритина и D-димера, гипоальбуминемией [1, 4–8]. По данным некоторых авторов, выявлена прямая корреляция между летальностью и патологией свертывания крови — увеличением протромбинового времени, повышением концентрации D-димера и продуктов деградации фибрина/фибриногена, а также тромбоцитопенией [4–8]. Развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания имело место у 2/3 погибших пациентов и только у 6% выживших [6–9].

Патогенез развития васкулита при новой коронавирусной инфекции COVID-19 обусловлен прикреплением вируса к мембранным белкам эндотелиальных клеток — клеток-мишеней ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) [1, 4, 7–9]. Следствием репликации вируса в клетках является иммунный ответ в виде продукции провоспалительных интерлейкинов и активации цитотоксических Т-лимфоцитов, что приводит к гибели экспрессирующих АПФ-2 клеток с индукцией внутрисосудистого свертывания и нарушения микроциркуляции [7–15]. Указанные изменения могут приводить к генерализованному вирусному васкулиту. Присутствие вирусных элементов и медиаторов воспаления в эндотелии вызывает эндотелиит сразу в нескольких органах, приводя к развитию апоптоза. Таким образом, все больший интерес клиницистов привлекает концепция о новой коронавирусной инфекции COVID-19 как о генерализованном вирусном васкулите с патогенетически значи-

мым поражением артериол и нарушениями полиорганного характера [8, 11].

В доступной литературе нам не удалось встретить информацию о сосудистом повреждении (аневризма с тромбозом) различных бассейнов у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Выявленные особенности иллюстрируем клиническим примером.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Представляем историю болезни ребенка И., 15 лет. Мать, бабушка, сестра и племянница, проживающие с подростком в одной квартире, перенесли COVID-19 в конце марта 2020 г. Мать и бабушка были госпитализированы в стационар с развитием двухсторонней пневмонии, сестра и племянница перенесли инфекцию в легкой форме.

Из анамнеза жизни известно, что раннее развитие ребенка протекало в соответствии с возрастом, до 4 лет отмечались нечастые (3–4 раза в год) острые респираторные инфекции. С 4-х лет ребенок прикреплен под наблюдение к детской поликлинике г. Москвы. В результате обследования установлена следующая сопутствующая патология: гиперметропия слабой степени обоих глаз, энурез. В 5 лет перенес сотрясение головного мозга, проводилось стационарное лечение. С 8-летнего возраста наблюдался оториноларингологом с гипертрофией аденоидов 3-й степени, кардиологом — с диагнозом «вегетативная дисфункция синусового узла, дополнительная хорда левого желудочка, дисфункция митрального клапана». С 12 лет беспокоили периодические головные боли. Находился под наблюдением невролога поликлиники. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга ранее не проводилась. С 14 лет отмечалась избыточная прибавка в весе алиментарного характера.

09.04.2020 заболел остро, с подъема температуры до 39,5 °С, отмечались однократная рвота на фоне высокой температуры, сухой кашель. 10.04.2020 осмотрен педиатром по месту жительства, выставлен предварительный диагноз: «Острая респираторная инфекция. Новая коронавирусная инфекция?». Проведено обследование на наличие вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР): взятие биоматериала проводилось со слизистой носа и зева. С 3-го дня болезни температура тела нормализовалась. На 8-й день болезни, 16.04.2020, получен положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2, установлен окончательный диагноз: «Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, легкое течение». В соответствии с приказом главного врача ДГП № 133 № 01-4013 от 16 марта 2020 г. «Об утверждении чек-листа для фиксации симптомов новой коронавирусной инфекции COVID-19 в ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» с целью качественного и полного сбора анамнеза и оценки динамики клинического состояния пациента вся информация заносилась в чек-лист самоконтроля пациента (табл. 1).

По результатам оценки чек-листа и сбора анамнеза на момент осмотра одышки, гипосмии, слабости, вялости не наблюдалось. Кашель стал продуктивным, редким, сохранялся в течение 6–7 дней. Получал симптоматическую терапию: интерферон альфа-2b, гексэтидин, экстракт тимьяна обыкновенного. После получения отрицательных результатов ПЦР на SARS-CoV-2 от 22.04.2020 и 24.04.2020 ребенок выписан в удовлетворительном состоянии. Назначено контрольное обследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови и коагулограмма, однако из-за отказа матери исследования не проведены.

Таблица 1. Чек-лист для пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию или подтвержденным случаем коронавирусной инфекции

Table 1. Checklist for patients with suspected or confirmed case of coronavirus infection

ФИО (пациента) _____ И. _____

Дата рождения пациента _____ 05.03.2005 _____

Симптом	Да	Нет	Дата возникновения симптомов	Дата исчезновения симптомов
Головная боль		Нет		
Слабость	Да		09.04.2020 С 1 по 2 день заболевания	10.04.2020
Гипертермия (выше 38 °C)	Да		09.04.2020	11.04.2020
Субфебрилитет		Нет		
Профузные поты на фоне снижения температуры		Нет		
Нарушение обоняния		Нет		
Насморк	Да		09.04.2020	13.04.2020
Нарушение вкуса		Нет		
Снижение зрения		Нет		
Диарея	Да		09.04.2020	10.04.2020
Снижение аппетита	Да		09.04.2020	10.04.2020
Боли в животе		Нет		
Рвота/тошнота	Да		09.04.2020	
Миалгия		Нет		
Боли в суставах		Нет		
Боли в грудной клетке		Нет		
Кашель сухой	Да		09.04.2020	11.04.2020
Кашель влажный	Да		11.04.2020	15.04.2020
Сыпь (какая)		Нет		
Одышка		Нет		

Таблица 2. Динамика показателей инструментальных исследований пациента И., 15 лет, после развития острого нарушения мозгового кровообращения

Table 2. Instrumental examination indicators dynamics in patient I., 15 years old, after acute cerebrovascular disorder

Исследование	Компьютерная томография головного мозга
Дата	
17.05.2020	КТ-признаки объемного образования парастволовой локализации, а также фузиформной аневризмы экстракраниального отдела правой внутренней сонной артерии
19.05.2020	КТ-признаки аневризмы основной артерии с признаками тромбоза. Признаки аневризмы внутренней сонной артерии на уровне C1 справа, признаки гипоплазии левой внутренней яремной вены
29.05.2020	Срединные структуры не смещены. Желудочки мозга: боковые не расширены, симметричные, не деформированы, третий не расширен, не деформирован, четвертый не деформирован, глубина — 13 мм. Цистернальные пространства: отмечается незначительно выраженное расширение околостволовых цистерн. Щели мозга: латеральные не расширены, симметричные, межполушарная не расширена. Сосудистые сплетения боковых желудочков не изменены. Дифференциация вещества мозга на серое и белое не нарушена. Рисунок борозд и извилин не изменен. Область базальных ядер, перивентрикулярные отделы, область турецкого седла без дополнительных включений. Просвет суб- и эпидуральных пространств не расширен. После дополнительного внутривенного введения контрастного вещества в артериальную фазу в области ствола мозга на основании определяется ранее описанная объемная структура веретенообразной формы с ровным, несколько нечетким контуром, размерами 23 × 13 × 12 мм, с плотностью от +54 до +78 ед. НУ. В других отделах головного мозга архитектура артериальных сосудов сохранена. В мягких тканях шеи справа на уровне C1 определяется расширенный сегмент внутренней сонной артерии веретенообразной формы размерами 36 × 22 × 24 мм, равномерно контрастированный. Диаметр и ход других сегментов наружных и внутренних сонных артерий с обеих сторон сохранен. Отмечается увеличение множественных лимфоузлов заднешейной группы до 11–13 мм. Мягкие ткани шеи не изменены
18.03.2021	КТ-признаки веретенообразной стентированной, частично тромбированной аневризмы правой внутренней сонной артерии в шейной части. Асимметрия позвоночных артерий (ПА). Отсутствие визуализации дистальных отделов ПА справа и проксимальных отделов базилярной артерии, сужение дистальных отделов левой ПА. Асимметрия передней мозговой артерии

16.05.2020 — эпизод головной боли, со слов ребенка, «колет иголками в голове». В ночь с 16 по 17 мая 2020 г. появились тошнота с последующей рвотой, затем выраженная слабость, ребенок с трудом передвигался по квартире. Около 4 ч утра появилось нарушение речи — смазанная, невнятная речь — и шаткость походки. Около 10 ч утра наблюдалась повторная рвота съеденной пищей. Родители вызвали бригаду скорой медицинской помощи (СМП), сделана в/в и в/м инъекция (препараты мать не знает), госпитализация не предложена. Около 17:00 развился правосторонний гемипарез, непроизвольное мочеиспускание. После повторного вызова СМП мальчик доставлен в ДГКБ им. З.А. Башляевой, госпитализирован в ОРИТ № 2. При проведении КТ головного мозга 17.05.2020 выявлены объемное образование парастволовой локализации, а также фузиформная аневризма экстракраниального отдела правой внутренней сонной артерии (табл. 2). Пациент находился на медикаментозной седации, на аппарате ИВЛ в течение недели с последующим улучшением состояния. Проводилась медикаментозная терапия: нефракционированный гепарин, глюкокортикостероиды.

При обследовании отмечались значимое увеличение показателей D-димера и умеренный рост С-реактивного белка с последующим снижением и нормализацией через 2 нед (табл. 3).

Инструментальные исследования

Компьютерная томография (КТ) головного мозга от 19.05.2020: тромбированная аневризма основной артерии, компрессирующая ствол головного мозга в области моста (рис. 1). Веретенообразная аневризма внутренней сонной артерии справа (рис. 2; см. табл. 2).

Нейросонография (НСГ) от 22.05.2020: данных за внутричерепную гематому не получено. Ширина III желудочка в аксиальном сечении — 2,1 мм. Околостволовые цистерны не изменены. Эхографических признаков латеральной, аксиальной и каудальной дислокации нет. При транскраниальной доплерографии критических нарушений и асимметрии магистрального и периферического церебрального кровотока не зарегистрировано.

Эхокардиография от 22.05.2020: размеры сердца в пределах нормы, соответствуют площади поверхности тела. Показатели систолической функции левого желудочка и диастолической функции правого желудочков в пределах нормы. Перегородки сердца интактны. Выпота в полости перикарда нет.

Электрокардиограмма от 20.05.2020: синусовая тахикардия. Отклонение электрической оси сердца вправо. Изменения миокарда правого желудочка.

КТ легких от 09.06.2020: очаговых, инфильтративных изменений легких не выявлено. Признаки дегенеративных изменений грудного отдела позвоночника.

КТ головного мозга от 29.05.2020: КТ-признаки аневризмы основной артерии с признаками тромбоза, без видимой динамики по сравнению с исследованием от 17.05.2020. Признаки аневризмы внутренней сонной артерии на уровне C1 справа, признаки гипоплазии левой внутренней яремной вены (см. табл. 2).

Состояние при выписке (12.06.2020) удовлетворительное. На фоне проведенной терапии (антибактериальная, антиагрегантная, антикоагулянтная, нейропротективная) состояние ребенка со значительным улучшением. Ребенок в ясном сознании. Уровень сознания по шкале комы Глазго — 15 баллов. Температура тела отмечалась

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей пациента И., 15 лет, после развития острого нарушения мозгового кровообращения

Table 3. Laboratory examination indicators dynamics in patient I., 15 years old, after acute cerebrovascular disorder

Показатель	Дата	17.05.2020	22.05.2020	29.05.2020	08.06.2020
D-димер, нг/мл (N 1–750 нг/мл)		5350	2123	960	563
С-реактивный белок, мг/л (N 0–0,5 мг/л)		15,5	11,2	9,2	5,2

Рис. 1. Клинический случай аневризмы правой внутренней сонной артерии и базилярной артерии, развившейся после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 у подростка. Тромбированная аневризма базилярной артерии

Fig. 1. Clinical case of right internal carotid artery and basilar artery aneurysms after new coronavirus infection COVID-19 in adolescent. Thrombosed basillary artery aneurysm

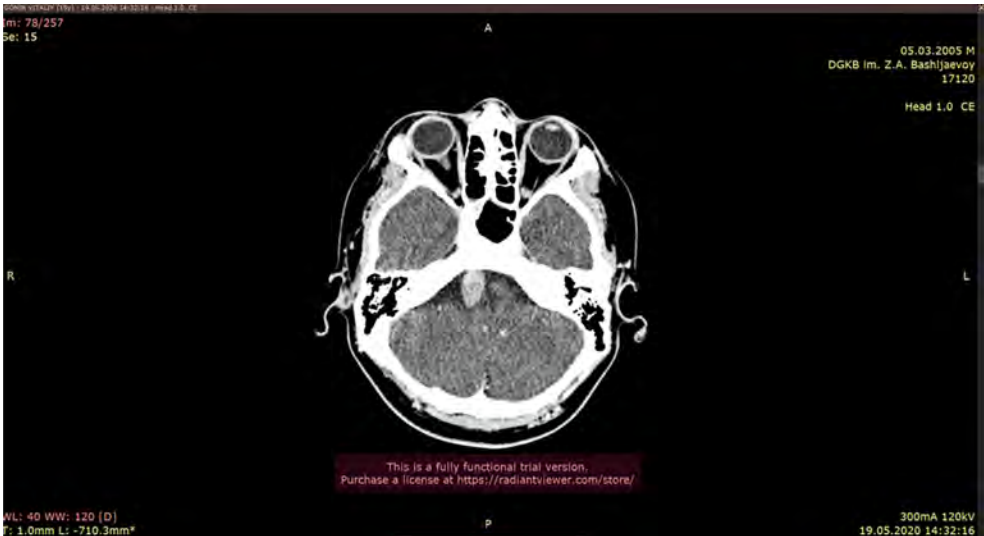
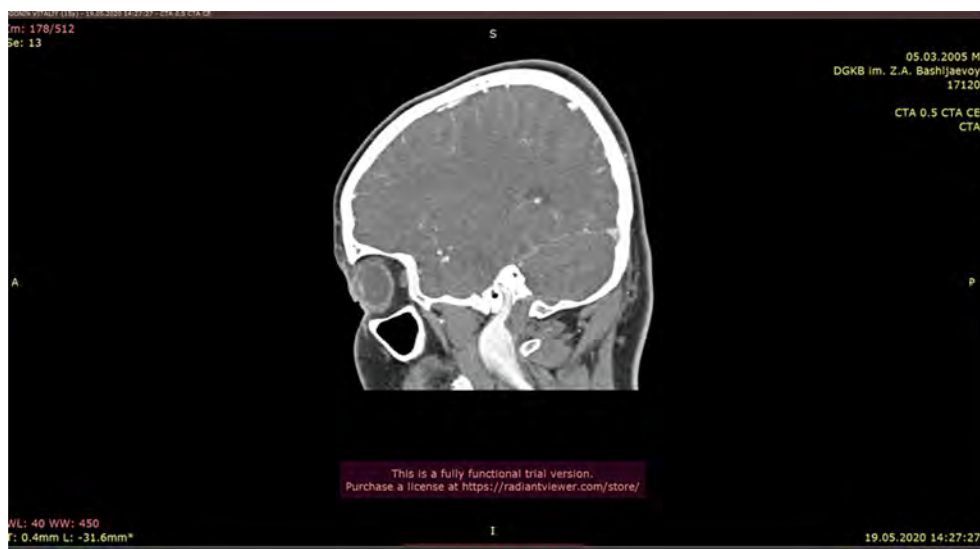


Рис. 2. Клинический случай аневризмы правой внутренней сонной артерии и базилярной артерии, развившейся после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 у подростка. Фузиформная аневризма правой сонной артерии до оперативного лечения

Fig. 2. Clinical case of right internal carotid artery and basilar artery aneurysms after new coronavirus infection COVID-19 in adolescent. Fusiform right carotid artery aneurysm before surgical treatment



нормальная. Жалобы на легкое затруднение при глотании. Кожные покровы чистые, видимые слизистые оболочки чистые. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 82 уд./мин. Артериальное давление (АД) — 135/85 мм рт. ст. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 18/мин, ритм дыхания правильный. Живот не вздут, мягкий. Симптомов раздражения брюшины нет. В неврологическом статусе: движения глаз не ограничены. Нистагма нет. Мимические складки симметричные, язык по средней линии. Глотание не затруднено, фонация остается сниженной. Парезов конечностей нет. Результаты взятия биологического материала из зева и носа методом ПЦР на SARS-CoV-2 получены отрицательные. Ребенок консультирован главным внештатным детским нейрохирургом Российской Федерации, а также заведующим отделением сосудистой хирургии НМИЦ нейрохирургии им Н.Н. Бурденко. Рекомендовано оперативное лечение в условиях НМИЦ нейрохирургии им Н.Н. Бурденко.

На поликлиническом этапе лечения реабилитационная программа проводилась в полном объеме: в связи со сложившимися эпидемиологическими условиями указанные мероприятия проводились по разработанным внутренним алгоритмам и приказам Департамента здравоохранения г. Москвы, регламентирующим работу среднего медицинского персонала и врачей [1–3]. Занятия ЛФК осуществлялись ежедневно в течение 2 мес с использованием телемедицинских технологий. Указанный подход позволял проводить регулярный контроль реабилитационного процесса, оптимизировать физическую нагрузку с учетом индивидуальных особенностей пациента и необходимости соблюдения противоэпидемических мероприятий. Проводились суставная гимнастика, упражнения на мелкую моторику, коррекционные упражнения для восстановления функции ходьбы, дыхательная гимнастика, лечение положением, активно-пассивные упражнения с применением роботизированной техники (тренажер Motomed). После достижения положительного эффекта реабилитации были добавлены сложнокоординационные упражнения. Проведен курс массажа. Оценка эффективности физической реабилитации осуществлялась врачом ЛФК на дому. Неврологом и детским кардиологом осуществ-

лялся еженедельный осмотр пациента на дому с целью оценки неврологического и кардиологического статуса и коррекции терапии. Из неврологического статуса обращал на себя внимание пониженный мышечный тонус, тип нарушения — гипотонический, в правых руке и ноге.

Медикаментозная терапия по назначению кардиолога и невролога: эналаприл 5 мг 2 раза/сут, ацетилсалициловая кислота 150 мг/сут, амитриптилин 25 мг/сут, циннаризин 25 мг 3 раза/день, левокарнитин 3 мг 3 раза/день, этилметилгидроксипиридина сукцинат 125 мг 2 раза/день до проведения оперативного лечения.

25.08.2020 в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко ребенку проведена операция — эндоваскулярная установка стента в правую внутреннюю сонную артерию. Послеоперационный период протекал без осложнений. 27.08.2020 ребенок выписан под наблюдение педиатра, невролога и детского кардиолога.

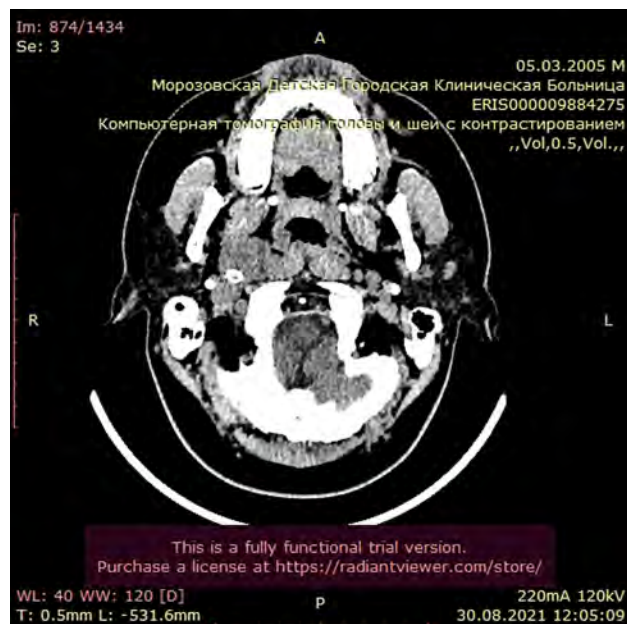
На поликлиническом этапе проводилась медикаментозная терапия: тикагрелол 90 мг 2 раза/день, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, продолжены занятия ЛФК с добавлением занятий на аппарате для механотерапии «Орторент», стабиллоплатформе, велотренажере, проведен курс санаторного лечения.

С целью оценки отдаленных результатов операции, эффективности проведенного лечения проведены МРТ головного мозга с контрастированием, КТ головы и шеи с контрастированием.

МРТ головного мозга с контрастированием (14.02.2021). Вещество мозга: архитектура коры больших полушарий, дифференциация белого и серого вещества не нарушены. В белом веществе преимущественно лобных и теменных долей полушарий головного мозга сохраняются немногочисленные разнокалиберные очаги повышенного сигнала, прежней формы, положения, размеров; в дорсальном отделе варолиева моста слева очаги глиоза с мелкокистозными включениями, без ограничения диффузии. Отмечено значительное уменьшение размеров веретенообразной аневризмы основной артерии (на уровне IV желудочка) до 6 × 3,2 (ax.) × 6,7 (cor.) — в предыдущем исследовании 24 × 13 × 12 мм, без признаков компрессии прилежащих отделов ствола. По краю исследуемой зоны прослеживается веретенообразное

Рис. 3. Клинический случай аневризмы правой внутренней сонной артерии и базилярной артерии, развившейся после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 у подростка. Фузиформная аневризма после операции — стентирования, армирования стенок аневризмы. Значительное сокращение просвета сонной артерии на уровне аневризмы

Fig. 3. Clinical case of right internal carotid artery and basilar artery aneurysms after new coronavirus infection COVID-19 in adolescent. Fusiform aneurysm after surgery — stenting, framing of aneurysm walls. Significant reduction of carotid artery lumen at aneurysm level



расширение правой внутренней сонной артерии размером до 40×26 (sag.) $\times 24$ (cor.): в центральной зоне стент с сохраненным кровотоком, сигнал от периферии неоднороден, вероятно, за счет тромбирования. Дополнительных образований в области мостомозжечковых углов не выявлено. Краниовертебральные соотношения не нарушены. Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия. Заключение: МР-картина стентированной аневризмы правой внутренней сонной артерии. Веретенообразная аневризма основной артерии с положительной динамикой относительно МРТ от 23.07.2020 за счет значительного уменьшения размеров. Сохраняются мелкие очаги постинсультного характера в стволовых структурах мозга; вероятно, сосудистые очаги в белом веществе полушарий головного мозга.

Заключение КТ брахиоцефальных артерий от 18.03.2021: КТ-признаки веретенообразной стентированной, частично тромбированной аневризмы правой ВСА в шейной части. Асимметрия ПА (рис. 3; см. табл. 2).

Неврологический статус на 14.04.2021 сохранялся в пределах возрастной нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Очевидная взаимосвязь новой коронавирусной инфекции с развитием тромбированной аневризмы сонной артерии у подростка в описанной клинической ситуации все-таки оставляет некоторые сомнения о периоде возникновения осложнений. До перенесенной новой коронавирусной инфекции ребенок был недостаточно обследован с имеющимися периодическими жалобами на головные боли. Однако, несомненно, новая коронавирусная инфекция явилась мощным пусковым фактором стремительного развития клинической картины острого нарушения мозгового кровообращения у ребенка и описанных последствий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время большинство клиницистов сходится во мнении, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 у детей протекает легко, выздоровление наступает в течение 1–2 нед. Однако сочетанное поражение органов, бессимптомное в начале заболевания течение миокардита и пневмонии, а также длительное выделение вируса в различных биологических средах после разрешения основных симптомов заболевания, неопределенность исходов и последствий болезни определяют важность длительного динамического наблюдения за детьми, имевшими внутрисемейный контакт с больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Мультидисциплинарный подход, применение четкого алгоритма с пошаговой инструкцией для каждого сотрудника при различных ситуациях в период повышенной готовности являются неотъемлемой частью командной работы. Представленный клинический пример подтверждает актуальность взаимодействия врачей нескольких специальностей — невролога, нейрохирурга, кардиолога, реабилитолога и педиатра — с целью уточнения диагноза и осложнений, своевременность выполнения оперативного и медикаментозного лечения, а также составления индивидуальной реабилитационной программы. Необходимы дальнейшие исследования по разработке эффективных программ диспансерного наблюдения и реабилитации детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.С. Русинова — написание статьи, внесение правок, координация работы.

М.А. Мартаков — подбор научных статей по теме, написание статьи.

С.Б. Медоев — подготовка материалов визуализации, консультирование по проводимой терапии пациента.

Л.В. Рыжук — систематизация материала.

В.В. Язев — подготовка материала по реабилитации пациента после оперативного лечения.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Dina S. Rusinova — article writing, editing, coordination of work.

Mikhail A. Martakov — literature review, article writing.

Soslan B. Medoev — preparation of imaging materials, consultation on patient's therapy.

Ludmila V. Ryzhuk — material systematization.

Vyacheslav V. Yazev — preparation of material on patient rehabilitation after surgical treatment.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ORCID

Д.С. Русинова

<https://orcid.org/0000-0002-1215-1872>

М.А. Мартаков

<https://orcid.org/0000-0002-7124-0373>

В.В. Язев

<https://orcid.org/0000-0001-9513-6557>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020) // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 2. — С. 85–94. [Namazova-Baranova LS. Coronavirus Infection (COVID-19) in Children (Situation on April 2020). *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2020;17(2):85–94. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v17i2.2094
2. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020) // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 3. — С. 162–178. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA. Coronavirus Infection (COVID-19) in Children (Situation on June 2020). *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2020;17(3):162–178. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v17i3.2121
3. Русинова Д.С., Никонов Е.Л., Намазова-Баранова Л.С. и др. Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 2. — С. 95–102. [Rusinova DS, Nikonov EL, Namazova-Baranova LS, et al. Primary Observational Results on Children Who Have Been Exposed to COVID-19 in Moscow. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2020;17(2):95–102. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v17i2.2095
4. Александрович Ю.С., Байбарина Е.Н., Баранов А.А. и др. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 2. — С. 103–118. [Alexandrovich YuS, Baybarina EN, Baranov AA, et al. Management of Children with Disease Caused by New Coronavirus Infection (SARS-CoV-2). *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2020;17(2):103–118. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v17i2.2096
5. Jiang S, Shi Z, Shu Y, et al. A distinct name is needed for the new coronavirus. *Lancet*. 2020;395(10228):949. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30419-0
6. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года // *Вопросы практической педиатрии*. — 2020. — Т. 15. — № 2. — С. 7–20. [Melekhina EV, Gorelov AV, Muzyka AD. Clinical characteristics of COVID-19 in children of different ages. Literature review as of April 2020. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* = *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(2):7–20. (In Russ.)] doi: 10.20953/1817-7646-2020-2-7-20
7. 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. — № 3. — 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. *Zhurnal infektologii* = *Journal of Infectology*. 2020;12(3):12–20. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-12-20
8. Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии // *Научно-практическая ревматология*. — 2020. — Т. 58. — № 5. — С. 469–479. [Kaleda MI, Nikishina IP, Fedorov ES, Nasonov EL. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Lessons from Pediatric Rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):469–479. (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2020-469-479
9. Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека легкого // *Вестник РАМН*. — 2020. — Т. 75. — № 2. — С. 115–117. [Kubanov AA, Deryabin DG. A New Look at the COVID-19 Pathogenesis: the Disease is a Generalized Viral Vasculitis, and the Lung Tissue Damage is a Variant of Angiogenic Pulmonary Edema. *Vestnik RAMN* = *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(2):115–117. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn1347
10. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776>. Accessed on November 3, 2021.
11. Yi Y, Lagniton PN, Ye S, et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1753–1766. doi: 10.7150/ijbs.45134
12. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
13. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116–1120. Mar 16. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
14. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768
15. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022

Статья поступила: 02.07.2021, принята к печати: 18.10.2021
The article was submitted 02.07.2021, accepted for publication 18.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Русинова Дина Сергеевна, к.м.н. [Dina S. Rusinova, MD, PhD]; адрес: Российская Федерация, 125445, Москва, ул. Смольная, д. 55а [address: 55a Smolnaya Str., 125445, Moscow, Russian Federation]; телефон: +7 (499) 638-30-69, e-mail: rusinovads@zdrav.mos.ru; eLibrary SPIN: 8726-6132

Мартаков Михаил Александрович, д.м.н. [Mikhail A. Martakov, MD, PhD]; адрес: Российская Федерация, 125445, Москва, ул. Смольная, д. 55а [address: 55a Smolnaya Str., 125445, Moscow, Russian Federation]; телефон: +7 (499) 638-30-69, e-mail: martakoff@yandex.ru, eLibrary SPIN: 1773-7582

Медоев Сослан Батразович, к.м.н. [Soslan B. Medoev, MD, PhD]; адрес: Российская Федерация, 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28 [address: 28, Geroev Panfilovcev Str., 125373 Moscow, Russian Federation]; телефон: +7 (495) 496-91-00, e-mail: sosmed@inbox.ru

Рыжук Людмила Валентиновна [Ludmila V. Ryzhuk, MD]; адрес: Российская Федерация, 125445, Москва, ул. Смольная, д. 55а [address: 55a Smolnaya Str., 125445, Moscow, Russian Federation]; телефон: +7 (499) 638-30-69, e-mail: ryzhuklv@zdrav.mos.ru

Язев Вячеслав Викторович [Vyacheslav V. Yazev, MD] адрес: Российская Федерация, 125445, Москва, ул. Смольная, д. 55а [address: 55a Smolnaya Str., 125445, Moscow, Russian Federation]; телефон: +7 (499) 638-30-69, e-mail: yazevvv@zdrav.mos.ru

М.В. Федосеенко^{1, 2}, В.А. Петрова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Распространенность аллергических заболеваний у детей, вакцинированных против туберкулеза и гепатита В в раннем неонатальном периоде: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:

Петрова Вероника Александровна, врач-педиатр, заведующая учебной лабораторией кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOY BO «PНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: elveur@gmail.com

Обоснование. У внутриутробных и только появившихся на свет детей Т-клеточный ответ сдвинут в сторону преобладания Th_2 -типа. Это делает их особо уязвимыми к воздействию различных внешних патогенов, развитию тяжелых инфекций, а также является фактором риска аллергических заболеваний. В настоящее время исследуются механизмы переключения иммунного ответа новорожденных на Th_1 -тип, реализующегося в первые часы после рождения ребенка, одним из которых является вакцинация. **Цель исследования** — представить данные о распространенности аллергической патологии среди детей, вакцинированных против туберкулеза и гепатита В в первые 72 часа после рождения, а также о влиянии вакцинных препаратов на тип иммунного ответа. **Результаты.** Проанализированы данные как об увеличении, так и о снижении частоты развития атопических состояний у детей, вакцинированных BCG и против гепатита В: большинство из них нельзя считать достоверными. Результатами целого ряда крупных исследований не подтверждается какая-либо связь между вакцинацией и наличием аллергического заболевания у детей. Приведены данные о том, что вакцины BCG и против гепатита В сдвигают иммунный ответ в сторону активации Th_1 -типа. **Заключение.** Вакцинация в раннем неонатальном периоде действительно может иметь влияние на переключение иммунного ответа в сторону Th_1 -типа. Что, в свою очередь, способно отражаться на распространенности аллергической патологии у привитых детей. Тем не менее, необходимо проведение хорошо спланированных научных исследований, чтобы достоверно оценить возможный эффект вакцинации на вероятность манифестации атопических состояний в будущем. **Ключевые слова:** иммунный ответ, вакцинопрофилактика, аллергические заболевания, BCG, гепатит В

Для цитирования: Федосеенко М.В., Петрова В.А., Намазова-Баранова Л.С. Распространенность аллергических заболеваний у детей, вакцинированных против туберкулеза и гепатита В в раннем неонатальном периоде: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(5):392–397. doi: 10.15690/pf.v18i5.2332

ОБОСНОВАНИЕ

Вакцинопрофилактика инфекционных болезней является одним из важнейших достижений современной науки, позволяющим предотвратить до 2,5–3 млн смертей ежегодно [1]. Противники вакцинации считают, что искусственное вмешательство в иммунную систему младенца может способствовать реализации различных форм аллергических болезней [2]. Тем самым их позиция поддерживает тревожность родителей и законных представителей детей, снижая приверженность иммунизации.

Мировое научное сообщество активно обсуждает эту проблему. С одной стороны, вакцины действительно могут лишать иммунную систему важных контактов с патогенами, необходимыми для ее правильного формирования [3]. С другой стороны, антигены и адъюванты, входящие в состав вакцинных препаратов, способны дополнительно стимулировать иммунные клетки, предотвращая развитие сенсibilизации [4].

Первыми вакцинными препаратами, с которыми сталкивается организм ребенка сразу после рож-

дения, являются вакцины против вируса гепатита В и BCG. Национальный календарь профилактических прививок (НКПП) Российской Федерации в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н предусматривает введение первой дозы вакцины против гепатита В в первые сутки жизни новорожденного, а против туберкулеза — на 3–7-й день, что совпадает с выпиской из родильного дома. Однако по современным оценкам, в среднем по России лишь 82,2% новорожденных привиты против гепатита В в учреждениях родовспоможения, а против туберкулеза — 85,1%, что существенно меньше рекомендуемого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 90% уровня охвата вакцинацией [5].

Для исправления ситуации необходимы дополнительные аргументы в поддержку проведения вакцинации — как для медицинских работников, так и для родителей. Исследовав неспецифические механизмы влияния вакцин против гепатита В и туберкулеза на иммунную систему детей первых дней жизни, а также взаимосвязь

между вакцинацией против этих болезней именно в ранний неонатальный период и развитием других заболеваний в будущем, возможно, получится найти пути решения этой проблемы.

Цель исследования

Представить данные о распространенности аллергической патологии среди детей, вакцинированных против туберкулеза и гепатита В в первые 72 часа жизни, а также о влиянии вакцинных препаратов на тип иммунного ответа.

Особенности иммунной системы в детском возрасте

Во время беременности иммунные системы матери и внутриутробного ребенка должны подстраиваться друг под друга, находясь в равновесии. Этот процесс контролируется работой Т-регуляторных иммунологических клеток. На 13-й нед беременности продуцируются первые зрелые нейтрофилы, число которых увеличивается вплоть до момента родов [6]. Однако врожденный клеточный иммунитет у новорожденного несовершенен: несмотря на высокую концентрацию, нейтрофилы и моноциты обладают слабой бактерицидной активностью и низкой способностью к фагоцитозу.

У младенцев Т-клеточный ответ смещен в сторону преобладания Th_2 -типа [7] — неонатальная иммунная система имеет провоспалительный профиль, что являлось благоприятным для периода внутриутробной жизни. Тем не менее, это делает новорожденных детей особенно уязвимыми при воздействии различных внешних патогенов, приводя к развитию тяжелых форм инфекций. Также это является фактором риска развития аллергических заболеваний.

Среди барьеров, мешающих иммунной системе новорожденного ребенка переключиться на взрослый тип иммунного ответа, выделяют следующие [8, 9]:

1) эпигенетическая предрасположенность CD4+ Т-клеток к экспрессии генов цитокинов Th_2 и последующему развитию именно клеток Th_2 -типа;

2) ограниченный костимулирующий потенциал неонатальных антигенпрезентирующих клеток;

3) большое количество и высокая активность Т-регуляторных клеток приводит к транзиторной иммуносупрессии.

В настоящее время исследуются различные способы переключения иммунного ответа на Th_1 -тип, одним из которых является вакцинация [8].

Гигиеническая гипотеза в контексте развития аллергических заболеваний

Рост заболеваемости аллергическим ринитом среди детей впервые отметил Дэвид Страчан, который сформулировал в 1989 г. «гигиеническую гипотезу» [3]. Исследователь отметил, что поллиноз чаще встречается среди детей, у которых нет братьев или сестер, объясняя результат меньшим числом взаимодействий с инфекционными агентами.

«Гигиеническая гипотеза» также объясняет рост аллергологической патологии после принятия мер по ограничению распространения инфекций (обеззараживание питьевой воды, вакцинация, использование антибиотиков, дегельминтизация и др.) [10]. В странах, где удастся искоренить распространенные заболевания, увеличивается распространенность аллергического и аутоиммунного видов патологии.

Важная роль микробиома в развитии аллергической патологии подчеркивается многими учеными [11–13]. Внешними факторами, влияющими на его становление, также могут быть использование антибактериальной терапии в пре- или постнатальном периоде, рождение путем кесарева сечения, позднее прикладывание к груди матери, раннее искусственное вскармливание. В кон-

Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Veronika A. Petrova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

Prevalence of Allergic Diseases in Children Vaccinated Against Tuberculosis and Hepatitis B in the Early Neonatal Period: Literature Review

Background. T-cell response is shifted towards Th_2 -type predominance in newborns. This makes them particularly vulnerable to exposure of various external pathogens, development of severe infections, moreover, it is also a risk factor for allergic diseases development. Various methods of switching the immune response to Th_1 -type are currently under research, and one of them is vaccination. **Objective.** The aim of the study is to provide data on the prevalence of allergic pathology among children vaccinated against tuberculosis and hepatitis B, as well as the effect of vaccines on immune response type. **Results.** Data on both increase and decrease in the prevalence of atopic conditions in children vaccinated with BCG and against hepatitis B were analyzed, thus, most of them cannot be considered reliable. The results of several large studies do not reveal any correlation between vaccination and the presence of allergic disease in children. There is data that BCG and hepatitis B vaccines shift the immune response towards Th_1 -type activation. **Conclusion.** Vaccination in the early neonatal period may affect switching of the immune response towards Th_1 -type. That, in turn, can affect the prevalence of allergic pathology in vaccinated children. However, the data available for now is not sufficient to reliably estimate the possible effect of vaccination on atopic conditions manifestation in the future.

Keywords: immune response, preventive vaccination, allergic diseases, BCG, hepatitis B

For citation: Fedoseenko Marina V., Petrova Veronika A., Namazova-Baranova Leyla S. Prevalence of Allergic Diseases in Children Vaccinated Against Tuberculosis and Hepatitis B in the Early Neonatal Period: Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(5):392–397. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i5.2332

тексте «гигиенической гипотезы» выдвигаются предположения о негативном воздействии вакцин на процесс созревания иммунитета у детей [14]. Якобы адъюванты на основе алюминия, входящие в состав инаktivированных вакцин, могут вызывать иммунный ответ по пути активации Th₂-типа с развитием эозинофилии, индукции провоспалительных цитокинов и Т-регуляторных клеток, что также может приводить к повышенной предрасположенности к аллергической патологии. Тем не менее, опубликован целый ряд исследований, призывающих к ранней иммунизации новорожденных именно по причине необходимости переключения иммунного ответа в сторону активации Th₁-типа в первые дни жизни ребенка [15].

Стоит отметить, что любая аллергическая патология является мультифакториальным заболеванием. Поэтому нельзя делать выводы об однозначной связи вакцинации с ее развитием. Необходимо дополнительно проанализировать различные причины, оказывающие воздействие на иммунную систему новорожденного в раннем неонатальном периоде. Это позволит точнее оценить возможную связь между вакцинацией и манифестацией аллергии. Благодаря учету семейного аллергоанамнеза, факта применения антибактериальной терапии матерью во время беременности или назначения антибиотиков новорожденному ребенку, срока прикладывания младенца к груди выводы будут более достоверными.

Неспецифическое воздействие вакцины BCG на иммунную систему

По данным ВОЗ, вакцинация против туберкулеза проводится более 85% новорожденных по всему миру [16], что защищает детей от диссеминированных и других тяжелых форм этого инфекционного заболевания. Со времени создания вакцины BCG в 1908 г. было введено более 4 млрд доз, что делает ее поистине наиболее часто применяемой прививкой в мире [17].

Помимо формирования специфического иммунитета против *M. tuberculosis*, ученые отмечают неспецифическое воздействие вакцины BCG на иммунную систему [18]. Благодаря перекрестной реактивности вакцина также защищает привитого и от лепры, вызываемой *M. leprae* [19]. Рандомизированные клинические исследования показали снижение общего уровня инфекционной заболеваемости у детей, вакцинированных против туберкулеза [20, 21]. Последние данные масштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о более легком течении новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, в популяциях с массовой программой иммунизации против туберкулеза, проводимой на протяжении длительного времени [22].

Аналогично воздействию микобактерии туберкулеза вакцина BCG сдвигает иммунный ответ в сторону активации Th₁-типа, способствуя снижению предрасположенности к развитию аллергического заболевания [23, 24]. В работе С. Ponte и соавт. [25] отмечен высокий уровень активации синтеза цитокинов Th₁-типа мононуклеарными клетками после их заражения вакцинным штаммом BCG *Moreau* у людей, не инфицированных ВИЧ, и у здоровых новорожденных.

Частота развития аллергии у детей, вакцинированных против туберкулеза

Следует отметить, что в отечественной научной литературе эта проблема практически не освещена. Подобные исследования в отношении штамма *M. bovis* BCG-1, применяемого для рутинной вакцинации в Российской Федерации, ранее не проводились, а также крайне мало

информации о частоте распространенности аллергических заболеваний у детей, привитых против гепатита В.

В японском исследовании [26] было показано снижение уровня общего IgE в сыворотке крови и уменьшение распространенности бронхиальной астмы у детей, вакцинированных BCG.

Обзорные исследования предполагают, что неспецифическое воздействие BCG на созревающую иммунную систему может снижать риск манифестации аллергических заболеваний у детей [27]. Однако систематический обзор 17 статей и метаанализ не подтверждают защитного влияния BCG на развитие сенсибилизации [28]. После анализа уровня общего IgE и результатов кожных прик-тестов не было подтверждено снижение частоты атопического дерматита и аллергического риноконъюнктивита. Было отмечено небольшое снижение частоты развития бронхиальной астмы, однако из-за малой выборки полученный результат нельзя считать достоверным.

Напротив, не было отмечено и большего числа аллергических заболеваний среди привитых. В Дании с 2012 по 2015 г. проводилось рандомизированное исследование, включившее 2052 ребенка, привитых BCG в возрасте 7 дней, и 1952 ребенка, не получивших вакцину от туберкулеза [29]. Сравнительная оценка клинического состояния проводилась в возрасте 13 мес. Среди вакцинированных детей атопический дерматит был диагностирован у 22,7%, среди невакцинированных — у 25,4%. Наибольший протективный эффект вакцинации наблюдался у детей сотягощенным аллергоанамнезом.

В исследовании, выполненном в Берлине, было показано слабое защитное действие BCG-вакцины в отношении развития бронхиальной астмы у дошкольников [30]. Причем более выраженный эффект наблюдался у детей из этнических меньшинств. Достоверной связи с манифестацией атопического дерматита и аллергического ринита получено не было.

В другом исследовании [31] изучалось влияние возраста начала вакцинации BCG на развитие аллергической патологии в будущем. Предрасположенность к аллергии оценивалась по уровню специфических IgE в сыворотке крови. В исследовании приняли участие 2000 человек. Не было получено статистически значимых отличий между возрастом проведения вакцинации и риском атопии в будущем.

В исследовании [32], проводимом в Австралии, продемонстрировано отдаленное переключение иммунного ответа в сторону Th₁-типа, которое происходило благодаря BCG-вакцинации в раннем неонатальном периоде. Это следствие вакцинации может продолжаться от 7 до 14 лет, оказывая положительный клинический эффект у лиц с отягощенным аллергоанамнезом, влияя на проявления бронхиальной астмы.

В исследовании на мышах [33], сенсибилизированных овальбумином, в последующем проводилась оценка реактивности дыхательных путей до и после вакцинации BCG. Было показано снижение гиперреактивности бронхов после введения вакцины; противоастматический эффект ученые объяснили снижением уровня интерлейкина IL-7 и увеличением синтеза интерферона-гамма. В другом подобном исследовании [34] была показана миграция клеток Th₁-типа у мышей, привитых при рождении, из паховых лимфатических узлов в легочную ткань, вследствие чего в последующем после контакта с аллергеном подавлялось воспаление в дыхательных путях. В еще одном исследовании на мышах [35] было показано, что введение BCG-штамма *Moreau* предотвращает ремоделирование бронхов и снижает гиперреак-

тивность дыхательных путей независимо от пути введения (интраназально или подкожно) и возраста, в котором выполнялась вакцинация.

Японскими исследователями была показана сильная обратная связь между гиперчувствительностью замедленного типа к микобактерии туберкулеза и развитием атопии [26]. У детей с положительными туберкулиновыми пробами обнаруживались более низкие уровни сывороточного IgE и смещение продукции цитокинов в сторону Th₁-типа, что снижало риск манифестации аллергии. А у части детей в возрасте от 7 до 12 лет, все-таки реализовавших бронхиальную астму, ремиссия была в 9 раз более вероятной при положительной туберкулиновой пробе.

В исследовании S.S. da Cunha и соавт. [36] было показано, что неонатальная BCG-вакцинация не была связана с распространенностью бронхиальной астмы среди детей в возрасте 12–16 лет. Риск развития астмы оказался на 37% ниже у детей с аллергическим ринитом, имевших поствакцинальный рубец, в сравнении с не вакцинированными BCG детьми.

В свою очередь, исследователи не обнаружили связи между заболеваемостью бронхиальной астмой, ассоциированной и не ассоциированной с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом, и ревакцинацией BCG среди 2213 детей в возрасте 12–13 лет [37].

В систематическом обзоре и метаанализе 23 исследований, выполненном в 2009 г., были представлены эпидемиологические данные о влиянии вакцинации BCG на развитие бронхиальной астмы. Полученные данные свидетельствуют о протективном воздействии BCG на возникновение астмы у детей [38].

В недавнем исследовании, проведенном в Индии [39] с участием более 10 тыс. детей, продемонстрирована сравнительно меньшая распространенность аллергических заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы, у вакцинированных BCG. Кроме того, в настоящее время рядом исследователей проводится поиск способов лечения бронхиальной астмы с помощью определенных белковых антигенов микобактерий [40].

Все вышеперечисленные исследования подтверждают гипотезу о том, что вакцинация BCG может предотвращать развитие аллергических заболеваний у детей путем модуляции иммунного ответа в сторону активации Th₁-типа. Тем не менее, в систематическом обзоре и метаанализе 4 исследований, проведенном в 2014 г., не наблюдалось защитного эффекта BCG в отношении развития бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита [41].

В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование [42], в котором 1438 новорожденных будут разделены случайным образом на получивших и не получивших BCG-вакцину в первые 10 дней жизни. Наблюдение за развитием аллергических заболеваний планируется проводить до достижения ими возраста 5 лет. Предполагается, что результаты этого исследования продемонстрируют существование возможного протективного влияния BCG по отношению к развитию аллергических болезней.

Опубликованы данные, свидетельствующие о важности разработки терапии на основе штамма *M. bovis* для лечения зоонофилии дыхательных путей [43].

В недавно выполненном систематическом обзоре и метаанализе 13 исследований, включившем 260 029 пациентов из США, Европы и Азии, было показано, что применение вакцины BCG в раннем возрасте может снижать риск развития аллергических заболеваний, в особенности бронхиальной астмы [44]. К такому же

результату пришли S. Navaratna и соавт., проводившие систематический обзор и метаанализ 35 когортных исследований и 7 рандомизированных клинических испытаний [45].

Частота развития аллергопатологии у детей, вакцинированных против гепатита В

В ряде исследований, имевших целью установить частоту распространения аллергопатологии у детей, привитых против гепатита В, также не сформировано единой точки зрения. В частности, в работе отечественных исследователей проводилась оценка уровня сывороточного IgE после вакцинации против гепатита В. Вакцинированных разделили на 3 группы: без аллергической патологии, с IgE-зависимой патологией и с не-IgE-зависимой аллергопатологией. Во всех группах не было показано усиления синтеза сывороточного IgE после проведения вакцинации [46]. В результате вакцинации у здоровых привитых иммунный ответ активировался по Th₁-типу, у людей с IgE-опосредованными аллергическими заболеваниями регистрировалась активация как Th₁-, так и Th₂-типа.

В другом исследовании [47] было показано, что более позднее первое введение вакцины против гепатита В — в возрасте 2 мес (в отличие от введения в первые сутки жизни) — способствовало защите от рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста, но не предотвращало развитие атопии. В аналогичном исследовании [48] не было показано связи между вакцинацией против гепатита В и риском развития аллергии. В свою очередь, результаты работы M. Schlaud и соавт. [49] указывают, что вакцинация комбинированной вакциной против гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа *b* на первом году жизни ребенка может даже несколько снижать риск атопии в более старшем возрасте.

Противоположные результаты были продемонстрированы у детей в возрасте 12 лет, получивших законченный курс вакцинации против гепатита В в возрасте 6 мес, у которых оказалась значительно более высокой частота бронхиальной астмы и аллергического ринита, но не было получено никакой связи с заболеваемостью атопическим дерматитом [50]. K. Yamamoto-Hanada и соавт. [51] также считают, что инактивированные вакцины, введенные в возрасте до 6 мес, увеличивают частоту возникновения астмы, обструктивного бронхита и экземы у детей к первому году жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунная система детей младшего возраста склонна к реакциям по Th₂-типу активации, что является predisposing фактором к развитию как тяжелых форм инфекционных болезней, так и аллергических состояний.

Ранее в литературе встречались сведения как об увеличении, так и о снижении частоты развития атопических состояний у детей, вакцинированных BCG и против гепатита В. Тем не менее, нельзя считать эти данные достоверными. Результатами целого ряда крупных исследований не подтверждается какая-либо связь между вакцинацией и наличием аллергического заболевания у детей. Кроме того, для получения достоверных сведений необходимо учитывать воздействие других факторов в раннем неонатальном возрасте: сроки прикладывания новорожденного к груди матери, семейный аллергоанамнез, а также применение антибактериальной терапии — как во время беременности, так и после рождения ребенка.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко — концепция и дизайн работы.

В.А. Петрова — сбор данных.

М.В. Федосеенко, В.А. Петрова — анализ и интерпретация данных:

М.В. Федосеенко, В.А. Петрова — составление статьи.

Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, В.А. Петрова — итоговая переработка статьи.

Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, В.А. Петрова — окончательное утверждение версии для публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko — article concept and design.

Veronika A. Petrova — data collection.

Marina V. Fedoseenko, Veronika A. Petrova — data analysis and interpretation.

Marina V. Fedoseenko, Veronika A. Petrova — article composition.

Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Veronika A. Petrova — final article processing.

Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Veronika A. Petrova — approval of the final version for publication.

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

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

В.А. Петрова

<https://orcid.org/0000-0002-7100-6026>

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

- Ozawa S, Clark S, Portnoy A, et al. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001–2020. *Bull World Health Organ.* 2017;95(9):629–638. doi: 10.2471/BLT.16.178475
- Heininger U. An internet-based survey on parental attitudes towards immunization. *Vaccine.* 2006;24(37–39):6351–6355. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.029
- Villeneuve C, Kou HH, Eckermann H, et al. Evolution of the hygiene hypothesis into biota alteration theory: what are the paradigms and where are the clinical applications? *Microbes Infect.* 2018;20(3):147–155. doi: 10.1016/j.micinf.2017.11.001
- Sakala IG, Eichinger KM, Petrovsky N. Neonatal vaccine effectiveness and the role of adjuvants. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(8):869–878. doi: 10.1080/1744666X.2019.1642748
- Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Алыева М.Х. Своевременная иммунизация новорожденных как показатель качества оказания медицинской помощи в учреждениях родовспоможения // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 48–55. [Feldblium IV, Devyatkov MYu, Alyeva MH. Vaccination of Newborns in Obstetric Institutions as an Indicator of the Quality of Medical Care for Babies. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(2):48–55. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-48-55
- Зайцева О.В. Формирование иммунитета: актуальные вопросы педиатрии // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* — 2014. — № 2. — С. 12–22. [Zaytseva OV. Immunity formation: topical issues of pediatrics. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2014;(2):12–22. (In Russ).]
- Debock I, Flamand V. Unbalanced Neonatal CD4(+) T-Cell Immunity. *Front Immunol.* 2014;5:393. doi: 10.3389/fimmu.2014.00393
- Uebelhoeer LS, Lancioni CL. CD4+ T Cell Activation During the Newborn Period: Barriers Against and Pathways Toward Th1 Immunity. *Crit Rev Immunol.* 2018;38(1):1–15. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2018025016
- Pagel J, Twisselmann N, Rausch TK, et al. Increased Regulatory T Cells Precede the Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Front Immunol.* 2020;11:565257. doi: 10.3389/fimmu.2020.565257
- Villeneuve C, Kou HH, Eckermann H, et al. The hygiene hypothesis at a glance: Early exposures, immune mechanism and novel therapies. *Acta Trop.* 2018;188:16–26. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.08.032
- Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy.* 2018;73(7):1515–1524. doi: 10.1111/all.13389
- Bunyavanich S. Food allergy: could the gut microbiota hold the key? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(4):201–202. doi: 10.1038/s41575-019-0123-0
- Kumari M, Kozyrskyj AL. Gut microbial metabolism defines host metabolism: an emerging perspective in obesity and allergic inflammation. *Obes Rev.* 2017;18(1):18–31. doi: 10.1111/obr.12484
- Terhune TD, Deth RC. Aluminum Adjuvant-Containing Vaccines in the Context of the Hygiene Hypothesis: A Risk Factor for Eosinophilia and Allergy in a Genetically Susceptible Subpopulation? *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(5):901. doi: 10.3390/ijerph15050901
- Whittaker E, Goldblatt D, McIntyre P, Levy O. Neonatal Immunization: Rationale, Current State, and Future Prospects. *Front Immunol.* 2018;9:532. doi: 10.3389/fimmu.2018.00532
- World Health Organization. *Immunization coverage estimates by who region: BCG, 2018.* <http://apps.who.int/gho/data/view.main.81500?lang=en>
- Boman G. The ongoing story of the Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination. *Acta Paediatr.* 2016;105(12):1417–20. doi: 10.1111/apa.13585
- Yamazaki-Nakashimada MA, Unzueta A, Berenise Gámez-González L, et al. BCG: a vaccine with multiple faces. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(8):1841–1850. doi: 10.1080/21645515.2019.1706930
- Gomes RR, Antunes DE, Dos Santos DF, et al. BCG vaccine and leprosy household contacts: protective effect and probability to becoming sick during follow-up. *Vaccine.* 2019;37(43):6510–17. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.067
- Zimmermann P, Finn N, Curtis N. Does BCG vaccination protect against nontuberculous mycobacterial infection? A systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2018;218:679–687. doi: 10.1093/infdis/jiy207
- Prentice S, Nassanga B, Webb EL, et al. BCG-induced non-specific effects on heterologous infectious disease in Ugandan neonates: an investigator-blind randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):993–1003. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30653-8
- Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(30):17720–17726. doi: 10.1073/pnas.2008410117. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(44):27741–27742. doi: 10.1073/pnas.2019438117
- Еремеев В.В., Шепелькова Г.С., Эрешова А.Э. Неспецифическая составляющая вакцинации BCG // *Медицинская иммунология.* — 2019. — Т. 21. — № 6. — С. 1015–1022. [Yeremeev VV, Shepelkova GS, Ergeshov AE. A nonspecific component of BCG vaccination. *Medical Immunology (Russia) / Meditsinskaya Immunologiya.* 2019;21(6):1015–1022. (In Russ).] doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1015-1022
- Kowalewicz-Kulbat M, Loch C. BCG and protection against inflammatory and auto-immune diseases. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(7):1–10. doi: 10.1080/14760584.2017.1333906

25. Ponte C, Hacker M, Moraes M, et al. The patterns of in vitro cell-death and inflammatory cytokines induced by distinct BCG vaccine strains are differentially induced in human mononuclear cells. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(1):28–35. doi: 10.1080/21645515.2017.1382788. Erratum in: *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(3):927. doi: 10.1080/21645515.2019.1658996
26. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science.* 1997;275(5296):77–79. doi: 10.1126/science.275.5296.77
27. Freyne B, Curtis N. Does neonatal BCG vaccination prevent allergic disease in later life? *Arch Dis Child.* 2014;99(2):182–184. doi: 10.1136/archdischild-2013-305655
28. Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):246–253. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.039
29. Thøstesen LM, Kjaergaard J, Pihl GT, et al. Neonatal BCG vaccination and atopic dermatitis before 13 months of age: A randomized clinical trial. *Allergy.* 2018;73(2):498–504. doi: 10.1111/all.13314
30. Grüber C, Meinschmidt G, Bergmann R, et al. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):177–181. doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.01006.x
31. Bager P, Rostgaard K, Nielsen NM, et al. Age at bacille Calmette-Guérin vaccination and risk of allergy and asthma. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(11):1512–1517. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01796.x
32. Marks GB, Ng K, Zhou J, et al. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(3):541–549. doi: 10.1067/mai.2003.171
33. Deng Y, Chen W, Zang N, et al. The antiasthma effect of neonatal BCG vaccination does not depend on the Th17/Th1 but IL-17/IFN- γ balance in a BALB/c mouse asthma model. *J Clin Immunol.* 2011;31(3):419–429. doi: 10.1007/s10875-010-9503-5
34. Zhang G, Wang P, Qiu Z, et al. Distant lymph nodes serve as pools of Th1 cells induced by neonatal BCG vaccination for the prevention of asthma in mice. *Allergy.* 2013;68(3):330–338. doi: 10.1111/all.12099
35. Samary Cdos S, Antunes MA, Silva JD, et al. Impact of Bacillus Calmette-Guérin Moreau vaccine on lung remodeling in experimental asthma. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(3):614–623. doi: 10.1016/j.resp.2013.07.025
36. da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I, et al. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. *Allergy.* 2004;59(8):857–862. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00517.x
37. de Andrade CR, da Cunha SS, Alvim CG, et al. Does BCG revaccination protect against the development of asthma? *Respir Med.* 2013;107(2):317–319. doi: 10.1016/j.rmed.2012.10.009
38. El-Zein M, Parent ME, Benedetti A, Rousseau MC. Does BCG vaccination protect against the development of childhood asthma? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Epidemiol.* 2010;39(2):469–486. doi: 10.1093/ije/dyp307
39. Singh M, Das RR, Kumar L, Kumar R. Bacille Calmette-Guérin vaccination is associated with lower prevalence of allergic diseases in Indian children. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(4):107–112. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3940
40. Hanif SN, Al-Attiah R, Mustafa AS. Molecular cloning, expression, purification and immunological characterization of three low-molecular weight proteins encoded by genes in genomic regions of difference of mycobacterium tuberculosis. *Scand J Immunol.* 2010;71(5):353–361. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02388.x
41. Linehan MF, Nurmatov U, Frank TL, et al. Does BCG vaccination protect against childhood asthma? Final results from the Manchester Community Asthma Study retrospective cohort study and updated systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):688–695.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.00
42. Messina NL, Gardiner K, Donath S, et al. Study protocol for the Melbourne Infant Study: BCG for Allergy and Infection Reduction (MIS BAIR), a randomised controlled trial to determine the non-specific effects of neonatal BCG vaccination in a low-mortality setting. *BMJ Open.* 2019;9(12):e032844. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032844
43. Scanga CB, Le Gros G. Development of an asthma vaccine: research into BCG. *Drugs.* 2000;59(6):1217–1221. doi: 10.2165/00003495-200059060-00002
44. Zhao K, Miles P, Hubbard R, et al. Bacille Calmette Guérin Vaccination in Early Childhood and Risk of Allergic Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of data from 13 large scale studies. *Authorea.* 2020. doi: 10.22541/au.159492914.49775650
45. Navaratna S, Estcourt M J, Burgess J, et al. Childhood vaccination and allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2021;76(7):2135–2152. doi: 10.1111/all.14771
46. Шурмипа И.А., Мешкова Р.Я., Сазоненкова Л.В. Роль системы цитокинов у пациентов с аллергопатологией, привитых рекомбинантными вакцинами против гепатита В // Мир вирусных гепатитов. — 2005. — № 11. — С. 5–6. [Shurmipa IA, Meshkova RYa, Sazonenkova LV. Rol'sistemytsitokinov u patsientov s allergopatologiei, privitykh rekombinantnymi vaktsinami protiv gepatita B. *Mir virusnykh hepatitov.* 2005;(11):5–6. (In Russ).]
47. Dilli D, Bostanci I, Dallar Y. Do different vaccination regimens for BCG and hepatitis B affect the development of allergic disorders in early childhood? *J Asthma.* 2008;45(2):155–159. doi: 10.1080/02770900701840279
48. Benke G, Abramson M, Raven J, et al. Asthma and vaccination history in a young adult cohort. *Aust N Z J Public Health.* 2004;28(4):336–338. doi: 10.1111/j.1467-842X.2004.tb00440.x
49. Schlaud M, Schmitz R, Poethko-Müller C, Kuhnert R. Vaccinations in the first year of life and risk of atopic disease — Results from the KiGGS study. *Vaccine.* 2017;35(38):5156–5162. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.111
50. Yon DK, Ha EK, Lee SY, et al. Hepatitis B immunogenicity after a primary vaccination course associated with childhood asthma, allergic rhinitis, and allergen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(2):221–224. doi: 10.1111/pai.12850
51. Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, et al. Cumulative inactivated vaccine exposure and allergy development among children: a birth cohort from Japan. *Environ Health Prev Med.* 2020;25(1):27. doi: 10.1186/s12199-020-00864-7

Статья поступила: 15.09.2021, принята к печати: 18.10.2021
The article was submitted 15.09.2021, accepted for publication 18.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Федосеенко Марина Владиславовна, к.м.н. [Marina V. Fedoseenko, MD, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyov Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** titovamarina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6339-5386

Петрова Вероника Александровна [Veronika A. Petrova, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyov Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** elveur@gmail.com

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 Fotieyov Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** info@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

И.В. Фридман¹, Н.А. Любимова², М.М. Костик^{2, 3}, С.М. Харит^{1, 3}, Ю.Е. Константинова¹¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Эффективность и безопасность вакцинации пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

Автор, ответственный за переписку:

Фридман Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, **тел.:** +7 (812) 234-68-55, **e-mail:** fridiv@mail.ru

Обоснование. Вакцинация является наиболее эффективным средством снижения заболеваемости, инвалидизации, смертности от ряда инфекций. Однако долгое время существовало мнение, что для людей с ревматологическими заболеваниями, в том числе с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), вакцины могут быть неэффективны и небезопасны. **Цель** — проанализировать данные литературы о безопасности и эффективности вакцинации живыми и неживыми вакцинами пациентов с ЮИА. **Материалы и методы:** анализ литературы по данным, представленным в медицинских базах данных PubMed и Google Scholar. **Результаты.** Как живые, так и неживые вакцины являются достаточно безопасными и иммуногенными для детей с ЮИА. Большинство исследований подтверждают эффективность вакцинации пациентов с ЮИА при применении глюкокортикостероидов (ГКС) и метотрексата, в то же время терапия болезнью-модифицирующим антиревматическими препаратами (БМАРП) может ускорить снижение титров антител с течением времени. В целом длительность сохранности уровня антител у ранее привитых детей с ЮИА меньше, чем в популяции, что свидетельствует о необходимости введения им бустерных доз. Не выявлено негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания или развития поствакцинальных осложнений. **Выводы.** Вакцинация пациентов с ЮИА должна осуществляться с учетом терапии, которую получает пациент, под контролем уровня антител и при снижении титров ниже защитных — решением вопроса о введении бустерных доз.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, живые и неживые вакцины, иммуносупрессивная терапия, сохранность поствакцинальных антител, безопасность вакцинации, эффективность вакцинации, ревматологические заболевания, ювенильный идиопатический артрит

Для цитирования: Фридман И.В., Любимова Н.А., Костик М.М., Харит С.М., Константинова Ю.Е. Эффективность и безопасность вакцинации пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(5):398–407. doi: 0.15690/pf.v18i5.2330

ОБОСНОВАНИЕ

Среди ревматологических заболеваний ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частая хроническая патология детского возраста с распространенностью от 16 до 150 на 100 000 детского населения [1]. ЮИА представляет собой группу родственных, генетически неоднородных, фенотипически разнообразных иммуновоспалительных расстройств, поражающих суставы и другие структуры [2]. В основе патогенеза ЮИА лежит генетическая предрасположенность, избыточная активность иммунной системы, проявляющаяся в срыве аутоотолерантности, выработке аутоантител и аутореактивных клонов лимфоцитов, неконтролируемой гиперцитокинемии [3]. Поэтому для терапии применяют препараты, обладающие способностью подавлять активность иммунных реакций, такие как метотрексат, циклоспорин А, системные глюкокортикостероиды (ГКС), болезнью-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) [3]. Пациенты с ЮИА являются высоковосприимчивыми к инфекциям вследствие иммунологической дисфункции, лежащей в основе патогенеза заболева-

ния, и в результате вторичной иммуносупрессии за счет применения иммуносупрессивных препаратов [4–7]. Интеркуррентные инфекции приводят к обострению ЮИА, к летальным исходам, требуют отмены проводимой терапии, что негативно влияет на достижение или поддержание статуса неактивного состояния болезни. Помимо этого, инфекционные заболевания существенно повышают финансовые затраты, связанные с лечением пациента, поскольку в данной клинической группе инфекции могут протекать в более тяжелой форме, требовать применения резервных антибактериальных препаратов, внутривенных иммуноглобулинов [8–14]. Это определяет необходимость профилактики инфекционных заболеваний, т.е. проведения вакцинации [15]. Дебют ЮИА у большинства пациентов приходится на второй год жизни, что приводит к перерыву плановой вакцинации на период диагностики и подбора терапии, а в последующем — к отказу родителей и большинства практикующих педиатров и ревматологов от продолжения прививок [16]. К сожалению, распространено мнение, что ЮИА может быть осложнением иммунизации, что поддержи-

вает негативное отношение к прививанию пациентов с ЮИА. Вопросы вакцинации, сопоставление рисков и преимуществ, эффективности и безопасности с учетом различия используемых вакцин и применяемой для лечения ЮИА терапии широко обсуждаются на протяжении не одного десятилетия [17, 18]. Статистические сравнения частоты и распространенности ЮИА в период до начала массовой вакцинации и в настоящее время не выявили достоверных различий, что свидетельствует об отсутствии причинно-следственной связи между вакцинацией и дебютом заболевания [19]. В исследованиях 1990-х гг. была показана эффективность и безопасность вакцин против гриппа, дифтерии у пациентов с ЮИА, длительно получающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ГКС [20, 18]. Изменение характера терапии в последнее десятилетие, применение БМАРП, подавляющих одно из звеньев иммунного ответа, определило новый этап изучения эффективности вакцинации таких пациентов [21, 22]. Результаты, полученные авторами, разноречивы. Показана зависимость эффективности вакцинации от терапии, которую получают пациенты, типа используемых вакцин [17, 19]. Анализ опубликованных исследований позволяет обосновать рациональные подходы к проведению иммунизации пациентов с ЮИА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы проведен с использованием баз данных PubMed, Google Scholar со следующими ключевыми словами, а также их комбинацией: «вакцинация», «ювенильный идиопатический артрит», «корь», «краснуха», «эпидемический паротит», «ветряная оспа», «грипп», «гепатит В», «гепатит А», «дифтерия», «столбняк», «пневмококковая инфекция», «менингококковая инфекция», «вирус папилломы человека». Например, запрос выглядел так: «вакцинация против гриппа детей с ювенильным идиопатическим артритом».

В обзор включены статьи, соответствующие следующим критериям: исследования, содержащие оценку иммунных и клинических реакций у детей и взрослых, страдающих ЮИА, прошедших вакцинацию с использованием живых и неживых вакцин. В результате поиска отобраны рандомизированные исследования, исследование «случай-контроль», когортные исследования, опубликованные с 1 января 2000 по 31 декабря 2020 г. и написанные на русском и английском языках.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было проанализировано 35 статей, из них 5 статей о применении живых вакцин (против кори, краснухи, эпидемического паротита, ветряной оспы) у детей с ЮИА, 20 статей об использовании инактивированных вакцин (против гриппа, гепатита В, столбняка, дифтерии, пневмококковой инфекции, менингококковой инфекции, гепатита А, вируса папилломы человека) и 10 статей о вакцинации живыми и неживыми вакцинами. Эффективность и безопасность вакцин, а также влияние иммуносупрессивной терапии в отношении ответа на иммунизацию обсуждаются ниже.

Вакцинация против сезонного гриппа

Учитывая то, что наиболее частыми инфекциями, поражающими как популяцию в целом, так и пациентов с ЮИА, являются респираторные инфекции, в частности грипп, внимание исследователей к вакцинации против этих инфекций было привлечено давно.

Первые исследования 1990-х гг. в большей степени касались безопасности вакцинации. В те годы иммунизацию проводили пациентам, получавшим невысокие дозы преднизолона, метотрексата, а также НПВП. В 2001 г. была опубликована работа, посвященная изучению иммуногенности, безопасности и эффективность сплит-вакцины против гриппа у 70 детей в воз-

Irina.V. Fridman¹, Natalia.A. Lyubimova², Mikhail.M. Kostik^{2, 3}, Susanna.M. Kharit^{1, 3}, Yulia.E. Konstantinova¹

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

³ Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Effectiveness and Safety of Vaccination in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis

Background. Vaccination is the most effective method for reducing morbidity, disability, mortality from of various infections. However, there was a view for a long time that vaccines are ineffective and unsafe to use in people with rheumatological diseases, including juvenile idiopathic arthritis (JIA). **Objective.** The aim of the study is to analyze literature data on safety and efficacy of vaccination for JIA patients with live and non-live vaccines. **Methods:** literature analysis was based on data from medical databases PubMed and Google Scholar. **Results.** Both live and non-live vaccines are safe and immunogenic enough for children with JIA. Most studies confirm vaccination efficacy in patients with JIA when using glucocorticosteroids (GCS) and methotrexate, while therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) can reduce antibody titers over time. In general, antibodies levels preservation in previously vaccinated children with JIA is less than in global population. This indicates the need to administer booster doses for such patients. No adverse effects on the course of primary disease after vaccination and no post-vaccine complications were revealed. **Conclusion.** Vaccination of patients with JIA should be performed with reference to the therapy that the patient already receives, under the control of antibodies level. Booster doses should be implemented in case of titers decrease below the protective levels. **Keywords:** preventive vaccination, live and non-live vaccines, immunosuppressive therapy, vaccine-induced antibodies survivability, vaccination safety, vaccination efficacy, rheumatological diseases, juvenile idiopathic arthritis

For citation: Fridman Irina V., Lyubimova Natalia A., Kostik Mikhail M., Kharit Susanna M., Konstantinova Yulia E. Efficacy and Safety of Vaccination in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(5):398–407. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i5.2330

расте 4–17 лет с хроническими ревматическими заболеваниями (ЮИА — 49 человек, системная красная волчанка (СКВ) — 11, другие — 10) и 5 здоровых детей (в возрасте младше 11 лет). Пациенты получали преднизолон, или преднизолон в комбинации с одним-двумя БМАРП, или только БМАРП. В поствакцинальном периоде у 3 пациентов были отмечены местные и у 2 — общие реакции. У 9 пациентов через 1–4 нед после вакцинации возникли легкие ОРВИ, ни один пациент не имел ухудшения или рецидива основного заболевания. Защитные титры антител ко всем трем типам вируса гриппа вырабатывали 97,1% пациентов вне зависимости от терапевтических режимов. Ни один пациент не сообщал о «гриппоподобных» симптомах в течение 6-месячного периода наблюдения [23].

В исследовании 2011 г. оценивали защиту после вакцинации против гриппа в течение 2 сезонов (6 штаммов) у 36 детей 2–16 лет с аутоиммунными заболеваниями (25 — ЮИА, 2 — воспалительное заболевание кишечника, 1 — дерматомиозит, 1 — хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит). Пациенты получали метотрексат ($n = 18$), ингибиторы TNF- α ($n = 10$) или оба препарата ($n = 8$). Контрольную группу составили 16 здоровых детей. Наблюдение осуществлялось в течение 7 мес. Уровень антител между двумя группами существенно не различался [24].

В связи с изменением подхода к терапии в XXI в. возникла необходимость расширения исследований. В небольших сравнительных исследованиях оценена иммуногенность, безопасность вакцин против гриппа в зависимости от применявшейся терапии. Так, при введении сезонной вакцины против гриппа (Fluad) с адъювантом MF-59 детям и подросткам с ЮИА (30 получали БМАРП и 30 — этанерцепт) в сравнении с 30 здоровыми детьми оказалось, что через 1 и 3 мес после прививки у пациентов, получавших этанерцепт, среднегеометрические титры антител к штамму A/H1N1 и A/H3N2 были достоверно меньше, чем у пациентов, получавших БМАРП и здоровых детей [25]. В то же время по данным японских исследователей, эффективность вакцинации против гриппа у 27 пациентов с ЮИА с системным началом, получавших тоцилизумаб, достоверно не отличалась от здоровой контрольной группы ($n = 17$). Продолжительность введения тоцилизумаба не влияла на уровень иммунного ответа. Ни у одного из пациентов не было серьезных нежелательных явлений (любое неблагоприятное с медицинской точки зрения явление, развившееся у пациента или здорового добровольца во время применения лекарственного препарата, вне зависимости от того, подозревается или нет причинно-следственная связь с этим препаратом) и обострений основного заболевания [26]. Несколько отличные результаты опубликованы при сезонной вакцинации против гриппа вакциной Bggrivac 31 ребенка с ЮИА в стадии ремиссии, получавших различные виды терапии, и 14 детей контрольной группы. Авторами отмечена сопоставимая реактогенность: 11 (35%) детей с ЮИА и 5 (36%) в контрольной группе имели быстро проходящие поствакцинальные реакции в виде повышения температуры тела. Однако у 4 (13%) пациентов с ЮИА через месяц и у 7 (23%) детей через 5 мес после вакцинации отмечалось обострение основного заболевания. Через месяц после прививки 4 детей с ЮИА, получавших анти-TNF- α -терапию, не имели защитных титров, через полгода существенных различий в защитных титрах антител у пациентов с ЮИА и контрольной группы не наблюдалось [27].

В обзоре 2011 г., опубликованном под эгидой EULAR (Европейской антиревматической лиги), сделано заключение, что сезонная вакцинация против гриппа эффективна и безопасна у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Снижение среднегеометрической величины титров антител отмечено только у пациентов, получающих ингибиторы TNF- α [28]. Обновленные в 2019 г. рекомендации EULAR [29] настаивают на проведении вакцинации против гриппа большинству пациентов с ревматическими заболеваниями, в том числе получающим терапию БМАРП (за исключением ритуксимаба), так как иммунизация безопасна и эффективна. В соответствии с рекомендациями Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) понятие «иммуносупрессивная терапия» включает использование ГКС в течение ≥ 2 нед в дозе, равной по преднизолону 20 мг/сут или 2 мг/кг массы тела; для метотрексата — $\geq 0,4$ мг/кг/нед; для азатиоприна — $\geq 3,0$ мг/кг/сут; для меркаптопурина — $\geq 1,5$ мг/кг/сут [29]. Дозы менее указанных должны считаться в незначительной степени иммуносупрессивными. Длительная иммуносупрессивная терапия на низких дозах требует дальнейшего изучения.

Значительный пул исследований был проведен для оценки эффективности и безопасности пандемической вакцины против гриппа. В 2013 г. опубликованы результаты использования вакцины против гриппа A H1N1/2009, не содержащей адъюванта, у 237 пациентов с ювенильными ревматическими заболеваниями (СКВ, ЮИА, ювенильный дерматомиозит, ювенильная склеродермия и васкулит) и 91 здорового ребенка сопоставимого возраста. Через 3 нед после иммунизации уровень серопротекции (81,4 vs 95,6%), сероконверсии (74,3 vs 95,6%) и среднегеометрическая величина титров антител (12,9 vs 20,3) у пациентов с ревматическими заболеваниями были значительно ниже по сравнению со здоровыми детьми. Достоверное снижение сероконверсии отмечалось у пациентов с СКВ, ЮИА, ювенильным дерматомиозитом и васкулитом, серопротекция (процент лиц с защитным титром антител после вакцинации) и среднегеометрические титры были снижены только у пациентов с СКВ. Применение ГКС и лимфопения были связаны с более низкими показателями сероконверсии (60,4 vs 82,9% и 55,6 vs 77,2% соответственно). Многомерный логистический регрессионный анализ, включавший такие предикторы, как тип заболевания, наличие лимфопении, применение ГКС и иммунодепрессантов, показал, что значимым являлся только факт применения ГКС. У детей с ЮИА ответ был снижен, но достаточен для защиты от инфекции [30]. В продолжение предыдущих наблюдений у 95 пациентов с ЮИА и 91 здорового ребенка анализировали не только уровень антител, но и показатели визуальных аналоговых шкал пациента и врача (ВАШ), опросник оценки здоровья детей (CHAQ), количество активных суставов, маркеры воспалительной активности и терапию до вакцинации и через 21 день после прививки. Частота сероконверсии была достоверно ниже у больных ЮИА (83,2 vs 95,6%), особенно у детей с полиартикулярным подтипом (80 vs 95,6%). Сероконверсия не зависела от подтипов ЮИА, числа активных суставов, маркеров острой фазы воспаления, индекса CHAQ, показателя ВАШ пациента и врача и использования БМАРП. Обострений основного заболевания не наблюдалось [31].

Безопасность и эффективность вакцинации пациентов с ЮИА против гриппа, не отличающаяся от группы здоровых, вне зависимости от проводимой терапии (ингибитор TNF- α или ингибитор рецептора IL-1 или инги-

битор рецептора IL-6) была подтверждена в более поздних наблюдениях [32]. Отечественные исследования также подтверждают эффективность и безопасность вакцинации против гриппа пациентов с ЮИА, что отражено в некоторых статьях и руководствах для врачей [33, 34].

Вакцинация против гепатита В

Результаты одной из работ, посвященных иммунизации пациентов с ЮИА против гепатита В, были опубликованы в 2004 г. В рамках данного исследования была проведена вакцинация 39 детей с ЮИА (11 с ЮИА с системным началом, 11 — с олигоартикулярным ЮИА, 10 — с полиартикулярным ЮИА и 7 — с энтезит-ассоциированным артритом), находившихся в стадии ремиссии и не имевших антител к HbsAg. Контрольную группу составил 41 здоровый ребенок, ранее не вакцинированный против гепатита В. Иммунизация проводилась по схеме 0–1–3 мес (группа I) или по схеме 0–1–6 мес (группа II). Положительным ответом считалось определение титра антител против гепатита В выше 10 мМЕ/мл. Было выявлено, что 97,4% пациентов с ЮИА после проведения полного курса вакцинации выработали достаточный уровень антител. Только 1 пациент (2,6%) с системным началом ЮИА остался серонегативным. Однако отмечено, что в группе с ЮИА среднегеометрический уровень антител был значительно ниже, чем у здоровых детей. В контрольной группе достоверных различий в эффективности назначения различных схем вакцинации выявлено не было. Но у детей с ЮИА, получивших вакцинацию по схеме 0–1–6 мес, среднегеометрический титр антител был значительно выше. Вероятно, данная схема профилактики гепатита В у пациентов с ЮИА является более предпочтительной. По мнению авторов, терапия метотрексатом и/или преднизолоном не повлияла на эффективность вакцинации. Ни один из пациентов с ЮИА не имел рецидива или клинического ухудшения, связанного с вакцинацией [35].

В другом исследовании Y. Nerome и соавт. (2016) изучали эффективность и безопасность вакцинации против гепатита В у пациентов с ЮИА, получающих иммуносупрессивную терапию (ГКС или БМАРП). Все участники привиты трижды по схеме 0–1–6 мес. Защитный уровень антител ($\text{anti-HBs} \geq 10$ мМЕ/мл) отмечался у 19 пациентов (76%). В группе пациентов, получающих БМАРП, частота сероконверсии (72%) и уровень титров антител (137,4 мМЕ/мл) были ниже, чем в группе пациентов, не получающих эти препараты (86%; 249,7 мМЕ/мл). Отмечались 5 несерьезных нежелательных явлений, связанных с вакцинацией, у 4 пациентов на 75 введений вакцины (тошнота — 1, артралгия — 3, отек в месте инъекции — 1). Ни у одного пациента не отмечалось ухудшения основного заболевания или обострения ЮИА [36].

I. Szczygielska и соавт. (2020) определяли сохранность антител к гепатиту В (anti-HBs) у детей с ЮИА, получавших БМАРП (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб) и завершивших курс вакцинации до начала заболевания. В исследовании приняли участие 56 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет, получавших терапию не менее 3 мес. У 34 детей (60,7%) обнаружена защитная концентрация антител к гепатиту В, у 22 детей (39,3%) — концентрация anti-HBs менее 10 мМЕ/мл (что свидетельствует об отсутствии иммунитета к инфекции). В конце статьи авторы делают вывод о том, что детям с ЮИА, получавшим лечение БМАРП, следует определять уровень антител и в случае отсутствия защитной концентрации проводить ревакцинацию [37].

Необходимость контроля уровня антител против гепатита В у пациентов с системными заболеваниями также подтверждена в другом исследовании, результаты которого опубликованы в 2013 г., где оценивали напряженность поствакцинального иммунитета к гепатиту В у пациентов с ЮИА. Всего в исследование включены 178 детей: 89 пациентов с ЮИА (средний возраст — 6,8 лет) и 89 здоровых детей, которые составили контрольную группу, сопоставимых по возрасту и полу. Выявлено, что на момент обследования только 55% детей с ЮИА имели защитный уровень антител против гепатита В, тогда как в контрольной группе — 92%. Средняя концентрация anti-HBs -антител у пациентов с ЮИА была достоверно ниже и составила 18,3 МЕ/л по сравнению с 82,6 МЕ/л в контрольной группе. Наличие диагноза ЮИА, проводимая терапия и более старший возраст были связаны с более низким титром антител или отсутствием защиты [38].

Вакцинация против пневмококковой инфекции

В 2010 г. было изучено влияние комбинированной терапии ингибиторами $\text{TNF-}\alpha$ с БМАРП на иммуногенность и безопасность 7-валентной конъюгированной вакцины против пневмококка (ПКВ7). Были обследованы 63 ребенка с различными типами ЮИА. Дети были разделены на основную группу и группу сравнения в соответствии с режимами иммуносупрессивной терапии. Основную группу составил 31 пациент (21 девочка и 10 мальчиков) в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст — $12,9 \pm 4,6$ года), получавший ингибиторы $\text{TNF-}\alpha$ (этанерцепт или адалимумаб) и метотрексат или циклоспорин с преднизолоном или без него, а контрольную группу — 32 ребенка (25 девочек и 7 мальчиков; средний возраст — $11,6 \pm 3,3$ года), получавшие только метотрексат или циклоспорин в комбинации с преднизолоном или без него. Обе группы были вакцинированы двумя дозами вакцины ПКВ7 с интервалом в 6–8 нед. Достоверных различий в исходных уровнях среднегеометрических титров антител между двумя группами не было. После первой дозы вакцины величина среднегеометрических титров антител достоверно увеличилась для всех антигенов вакцины в обеих группах, и уровень антител оказался защитными ($> 0,35$ мкг/мл) у 87–100% всех детей в зависимости от серотипа. При этом титры антител против серотипов 4, 14 и 23F оказались достоверно ниже в основной группе по сравнению с контрольной. В обеих группах у детей, не имевших исходно защитного среднегеометрического уровня антител, отмечен их достоверный прирост после первой вакцинации для каждого вакцинного серотипа. Среди этих пациентов выявлено менее интенсивное антителообразование к некоторым серотипам пневмококка, в основной группе это 6В и 19F, а в контрольной — 19F. Среди исходно серонегативных к пневмококку детей после вакцинации уровень антител к 4 серотипу в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной. По результатам проведенной работы выявлено, что в обеих группах серотипы 4, 23F и 14 оказались наиболее иммуногенными, а серотипы 19F и 6В — наименее. Между основной и контрольной группами не было выявлено различий в частоте пациентов, имевших как минимум четырехкратное нарастание титра антител. Ни у одного пациента не зафиксировано связанных с вакциной серьезных нежелательных явлений или обострения ЮИА [39].

В России в 2017 г. опубликовано исследование по оценке эффективности и безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции 13-валентной пнев-

мококковой конъюгированной вакциной у пациентов с ЮИА без системных проявлений. В исследование были включены 125 детей: 100 пациентов с ЮИА, 25 детей составили контрольную группу. Дети с ЮИА были разделены на 2 группы: 25 пациентов на терапии метотрексатом, 25 — этанерцептом и 50 — в фазе обострения (25 впоследствии был назначен метотрексат, 25 — этанерцепт). По результатам исследования выявлено, что пациенты с ЮИА, вакцинированные 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной, имели удовлетворительный иммунологический ответ вне зависимости от фазы заболевания и противоревматической терапии, включая метотрексат и этанерцепт [40].

Вакцинация против столбняка и дифтерии

В одном из исследований оценивали уровень антител после вакцинации против дифтерии и столбняка у пациентов с полиартикулярным ЮИА, проведенной до включения в исследование. Участниками стали 219 детей в возрасте от 2 до 5 лет, которые в течение 2 и более месяцев еженедельно непрерывно получали абатацепт подкожно (доза зависела от массы тела: от 10 до 25 кг — 50 мг, от 25 до 50 кг — 87,5 мг); также могли или не могли получать дополнительную терапию в виде метотрексата и/или низких доз ГКС. Все пациенты имели защитные уровни антител к столбняку (более 0,1 МЕ/мл), к дифтерии защитный титр определялся у 26 (89,7%) пациентов, у оставшихся 3 детей уровень антител к дифтерии был на нижней границе нормы (0,1 МЕ/мл). Одновременный прием метотрексата и/или низких доз ГКС не оказывал влияния на уровень антител. В течение 34 мес наблюдения за пациентами о нежелательных явлениях, связанных с вакцинацией, не сообщалось [41].

По результатам исследований эффективности вакцины против столбняка и дифтерии у детей с ЮИА были выявлены достоверно более низкие средние геометрические концентрации антител к данным антигенам по сравнению с группой здоровых пациентов сопоставимого возраста. В группе с ЮИА доля детей с защитным уровнем антител была значительно ниже. Применение метотрексата и ГКС не влияло на выработку специфических антител. По мнению авторов, у пациентов с ЮИА требуется регулярное определение концентрации антител к дифтерии и столбняку, а также должны проводиться дальнейшие исследования эффективности и безопасности введения дополнительных доз вакцины [42].

Вакцинация против кори, краснухи и эпидемического паротита

В исследовании по типу «случай-контроль» проводилось изучение маркеров гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета, индуцированных ревакцинацией против кори, краснухи и эпидемического паротита (вакцина MMR), у 15 пациентов с ЮИА в возрасте 6–17 лет, получавших терапию низкими дозами метотрексата отдельно или в комбинации с этанерцептом. Контрольную группу составили 22 здоровых ребенка. Оценивали продукцию IFN- γ Т-клетками памяти при стимуляции *in vitro* антигенами кори, эпидемического паротита и краснухи, а также уровень вирус-специфических антител IgG. За пациентами наблюдали в течение 6 мес до и после ревакцинации. Ни этанерцепт, ни метотрексат в низких дозах не влияли на изучаемые маркеры иммунного ответа. В течение 6 мес после ревакцинации MMR не наблюдалось обострения ЮИА. Случаев кори, эпидемического паротита, краснухи или вторичных тяжелых инфекций после прививки не зарегистрировано [43].

Похожие данные об эффективности вакцинации против кори, эпидемического паротита и краснухи у пациентов с аутоиммунными заболеваниями получены нидерландскими учеными. В 2013 г. были опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового клинического исследования, включавшего 137 пациентов с ЮИА в возрасте от 4 до 9 лет. Пациенты были рандомно разделены на две группы — получившие ($n = 68$) и не получившие ($n = 69$) бустерную вакцинацию MMR. Из 137 рандомизированных пациентов в исследование был включен только 131 человек (63 ревакцинированных и 68 из контрольной группы), у которых активность заболевания во время наблюдения достоверно не отличалась. Пациенты получали различную терапию: ГКС, этанерцепт, анакинру. Терапия этанерцептом была приостановлена на 2 нед до и 1 нед после вакцинации, терапия анакинрой была приостановлена на 2 дня до и 3 дня после вакцинации. В течение 12 мес показатели серопротекции были выше у ревакцинированных пациентов по сравнению с группой контроля. Метотрексат и БМАРП существенно не влияли на эффективность вакцинации, однако небольшой объем выборки не позволяет сделать окончательные выводы [44]. Только у 11-летней пациентки с юношеским артритом с системным началом на фоне сохранявшейся ремиссии в течение предыдущих 4 лет, получавшей терапию НПВП, через 5 дней после получения живой аттенуированной вакцины против краснухи (первичная иммунизация) развилось тяжелое обострение заболевания с застойной сердечной недостаточностью [45].

Исследование 10-летней давности показало необходимость регулярной оценки концентрации антител у данной группы пациентов и необходимость проведения исследований в отношении введения бустерных доз вакцин. В рамках этой работы определялись концентрации специфических IgG к кори, эпидемическому паротиту, краснухе, дифтерии и столбняку у 400 пациентов с ЮИА и у 2176 здоровых людей в возрасте 1–19 лет, ранее привитых по национальной программе Нидерландов. У пациентов с ЮИА были выявлены достоверно более низкий уровень антител и доля защищенных от краснухи, эпидемического паротита, дифтерии и столбняка. Однако уровень противокоревых антител у детей с ЮИА был выше по сравнению со здоровыми, а доля защищенных не отличалась между данными группами. Метотрексат и ГКС не оказывали влияния на показатели среднегеометрических антител к названным вакциноуправляемым инфекциям [42].

Подобные данные получены и в современном исследовании. Проведенный контроль сохранности антител к вакцинопредотвратимым инфекциям у 90 пациентов с ЮИА с различной терапией — ГКС (27%), метотрексат (92%), БМАРП (61%) — показал, что лишь 50% детей имеют защитный уровень антител к кори. Однако процент защищенных против эпидемического паротита и краснухи оказался значительно выше (76 и 98% соответственно). Основным фактором снижения напряженности поствакцинального иммунитета против кори в данной группе был неполный комплекс прививок [46].

Вакцинация против гепатита А

Имеются данные по изучению эффективности и безопасности вакцины против гепатита А у пациентов с ЮИА. В исследование были включены дети, ранее не болевшие и не вакцинированные против гепатита А: 47 пациентов с ЮИА и 67 здоровых детей сопоставимого возраста и пола. Обе группы были привиты двумя дозами вакцины против гепатита А с интервалом в 6 мес. Концентрация антител анти-HAV IgG > 80 MIU была принята в качестве

защитного уровня иммунного ответа. Выявлены достоверно более высокие показатели анти-HAV IgG в контрольной группе. Серонегативными к гепатиту А остались только четверо пациентов с ЮИА, получавшие ингибиторы TNF- α . Вакцинация против гепатита А пациентов с ЮИА не привела к возникновению лихорадки, клиническому ухудшению течения заболевания [47].

Вакцинация против менингококковой инфекции

В Нидерландах в 2002 г. была проведена общенациональная кампания, в ходе которой дети в возрасте от 1 до 19 лет, включая пациентов с ЮИА, были вакцинированы против менингококка типа С. В рамках исследования проведен анализ концентрации антигенов IgG против менингококка С (MenC-полисахарида) в 402 образцах сыворотки, собранных в период с 2002 по 2010 г. у 127 пациентов с ЮИА. С помощью иерархической модели линейной регрессии за 8-летний период была проанализирована сохранность антител в четырех возрастных группах (13–19, 9–12,9, 5–8,9 и 1–4,9 года), а также у пациентов, получавших терапию метотрексатом или биологическими препаратами. В 65 случайно выбранных образцах была оценена корреляция концентраций специфического IgG к менингококку с титрами сывороточных бактерицидных антител. Концентрации специфического IgG через 4,2 года после вакцинации сравнивали с таковыми у 1527 здоровых людей из контрольной группы соответствующего возраста. Отмечено, что у пациентов, которых вакцинировали в возрасте 13–19 лет, выявлена самая высокая концентрация специфических антител. У пациентов с ЮИА со временем количество антител постепенно уменьшалось, но их расчетные концентрации через 4,2 года после вакцинации были аналогичны таковым, измеренным в группе контроля. Концентрации специфического IgG к менингококку С хорошо коррелировали с титрами сывороточных бактерицидных антител. Также необходимо отметить, что, в отличие от терапии метотрексатом, начало лечения биологическими препаратами вызывало тенденцию к ускоренному снижению специфических антител [48].

Вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ)

S. Esposito и соавт. (2014) оценивали иммуногенность, безопасность и переносимость бивалентной вакцины против ВПЧ у девочек с 12 лет и женщин до 25 лет с ЮИА. Среди них ($n = 21$) 10 человек получали НПВП, 5 — метотрексат, 6 — этанерцепт. В группу контроля включена 21 здоровая девушка. Все пациентки были серонегативными до начала исследования. После вакцинации 3 дозами препарата у всех участниц отмечался иммунный ответ. У пациентов с ЮИА титры нейтрализующих антител к ВПЧ 16-го типа были значительно ниже, чем в контроле, через 1 мес после введения третьей дозы, тогда как в титрах нейтрализующих антител к ВПЧ 18-го типа не наблюдалось существенной разницы в группах. Местные и системные реакции регистрировались с одинаковой частотой в обеих группах, обострения заболевания не зафиксировано ни у одной пациентки [49].

Подобные результаты были продемонстрированы в статье, посвященной оценке иммуногенности и безопасности двухвалентной вакцины против вируса папилломы человека 16/18-го типов у пациентов с ЮИА. В исследование были включены 68 пациенток с ЮИА и 55 здоровых девушек-подростков в возрасте 12–18 лет, которым назначалась трехкратная иммунизация по схеме 0–1–6 мес. Оценка динамики образования антител

проводилась через 7 и 12 мес после введения трех доз вакцины. Через 7 мес все участницы исследования были серопозитивны к ВПЧ 16-го и 18-го типов. Достоверных отличий в концентрации специфических антител к ВПЧ между пациентами с ЮИА и контрольной группой не выявлено. Однако отмечалась тенденция к формированию более низкого уровня специфических антител в группе с ЮИА. Также исследователи не обнаружили негативного влияния получаемой терапии (метотрексат, ингибиторы TNF- α) на антителообразование. Существенных различий в нежелательных явлениях в поствакцинальном периоде между группами не выявлено, вакцинация против ВПЧ не приводила к обострению ЮИА [50].

Вакцинация против вируса ветряной оспы

В 2010 г. опубликованы данные бразильского исследования, посвященного оценке безопасности и иммуногенности применения однократной дозы вакцины против ветряной оспы у детей с ревматологическими заболеваниями. В работу были включены 25 детей с ревматическими заболеваниями (17 — с ЮИА, 4 — с ювенильным дерматомиозитом, 3 — с ювенильной склеродермией и 1 — с васкулитом), получавших метотрексат и ГКС, и 18 здоровых детей и подростков сопоставимого возраста. Титры антител IgG к вирусу ветряной оспы измерялись трижды: непосредственно до, через 4–6 нед и через 1 год после вакцинации. У 5 пациентов из группы детей с ревматическими заболеваниями до вакцинации выявлен уровень антител IgG к вирусу ветряной оспы, относящийся к серой зоне (то есть полученные показатели занимают пограничную зону от отрицательного к положительному), поэтому у них не проводился контроль уровня антител после вакцинации. Через 4–6 нед после проведенной вакцинации защитный уровень антител в основной группе был зарегистрирован лишь у 50% (10 из 20 серонегативных), тогда как в группе контроля — у 72,2%. Через год после вакцинации у 8 из 10 пациентов сохранялись положительные титры антител IgG к вирусу ветряной оспы. За время наблюдения в поствакцинальном периоде эпизодов ветряной оспы и серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. После вакцинации не выявлено ухудшения клинических показателей либо обострения основного заболевания, изменения доз применяемых противоревматических препаратов [51].

В другом небольшом исследовании 6 пациентам с ЮИА ввели 2 дозы вакцины против ветряной оспы. До вакцинации все пациенты находились в стадии ремиссии, получали БМАРП, популяции лимфоцитов периферической крови в пределах нормы. После вакцинации детей наблюдали на предмет активности заболевания, инфекций и выработки защитных антител. Серьезных нежелательных явлений, связанных с вакцинацией, в том числе вакциноассоциированного заболевания (ветряной оспы), зарегистрировано не было. Обострения ЮИА зафиксировано не было. У 5 пациентов (83%) обнаружены защитные антитела против вируса ветряной оспы через 6 нед после второй вакцинации. Один пациент с низким уровнем защитных антител заразился ветряной оспой легкой степени через 4 мес после второй вакцинации [52].

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные данные литературного обзора по эффективности и безопасности использования живых и инактивированных вакцин у пациентов с ЮИА подчеркивают необходимость периодического контроля сохранности антител к вакциноуправляемым инфекциям в данной клинической группе и при необходимости —

решения вопроса о введении бустерных доз в случае отсутствия иммунитета. На сегодняшний день для решения вопроса о вакцинации пациентов с ревматологическими заболеваниями широко применяются зарубежные рекомендации EULAR от 2019 г., основные принципы и положения которых изложены ниже [29].

1. Ежегодно ревматологическая комиссия должна определять прививочный статус пациента и показывать для дальнейшей вакцинации. Необходимо объяснить пациенту / его представителю индивидуальную программу вакцинации, основанную и разработанную на совместно принятом решении терапевта, ревматолога и пациента.

2. Вакцинацию проводят в период ремиссии заболевания, до начала планируемой иммуносупрессивной терапии, особенно до проведения анти-В-клеточной терапии. Однако непривитым пациентам, находящимся на анти-В-клеточной терапии, вакцинацию проводят в следующее временное окно: не менее 6 мес после проведения и 4 нед до начала следующего курса анти-В-клеточной терапии, основываясь на клиническом опыте. Если такой возможности нет, вакцинацию можно проводить во время анти-В-клеточной терапии, но нужно учитывать возможность субоптимального ответа на вакцину.

3. Неживые вакцины разрешены даже на фоне терапии системными ГКС и БМАРП.

4. Живые вакцины применяют с осторожностью, с учетом риска/пользы и не назначают пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, в связи с тем, что эти вакцины содержат живые ослабленные микроорганизмы, соответственно, теоретически могут вызвать инфекционное заболевание у восприимчивых пациентов. Предпочтительное время для вакцинации живыми вакцинами — за 4 нед до начала терапии (с учетом клинического состояния). Исключение составляет вакцинация против кори, краснухи, паротита и опоясывающего герпеса (живая вакцина). В отличие от первичной вакцинации, пациентам с ревматическими заболеваниями, получающим низкие дозы иммуносупрессивных препаратов, при возникновении риска заболеть перечисленными инфекциями может быть проведена ревакцинация. БЦЖ не используется у пациентов с ревматологическими заболеваниями. Вакцинацию против желтой лихорадки, как правило, не проводят. С марта 2018 г. в Европе лицензирована и доступна в некоторых странах новая рекомбинантная вакцина против опоясывающего герпеса. Вакцина рекомендуется взрослым в возрасте 50 лет и старше, включая пациентов с иммуносупрессией, и вводится в двух внутримышечных дозах с интервалом от 2 до 6 мес.

5. Вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции проводится большинству пациентов.

6. Пациенты с ревматическими заболеваниями прививаются столбнячным анатоксином согласно рекомендациям для основного населения. Пациентам, получающим анти-В-клеточную терапию, следует проводить пассивную вакцинацию.

7. Вакцинацию против гепатита А и гепатита В проводят пациентам из групп риска. В отдельных случаях показаны введение бустерной дозы или пассивная вакцинация.

8. Вакцинацию против опоясывающего герпеса проводят только пациентам из группы высокого риска.

9. Пациентам с ревматическими заболеваниями, особенно с СКВ, должна проводиться вакцинация против ВПЧ в соответствии с рекомендациями для основного населения.

10. Иммунокомпетентным членам семьи пациента с ревматическими заболеваниями следует быть при-

витыми согласно национальному календарю, за исключением использования оральной полиомиелитной вакцины. Пациенты, получающие высокие дозы иммуносупрессивной терапии, должны избегать контакта с подгузниками младенцев, вакцинированных против ротавируса, по крайней мере в течение 4 нед после введения вакцины, а также контакта с лицами, у которых развиваются поражения кожи после вакцинации против ветряной оспы или опоясывающего лишая.

11. Дети, рожденные от матерей, получающих БМАРП до 22-й нед, прививаются по календарю, в том числе живыми вакцинами. Следует избегать назначения живых вакцин детям, рожденным от матерей, получавших терапию БМАРП во второй половине беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с аутоиммунными заболеваниями в обязательном порядке перед началом применения иммуносупрессивной терапии необходимо проводить анализ вакцинального статуса. Показано, что вакцинация в данной группе является безопасной, не приводит к повышению риска обострения фонового заболевания в поствакцинальном периоде. Особая осторожность требуется при решении вопроса о применении живых вакцин у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты в высоких дозах или БМАРП, из-за возможности индукции инфекций, вызванных живыми аттенуированными вакцинами. Как правило, у пациентов с ЮИА вакцины обладают достаточной иммуногенностью. По данным литературного обзора можно сделать вывод, что метотрексат и ГКС в низких дозах не оказывают существенного негативного влияния на иммуногенность вакцин. На сегодняшний день доказано, что сохранность защитного уровня антител к вакциноуправляемым инфекциям у пациентов с ЮИА ниже, чем у здоровых людей, и имеет зависимость от типа используемой вакцины и получаемой терапии. Например, назначение БМАРП способствует ускорению потери антител. Поэтому регулярная оценка уровня антител и решение вопроса о последующих введениях бустерных доз вакцины особенно важны для обеспечения долгосрочной защиты этим пациентам.

ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы данной статьи внесли равноценный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста и критический пересмотр его содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации. В равной степени авторы несут ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи.

И.В. Фридман — сбор информации, написание части статьи, построение единой структуры статьи, редактирование.

Н.А. Любимова — сбор информации, написание части статьи.

М.М. Костик — сбор информации, написание части статьи.

С.М. Харит — построение концепции, рецензирование.

Ю.Е. Константинова — построение концепции, рецензирование, редактирование.

AUTHOR'S CONTRIBUTION

The authors made equal contribution to the article concept and design, manuscript writing, critical review of

its content, approval of article final version for publication. Authors are equally responsible for all aspects of the work, properly studying and resolving any issues related to the reliability of data and the integrity of all parts of the article.

Irina V. Fridman — data collection, writing the part of article, creation of article structure, editing.

Natalia A. Lyubimova — data collection, writing the part of article.

Mikhail M. Kostik — data collection, writing the part of article.

Susanna M. Kharit — concept building, review.

Yulia E. Konstantinova — concept building, review, editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8
2. Hinks A, Ke X, Barton A, et al. Association of the IL2RA/CD25 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):251–257. doi: 10.1002/art.24187
3. Yanagimachi M, Miyamae T, Naruto T, et al. Association of HLA-A and HLA-DRB1 with clinical subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Hum Genet*. 2011;56(3):196–199. doi: 10.1038/jhg.2010.159
4. Ombrello M, Remmers E, Tachmazidou I, et al. HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(52):15970–15975. doi: 10.1073/pnas.1520779112
5. Tarp S, Amarilio G, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):669–679. doi: 10.1093/rheumatology/kev382
6. Salvana E, Salata R. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):274–290. doi: 10.1128/CMR.00040-08
7. Atzeni F, Batticciotto A, Masala I, et al. Infections and Biological Therapy in Patients with Rheumatic Diseases. *IMAJ*. 2016;18(3–4):164–167.
8. Hurd A, Beukelman T. Infectious Complications in Juvenile Idiopathic Arthritis Current. *Rheumatol Rep*. 2013;15(5):327. doi: 10.1007/s11926-013-0327-1
9. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–2293. doi: 10.1002/art.10524
10. Abinun M, Lane JP, Wood M, et al. Infection-Related Death among Persons with Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1720–1727. doi: 10.3201/eid2210.151245
11. Harrison P. Antibiotics in Children Increase Risk for Juvenile Arthritis. *Medscape Medical News*. November 18, 2014. Available online: <http://www.medscape.com/viewarticle/835110>. Accessed on November 22, 2014.
12. Bongartz T, Sutton A, Sweeting M, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(19):2275–2278. doi: 10.1001/jama.295.19.2275
13. Ringold S, Weiss P, Beukelman T, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499–2512. doi: 10.1002/art.38092
14. Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer J, et al. Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Фридман И.В.

<https://orcid.org/0000-0002-2633-491X>

Любимова Н.А.

<https://orcid.org/0000-0002-3187-8997>

Костик М.М.

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

Харит С.М.

<https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

Константинова Ю.Е.

<https://orcid.org/0000-0002-0422-2060>

benefit-risk assessment. *Autoimmun Rev*. 2012;11:572–576. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.015

15. Намазова-Баранова Л.С., Валиева С.И., Федосеенко М.В. и др. Анализ вакцинального статуса у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 4. — С. 334–330. [Namazova-Baranova LS, Valieva SI, Fedoseenko MV, et al. Analysis of the Juvenile Idiopathic Arthritis Immunization Schedule. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016;13(4):334–339. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i4.1604

16. Toussiot E, Bereau M. Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2015;14(2):94–98. doi: 10.2174/1871528114666160105113046

17. Groot N, Heijstek M, Wulffraat N. Vaccinations in Paediatric Rheumatology: an Update on Current Developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:46. doi: 10.1007/s11926-015-0519-y

18. Chalmers D, Scheifele C, Patterson D, Williams R. Immunization of Patients With Rheumatoid Arthritis Against Influenza: A Study of Vaccine Safety and Immunogenicity. *J Rheumatol*. 1994;21(7):1203–1206.

19. Кощеева Ю.В., Харит С.М., Черняева Т.В. и др. Принципы формирования индивидуального графика прививок детям с ревматическими заболеваниями // *Некоторые современные вопросы вакцинопрофилактики*. — СПб.; 2000. — Т. 2. — С. 27–31. [Koshcheeva YuV, Kharit SM, Chernyaeva TV, et al. Printsipy formirovaniya individual'nogo grafika privivok detyam s revmaticheskimi zabolevaniyami. *Nekotorye sovremennye voprosy vaktsinoprofilaktiki*. St. Petersburg; 2000. Vol. 2. pp. 27–31. (In Russ).]

20. Klotzsche J, Niewerth M, Haas J, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):855–861. doi: 10.1136/annrheumdis-annrheumdis-2014-206747

21. Horneff G, Seyger MMB, Arian D, et al. Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-Related Arthritis, Psoriasis, and Crohn's Disease. *Pediatr*. 2018;201:166–175.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.042

22. Carvalho L, de Paula F, Silvestre R, et al. Prospective surveillance study of acute respiratory infections, influenza-like illness and seasonal influenza vaccine in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Pediatr Rheumatol*. 2013;11:10. doi: 10.1186/1546-0096-11-10

23. Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, et al. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(5):589–594.

24. Woerner A, Sauvain MJ, Aebi C, et al. Immune response to influenza vaccination in children treated with methotrexate or/and tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Human Vaccines*. 2011;7(12):1293–1298. doi: 10.4161/hv.7.12.17981

25. DellEra L, Corona F, Daleno C, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine

- in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2012;30(5): 936–940. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.083
26. Shinoki T, Hara R, Kaneko U, et al. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012;22(6): 871–876. doi: 10.1007/s10165-012-0595-z
27. Toplak N, Subelj V, Kveder T, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in a prospective longitudinal study of 31 children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(3): 436–444.
28. Heijstek M, Ott de Bruina L, Borrow R, et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: A systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev*. 2011;11(2):112–122. doi:10.1016/j.autrev.2011.08.010
29. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1): 39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
30. Aikawa NE, Campos LMA, Silva CA, et al. Glucocorticoid: major factor for reduced immunogenicity of 2009 influenza A (H1N1) vaccine in patients with juvenile autoimmune rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2012;39(1):167–173. doi: 10.3899/jrheum.110721
31. Aikawa N, Campos L, Goldenstein-Schainberg C, et al. Effective seroconversion and safety following the pandemic influenza vaccination (anti-H1N1) in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol*. 2013;42(1):34–40. doi: 10.3109/03009742.2012.709272
32. Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М. и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями // *Медицинский совет*. — 2018. — № 12. — С. 106–110. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent inactivated split influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;12:106–110. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-106-110
33. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинация детей с ревматическими заболеваниями // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 101–105. [Kostinov MP, Tarasova AA. Vaccination of Children with Rheumatic Diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(3): 101–105. (In Russ).]
34. Костинов М.П., Тарасова А.А. *Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях: руководство для врачей*. — М.: МДВ; 2009. — 252 с. [Kostinov MP, Tarasova AA. *Vaksinoprofilaktika pnevmokokkovoi infektsii i grippa pri autoimunnykh zabolevaniyakh: A guide for doctors*. Moscow: MDV; 2009. 252 p. (In Russ).]
35. Kasapcopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1128–1130. doi: 10.1136/ard.2003.013201
36. Nerome Y, Akaike H, Nonaka Y, et al. The safety and effectiveness of HBV vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis controlled by treatment. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):368–371. doi: 10.3109/14397595.2015.1085608
37. Szczygielska I, Hernik E, Gazda A, et al. Assessment of anti-HBs antibody concentration in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biological drugs, vaccinated against viral type B hepatitis in infancy. *Reumatologia*. 2020;58(1):15–20. doi: 10.5114/reum.2020.93508
38. Maritsi D, Vartzelis G, Soldatou A, et al. Markedly decreased antibody titers against hepatitis B in previously immunised children presenting with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6):969–973.
39. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010;28(31):5109–5113. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.080
40. Солошенко М.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Профилактика пневмококковой инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — (1): 24–28. Soloshenko MA, Alekseeva EI, Bzarova TM, et al. Pneumococcal Vaccination of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Review of International Experience. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017;16(1):24–28. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i1.1691
41. Brunner HI, Tzaribachev N, Cornejo GV, et al. Maintenance of antibody response to diphtheria/tetanus vaccine in patients aged 2–5 years with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis receiving subcutaneous abatacept. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18(1):1–7. doi: 10.1186/s12969-020-0410-x
42. Heijstek M, van Gageldonk P, Berbers G. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):948–954. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200637
43. Borte S, Liebert U, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology*. 2009;48(2):144–148. doi: 10.1093/rheumatology/ken436
44. Heijstek M, Kamphuis S, Armbrust W, et al. Effects of the live attenuated measles mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(23):2449–2456. doi: 10.1001/jama.2013.6768
45. Korematsu S, Miyahara H, Kawano T, et al. A relapse of systemic type juvenile idiopathic arthritis after a rubella vaccination in a patient during a long-term remission period. *Vaccine*. 2009;27(37): 5041–5042. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.06.052
46. Любимова Н.А., Фридман И.В., Голева О.В. и др. Сохранность поствакцинального иммунитета против кори, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В и дифтерии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, планово иммунизированных в возрасте до 2 лет: предварительные результаты одномоментного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 6. — С. 435–441. [Lybimova NA, Fridman IV, Goleva OV, et al. Preservation of Postvaccinal Immunity to Measles, Rubella, Parotitis, Hepatitis B and Diphtheria in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Who Undergone Planned Immunization Under the Age of Two: Preliminary Results of CrossSectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(6):435–441. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i5.2063
47. Erguven M, Kaya B, Hamzah O, Tufan F. Evaluation of immune response to hepatitis A vaccination and vaccine safety in juvenile idiopathic arthritis. *J Chin Med Assoc*. 2011;74(5):205–208. doi: 10.1016/j.jcma.2011.03.004
48. Stoof S, Heijstek M, Sijssens K, et al. Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):728–734. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202561
49. Esposito S, Corona F, Barzon L, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Exp Review Vaccines*. 2014;13(11):1387–1393. doi: 10.1586/14760584.2014.943195
50. Heijstek M, Scherpenisse M, Groot N, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1500–1507. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203429
51. Pileggi G, de Souza C, Ferriani V. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):1034–1039. doi: 10.1002/acr.20183
52. Toplak N, Avčin T. Long-term safety and efficacy of varicella vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biologic therapy. *Vaccine*. 2015;33(33):4056–4059. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.086

Фридман Ирина Владимировна, к.м.н. [*Irina V. Fridman*, MD, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9 [**address:** 9 Professor Popov Str., 197022, St. Petersburg, Russian Federation]; **телефон:** +7 (812) 234-68-55, **e-mail:** fridiv@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9419-4368

Любимова Наталья Андреевна [*Natalia A. Lyubimova*, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [**address:** 2 Akkuratova Str., 197341, St. Petersburg, Russian Federation]; **e-mail:** natali18111989@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 2747-9319

Костик Михаил Михайлович, д.м.н., профессор [*Mikhail M. Kostik*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [**address:** 2 Akkuratova Str., 197341, St. Petersburg, Russian Federation]; **e-mail:** mikhail.kostik@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 7257-0795

Харит Сусанна Михайловна, д.м.н., профессор [*Susanna M. Kharit*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9 [**address:** 9 Professor Popov Str., 197022, St. Petersburg, Russian Federation]; **e-mail:** kharits@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1490-3699

Константинова Юлия Евгеньевна [*Yulia E. Konstantinova*, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9 [**address:** 9 Professor Popov Str., 197022, St. Petersburg, Russian Federation]; **e-mail:** yulia.konstantinova23@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6301-2354

ОСНОВЫ СОЦИАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ. РУКОВОДСТВО. ВЫПУСК 23

Под общей редакцией В.Ю. Альбицкого
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 416 с.



Книга содержит информацию о становлении и развитии социальной педиатрии в качестве важной составляющей педиатрической науки и практики. Подробно описаны этико-правовые основы охраны здоровья матери и ребенка. Основные разделы посвящены методам изучения, ведущим тенденциям и закономерностям в состоянии здоровья детского населения, влияющим на него социальным детерминантам, проблемам и путям совершенствования организации медико-социальной помощи детям.



А.С. Колбин^{1, 2}, Д.В. Влодавец³, А.А. Курылев¹, О.Ю. Германенко⁴, Н.Ю. Колбина⁵

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

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

³ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Благотворительный фонд помощи больным спинальной мышечной атрофией и другими нервно-мышечными заболеваниями «Семьи СМА», Москва, Российская Федерация

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Оценка технологий здравоохранения орфанных заболеваний. На примере социально-экономического бремени спинальной мышечной атрофии

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

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

Введение. Исследования экономического воздействия болезни на общество, или социально-экономического бремени, известные как развитие анализа стоимости болезни, эквивалентны эпидемиологическим исследованиям в области общественного здравоохранения. Согласно целому ряду работ, спинальная мышечная атрофия (СМА) характеризуется существенным социально-экономическим бременем. **Цель** — сравнение отечественных и международных методологических подходов и результатов оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) при СМА с позиции социально-экономического бремени. **Материалы и методы.** Литературный поиск был проведен с использованием баз данных Medline, PubMed, ClinicalTrials.gov и Cochrane Library. Использовали ключевые слова и критерии включения и исключения, а кроме того, следующие параметры: затраты, год расчета, метод оценки, а также первичные и вторичные результаты, тип экономической оценки, перспективу, временной горизонт, вмешательство, анализ чувствительности результатов. Учитывали как прямые медицинские, так и немедицинские затраты, а также непрямые (косвенные) затраты. **Результаты.** Проведен анализ оценки бремени СМА в США, Германии, Испании, Австралии, Франции, Великобритании и России на основе 8 международных и одного российского опубликованных исследований, в которых описывали стоимость СМА. Только в 4 международных исследованиях и в отечественном оценивали все затраты, в том числе и косвенные. Основным источником информации являются либо регистры пациентов, либо кросс-секционные исследования, проводимые в группе пациентов с диагнозом СМА. Во всех странах затраты наиболее значимы для СМА I типа. Самые высокие общие затраты на СМА были в США, низкие — в Российской Федерации и Испании. Во всех проведенных исследованиях затраты не включают новых лекарств, модифицирующих болезнь, таких как нусинерсен, риздиплам и онасемноген абепарвовек. **Выводы и рекомендации.** Социально-экономическое бремя СМА в России на 2020 г., до момента внедрения в практику патогенетической терапии, составляло 2,38 млрд руб. в год. Затраты на лечение в стационарных условиях и реабилитацию — 30,8 и 32,3% от суммарных затрат соответственно. Эти затраты до внедрения в практику патогенетической терапии ниже, чем в Западной Европе и США, что, скорее всего, связано с тем, что в отечественных исследованиях использовали стандарты первичной медико-санитарной помощи детям при СМА от 2012 г., а также с низкими косвенными затратами на СМА в Российской Федерации. При проведении ОТЗ орфанных заболеваний в России необходима единая методология оценки социально-экономической значимости таких заболеваний, которая должна опираться на отечественные регистры, иначе — на валидные данные, в том числе основанные на данных реальной клинической практики.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, прямые медицинские затраты, немедицинские затраты, косвенные затраты, бремя, орфанные заболевания

Для цитирования: Колбин А.С., Влодавец Д.В., Курылев А.А., Германенко О.Ю., Колбина Н.Ю. Оценка технологий здравоохранения орфанных заболеваний. На примере социально-экономического бремени спинальной мышечной атрофии. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(5):408–415. doi: 10.15690/pf.v18i5.2333

АКТУАЛЬНОСТЬ

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — это ауто-сомно-рецессивное наследственное нервно-мышечное заболевание, которое приводит к слабости и парали-

чу проксимальных мышц и диафрагмы, респираторной недостаточности, прогрессирующей инвалидности. Распространенность СМА составляет примерно 1–2 случая на 100 000 человек, а заболеваемость — около

1 на 12 000 живорождений [1]. Клинические фенотипы подразделяют на четыре формы в зависимости от дебюта заболевания и тяжести клинических проявлений. Наиболее тяжелая форма, называемая I типом, или «болезнь Верднига–Гофмана» (СМА I), проявляется в течение первых 6 мес жизни ребенка. Без респираторной поддержки дети со СМА I обычно умирают в течение первых 2 лет жизни [2, 3]. Начало типа II (промежуточного) СМА происходит в возрасте от 6 до 18 мес [4]. Первые симптомы СМА типа III, или болезни Кугельберга–Веландера (СМА III), появляются после 18 мес. При этом типе ожидаемая продолжительность жизни не отличается от продолжительности жизни населения в целом. У пациентов со СМА типа IV симптомы развиваются во втором или третьем десятилетии жизни, пациенты с этой формой, также известной как «взрослая форма», длительно сохраняют способность ходить.

Исследования экономического воздействия болезни на общество, или социально-экономического бремени, известные как развитие анализа стоимости болезни, эквивалентны эпидемиологическим исследованиям в области общественного здравоохранения. Хотя они не позволяют определить наиболее эффективные, целесообразные или действенные меры вмешательства при конкретном заболевании, но помогают повысить осведомленность о социальном воздействии заболева-

ния на общество. Согласно целому ряду исследований, СМА характеризуется существенным социально-экономическим бременем [5–11].

Цель исследования

Целью настоящего анализа было сравнение отечественных и международных методологических подходов и результатов оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) при СМА с позиции социально-экономического бремени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы

Литературный поиск был проведен с использованием баз данных Medline, PubMed, ClinicalTrials.gov и Cochrane Library за последние 10 лет, с мая 2011 по май 2021 г. При поиске использовали следующие ключевые слова и их комбинации: «спинально-мышечная атрофия» и «стоимость болезни», «бремя», «стоимость», «затраты-полезность», «анализ-эффективность», «экономическое влияние» («spinal muscular atrophy» AND «disease» AND «cost»; «spinal muscular atrophy» AND «burden»; «spinal muscular atrophy» AND «cost-effectiveness»; «spinal muscular atrophy» AND «economic» AND «burden»). Поиск по идентифицированным статьям проводился вручную для выявления дополнительных релевантных публикаций. Два исследователя

Aleksei S. Kolbin^{1, 2}, Dmitriy V. Vlodavets³, Aleksei A. Kurylev¹, Olga Yu. Germanenko⁴, Natalia Yu. Kolbina⁵

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

² Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Research and Clinical Institute for Pediatrics named after academician Yu.E. Veltishev of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Charity Foundation for SMA and NMD Patients “SMA Family”, Moscow, Russian Federation

⁵ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Health Technologies Assessment for Orphan Diseases. Example of Social and Economic Burden of Spinal Muscular Atrophy

Background. Studies of the economic impact of disease on society or the social and economic burden, known as developmental disease cost analysis, are equivalent to public health epidemiological studies. Spinal muscular atrophy (SMA) has significant social and economic burden according to various studies. **Objective.** The aim of the study is to compare Russian and international methodological approaches and results of health technology assessment (HTA) of SMA from the perspective of social and economic burden. **Materials and methods.** Literature searches were conducted using the Medline, PubMed, ClinicalTrials.gov, and Cochrane Library databases. Keywords and criteria for inclusion and exclusion have been used. The following parameters were used: costs, year of calculation, assessment method, primary and secondary results, type of economic assessment, perspective, time horizon, intervention, analysis of the sensitivity of the results. Both direct medical and non-medical costs were taken into account, as well as indirect costs. **Results.** The analysis of SMA burden the USA, Germany, Spain, Australia, France, Great Britain, and the Russian Federation was carried out based on 8 international studies and one Russian study that described the costs of SMA. All costs, including indirect ones, were estimated only in 4 international studies and in Russian one. The main source of information was either patient registers or cross-sectional retrospective studies of patients diagnosed with SMA. The costs were higher for type I SMA in all countries. The highest total SMA costs were in the United States, and the lowest in Russian Federation and Spain. Costs excluded new disease-modifying drugs such as nusinersen, risdiplam, and onasemogen abeparvovec in all conducted studies. **Conclusions.** The social and economic burden of SMA in Russian Federation in 2020 before the introduction of pathogenetic therapy into practice was 2.38 billion RUR/year. The costs of inpatient treatment and rehabilitation were 30.8 and 32.3% of total costs, respectively. These costs, before the introduction of pathogenetic therapy into practice, are lower than in Western Europe and United States, which is most likely since domestic studies used the standards of primary health care for children with SMA implemented in 2012, as well as low indirect costs for SMA in Russian Federation. Unified methodology for assessing the socio-economic significance of orphan diseases is required to carry out HTA of orphan diseases in Russian Federation. It should be based on domestic registries, otherwise on valid data, including those based on data from real clinical practice (RWD/RWE).

Keywords: spinal muscular atrophy, direct medical costs, non-medical costs, indirect costs, burden, orphan diseases

For citation: Kolbin Aleksei S., Vlodavets Dmitriy V., Kurylev Aleksei A., Germanenko Olga Yu., Kolbina Natalia Yu. Health Technologies Assessment for Orphan Diseases. Example of Social and Economic Burden of Spinal Muscular Atrophy. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(5):408–415. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i5.2333

независимо сначала отобрали названия и аннотации на предмет соответствия заданным критериям, а затем оценили весь текст. Статьи, в которых рассматривалась стоимость только одного конкретного параметра (например, лекарственных средств), были исключены. Отдельно фиксировали следующие параметры: затраты, год расчета, метод оценки, а также первичные и вторичные результаты, тип экономической оценки, перспективу, временной горизонт, вмешательство, анализ чувствительности результатов. Затраты были конвертированы в рубли.

Социально-экономическое бремя

При расчете социально-экономического бремени заболевания проводят полный углубленный расчет затрат. В их структуре возможно учитывать как прямые медицинские, так и немедицинские затраты, а также не прямые (косвенные) затраты. В группе прямых медицинских затрат выделяют прежде всего затраты на лечение в стационарных и амбулаторных условиях: госпитализации по причине СМА; госпитализации при развитии осложнений СМА; стационарная травматолого-ортопедическая помощь; затраты на патогенетическую лекарственную терапию; затраты на симптоматическую лекарственную терапию. Затраты, характерные непосредственно для СМА, — это затраты на реабилитацию, респираторную поддержку, нутритивную поддержку, технические средства реабилитации, санаторно-курортное лечение, паллиативную помощь. К прямым немедицинским относят затраты на выплату пенсий и пособий. Недополученный валовый внутренний продукт (ВВП) считают непрямыми (косвенными) затратами. Если проводят расчет только прямых медицинских затрат, данный вид исследования касается только системы здравоохранения. При учете всех затрат можно считать, что проводят

исследования социально-экономического бремени СМА для всего общества [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первоначальный поиск выявил 124 ссылки, из них в 8 статьях описывали стоимость СМА. Был обнаружен один систематический обзор исследований, посвященных ОТЗ при СМА в мире [8]. Общие характеристики включенных исследований приведены в таблице.

Большинство авторов при расчетах опирались на данные регистров оказания медицинской помощи больным со СМА, в которых содержалась информация о конкретных пациентах, затратах и исходах. Так, в Германии использовали немецкий реестр пациентов со СМА (www.sma-register.de) [12]. Безусловно, такой подход при расчете бремени заболевания является наиболее точным. В то же время в Российской Федерации полноценного национального регистра нет. Для расчета бремени СМА в России использовали данные реестра фонда «Семьи СМА» и методологию моделирования с расчетом среднего объема медицинских и социальных услуг для одного пациента со СМА (отдельно по каждому типу заболевания) и оценкой стоимости каждой такой услуги [11]. По данным реестра фонда «Семьи СМА», в Российской Федерации на середину 2020 г. было 998 пациентов, из которых 21% — СМА I типа.

В мире при проведении оценки бремени СМА широко применяют анкетирование. Так, С. Klug и соавт. разработали анкеты для СМА и провели опросы в фокус-группах при участии клиницистов, экономистов в области здравоохранения и представителей пациентов [12]. Подобный же методологический подход был осуществлен и в российском исследовании бремени СМА [11].

Для оценки бремени СМА в ряде международных исследований также проанализировали HRQOL пациен-

Таблица. Краткая характеристика включенных исследований по стоимости спинальной мышечной атрофии
Table. Summary of included studies on spinal muscular atrophy costs

Страна	Типы СМА; кол-во пациентов	Вид исследования	Учитываемые затраты	Стоимость СМА I типа / год без учета патогенетической терапии, руб.*	Авторы, год [ссылка]
США	СМА I; n = 239	Учет затрат на систему здравоохранения	Прямые медицинские	Около 9 млн	Armstrong E.P. и соавт., 2016 [6]
Германия	СМА I, II, III; n = 189	Учет затрат на общество	Прямые, не прямые, косвенные	Около 5,2 млн	Klug C. и соавт., 2016 [12]
Испания	СМА I, II, III, IV; n = 6526	Учет затрат на общество	Прямые, не прямые, косвенные	Около 3 млн	Lopez-Bastida J. и соавт., 2017 [13]
США	СМА I, II, III; n = 81	Учет затрат на систему здравоохранения	Прямые медицинские	Около 11 млн	Droege M. и соавт., 2019 [7]
США	СМА I; n = 229	Учет затрат на систему здравоохранения	Прямые медицинские	Около 8 млн	Lee M. Jr. и соавт., 2019 [14]
США, Австралия	СМА I, II, III; n = 40	Учет затрат на общество	Прямые, не прямые, косвенные	Около 16,9 млн	Chambers G. и соавт., 2020 [15]
Испания	СМА I, II, III, IV; n = 396	Учет затрат на систему здравоохранения	Прямые медицинские	Около 3,3 млн	Darbà J. и соавт., 2020 [16]
Франция, Германия, Великобритания	СМА I, II, III; n = 86	Учет затрат на общество	Прямые, не прямые, косвенные	Около 3,5 млн	Peña-Longobardo L. и соавт., 2020 [17]
Россия, 2020	СМА I, II, III, IV; n = 998	Учет затрат на общество	Прямые, не прямые, косвенные	Около 2,4 млн	Колбин А.С. и соавт., 2020 [11]

Примечание. <*> — перерасчет по курсу 74 руб. за 1 долл. США. СМА — спинальная мышечная атрофия.
Note. <*> — reassessment at the exchange rate 74 RUR for 1 USD. SMA (CMA) — spinal muscular atrophy.

тов (Health-related quality of life; Оценка качества жизни, связанного со здоровьем), специфичные для данного заболевания [12, 13]. Так, в Германии использовали Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) — модуль нервно-мышечных расстройств [12]. Подобный анализ не был проведен в отечественном исследовании бремени.

Как видно из приведенных в таблице данных, в некоторых исследованиях представлены только прямые затраты системы здравоохранения. В ряде исследований оценивали все затраты, в том числе и косвенные [12, 13, 15, 17]. В связи с этим возможно провести сравнение указанных данных с исследованием, проведенным в Российской Федерации [11].

Источниками информации о стоимости в большинстве исследований в мире были стандарты оказания медицинских услуг, официальные прайс-листы и сведения, полученные от пациентов [6, 7, 12–17]. В отечественном исследовании стоимость медицинских услуг оценивали по тарифам в системе обязательного медицинского страхования (ОМС); стоимость лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), рассчитывали исходя из зарегистрированной предельной отпускной цены с учетом оптовых и розничных торговых надбавок; лекарственных препаратов, не включенных в ЖНВЛП, — по данным государственных закупок, по стандартам оказания первичной медико-санитарной помощи детям при СМА [18–21]. Расчет затрат на стационарное лечение (госпитализации по причине СМА) проводили с использованием клинко-статистических групп (КСГ) в соответствии с детальным группировщиком КСГ (G12 МКБ-10). По данным J. Darbà и соавт., пациенты со СМА I госпитализируются в среднем 3 раза в год, а со СМА II и III — 1,9 раза в год, при этом 5% от числа госпитализаций требуют проведения интенсивной терапии [22]. При расчете затрат на стационарное лечение (госпитализации при развитии осложнений СМА) в отечественном исследовании опирались на данные M. Droege и соавт. о частоте и причинах госпитализаций пациентов со СМА [7]. Так, среднегодовое количество госпитализаций по причине осложнений СМА составляет 1,16 случаев/пациентов/год для пациентов со СМА I и 0,79 случаев/пациентов/год у пациентов со СМА II и III [22]. При этом в 42% случаев имеет место экстренная госпитализация с необходимостью оказания скорой медицинской помощи. При расчете затрат на травматолого-ортопедическую помощь применяли данные M. Droege и соавт.: 3,2% пациентов со СМА I в год требуется проведение оперативного ортопедического лечения [7]. По экспертным оценкам, 70% пациентов со СМА II и III требуется проведение ортопедического оперативного лечения хотя бы один раз в течение жизни.

Существенная доля затрат приходится на респираторную поддержку. Согласно клиническим рекомендациям, респираторную поддержку пациентов со СМА осуществляют с использованием метода неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ) или искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также приборов-откашливателей и аспираторов, улучшающих отхождение мокроты [23]. По данным M. Droege и соавт., 46,4% пациентов со СМА I и 26,4% пациентов со СМА II и III требуется проведение НИВЛ [7]. В российском исследовании учитывали в том числе расходы на прибор-аспиратор и инсультатор-аспиратор (прибор-откашливатель) [11].

По данным M. Oskoui и соавт., 27,3% пациентов со СМА I типа нуждаются в ИВЛ, осуществляемой на дому, затраты на которую были рассчитаны в Российской

Федерации с учетом стоимости технического обслуживания аппаратуры, пульсоксиметра и концентратора кислорода [11, 24].

Ввиду отсутствия статистических данных о частоте и объеме предоставления паллиативной помощи пациентам со СМА в России было сделано допущение о том, что пациенту со СМА необходимо два посещения в месяц с паллиативной целью (24 посещение в год). По экспертным оценкам, 100% пациентов со СМА I и около 70% пациентов со СМА II нуждаются в оказании паллиативной помощи.

В отличие от зарубежных исследований, в отечественном исследовании проводили расчет затрат на санаторно-курортное лечение, предполагая, что санаторно-курортное лечение осуществляется один раз в год [11].

Во всех международных исследованиях учитываемые затраты на уход за ребенком представляют собой время, потраченное на уход со стороны родственников, тогда как косвенные затраты — это потеря производительности общества из-за инвалидности или преждевременной смерти. Для анализа косвенных затрат авторы оценили статус занятости пациентов и родителей/опекунов. Оценивали также потери производительности пациентов и/или родителей, связанные с заболеваниями, с учетом периода неосуществления трудовой деятельности, инвалидности или изменений в их рабочей ситуации. В российском исследовании затраты на выплату пенсий и пособий анализировали с допущением о том, что все пациенты со СМА являются инвалидами [11]. При проведении расчетов было сделано допущение о том, что один из родителей осуществляет уход за ребенком со СМА пожизненно, следовательно, не может осуществлять трудовую деятельность, что приводит к снижению ВВП в Российской Федерации [25]. Расчет ежедневных потерь ввиду неосуществления одним взрослым гражданином трудовой деятельности был проведен на основании данных о средней заработной плате [11]. Не учитывали приходы сиделки.

Расчет бремени заболевания СМА осуществляли для всей популяции пациентов в России, так же как и в мире, и отдельно для СМА I и СМА II и III. С учетом разницы в затратах в первый и последующие годы терапии СМА горизонт расчетов составил 5 лет с последующим расчетом среднего значения бремени СМА за 1 год [11]. Расчет осуществляли путем суммирования всех затрат, связанных со СМА, на одного пациента с последующим умножением на число пациентов с диагнозом СМА в Российской Федерации.

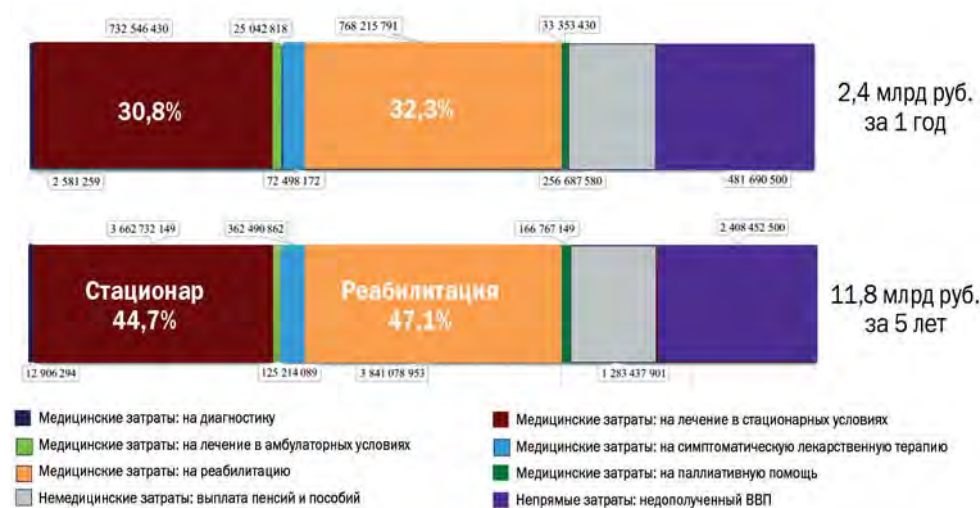
Как видно из представленных в таблице данных, международные среднегодовые затраты на СМА I (включая раннее начало и СМА до одного года) в шести различных исследованиях варьировали от 3 до 16,9 млн руб. в год [6, 7, 12–17]. В России бремя СМА составляет около 2,4 млн руб. на одного пациента в год (рис. 1) [11]. Затраты в разных странах для других групп СМА также отличались: от 2 до 6 млн. руб. [12, 15].

Как видно из данных, представленных на рис. 1, социально-экономическое бремя СМА в Российской Федерации до момента внедрения патогенетической терапии составляло 11 882 920 259 руб. за 5 лет. При этом в структуре прямых медицинских затрат практически в равных долях преобладают затраты на стационарное лечение и реабилитацию (44,7 и 47,1% соответственно), существенную долю составляют непрямые затраты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Социально-экономическое бремя заболевания до настоящего времени остается в плоскости экспертного обсуждения, методы по расчету окончательно не стан-

Рис. 1. Расчет социально-экономического бремени спинальной мышечной атрофии до патогенетической терапии в Российской Федерации. Средневзвешенные затраты на лечение в расчете на целевую популяцию, руб., 2020 г. [11]
Fig. 1. Calculation of social and economic burden of spinal muscular atrophy before pathogenetic therapy in Russian Federation. Weighted-average treatment costs per target population, RUR, 2020 [11]



Примечание. ВВП — валовой внутренний продукт.
 Note. GDP (BBP) — gross domestic product.

дартизированы, трактовка результатов зачастую вызывает споры во всем мире. Необходимо отметить, что если в области заболеваний с высокой распространенностью число таких исследований возрастает, то для редких заболеваний их по-прежнему мало [26]. Выделяют несколько причин. Основным является то, что из-за низкой распространенности диагностика орфанных болезней сложна и требует значительных затрат. Большинство редких заболеваний неизлечимы, для многих либо нет эффективного лечения, либо, если методы лечения существуют, они крайне дорогие, и нет гарантии увеличения продолжительности или качества жизни [2, 3]. Однако влияние орфанных болезней через их социально-экономическое бремя на общество крайне значимо. Во-первых, серьезность заболевания с недопустимо высокой частотой таких неблагоприятных исходов, как смерть и инвалидность. Примерно 50% случаев редких заболеваний начинаются в детстве, а более трети случаев смерти детей в возрасте до одного года вызваны орфанными болезнями [27]. Во-вторых, от заболевания страдают не только больные, но и члены их семей (в том числе изменяется качество их жизни) [17].

Авторами был проведен анализ оценки бремени СМА в США, Германии, Испании, Австралии, Франции, Великобритании и Российской Федерации [6, 7, 11–17]. Был проведен анализ литературы, а затем проведен сравнительный анализ с полученными в России данными. Показано, что для оценки затрат с социальной точки зрения чаще всего использовали подход распространенности. Распространенность болезни учитывает все существующие случаи в течение данного года и все ресурсы здравоохранения, используемые для профилактики, лечения и реабилитации, а также распределение других ресурсов (косвенные затраты, ВВП) в результате болезни [13]. Основным источником информации являются либо регистры пациентов, либо проводимые кросс-секционные ретроспективные исследования пациентов с диагнозом СМА. Пациентов со СМА всегда подразделяют на четыре типа в зависимости от возраста начала заболевания и клинической тяжести.

Во всех странах затраты наиболее значимы для СМА I типа. При этом денежное выражение, конкретные суммы (в российском исследовании проводился пересчет в рубли по курсу доллара на дату написания статьи) существенно различаются между странами, в которых проводились исследования. Вероятно, это связано с тем фактом, что существуют несоответствия в системах здравоохранения и стоимости на услуги и лекарственные средства между этими странами. Основные различия могут быть объяснены и несоответствием методов учета затрат. Так, исследование, проведенное в Германии С. Klug и соавт. (2016), включало в прямые медицинские затраты искусственное питание и реабилитационные услуги, а в немедицинские — такси и юридические консультации [12]. В то время как L. Peña-Longobardo и соавт., которые проводили анализ в Германии, Франции, Испании и Великобритании, не включали эти затраты в исследование [13, 17]. Важно отметить, что в большинстве международных исследований, помимо оценки бремени заболевания, изучали качество жизни пациентов, родителей и медицинских работников, чего не было в российском исследовании. При этом была выявлена разница между оценкой качества жизни, связанного со здоровьем, пациентов во Франции и Великобритании по сравнению с пациентами в Германии [17]. Авторы отмечают, что ни возраст, ни степень прогрессирования заболевания не объясняют наблюдаемых различий, и это требует дальнейших исследований. В Европе наибольшая потребность в психологической помощи наблюдалась в семьях с пациентами со СМА III типа [12].

Самые высокие общие затраты на СМА были в США, самые низкие — в Российской Федерации и Испании. При этом необходимо отметить, что стандарты, на основании которых делали расчет в России, датируются 2012 г., что, безусловно, не отражает текущие цены. Авторы предполагают, что реальные расходы на 2021 г. будут намного выше.

Во всех проведенных исследованиях затраты не включают утилитарную стоимость новых лекарств, модифицирующих болезнь, таких как нусинерсен, риди-

плам и онасемноген абепарвовек. Однако даже на этом фоне СМА является наиболее затратным заболеванием. Так, результаты исследования С. Klug и соавт. показали, что средние затраты составляли 54 721 евро в год на пациента, что примерно в 14 раз выше, чем средние расходы на здравоохранение на одного пациента в Германии в 2013 г. [28].

В структуре затрат, связанных со СМА, без современной патогенетической терапии существуют различия между разными странами. Так, в Испании 32,2% приходится на прямые затраты на здравоохранение и 67,8% — на прямые немедицинские и косвенные затраты; в США — 56 и 44%; в Российской Федерации — 69 и 31% соответственно [11, 13, 15]. Необходимо отметить, что в США средние общие косвенные затраты были самыми высокими в семьях со СМА II [15]. Эта тенденция и в Европе (Германия, Франция, Великобритания) обращает на себя внимание. Несмотря на то, что расходы на здравоохранение там значительные, большая часть экономического воздействия приходится на семьи в виде времени, затрачиваемого на уход [17]. Согласно международным данным, общие усилия по уходу за пациентом со СМА оценивались в 7,8 ч в день (из которых родители обеспечивали 7 ч в день) и оказались наиболее актуальными при СМА I (15 ч в день; СМА II — 11 ч в день; СМА III — 4 ч в день) [12]. Уход, который обеспечивали сиделки, невысокий — в среднем 21%. Но данные затраты крайне сложно рассчитать. Необходимо также отметить, что в проведенном в США исследовании было показано значимое психосоциальное воздействие на жизнь членов семьи с ребенком со СМА. Это прежде всего решение проблем преждевременной смерти, принятие сложных вариантов лечения, страх потери функциональных способностей больного, утраченные ожидания и планирование своей жизни, бессонница и стресс, ограничения социальной активности и независимости, неуверенность и беспомощность, а также влияние болезни на семейные финансы [29]. Однако как в отечественном, так и в международных исследованиях не проводили расчетов эконо-

мических затрат на психосоциальные проблемы в семьях с пациентами со СМА.

В ряде стран мира были проведены экономические оценки новых лекарственных препаратов для лечения СМА, но эти исследования основаны на очень небольшом количестве испытаний, в которых участвовало ограниченное число пациентов, наблюдаемых в течение короткого периода времени. По этим причинам все проведенные исследования использовали различные виды экстраполяции. Подобное исследование было проведено и в России [10]. Целью настоящего анализа не является сравнение этих данных. Однако приведем небольшой пример (рис. 2). В регистре пациентов со СМА на февраль 2020 г. была информация о 998 пациентах: из 210 пациентов со СМА I типа 46 получали терапию нусинерсеном; из 788 пациентов со СМА II и III типов нусинерсен получали 84 ребенка. Результаты изменения бремени СМА в Российской Федерации представлены на рис. 2.

Как видно из представленных на рис. 2 данных, внедрение и расширение доступа пациентов к патогенетической терапии, всего лишь 20% детей со СМА I типа и 10% со СМА II типа, уже оказало существенное влияние на бремя СМА в Российской Федерации. С момента регистрации нусинерсена и до момента проведения настоящего анализа (около года) прямые медицинские затраты на терапию пациентов со СМА выросли в 2,9 раза. Структура затрат более чем на 50% сместилась в область патогенетической терапии.

Ограничения исследования

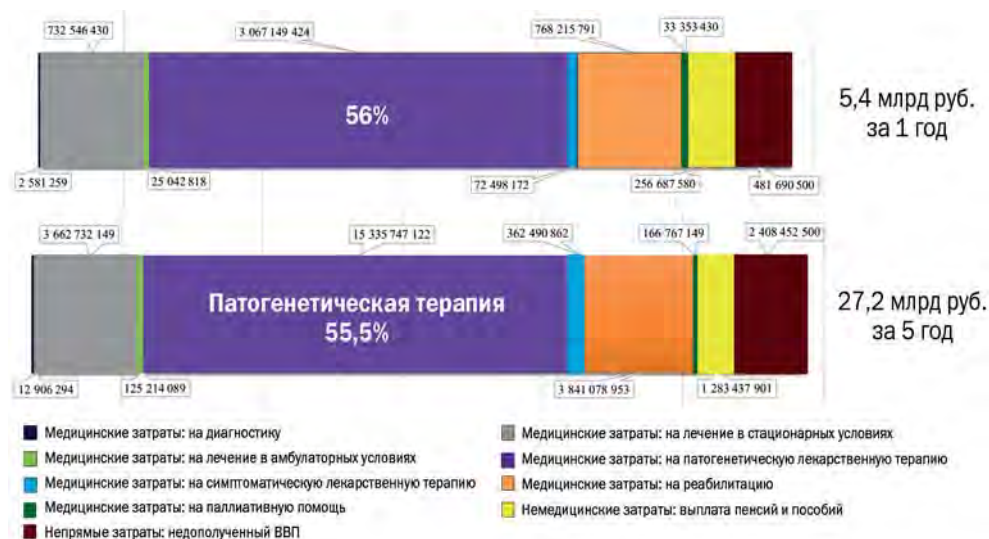
Ввиду ограниченных статистических данных показатели частоты встречаемости различных состояний и/или осложнений, а также госпитализаций и других видов медицинской и социальной помощи вносят определенные ограничения в оценку бремени СМА.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Социально-экономическое бремя СМА в Российской Федерации на 2020 г. до момента внедрения в практику

Рис. 2. Расчет бремени спинальной мышечной атрофии при обеспеченности патогенетической терапией нусинерсеном на 2020 г.*

Fig. 2. Calculation of spinal muscular atrophy burden at provision with pathogenetic therapy (nusinersen) for 2020*



Примечание. <*> — средневзвешенные затраты на лечение в расчете на целевую популяцию, руб. ВВП — валовой внутренний продукт.

Note. <*> — weighted-average treatment costs per target population, RUR. GDP (BВП) — gross domestic product.

патогенетической терапии оценивалось в 2,38 млрд руб. в год на 998 пациентов, из которых затраты на лечение в стационарных условиях и реабилитацию составляли 30,8 и 32,3% от суммарных затрат соответственно.

Эти затраты до внедрения в практику патогенетической терапии были ниже, чем в Западной Европе и США, что, скорее всего, связано с тем, что в отечественных исследованиях использовали стандарты первичной медико-санитарной помощи детям при СМА от 2012 г., а также низкими косвенными затратами на это заболевание в России.

При проведении ОТЗ для орфанных заболеваний в Российской Федерации необходима единая методология оценки их социально-экономической значимости, которая должна опираться на отечественные регистры, иначе — на валидные данные, в том числе основанные на данных реальной клинической практики.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Колбин — сбор, анализ и интерпретация данных.

Д.В. Влодавец — сбор, анализ и интерпретация данных.

А.А. Курылев — сбор, анализ и интерпретация данных.

О.Ю. Германенко — сбор, анализ и интерпретация данных.

Н.Ю. Колбина — сбор, анализ и интерпретация данных.

AUTHOR'S CONTRIBUTION

Aleksei S. Kolbin — collection, analysis and interpretation of data.

Dmitriy V. Vlodavets — collection, analysis and interpretation of data.

Aleksei A. Kurylev — collection, analysis and interpretation of data.

Olga Yu. Germanenko — collection, analysis and interpretation of data.

Natalia Yu. Kolbina — collection, analysis and interpretation of data.

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

А.С. Колбин

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

Д.В. Влодавец

<https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

А.А. Курылев

<https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>

Н.Ю. Колбина

<https://orcid.org/0000-0002-6594-3005>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy — a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8
- Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy, Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol.* 1995;52(5):518–523. doi: 10.1001/archneur.1995.00540290108025
- Соколова М.Г., Александров Н.Ю., Лобзин С.В. Спинальная мышечная атрофия у детей: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* — 2013. — Т. 5. — № 4. — С. 108–113. [Sokolova MG, Alexandrov NYu, Lobzin SV. Spinal muscular atrophy in children: etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment guidelines. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2013;5(4):108–113. (In Russ).]
- Wijngaarde CA, Stam M, Otto LAM, et al. Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2020;94(15):e1634–e1644. doi: 10.1212/WNL.00000000000009248
- Gillingwater TH. Counting the cost of spinal muscular atrophy. *J Med Econ.* 2016;19(8):827–828. doi: 10.1080/13696998.2016.1202833
- Armstrong EP, Malone DC, Yeh WS, et al. The economic burden of spinal muscular atrophy. *J Med Econ.* 2016;19(8):822–826. doi: 10.1080/13696998.2016.1198355
- Droege M, Sproule D, Arjunji R, et al. Economic burden of spinal muscular atrophy in the United States: a contemporary assessment. *J Med Econ.* 2020;23(1):70–79. doi: 10.1080/13696998.2019.1646263
- Dangoulouff T, Botty C, Beaudart C, et al. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):47. doi: 10.1186/s13023-021-01695-7
- Landfeldt E, Pechmann A, McMillan H, et al. Costs of Illness of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy.* 2021;19(4):501–520. doi: 10.1007/s40258-020-00624-2
- Колбин А.С., Курылев А.А., Балькина Ю.Е. и др. Медико-экономическая оценка ризидипламы (Evrysdi®) у пациентов со спинальной мышечной атрофией // *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* — 2021. — Т. 14. — № 3. — С. 299–310. [Kolbin AS, Kurylev AA, Balykina YuE, et al. Health economic evaluation of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021;14(3):299-310. (In Russ).] doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.101
- Колбин А.С., Влодавец Д.В., Курылев А.А. и др. Социально-экономическое бремя спинальной мышечной атрофии в России // *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* — 2020. — Т. 13. — № 4. — С. 337–354. [Kolbin AS, Vlodavets DV, Kurylev AA, et al. The social-economic burden of spinal muscular atrophy in Russia. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020;13(4):337-354. (In Russ).] doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.068
- Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):58. doi: 10.1186/s13023-016-0424-0
- Lopez-Bastida J, Pena-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):141. doi: 10.1186/s13023-017-0695-0
- Lee M Jr, França U, Graham R, et al. Pre-Nusinersen Hospitalization Costs of Children With Spinal Muscular Atrophy. *iatr Neurol.* 2019;92:3–5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.11.002
- Chambers GM, Settumba SN, Carey KA, et al. Prenusinersen economic and health-related quality of life burden of spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2020;95(1):e1–e10. doi: 10.1212/WNL.00000000000009715
- Darbà J. Direct medical costs of spinal muscular atrophy in the Catalonia region: a population-based analysis. *Clin Drug Investig.* 2020;40(4):335–341. doi: 10.1007/s40261-020-00897-4

17. Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno J, et al. The economic impact and health-related quality of life of spinal muscular atrophy. An analysis across Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):5640. doi: 10.3390/ijerph17165640
18. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2012 г. № 1741н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при спинальных мышечных атрофиях». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 29, 2012 N 1741n "Ob utverzhdenii standartov pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi detyam pri spinal'nykh myshechnykh atrofiyakh". (In Russ).]
19. Генеральное тарифное соглашение ОМС Санкт-Петербурга, 2020 г. // Официальный сайт Территориального фонда ОМС Санкт-Петербурга. [General Tariff Agreement for Compulsory Health Insurance of St. Petersburg, 2020. Official website of the Territorial Fund for Compulsory Health Insurance of St. Petersburg. (In Russ).] Доступно по: <https://spboms.ru/page/docs>. Ссылка активна на 20.07.2020.
20. Государственный реестр предельных отпускных цен на лекарственные средства. [State register of maximum selling prices for medicines. (In Russ).] Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 20.07.2020.
21. Единая информационная система в сфере закупок. [Unified procurement information system. (In Russ).] Доступно по: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>. Ссылка активна на 20.07.2020.
22. Darbà J. Management and current status of spinal muscular atrophy: a retrospective multicentre claims database analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):8. doi: 10.1186/s13023-019-1287-y
23. Влодавец Д.В., Харламов Д.А., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей. [Vlodavets DV, Kharlamov DA, Artem'eva SB, Belousova ED. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu spinal'nykh myshechnykh atrofiy u detei. (In Russ).] Доступно по: http://ulgb3.ru/doc/211218_10-58.pdf. Ссылка активна на 20.07.2020.
24. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*. 2007;69(20):1931–1936. doi: 10.1212/01.wnl.0000290830.40544.b9
25. Указ Президента РФ от 7 марта 2019 г. № 95 «О внесении изменения в Указ Президента Российской Федерации от 26 февраля 2013 г. N 175 «О ежемесячных выплатах лицам, осуществляющим уход за детьми-инвалидами и инвалидами с детства I группы». [Decree of the President of the Russian Federation dated March 7, 2019 N 95 "O vnesenii izmeneniya v Ukaz Prezidenta Rossiiskoi Federatsii ot 26 fevralya 2013 g. № 175 "O ezhesyachnykh vyplatakh litsam, osushchestvlyayushchim ukhod za det'mi-invalidami i invalidami s detstva I gruppy". (In Russ).]
26. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. и др. Исследования реальной клинической практики / под общ. ред. А.С. Колбина. — М.: Изд-во ОКИ Буки Веди; 2020. — 208 с. [Kolbin AS, Belousov DYU, Zyryanov SK, et al. Issledovaniya real'noi klinicheskoi praktiki. Kolbin AS, ed. Moscow: Izd-vo OKI Buki Vedi; 2020. 208 p. (In Russ).]
27. Schieppati A, Henter JJ, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008;371(9629):2039–2041. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60872-7
28. The Federal Health Monitoring System: Health expenditures in Germany as share of GDP and in millions of Euro (absolute and per inhabitant). https://www.destatis.de/EN/Themes/Society-Environment/Health/Health-Expenditure/_node.html
29. Qian Y, McGraw S, Henne J, et al. Understanding the experiences and needs of individuals with spinal muscular atrophy and their parents: a qualitative study. *BMC Neurol*. 2015;15:217. doi: 10.1186/s12883-015-0473-3

Статья поступила: 03.08.2021, принята к печати: 18.10.2021
The article was submitted 03.08.2021, accepted for publication 18.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

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

Влодавец Дмитрий Владимирович, к.м.н. [Dmitry V. Vlodavets, PhD]; **eLibrary SPIN:** 2657-4710

Курылев Алексей Александрович, к.м.н., [Aleksey A. Kurylev, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russian Federation]; **eLibrary SPIN:** 2657-4710

Германенко Ольга Юрьевна [Olga Y. Germanenko]

Колбина Наталья Юрьевна [Natalia Yu. Kolbina]; **адрес:** Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2 [address: 2 Akkuratova Str., 197341, Saint-Petersburg, Russian Federation]

Н.М. Нормурадова, А.А. Фазилов, М.М. Расулова

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

Синдром гипоплазии левых отделов сердца: трудности диагностики в пренатальном периоде

Автор, ответственный за переписку:

Нормурадова Нодира Мурадуллаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

Адрес: 700097, Узбекистан, Ташкент, Чиланзар, Ц 44-37, **e-mail:** n.normuradova@mail.ru

В статье обсуждены допускающиеся диагностические ошибки при синдроме гипоплазии левых отделов сердца с митральной атрезией и интактной межжелудочковой перегородкой. Нередко в пренатальном периоде в таких случаях ошибочно диагностируется «общий атриовентрикулярный канал». Обсуждены тонкости и возможности дифференциальной диагностики этих пороков в пренатальном периоде. Представлен ультразвуковой признак, который был назван нами «хоккейная клюшка с шайбой», характеризующий ретроградный поток крови в дуге аорты. Данный признак диагностируется при цветовом доплеровском картировании сагиттального среза дуги артериального потока и может служить маркером атрезии митрального/аортального клапана.

Ключевые слова: синдром гипоплазии левых отделов сердца, митральная атрезия, пренатальная диагностика, ультразвуковая диагностика, внутриутробный ребенок

Для цитирования: Нормурадова Н.М., Фазилов А.А., Расулова М.М. Синдром гипоплазии левых отделов сердца: трудности диагностики в пренатальном периоде. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(5):416–422. doi: 10.15690/pf.v18i5.2331

416

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС) характеризуется недоразвитием левого желудочка с атрезией или выраженной гипоплазией митрального и/или аортального отверстий и гипоплазией восходящего отдела аорты [1, 2]. В структуре врожденных пороков сердца СГЛОС занимает 7–9% и является одной из наиболее частых причин перинатальной смертности от врожденных аномалий [2, 3]. По данным Европейского регистра врожденных аномалий развития, пренатальная диагностика СГЛОС составляет 73,8% [2]. Ультразвуковая диагностика атрезии митрального клапана в пренатальном периоде основана на выявлении уменьшения размеров левого

желудочка вплоть до отсутствия его визуализации, отсутствия потока крови через митральный клапан и ретроградного тока крови в аорте [2, 3]. Ранняя диагностика порока имеет особое значение ввиду возможности прерывания беременности до 22 нед гестации [3]. Нередко СГЛОС при скрининговом ультразвуковом исследовании ошибочно интерпретируется как общий атриовентрикулярный канал, который имеет более благоприятный прогноз и, соответственно, иную тактику ведения. Связано это с тем, что при атрезии митрального клапана с интактной межжелудочковой перегородкой левые отделы сердца исключаются из гемодинамики, формируется функционально единственный правый желудочек и нередко,

Nodira M. Normuradova, Akram A. Fazilov, Munisa M. Rasulova

Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

Hypoplastic Left Heart Syndrome: Diagnostic Difficulties in Prenatal Period

The article discusses the possible diagnostic errors in the hypoplastic left heart syndrome (HLHS) with mitral atresia and intact interventricular septum. “Atrioventricular canal defects” can be commonly and mistakenly diagnosed the prenatal period in such cases. The aspects and possibilities of differential diagnosis of these defects in the prenatal period are discussed. Ultrasound sign is presented in the article, we have named it “hockey stick with puck” that characterizes the retrograde blood flow in the aortic arch. This sign is diagnosed by color Doppler mapping of the sagittal section of the ductus arteriosus and can serve as a marker of mitral/aortic atresia.

Keywords: hypoplastic left heart syndrome, mitral atresia, prenatal diagnostics, ultrasound diagnostics, fetus

For citation: Normuradova Nodira M., Fazilov Akram A., Rasulova Munisa M. Hypoplastic Left Heart Syndrome: Diagnostic Difficulties in Prenatal Period. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(5):416–422. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i5.2331

особенно во II триместре беременности, гипертрофированные папиллярные мышцы правого желудочка имитируют межжелудочковую перегородку [4]. Поиск путей решения данной проблемы является актуальной задачей фетальной эхокардиографии. С целью демонстрации возможностей дифференциальной диагностики СГЛОС от общего атриовентрикулярного канала представляем следующие наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

О пациентах

Наблюдение 1. Пациентка Р., 24 лет. Данная беременность вторая, 1-я беременность — здоровый ребенок. Наследственность не отягощена, супруги соматически здоровы. В 3–4 нед беременности женщина перенесла ОРВИ с повышением температуры тела до 38 °С. Направительный диагноз: «Беременность 16 нед. Врожденный порок сердца. Общий атриовентрикулярный канал. Общий артериальный ствол».

Наблюдение 2. Пациентка Г., 30 лет, данная беременность третья, 1-я и 2-я беременности — здоровые дети. Супруги соматически здоровы, наследственность не отягощена, вредных привычек не имеют. Женщина в 8 нед беременности переболела ОРВИ. Беременная направлена с диагнозом: «Беременность 18 нед. Врожденный порок сердца. Общий атриовентрикулярный канал».

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование было проведено на приборах экспертного класса RS80A-RUS (Samsung Medison, Корея) и Voluson P6 (General Electric, США) с использованием конвексных датчиков 4C-RS.

Наблюдение 1

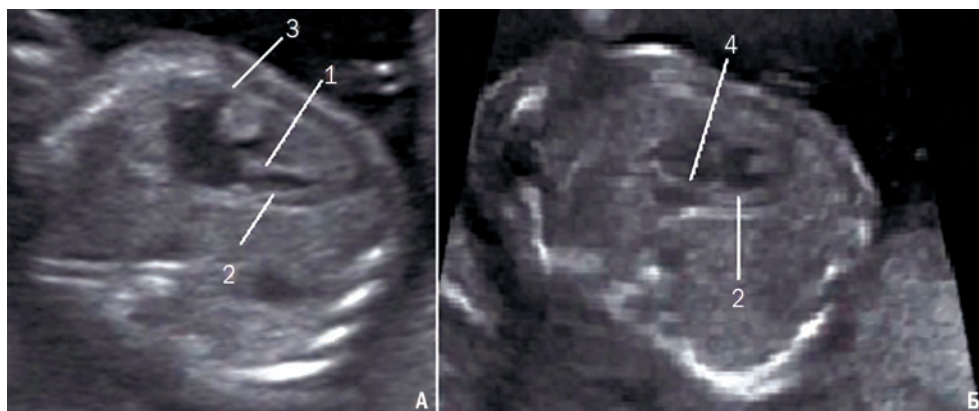
В ходе ультразвукового исследования в полости матки обнаружен один живой внутриутробный ребенок жен-

ского пола в тазовом предлежании. Фетометрические показатели соответствовали 16 нед 5 дням гестации. В четырехкамерном срезе ось сердца внутриутробного ребенка была смещена влево. Отмечалось увеличение правого желудочка, папиллярные мышцы правого желудочка имитировали межжелудочковую перегородку и, соответственно, ее дефект (рис. 1А). При более детальном осмотре слева лоцировалась «незначительная полоска» полости левого желудочка, которая при цветовой доплерографии не картировалась. При нацеленном поиске были выявлены первичная и вторичная межпредсердные перегородки (рис. 1Б). Легочный клапан был смещен кпереди, с единственным правым выходным трактом (рис. 2).

При детальном изучении направления кровотока в трикуспидальном клапане была выявлена регургитация с признаком «хвоста ракеты», свидетельствующая о наличии высокоскоростного ретроградного потока (рис. 3). Грудной отдел аорты был смещен вправо и располагался по центральной линии вблизи позвоночника. Трудности возникли при оценке левого выходного тракта и восходящей аорты. Также потребовал приложения небольших усилий поиск ретроградного потока в дуге аорты. На срезе через три сосуда и трахею визуализировались артериальный проток, верхняя полая вена и трахея. Аорта в данном срезе не картировалась. Однако при изменении угла наклона датчика удалось зафиксировать ретроградный поток крови в аорте (рис. 4). При сагиттальном срезе дуга аорты не определялась. Срез через дугу артериального протока был обнаружен без затруднений. Над дугой артериального протока визуализировалась часть дуги аорты с ретроградным током крови, при ЦДК напоминающая «хоккейную клюшку с шайбой» (рис. 5). На основе полученных данных было сделано заключение: «Беременность 16 нед 5 дней. Врожденный порок сердца. Синдром гипоплазии

Рис. 1. Фетальная эхокардиография. Митральная атрезия с интактной межжелудочковой перегородкой у внутриутробного ребенка 16 нед 5 сут гестации. Четырехкамерный срез сердца внутриутробного ребенка

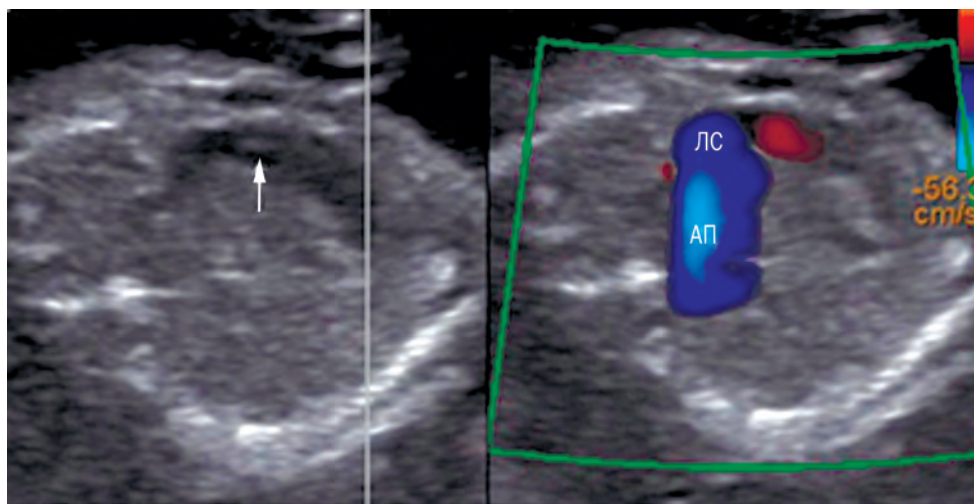
Fig. 1. Fetal echocardiography. Mitral atresia with intact interventricular septum in the fetus (16 weeks 5 days of gestation). Four chamber cardiac view



Примечание. А. Ось сердца смещена влево. Папиллярные мышцы правого желудочка (1) в септальном доступе имитируют межжелудочковую перегородку (2), и создается впечатление общего атриовентрикулярного канала. Ушко правого предсердия (3) вытянутое, в виде буквы «Л». Б. При небольшом изменении сечения и прицельной оценке определяются межжелудочковая (2) и межпредсердная перегородки (4). Левые отделы сердца выражено гипоплазированы, визуализация просвета затруднена.

Note. A. Cardiac axis is turned to the left. Papillary muscles of the right ventricle (1) in the septal access imitate interventricular septum (2), and there is the impression of common atrioventricular canal. The right atrial appendage (3) is elongated, in the form of the letter «L.» B. With a slight change in cross-section and targeting we can determine interventricular (2) and intervertebral septums (4). Left heart is slightly hypoplasized, visualization of the lumen is difficult.

Рис. 2. Фетальная эхокардиография. Единственный выходной тракт правого желудочка
Fig. 2. Fetal echocardiography. The only outflow tract of the right ventricle

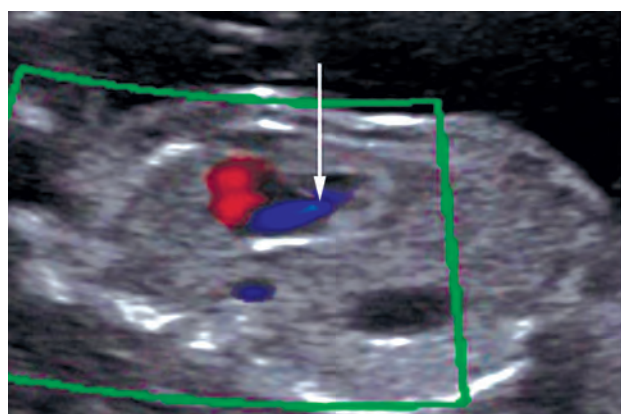


Примечание. Выходной тракт правого желудочка картирован красным цветом, легочный ствол с артериальным протоком — синим цветом. Стрелкой указан клапан легочного ствола, который смещен вперед. ЛС — легочный ствол, АП — артериальный проток.

Note. Outflow tract of the right ventricle is marked with red color, the pulmonary trunk with ductus arteriosus with blue. The arrow indicates pulmonary valve that is moved forward. PT (ЛС) — pulmonary trunk, DA (АП) — ductus arteriosus.

Рис. 3. Фетальная эхокардиография. Ультразвуковой косой срез туловища внутриутробного ребенка через грудную клетку и брюшную полость с захватом желудка. Цветовое доплеровское картирование

Fig. 3. Fetal echocardiography. Ultrasonic oblique view of fetus body through thorax and abdominal cavity with gastric grip. Color Doppler Imaging



Примечание. Трикуспидальная регургитация обозначена стрелкой, картирована синим цветом.

Note. Tricuspid regurgitation is shown by arrow, mapped in blue.

левых отделов сердца. Атрезия митрального клапана. Функционально единственный правый желудочек. Недостаточность трикуспидального клапана с регургитацией. Гипоплазия дуги аорты с ретроградным током крови в дистальном отделе».

Наблюдение 2

В полости матки определялся один внутриутробный ребенок мужского пола, в тазовом предлежании, который соответствовал 18 нед 5 дням беременности. В четырехкамерном срезе сердца внутриутробного ребенка отмечалось смещение оси сердца влево. Ушко правого предсердия вытянуто в виде буквы «Л». Правый желудочек был увеличен, и папиллярные мышцы имити-

ровали межжелудочковую перегородку. При цветовом доплеровском картировании (ЦДК) через атриовентрикулярный клапан протекал один поток, направленный от предсердия к желудочку. Левый желудочек не визуализировался, при ЦДК его просвет не окрашивался (рис. 6). Выходной тракт правого желудочка был соединен с легочным стволом. Артериальный проток был расширен, при ЦДК в нем определялся антеградный поток крови (рис. 7). Выходной тракт левого желудочка не визуализировался. Восходящая аорта, а также ее дуга не определялись. В сагитальном срезе четко визуализировалась дуга артериального протока с антеградным током крови, и над ней определялся небольшой участок аорты с ретроградным потоком крови. Эта часть аорты соответствовала участку от места соединения аорты с артериальным протоком до отхождения брахиоцефальных артерий (рис. 8). Учитывая вышеизложенные данные, было сделано заключение: «Беременность 18 нед 5 дней. Врожденный порок сердца. СГЛОС. Митральная атрезия. Функционально единственный правый желудочек. Гипоплазия дуги аорты с ретроградным током крови в дистальном отделе».

Исход беременностей

Наблюдение 1. Семейная пара была консультирована детским кардиохирургом. Учитывая небольшой срок беременности и неблагоприятный прогноз по исходу, женщина приняла решение в пользу прерывания беременности. Патологоанатомическое исследование сердца абортуса подтвердило ультразвуковое заключение.

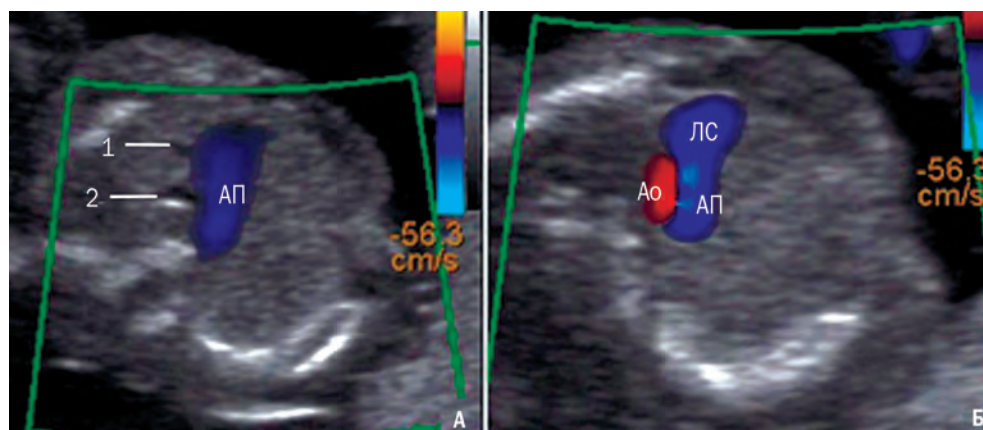
Наблюдение 2. Семья решила прервать беременность. При патологоанатомическом вскрытии дополнительно был выявлен левый изомеризм, диагноз СГЛОС был подтвержден.

Прогноз

При естественном течении заболевания 72% детей со СГЛОС погибают в течение первой недели жизни, а к концу первого года смертность составляет 97% [5].

Рис. 4. Фетальная эхокардиография. Ультразвуковой срез через три сосуда и трахею. Цветовое доплеровское картирование

Fig. 4. Fetal echocardiography. Ultrasound 3VT view. Color Doppler Imaging

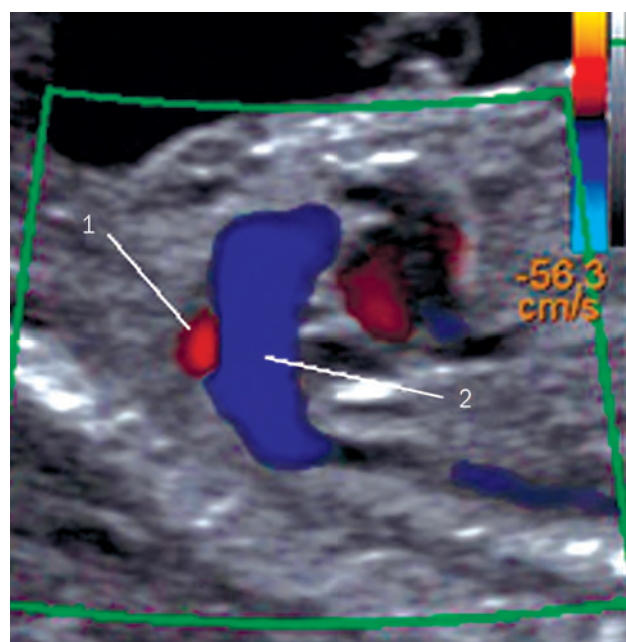


Примечание. А. Легочный ствол и артериальный проток картированы в синий цвет. Визуализируются также верхняя полая вена (1) и трахея (2). Б. Аорта с ретроградным потоком была выявлена только при нацеленном поиске и изменении направления ультразвукового сечения. ЛС — легочный ствол, АП — артериальный проток, Ao — аорта.

Note. A. The pulmonary trunk and ductus arteriosus are marked with blue. Superior vena cava (1) and trachea (2) are also visualized. B. Retrograde flow aorta was only detected by targeted search and changes in ultrasonic section direction. PT (ЛС) — pulmonary trunk, DA (АП) — ductus arteriosus, Ao (Ao) — aorta.

Рис. 5. Фетальная эхокардиография. Сагиттальный срез через дугу артериального протока. Данный срез напоминает «хоккейную клюшку с шайбой». Цветовое доплеровское картирование

Fig. 5. Fetal echocardiography. Sagittal view through ductus arteriosus arch. This view resembles “hockey stick with puck”. Color Doppler Imaging



Примечание. Отмечается ретроградный поток крови над артериальным протоком. Красным цветом картирована аорта (1) с ретроградным током крови, синим — артериальный проток (2) с антеградным потоком крови.

Note. Retrograde blood flow above the arterial duct is noted. Red mapped aorta (1) with retrograde blood current, blue — ductus arteriosus (2) with antegrade blood flow.

Выживаемость после первого этапа хирургической операции, по данным различных авторов, колеблется от 46,9% [6] до 75% [3]. Пренатальная диагностика СГЛОС

не влияет на смертность от данного порока, но улучшает предоперационный клинический статус и сокращает продолжительность пребывания в стационаре [7].

ОБСУЖДЕНИЕ

При СГЛОС с митральной атрезией левый желудочек гипоплазирован, его визуализация при ультразвуковом исследовании становится крайне затруднительной, а правый желудочек характеризуется объемной перегрузкой и выраженной дилатацией [5]. Атрезия митрального клапана с интактной межжелудочковой перегородкой, по сути, является функционально единственным (правым) желудочком [4]. Часто папиллярные мышцы дилатированного правого желудочка визуальны принимаются за межжелудочковую перегородку, и в таких случаях возникает ситуация, когда требуется дифференциальная диагностика с общим атриовентрикулярным каналом. Обратите внимание на рис. 1 и 7. В обоих наблюдениях папиллярные мышцы правого желудочка имитировали межжелудочковую перегородку, что соответственно привело к ошибочному заключению «общий атриовентрикулярный канал». Диагностическим критерием СГЛОС может служить отсутствие левого выходного тракта. При общем атриовентрикулярном канале левый выходной тракт будет определяться. Кроме того, сложности могут возникнуть при сочетании общего атриовентрикулярного канала с общим артериальным стволом. При таком сочетании также выявляется один общий выходной тракт. Однако ретроградный поток крови в аорте исключает диагноз общего артериального ствола.

Одним из основных признаков атрезии аортального или митрального клапанов при ультразвуковом исследовании является обнаружение ретроградного кровотока в восходящем сегменте дуги аорты, который регистрируется на срезе через три сосуда и трахею [5]. В дугу аорты кровь поступает через артериальный проток, и в режиме ЦДК в аорте регистрируется ретроградный поток крови [2]. Однако на практике визуализация ретроградного кровотока в аорте на срезе через три сосуда затруднительна. Более доступным, по нашему мнению,

Рис. 6. Фетальная эхокардиография. Митральная атрезия с интактной межжелудочковой перегородкой у внутриутробного ребенка 18 нед 5 сут гестации, внутриутробный ребенок в тазовом предлежании. Ультразвуковой скан через четырехкамерный срез сердца внутриутробного ребенка

Fig. 6. Fetal echocardiography. Mitral atresia with intact interventricular septum in the fetus (18 weeks 5 days of gestation), fetus is in pelvic presentation. Four chamber cardiac view

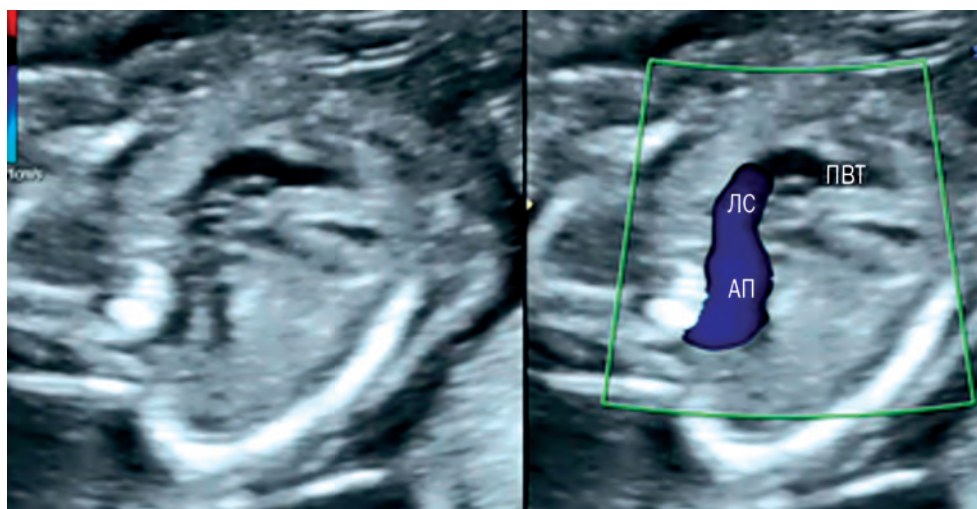


Примечание. А, Б. В-режим, различные фазы сердечного цикла. Правый желудочек увеличен, и папиллярные мышцы имитируют межжелудочковую перегородку. Ушко правого предсердия вытянуто в виде буквы «Л». В. Режим ЦДК. Просвет левого желудочка не визуализируется и не окрашивается при ЦДК. Отмечается одиночный поток крови через атриовентрикулярный клапан (1), картированный в синий цвет, также поток крови выходного тракта правого желудочка (2), окрашенный в красный цвет. ПМ — папиллярная мышца, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЛЖ — левый желудочек.

Note. A, B. Two-dimensional echocardiography, different phases of the heart cycle. Right ventricle is enlarged, and papillary muscles imitate interventricular septum. Right atrial appendage is elongated in the form of letter «L». B. CDI mode. Left ventricular lumen is not visualized or stained in CDI. There is a single blood flow through the atrioventricular valve (1), mapped in blue, also the blood flow of the outflow tract of the right ventricle (2), painted in red. PM (ПМ) — papillary muscle, IVS (МЖП) — interventricular septum, LV (ЛЖ) — left ventricle.

Рис. 7. Фетальная эхокардиография. Выходной тракт правого желудочка, легочный ствол и артериальный проток

Fig. 7. Fetal echocardiography. Outflow tract of the right ventricle, pulmonary trunk, and ductus arteriosus



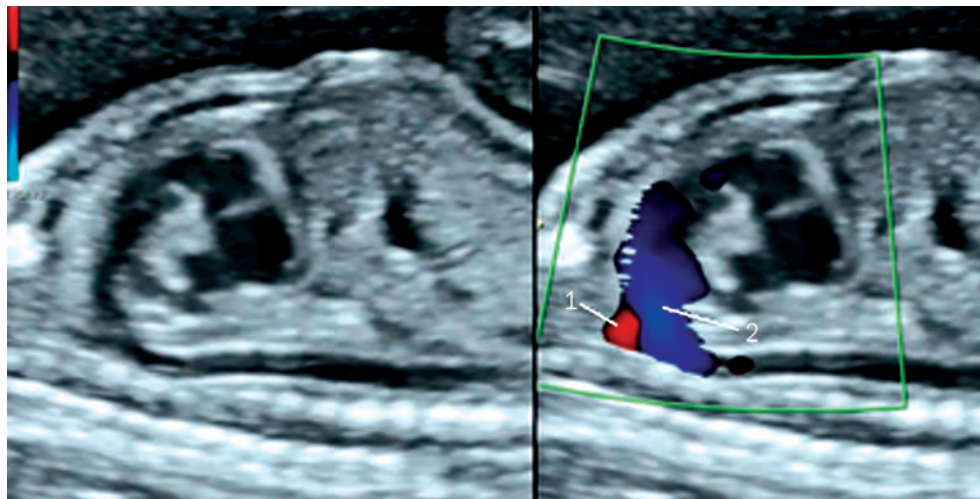
Примечание. В синий цвет картирован поперечный срез через легочный ствол и артериальный проток. ПВТ — правый выходной тракт, ЛС — легочный ствол, АП — артериальный проток.

Note. Transverse view is mapped in blue through the pulmonary trunk and ductus arteriosus. ROT (ПВТ) — right outflow tract, T (ЛС) — pulmonary trunk, DA (АП) — ductus arteriosus.

является сагиттальный срез через дугу артериального протока, на котором визуализируется характерная картина, которую мы назвали «хоккейная клюшка с шайбой» (рис. 6, 9). Дуга артериального протока на сагиттальном скане четко визуализируется с антеградным потоком крови, над ним небольшой участок ретроградного тока крови, который соответствует участку аорты от истмической части до отхождения брахиоцефальных артерий. Восходящая часть аорты и, соответственно, дуга аорты в сагиттальном срезе не визуализируются.

Необходимо отметить, что в обоих представленных наблюдениях при скрининговых ультразвуковых исследованиях первоначально констатировали «общий атриовентрикулярный канал», и только тщательное изучение выходных трактов и магистральных артерий при ЦДК предоставило возможность точно диагностировать СГЛОС. Практическую значимость данная ситуация имеет еще и в связи с возможностью прерывания беременности в ранних сроках (до 22 нед беременности), что может существенно повлиять на показатели младенческой смертности.

Рис. 8. Фетальная эхокардиография. Сагиттальный срез через дугу артериального протока. Признак «хоккейная клюшка с шайбой». Цветовое доплеровское картирование
Fig. 8. Fetal echocardiography. Sagittal view through ductus arteriosus arch. «Hockey stick with puck» sign. Color Doppler Imaging



Примечание. В красный цвет картирована часть дуги аорты (1) с ретроградным потоком крови, в синий цвет — артериальный проток (2).
Note. Part of the aortic arc (1) with a retrograde blood flow is mapped in red, ductus arteriosus — in blue (2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В пренатальном периоде возникает необходимость дифференциальной диагностики атрезии митрального/аортального клапана с интактной межжелудочковой перегородкой с общим атриовентрикулярным каналом. Необходимо учитывать, что папиллярные мышцы дилатированного правого желудочка могут имитировать межжелудочковую перегородку. Наличие одиночного правого выходного тракта и обнаружение ретроградного потока крови в аорте будут свидетельствовать в пользу атрезии митрального/аортального клапана.

Ретроградный кровоток в дуге аорты в пренатальном периоде можно легко выявлять на сагиттальном срезе через дугу артериального протока по признаку «хоккейная клюшка с шайбой». Данный признак может служить маркером митральной/аортальной атрезии.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.М. Нормурадова — формирование идеи, проведение исследования, анализ и интерпретация исследований, составление черновика рукописи, принятие решения за все аспекты работы, принятие решения окончательного варианта.

А.А. Фазилов — анализ полученных результатов, критический пересмотр с внесением ценных замечаний.

М.М. Расулова — анализ полученных результатов, подбор литературы, подготовка и выбор эхограмм.

AUTHOR'S CONTRIBUTION

Nodira M. Normuradova — idea development, conducting of the trial, analysis and interpretation, handwritten draft, decision on all aspects of the work, final decision.

Akram A. Fazilov — results analysis, critical review with valuable comments.

Munisa M. Rasulova — results analysis, literature review, preparation and selection of echograms.

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

Н.М. Нормурадова

<https://orcid.org/0000-0002-0365-6510>

А.А. Фазилов

<https://orcid.org/0000-0001-9261-1615>

М.М. Расулова

<https://orcid.org/0000-0002-9777-6379>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Смирнов Н.Н., Стремоухова И.Т., Пахомов И.В. Гипопластический синдром левых отделов сердца в пренатальном периоде // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. — 2001. — № 1. — С. 8–12. [Smirnov NN, Stremoukhova IT, Pakhomov IV. Gipoplasticheskiy sindrom levyykh otdelov serdtsa v prenatal'nom periode. *Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii*. 2001;(1):8–12. (In Russ).]
- Медведев М.В. *Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз*. — 4-е изд., доп., перераб. — М.: Реал Тайм; 2016. — 640 с. [Medvedev MV. *Prenatal'naya ekhografiya*.

Differentsial'nyi diagnoz i prognoz. 4th ed., add. and rev. Moscow: Real Taim; 2016. 640 p. (In Russ).]

- Wojtowicz A, Raczka M, Kordon Z, et al. Hypoplastic left heart syndrome: from the prenatal to the postnatal period. *Ginekologia Polska*. 2021;92(4):289–299. doi: 10.5603/GPa2020.0160

4. Комарова И.В., Иванова Е.Н. Пренатальная диагностика единого желудочка сердца: так ли все просто на практике? // *Пренатальная диагностика*. — 2011. — Т. 10. — № 3. — С. 230–235. [Komarova IV, Ivanova EN. Prenatal'naya diagnostika edinogo zheludochka serdtsa: tak li vse prostо na praktike? *Prenatal diagnosis*. 2011;10(3):230–235. (In Russ).]

5. Затилян Е.П. Эхокардиографическая оценка выраженности анатомических и гемодинамических изменений при синдроме гипоплазии левых отделов сердца: динамическое наблюдение от плода к новорожденному // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2000. — № 3. — С. 29–35. [Zatikyan EP. Echocardiographical Rating of an Anatomical and Hemodynamical Changes in a Left Heart Hypoplasia Syndrome: from Fetus to Neonatal. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2000;(3):29–35. (In Russ).]

6. Rasiah SV, Ewer AK, Miller P, et al. Antenatal perspective of hypoplastic left heart syndrome: 5 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(3):192–197. doi: 10.1136/adc.2006.112482

7. Pruetz JD, Carroll C, Trento LU, et al. Outcomes of critical congenital heart disease requiring emergent neonatal cardiac intervention. *Prenat Diagn*. 2014;34(12):1127–1132. doi: 10.1002/pd.4438

Статья поступила: 16.08.2021, принята к печати: 18.10.2021
The article was submitted 16.08.2021, accepted for publication 18.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Нормурадова Нодира Мурадуллаевна, к.м.н. [Nodira M. Normuradova, PhD]; **адрес:** 700097, Узбекистан, Ташкент, Чиланзар, Ц 44-37 [address: Ts 44-37, Chilanazar, 79097, Tashkent, Uzbekistan]; **e-mail:** n.normuradova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6488-4487

Фазилов Акрам Акмалович, д.м.н., профессор [Akram A. Fazilov, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 700097, Узбекистан, Ташкент, Чиланзар, Ц 44-37 [address: Ts 44-37, Chilanazar, 79097, Tashkent, Uzbekistan]; **e-mail:** fazilovuz@gmail.com

Расулова Муниса Мирмислимовна, к.м.н. [Munisa M. Rasulova, PhD]; **адрес:** 700097, Узбекистан, Ташкент, Чиланзар, Ц 44-37 [address: Ts 44-37, Chilanazar, 79097, Tashkent, Uzbekistan]; **e-mail:** munisa17@mail.ru

КОНЦЕПЦИЯ РИСК-КОММУНИКАЦИЙ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ

Авторы: Н.И. Брико., И.В. Фельдблюм, М.Х. Алыева и др.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 56 с.

Руководство посвящено вопросу приверженности населения профилактическим прививкам. Приведенные результаты отечественных социологических исследований позволили определить ведущие причины отказов и «нерешительности» в сфере принятия решения о вакцинации, через призму которых изложены основные методические подходы к преодолению недоверия иммунизации среди населения. Обозначены отправные точки и целевые установки, а также необходимые мероприятия, направленные на формирование приверженности общества вакцинопрофилактике. Особое внимание уделено приемам успешной коммуникации с целью выстраивания диалога врача с пациентом о профилактических прививках.

Руководство предназначено для врачей всех специальностей, представителей органов законодательной и исполнительной власти, преподавателей медицинских и фармацевтических образовательных учреждений, научных работников медицинских организаций, студентов-медиков, ординаторов и аспирантов.



Е.В. Ануфриева, Е.С. Набойченко, О.П. Ковтун

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Буллинг и кибербуллинг: проблема современного подростка

Автор, ответственный за переписку:

Ануфриева Елена Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, **тел.:** +7 (343) 214-86-52, **e-mail:** elena_a@list.ru

Обоснование. Россия входит в десятку европейских стран по буллингу и занимает второе место по кибербуллингу среди подростков. Вовлеченность в буллинг и виртуальную агрессию имеет незамедлительные и отсроченные последствия для всех участников конфликта, включая свидетелей. Незамедлительные последствия могут проявляться в виде нарушения адаптации и социализации детей и подростков; отдаленные чреваты возникновением психических расстройств у эмоционально лабильных школьников. Школьный буллинг всегда отличается своей жесткостью и непримиримостью. **Цель исследования** — оценить распространенность буллинга и кибербуллинга среди мальчиков и девочек в возрасте 11, 13 и 15 лет, обучающихся в образовательных организациях г. Екатеринбурга, для формирования комплекса профилактических рекомендаций. **Методы.** Выполнено социологическое одномоментное исследование с использованием анкеты, включающей вопросы международного опросника «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSC). Анализ результатов проведен для разных возрастно-половых групп, также приведены результаты сравнительного анализа с данными международного исследования HBSC. **Результаты.** Приводятся основные характеристики буллинга: распространенность, возрастные и социальные особенности. Установлена высокая вовлеченность подростков в буллинг (11,7%), и кибербуллинг (18,2%). Доля подростков, которые неоднократно становились жертвами физической, психологической и виртуальной агрессии, значимо выше (21,7 и 31,8% соответственно). Мальчики чаще, чем девочки, выступают агрессорами и чаще являются жертвами оскорбительного поведения (физической и психологической агрессии). При этом доля школьников, которые становились жертвами буллинга, снижается с возрастом, в большей степени среди мальчиков, тогда как число жертв кибербуллинга увеличивается среди старших подростков. **Заключение.** Высокая распространенность издевательств в подростковой среде оказывает негативное влияние как на жертв, так и на агрессоров. Издеательства влияют на физическое и психическое здоровье детей и подростков, ведут к психологической и социальной дезадаптации, а также к развитию устойчивых моделей проблемного, чаще всего агрессивного, поведения. Основной точкой приложения программ по предотвращению буллинга и кибербуллинга должны стать образовательные организации, задача которых — не только обеспечение безопасной среды, но и помощь детям в установлении открытых доброжелательных отношений со сверстниками и взрослыми, осознании совершаемых ими поступков и их последствий.

Ключевые слова: буллинг, кибербуллинг, подростки, образовательная организация, школа**Для цитирования:** Ануфриева Е.В., Набойченко Е.С., Ковтун О.П. Буллинг и кибербуллинг: проблема современного подростка. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(5):423–429. doi: 10.15690/pf.v18i5.2334

ОБОСНОВАНИЕ

Психологическое благополучие ребенка непосредственно зависит от взаимоотношений со сверстниками, рядом с которыми он проводит большую часть своего времени [1, 2]. Постоянно нарастающая интенсификация учебной нагрузки и информатизация учебного процесса подвергают значительную часть учащихся школьному стрессу [3–5]. Враждебность детей возрастает при состоянии повышенной школьной, межличностной и самооценочной тревожности [5]. В последние годы актуальной становится проблема травли и драк, которые зачастую происходят в школе, активно распространяется и виртуальное агрессивное поведение — кибербуллинг. Результаты опросов показали, что 15-летние юноши из стран СНГ участвуют в них чаще, чем сверстники из других европейских стран, и чаще, чем девушки [6].

Буллинг — это многократное негативное психологическое давление на человека, при этом школьный буллинг отличается жесткостью и непримиримостью, зачастую жертвы буллинга в последующем имели суицидальные намерения [7]. Буллинг во всех возрас-

тах значительно чаще распространен среди мальчиков. Они чаще травят других и одновременно являются главными жертвами запугиваний [8–10]. Россия входит в десятку европейских стран по вовлеченности подростков в буллинг и уступает только Литве, Латвии и Бельгии: 23% девочек и 27% мальчиков указали, что подвергались унижениям два или более раз в месяц за последние 2 мес [8, 9]. По вовлеченности в кибербуллинг (когда для агрессивного преследования человека используются возможности интернета, что подразумевает анонимность и большой охват аудитории) Россия занимает в мире второе место [10]. Обращает на себя внимание тот факт, что большинство учащихся младшей школы умеют пользоваться средствами травли, а 13% активно пользуются ими [11].

Вовлеченность в буллинг как в роли агрессора, так и в качестве жертвы имеет незамедлительные и отсроченные последствия. Издеательства влияют на физическое здоровье детей и подростков, ведут к психологическим расстройствам, а также к развитию устойчивых моделей проблемного поведения, в числе

которых агрессия, насилие, злоупотребление алкоголем и употребление психотропных веществ [1, 2, 12]. Результаты исследований о долгосрочных последствиях буллинга подтверждают наличие психиатрических проблем спустя 10–15 лет как у подвергавшихся буллингу, так и у выступавших в роли агрессора мальчиков [13].

Вследствие того что значимыми факторами буллинга являются отношения между учителем и учениками и отношения учеников между собой, работа по формированию «школьного климата» является одним из ключевых направлений в снижении распространенности буллинга и кибербуллинга в детско-подростковой среде.

Цель исследования

Целью данного исследования является оценка распространенности буллинга и кибербуллинга среди мальчиков и девочек в возрасте 11, 13 и 15 лет, обучающихся в образовательных организациях г. Екатеринбурга, для формирования комплекса профилактических рекомендаций.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено выборочное социологическое исследование.

Условия проведения исследования

Для изучения распространенности буллинга и кибербуллинга среди школьников г. Екатеринбурга в 2018 г. проведено исследование с использованием анкеты, составленной на основе международного опросника «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (Health Behaviour in School-aged Children; HBSC) [10].

Опросник включал четыре блока: социальное окружение детей; здоровье и самочувствие; формы поведе-

ния детей в отношении здоровья и формы поведения, сопряженные с риском для здоровья. Анкета состояла из закрытых вопросов с заранее закодированными максимально краткими ответами, заполнялась подростками самостоятельно в школе в присутствии представителя группы исследователей. Из стандартной анкеты HBSC были исключены вопросы, касающиеся употребления алкоголя, психоактивных веществ, курения.

В данном исследовании нами были выбраны вопросы, касающиеся проблемы буллинга и кибербуллинга. Вопросы, касающиеся кибербуллинга впервые были включены в исследование в 2017 г.

Было роздано 1000 анкет в 7 общеобразовательных школах г. Екатеринбурга. В обработку принимались анкеты, имеющие ответы не менее чем на 85% вопросов. В итоге в обработку принята 761 анкета учащихся 11, 13 и 15 лет — 358 мальчиков и 403 девочек. В каждой возраст-половой группе оказалось не менее 100 человек. Участие в анкетировании было добровольным и анонимным.

Анализ результатов проведен для разных возраст-половых групп, так как существуют четкие гендерные и возрастные различия по показателям буллинга и кибербуллинга и на протяжении подросткового периода вовлеченность в процесс травли постоянно меняется. Для анализа различий в распространенности буллинга среди подростков с разным социально-экономическим статусом дети были разделены на группы: из семей с высоким, выше среднего, средним, ниже среднего и низким достатком. Анкета включала ряд вопросов, позволяющих провести косвенную оценку материального благосостояния семей. Исходя из совокупности ответов на эти вопросы, рассчитывался интегральный показатель достатка семьи, который в последующем оценивался как высокий, низкий или средний. Нами

Elena V. Anufrieva, Evgenya S. Naboychenko, Olga P. Kovtu

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Bullying and Cyberbullying: Problem of the Modern Teenager

Background. Russia is one of the top ten European countries with high level of bullying and ranks second in cyberbullying among adolescents. Involvement in bullying and virtual aggression has immediate and long-term consequences for all parties to the conflict, including witnesses. Immediate consequences can be manifested as violation in adaptation and socialization of children and adolescents; long-term consequences can be mental disorders in emotionally labile schoolchildren. School bullying is always distinguished by its cruelty and intransigence. **Objective.** The aim of the study is to estimate the prevalence of bullying and cyberbullying among boys and girls aged 11, 13 and 15 years studying in educational organizations in Yekaterinburg and to create the complex of preventive guidelines. **Methods.** Sociological cross-sectional study was carried out using the questionnaire with questions from the international questionnaire Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC). Analysis of the results was carried out for different age and gender groups, the results of comparative analysis with the data of the international HBSC study are also presented. **Results.** The main characteristics of bullying are presented: prevalence, age and social features. High involvement of adolescents in bullying (11.7%) and cyberbullying (18.2%) was revealed. The ratio of adolescents who have repeatedly been the victims of physical, psychological and virtual aggression was significantly higher (21.7 and 31.8%, respectively). Boys are more likely to be aggressors and victims of abusive behaviour (physical and psychological aggression) than girls. Moreover, number of schoolchildren who became victims of bullying decreases with age, this indicator is more significant among boys, while the number of cyberbullying victims increases among older adolescents. **Conclusion.** The high prevalence of bullying in adolescents has negative impact on both, victims and aggressors. Bullying affects the physical and mental health of children and adolescents, leads to psychological and social maladaptation, as well as the development of sustainable models of problematic and most often aggressive behavior. Educational organizations have to become the basis for implementation of future programs on bullying and cyberbullying prevention. They should not only provide safe environment but also help children to establish open and friendly relationship with peers and adults and to clearly understand their actions and their consequences.

Keywords: bullying, cyberbullying, adolescents, educational organization, school

For citation: Anufrieva Elena V., Naboychenko Evgenya S., Kovtun Olga P. Bullying and cyberbullying: the problem of a contemporary adolescents. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(5):423–429. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i5.2334

была использована методика и шкала оценки достатка семьи, предложенная исследовательской группой программы HBSC [9, 14]. Численность групп составила: 60 чел. — низкий достаток, 119 чел. — ниже среднего, 354 чел. — средний, 200 чел. — выше среднего, 28 чел. — высокий достаток.

Оценка удовлетворенности жизнью проводилась с использованием визуальной аналоговой шкалы «Лестница Кантрила», которая имеет 11 ступеней, верхняя из которых обозначает наилучшую жизнь, а нижняя — наихудшую [9, 15].

Дополнительно проведен сравнительный анализ, характеризующий распространенность буллинга среди школьников в России в целом и в сравнении со средними данными HBSC [10].

Критерии соответствия

В исследование включались учащиеся общеобразовательных школ г. Екатеринбурга в возрасте 11, 13 и 15 лет.

Целевые показатели исследования

В качестве основного результата исследования оценивались данные о распространенности буллинга и кибербуллинга среди подростков 11, 13 и 15 лет в Екатеринбурге, полученные при проведении анкетного опроса, включавшего вопросы международного опросника «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» с учетом пола и возраста.

Статистические процедуры

Статистические методы

Статистическая обработка материалов исследования проведена с расчетом показателей вариационной статистики: среднее и среднееквадратичное отклонение, в качестве критерия значимости различий для качественных использовался χ^2 , для количественных — критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия

при $p < 0,05$. Анализ данных выполнен с использованием пакета программ Microsoft Excel 2007 (США).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол заседания № 8 от 19.10.2018).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты

Результаты опроса показывают достаточно высокую вовлеченность подростков в буллинг. Так, издевательствам со стороны сверстников подвергались 21,7% опрошенных, мальчики чаще, чем девочки (24,8 и 18,8% соответственно; $p < 0,05$). Жертвами буллинга хотя бы раз в течение последнего года становились 46,7% подростков (48,8 и 44,9% мальчиков и девочек соответственно). Следует отметить, что регулярно (два и более раз за последние ≈ 2 мес) выступали в качестве агрессоров 11,7% школьников, чаще мальчики, чем девочки (15,7 и 8,4% соответственно; $p < 0,01$). С возрастом отмечается увеличение доли подростков, участвующих в травле других учащихся в школе (табл. 1).

При этом доля школьников, которые становились жертвами буллинга, снижается с возрастом (табл. 2), в большей степени среди мальчиков (с 34,4% в 11 лет до 19,0% в 15 лет; $p < 0,001$). Среди девочек было отмечено некоторое увеличение доли становящихся жертвами в 13-летнем возрасте.

Результаты сравнительного анализа показывают, что подростки Свердловской области чаще, чем сверстники из других регионов России, становились жертвами буллинга в школе и более чем в два раза чаще — жертвами агрессивного поведения по сравнению с зарубежными сверстниками. Несколько отличается ситуация с причинением обид другим. Если у мальчиков она аналогична ситуации с подверженностью агрессии, то у дево-

Таблица 1. Количество подростков, которые участвовали в буллинге (два и более раз за последние ≈ 2 мес), %

Table 1. Number of adolescents who participated in bullying (two or more times in last ≈ 2 months), %

Регион, период исследования	Всего			11 лет		13 лет		15 лет	
	Оба пола	М $n = 358$	Д $n = 403$	М $n = 125$	Д $n = 143$	М $n = 122$	Д $n = 136$	М $n = 111$	Д $n = 124$
Екатеринбург, 2018	11,7	15,7*	8,4	12,1*	4,8	16,8*	10,8	18,1*	10,8
Российская Федерация, 2017–2018	–	–	–	11	8	11	9	14	8
Среднее по HBSC, 2017–2018	–	–	–	7	4	8	5	9	5

Примечание. <*> — при сравнении с девочками, различия статистически значимы, $p < 0,05$.

Note. <*> — compared with girls, the differences are statistically significant, $p < 0,05$.

Таблица 2. Количество подростков, которые становились жертвами буллинга (два и более раз за последние ≈ 2 мес), %

Table 2. Number of adolescents who were victims of bullying (two or more times in last ≈ 2 months), %

Регион, период исследования	Всего			11 лет		13 лет		15 лет	
	Оба пола	М $n = 358$	Д $n = 403$	М $n = 125$	Д $n = 143$	М $n = 122$	Д $n = 136$	М $n = 111$	Д $n = 124$
Екатеринбург, 2018	21,7	24,8*	18,8	34,4*	19,0	21,0	20,3	19,0	16,1
Российская Федерация, 2017–2018	–	–	–	22	17	14	19	12	10
Среднее по HBSC, 2017–2018	–	–	–	12	11	11	10	8	8

Примечание. <*> — при сравнении с девочками, различия статистически значимы, $p < 0,05$.

Note. <*> — compared with girls, the differences are statistically significant, $p < 0,05$.

чек 11 лет показатели значительно ниже, чем в целом у сверстников по России, и сопоставимы с зарубежными подростками, при этом у 13-летних и 15-летних девочек уровень агрессии выше.

Школьники из семей с низким уровнем благосостояния подвергаются буллингу в 3 раз чаще, чем их сверстники из семей с достатком выше среднего и высоким (43,2 и 14,1% соответственно; $p < 0,05$).

Стремительное развитие интернета, активное использование детьми и подростками социальных медиа привело к распространению такого явления, как кибербуллинг (табл. 3, 4). Подвергались кибербуллингу 31,8% школьников, мальчики чаще, чем девочки (36,6 и 27,5% соответственно; $p < 0,01$). При этом сами участвовали в кибербуллинге (отправляли оскорбительные электронные текстовые сообщения, размещали их в социальных сетях) около 20% школьников.

Мальчики чаще, чем девочки, участвуют в кибербуллинге (21,5 и 15,3% соответственно; $p < 0,05$). У подростков, как у мальчиков, так и у девочек, распространенность кибербуллинга увеличивалась с возрастом (у мальчиков с 16,4% в 11 лет до 27,3% в 15 лет, у девочек с 12,9 до 20,4% соответственно).

Обращает на себя внимание то, что 15-летние мальчики из Екатеринбурга практически в два раза чаще становились жертвами травли в сети, чем девочки.

По сравнению со сверстниками из других регионов России 11- и 13-летние подростки реже сообщали об участии в кибертравле, тогда как у 15-летних школьников вовлеченность оказалась выше. При этом доля подростков, сообщивших о том, что они стали жертвами кибербуллинга, существенно превышает общероссийские данные. Вместе с тем в целом российские подростки отличаются более высокой вовлеченностью в кибербуллинг, чем зарубежные школьники.

Установлено, что дети из семей с достатком ниже среднего и низким чаще отмечали, что подвергались кибербуллингу, чем сверстники из семей с достатком

выше среднего и высоким (46,7 и 10,8% соответственно; $p < 0,01$).

Дополнительные результаты исследования

К физической агрессии, буллингу, кибербуллингу могут приводить пониженная удовлетворенность жизнью, взаимоотношения в семье и со сверстниками [13]. Так, результаты данного исследования показали, что при оценке удовлетворенности своей жизнью по шкале от 0 до 10 баллов школьники Екатеринбурга чаще выбирали негативные оценки. Средний индекс составил $3,6 \pm 0,4$ балла, тогда как по данным исследования HBSC средние показатели составляли от 7,4 до 8,3 балла [10]. Также в нашем исследовании установлены значительные возрастные отличия: наименее удовлетворены жизнью 13-летние подростки — 16,7%, напротив, среди 15-летних удовлетворены своей жизнью 29,0% ($p < 0,05$).

Также к индикаторам самооценки благополучия и психологического состояния подростков относят множественные жалобы на здоровье [16, 17]. Подростки Екатеринбурга чаще предъявляли жалобы на раздражительность (от 21 до 36% против 19–30% в среднем по HBSC), нервозность (20–34 и 19–30% соответственно).

Обращает на себя внимание и то, что опрошенные школьники отметили более высокий уровень поддержки в семье (от 76 до 83% против 66–79% в среднем по HBSC) и со стороны сверстников (64 и 60% соответственно), что благоприятно влияет на психологическое состояние, социализацию подростков, формирование у них устойчивости к факторам внешней среды.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования свидетельствуют о высокой вовлеченности школьников Екатеринбурга в буллинг (11,7%) и кибербуллинг (18,2%), при этом значительно большее число подростков не менее одного раза

Таблица 3. Количество подростков, которые участвовали в кибербуллинге (один и более раз за последние ≈ 2 мес), %

Table 3. Number of adolescents who participated in cyberbullying (one or more times in last ≈ 2 months), %

Регион, период исследования	Всего			11 лет		13 лет		15 лет	
	Оба пола	М $n = 358$	Д $n = 403$	М $n = 125$	Д $n = 143$	М $n = 122$	Д $n = 136$	М $n = 111$	Д $n = 124$
Екатеринбург, 2018	18,2	21,5*	15,3	16,4	12,9	21,7*	14,5	27,3*	20,4
Российская Федерация, 2017–2018	—	—	—	19	12	23	17	19	12
Среднее по HBSC, 2017–2018	—	—	—	10	6	12	9	14	8

Примечание. <*> — при сравнении с девочками, различия статистически значимы, $p < 0,05$.

Note. <*> — compared with girls, the differences are statistically significant, $p < 0,05$.

Таблица 4. Количество подростков, которые стали жертвами кибербуллинга (один и более раз за последние ≈ 2 мес), %

Table 4. Number of adolescents who were victims of cyberbullying (one or more times in last ≈ 2 months), %

Регион, период исследования	Всего			11 лет		13 лет		15 лет	
	Оба пола	М $n = 358$	Д $n = 403$	М $n = 125$	Д $n = 143$	М $n = 122$	Д $n = 136$	М $n = 111$	Д $n = 124$
Екатеринбург, 2018	31,8	36,6*	27,5	35,7*	29,5	34,8*	25,5	40,0*	28,0
Российская Федерация, 2017–2018	—	—	—	23	21	24	22	21	16
Среднее по HBSC, 2017–2018	—	—	—	13	13	12	15	12	13

Примечание. <*> — при сравнении с девочками, различия статистически значимы, $p < 0,05$.

Note. <*> — compared with girls, the differences are statistically significant, $p < 0,05$.

за последние 2 мес становились жертвами агрессии и киберагрессии (21,7 и 31,8% соответственно). Установлены гендерные и возрастные расхождения в уровнях распространенности буллинга и кибербуллинга в подростковой среде. Мальчики чаще выступают агрессорами (15,7%) и становятся жертвами агрессивного поведения со стороны сверстников (24,8%), чем девочки (8,4 и 18,8% соответственно).

Обсуждение основного результата исследования

Агрессивное поведение по-прежнему является серьезной проблемой общественного здравоохранения, особенно среди мальчиков [10]. Результаты исследования HBSC свидетельствуют о высокой распространенности агрессивного поведения в подростковой среде во всех странах мира [9, 10]. При этом лидерами по распространенности буллинга являются страны Прибалтики и Восточной Европы, что, возможно, связано с более низким уровнем социально-экономического благополучия по сравнению с более экономически успешными странами Западной Европы, где эти показатели значительно ниже. Анализ гендерных распределений свидетельствует о том, что мальчики во всех возрастных группах чаще, чем девочки, запугивали и притесняли других. Вместе с тем девочки чаще мальчиков становились жертвами кибертравли [10]. В период после 2014 г. количество случаев травли несколько сократилось, однако доля подростков, подвергающихся буллингу, не изменилась [10]. Вопросы, позволяющие оценить распространенность кибербуллинга, впервые появились в исследовании HBSC 2017–2018 гг., что пока не позволяет делать выводы о динамике процесса.

Отличительными чертами кибербуллинга является возможность сохранения анонимности, неограниченность во времени и пространстве, а также большая вовлеченность свидетелей травли, так как для распространения негативной информации часто используются социальные сети [18]. Более высокая вовлеченность школьников всех стран, участвовавших в исследовании, в кибербуллинг может быть связана с рядом причин: активным освоением нового виртуального пространства с помощью мобильных телефонов детьми и подростками; непониманием последствий размещения оскорбляющей информации; уверенностью в безнаказанности совершаемых действий при условии сохранения анонимности.

Полученные в данном исследовании результаты в целом сопоставимы с результатами, приводимыми в отчетах HBSC, и подтверждают, что для подростков Российской Федерации характерно проявление агрессии. Однако в своем исследовании мы не получили убедительных данных, подтверждающих снижение вовлеченности в буллинг и кибербуллинг к старшему подростковому возрасту.

По нашему мнению, более высокая распространенность буллинга и кибербуллинга в изучаемом регионе может быть обусловлена целым рядом факторов, среди которых уровень социально-экономического развития, высокая степень урбанизации, а также субъективные причины, такие как низкий уровень удовлетворенности жизнью, нарушенные взаимоотношения в семье и со сверстниками, множественные жалобы на раздражительность, нервозность. В проводимых нами ранее исследованиях [19, 20] было установлено, что для подростков Свердловской области характерны нарушения в структуре «детско-родительских» отношений, отсутствие доверительных отношений, низкий уровень психологической компетентности родителей. На наш взгляд,

большое влияние на удовлетворенность жизнью может оказывать высокая степень проникновения социальных сетей в жизнь подростков — дети видят в социальной сети ненастоящую картину жизни, у них формируются высокая жизненная планка и желание получать по максимуму. Родители не могут обеспечить желаемый уровень жизни и обеспечения потребностей, что приводит к снижению удовлетворенности жизнью. Авторы предполагают, что совокупность таких факторов, как неудовлетворенность жизнью, снижение длительности и качества сна, нарушенные взаимоотношения с родителями и сверстниками, высокая распространенность социальных сетей, а также отсутствие знаний по информационной гигиене, способствует распространению буллинга и кибербуллинга у подростков региона.

В исследовании, проведенном среди московских школьников 13–14 лет, было показано, что подростки, принимавшие участие в издевательствах, были более агрессивны, при этом сами также подвергались нападкам соучеников, испытывали трудности в обучении и имели вредные привычки [21]. В этой связи психолого-педагогической службе, а также медицинским работникам школ необходимо отслеживать таких подростков и своевременно проводить с ними профилактические мероприятия. Необходимость изучения распространенности и причин буллинга обусловлена и тем, что межличностное насилие в мире является одной из ведущих причин смерти среди подростков до 19 лет [6].

Образовательные организации имеют все условия для реализации профилактических программ противодействия буллингу [8–11, 22]. Задача школы состоит в обеспечении безопасной, защищенной и благоприятной среды, способствующей развитию детей, формированию психологической и информационной культуры общения. Вместе с тем неоднократно показано, что травля происходит в рамках только определенной социальной ситуации и именно школы, а точнее, взаимоотношения между учениками и учителями, между сверстниками становятся отправной точкой возникновения школьной травли [8, 11, 12, 19, 23].

Кроме того, необходимо постоянно отслеживать изменения в поведении и те риски, с которыми сталкиваются подростки. Результаты мониторинга позволяют не только проводить оценку и сопоставление тенденций в распространенности опасных для здоровья поведенческих рисков, включая агрессивное поведение подростков на уровне региона, но и разрабатывать превентивные меры для вмешательств при участии педагогов, школьных психологов и медицинских работников.

Ограничения исследования

В данной работе представлены результаты социологического исследования школьников 11, 13 и 15 лет без дополнительного проведения изучения причин участия подростков в травле в той или иной роли, оценки психологических и индивидуально-личностных особенностей буллеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важным фактором предотвращения травли в образовательных организациях является участие в профилактической работе всех заинтересованных сторон — педагогов, школьных психологов, родителей и самих подростков. Психологически важными являются поддержка и внимательное отношение родителей к подросткам в семье. При возникновении конфликтных ситуаций психологическая работа проводится как с агрессором,

так и с жертвой травли. В Свердловской области в рамках профилактики конфликтного поведения в школах Министерством образования в пилотных школах организованы кабинеты медиации для работы с подростками. Однако в образовательных учреждениях психологические службы пока не полностью справляются с проблемами агрессивного поведения и травли, а применяемые формы работы школьных психологов не всегда позволяют добиться положительных результатов в решении вопросов психологического благополучия подростков. Прежде всего необходимо помочь детям научиться устанавливать открытые доброжелательные отношения со сверстниками и взрослыми, уважать личность другого человека, осознавать совершаемые поступки и их последствия, научить подростков пресекать травлю.

Взрослые должны собственным примером демонстрировать уважительное отношение к личности ребенка, научить его выражать свое мнение и не бояться неудач.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.В. Ануфриева — концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка результатов, написание текста, редактирование.

О.П. Ковтун — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

Е.С. Набойченко — концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка результатов, написание текста, редактирование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cosma A, Whitehead R, Neville F, et al. Trends in bullying victimization in Scottish adolescents 1994–2014: changing associations with mental well-being. *Int J Public Health*. 2017;62(6):639–646. doi: 10.1007/s00038-017-0965-6
2. Roberson AJ, Renshaw TL. Structural Validity of the HBSC Bullying Measure: Self-Report Rating Scales of Youth Victimization and Perpetration Behavior. *J Psychoeduc Assess*. 2017;36(6):628–643. doi: 10.1177/0734282917696932
3. Ганузин В.М., Черная Н.Л. Школа без педагогического насилия — необходимое условие сохранения здоровья обучающихся // *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. — 2013. — № 2. — С. 38–40. [Ganuzin VM, Chernaya NL. Shkola bez pedagogicheskogo nasiliya — neobkhodimoe uslovie sokhraneniya zdorov'ya obuchayushchikhsya. *Voprosyshkol'noi i universitetskoi meditsiny i zdorov'ya*. 2013;(2):38–40. (In Russ).]
4. Лебедева О.В., Фомина Н.В. Отношение к соматическому здоровью как показатель развития психологического здоровья личности (на материале изучения различных возрастных групп испытуемых) // *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. — 2014. — Т. 36. — № 4. — С. 150–158. — (Социальные науки). [Lebedeva OV, Fomina NV. Attitude to somatic health as an indicator of the development of a person's psychological health (based on the study of different age groups of subjects). *Vestnik of Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod*. 2014;36(4):150–158. (Social Sciences). (In Russ).]
5. Тарасова С.Ю., Осницкий А.К., Ениколопов С.Н. Социально-психологические аспекты буллинга: взаимосвязь агрессивности и школьной тревожности // *Психологическая наука и образование PSYEDU.RU*. — 2016. — Т. 8. — № 4. — С. 102–116. [Tarasova CU, Osnitsky AK, Enikolopov SN. The organizational model of psychosocial support of substitute families. *Psikhologicheskaya nauka i obrazovanie PSYEDU.ru = Psychological Science and Education PSYEDU.ru*. 2016;8(4):102–116. (In Russ).] doi: 10.17759/psyedu.2016080411
6. ВОЗ. Состояние здоровья детей и подростков в Европе. — Всемирная организация здравоохранения; 2018. — 255 с. [WHO. *The state of health of children and adolescents in Europe*. World Health Organization; 2018. 255 p. (In Russ).]
7. Карауш И.С., Куприянова И.Е., Кузнецова А.А. Кибербуллинг и суицидальное поведение подростков // *Суицидология*. —

AUTHOR'S CONTRIBUTION

Elena V. Anufrieva — study concept and design, data collection and statistical processing of results, writing, editing.

Olga P. Kovtun — study concept and design, writing, editing.

Evgenya S. Naboychenko — study concept and design, data collection and statistical processing of results, writing, editing.

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

Е.В. Ануфриева

<https://orcid.org/0000-0003-2727-2412>

Е.С. Набойченко

<https://orcid.org/0000-0001-7315-6741>

О.П. Ковтун

<https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

2020. — Т. 11. — №1. — С. 117–129. [Karaush IS, Kupriyanova IE, Kuznetsova AA. Cyberbullying and suicidal behavior of adolescents. *Suicidology*. 2020;11(1):117–129. (In Russ).] doi: 10.32878/suiciderus.20-11-01(38)-117-129

8. Кучма В.Р., Соколова С.Б. *Поведенческие риски, опасные для здоровья школьников XXI века: монография*. — М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2017. [Kuchma VR, Sokolova SB. *Povedencheskie riski, opasnye dlya zdorov'ya shkol'nikov XXI veka*: Monograph. Moscow: Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. (In Russ).]

9. *Неравенства в период взросления: гендерные и социально-экономические различия в показателях здоровья и благополучия детей и подростков*. Исследование «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSC): международный отчет по результатам исследования 2013/2014 гг. / под ред. J. Inchley, D. Currie, T. Youngi др. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016. [Growing up unequal: gender and socioeconomic differences in young people's health and well-being. Health behaviour in school-aged children (HBSC) study: international report from the 2013/2014 survey. Inchley J, Currie D, Young T, et al., eds. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. (In Russ).]

10. *В центре внимания здоровье и благополучие подростков*. Результаты исследования «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSC) 2017/2018 гг. в Европе и Канаде. Международный отчет. Том 1. Основные результаты / под ред. J. Inchley, D. Currie, S. Budisavljevic и др. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2020. [Spotlight on adolescent health and well-being. Findings from the 2017/2018 Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey in Europe and Canada. International report. Volume 1. Key findings. Inchley J, Currie D, Budisavljevic S, et al., eds. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. (In Russ).]

11. Бутовская М.Л., Русакова Г.С. Буллинг и буллы в современной российской школе // *Этнографическое обозрение*. — 2016. — № 2. — С. 99–115. [Butovskaya ML, Rusakova GS. Bulling i bullery v sovremennoy rossiyskoy shkole. *Etnograficheskoye obozreniye*. 2016;(2):99–115. (In Russ).]

12. Elgar FJ, Mc Kinnon B, Walsh SD, et al. Structural determinants of youth bullying and fighting in 79 countries. *J Adolesc Health*. 2015;57(6):643–650. doi: 10.1016/j.jadohealth.2015.08.007

13. Arnarsson A, Bjarnason T. The Problem with Low-Prevalence of Bullying. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(7):1535. doi: 10.3390/ijerph1507153
14. Hartley JEK, Leven K, Currie C. A new version of the HBSC Family Affluence Scale — FAS III: Scottish qualitative findings from the international FAS Development Study. *Child Indic Res*. 2015;9: 233–245. doi: 10.1007/s12187-015-325-3
15. Levin KA, Currie C. Reliability and validity of an adapted version of the cantril ladder for use with adolescent samples. *Soc Indic Res*. 2013;119:1047–1063. doi: 10.1007/s11205-013-0507-4
16. Shanon RA, Bergren MD, Matthews A. Frequent visitors: somatization in school-age children and implications for school nurses. *J Sch Nurs*. 2010;26(3):169–182. doi: 10.1177/1059840509356777
17. Wood JJ, Lynne-Landsman SD, Langer DA, et al. School attendance problems and youth psychopathology: structural cross-lagged regression models in three longitudinal data sets. *Child Development*. 2012;83(1):351–366. doi: 10.1111/j.1467-8624.2011.01677.x
18. Волкова Е.Н., Волкова И.В. Кибербуллинг как способ социального реагирования подростков на ситуацию буллинга // *Вестник Мининского университета*. — 2017. — № 3. — С. 1–11. [Volkova EN, Volkova IV. Cyberbullying as a method of social addressing teenagers on the bullying situation. *Vestnik of Minin University*. 2017;(3):1–11. (In Russ).] doi: 10.26795/2307-1281-2017-3-17
19. Намазова-Баранова Л.С., Ковтун О.П., Ануфриева Е.В., Набойченко Е.С. Значение поведенческих детерминант в формировании избыточной массы тела и ожирения у подростков // *Профилактическая медицина*. — 2019. — Т. 22. — № 4–2. — С. 43–48. [Namazova-Baranova LS, Kovtun OP, Anufrieva EV, Naboychenko ES. The value of behavioral determinants in the formation of overweight and obesity in adolescents. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(4–2):43–48. (In Russ).] doi: 10.17116/profmed20192204243
20. Набойченко Е.С., Ануфриева Е.В., Устинова Н.А. Психологические факторы, влияющие на формирование избыточной массы тела у подростков // *Детская и подростковая реабилитация*. — 2019. — № 3. — С. 38–44. [Anufrieva EV, Naboychenko ES, Ustinova NA. Psychological factors affecting the overweight in adolescents formation. *Child and adolescent rehabilitation*. 2019;(3):38–44. (In Russ).]
21. Соколова С.Б. Распространенность факторов, влияющих на здоровье, у обучающихся, участвовавших в буллинге одноклассников // *Современная модель медицинского обеспечения детей в образовательных организациях: материалы VI Национального конгресса по школьной и университетской медицине с международным участием* (Екатеринбург, 9–10 октября 2018 г.). — Екатеринбург: УГМУ, 2018. — С. 186–189. [Sokolova SB. Rasprostranennost' faktorov, vliyayushchikh na zdorov'e, u obuchayushchikhsya, uchastvovavshikh v bullying odnoklassnikov. In: *Sovremennaya model' meditsinskogo obespecheniya detei v obrazovatel'nykh organizatsiyakh: Materials of the VI National Congress on School and University Medicine with International Participation* (Yekaterinburg, October 9–10, 2018). Yekaterinburg: Ural State Medical University; 2018. pp. 186–189. (In Russ).]
22. Новикова М.А., Реан А.А. Влияние школьного климата на возникновение травли: отечественный и зарубежный опыт исследования // *Вопросы образования*. — 2019. — № 2. — С. 78–97. [Novikova MA, Rean AA. Influence of School Climate on Bullying Prevalence: Russian and International Research Experience. *Educational Studies Moscow*. 2019;(2):78–97. (In Russ).] doi: 10.17323/1814-9545-2019-2-78-97
23. Цымбаленко Н. Буллинг. Как остановить травлю ребенка. — СПб.: Питер, 2019. — 160 с. — (Родителям о детях). [Tsybmalenko N. *Bullying. Kak ostanovit' travlyu rebenka*. St. Petersburg: Piter; 2019. 160 p. (Roditelyam o detyakh). (In Russ).]

Статья поступила: 28.07.2021, принята к печати: 18.10.2021
The article was submitted 28.07.2021, accepted for publication 18.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Ануфриева Елена Владимировна, д.м.н. [Elena V. Anufrieva; MD, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina Str., 620028, Ekaterinburg, Russian Federation]; **телефон:** +7 (343) 214-86-52, **e-mail:** elena-@list.ru; **eLibrary SPIN:** 9572-7395

Набойченко Евгения Сергеевна, д.псих.н., профессор [Evgenya S. Naboychenko, PsyD, PhD, Professor]; **адрес:** Российская Федерация, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina Str., 620028, Ekaterinburg, Russian Federation]; **телефон:** +7 (343) 214-86-52, **e-mail:** dhona@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2201-3224

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Olga P. Kovtun, MD, PhD, Professor, corresponding member of RAS]; **адрес:** Российская Федерация, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina Str., 620028, Ekaterinburg, Russian Federation]; **телефон:** +7 (343) 214-86-52, **e-mail:** usma@usma.ru; **eLibrary SPIN:** 9919-9048

«Старые» детские инфекции в новой реальности: специалисты обсуждают вопросы защиты населения

Сегодня мировое здравоохранение не только ищет ответы на вопросы, возникшие в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции, но и еще активнее консолидирует усилия в борьбе с распространением традиционных инфекций. Добиться общего уменьшения заболеваемости важно, чтобы укрепить здоровье населения, тем самым снижая нагрузку на лечебно-профилактические учреждения. Именно поэтому вопросы профилактики «старых» детских инфекций активно обсуждают эпидемиологи, инфекционисты, терапевты и представители других медицинских специальностей. Эти проблемы, в частности, были в фокусе внимания на недавно прошедших мероприятиях для медицинских специалистов — Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней» и VI Национальной ассамблеи «Защищенное поколение».

Существует мнение, что ветряную оспу, корь, краснуху, паротит легко переносят пациенты детского возраста, следовательно, лучше переболеть этими инфекциями в детстве, чтобы выработать пожизненный иммунитет. Однако это ошибочная точка зрения. В своем выступлении И.В. Фельдблюм, д.м.н., профессор, отметила, что до сих пор в мире ежегодно заболевают корью более 800 000 человек и свыше 200 000 умирают от этой болезни.

В свою очередь, краснуха особенно опасна для будущих матерей, так как бывает причиной невынашивания беременности и мертворождения. Повышенное внимание к профилактике этого заболевания привело к тому, что, по данным Роспотребнадзора, в 2020 г. в России не было подтвержденных случаев врожденной передачи краснухи. Всего же в стране зафиксировано три случая болезни у людей в возрасте от 3 до 35 лет, причем все они не получали иммунопрофилактику. Таким образом был подтвержден статус Российской Федерации как страны, остановившей распространение краснухи. Однако часто детские инфекции еще называют возвратными: без должного внимания к вопросам профилактики их распространение возобновляется.

Как сообщила М.В. Федосеев, к.м.н., с.н.с. отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья отдела стандартизации и клинической фармакологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, в настоящее время в России остро стоит проблема заболеваемости ветряной оспой. Особенно сложная ситуация отмечается в группе детей 3–6 лет: в 2020 г. наибольшее количество пациентов, заболевших ветряной оспой, было зафиксировано именно в этой возрастной группе. «Мы уделяем недостаточно внимания профилактике ветряной оспы, — считает Марина Федосеев. — Ее последствия могут быть достаточно тяжелыми, особенно когда человек заболевает во взрослом возрасте. У пациентов часто развиваются пневмонии, осложнения со стороны сердечно-сосудистой и нервной системы, желудочно-кишечного тракта». Лектор подчеркнула, что «ветрянка» особенно опасна для женщин во время беременности и для людей с хроническими заболеваниями, но снизить

риски осложнения от заболевания можно при помощи иммунопрофилактики. В качестве примера докладчик привела опыт США, где вакцинация от ветряной оспы носит рутинный характер. В клинических исследованиях, проведенных в этой стране, доказано, что доля вакцинированных пациентов с тяжелым течением заболевания снизилась на 95% после введения универсальной вакцинации.

Важно отметить, что иммунитет против ветряной оспы сохраняется на протяжении не менее 10 лет после вакцинации не только у детей и подростков, но и у взрослых, получивших иммунопрофилактику. Об этом сообщил М.П. Костинов, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации. «Сейчас, в напряженной эпидемической ситуации, обусловленной COVID-19, мы должны позаботиться о том, чтобы снизить риск для здоровья населения, защитив людей всех возрастных групп от тех инфекций, способы профилактики которых известны, хорошо изучены и эффективны», — отметил эксперт.

К числу таких заболеваний относятся и патологии, вызванные ротавирусной инфекцией. Она становится причиной множественных дисбиозов, функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, способствует развитию лактазной недостаточности, аллергических заболеваний, изменений иммунореактивности организма, отрицательно влияет на физическое и психическое развитие. Согласно статистике, приведенной М.К. Бехтеревой, доцентом кафедры детских инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, каждый ребенок до достижения 5-летнего возраста хотя бы раз сталкивается с ротавирусной инфекцией.

Н.П. Вайнштейн, к.м.н., врач-неонатолог, обратила внимание на такой серьезный аспект ротавирусной инфекции, как возможность возникновения эпизодов брадикардии-апноэ у младенцев. Опираясь на данные анализа 215 историй болезни новорожденных, у которых во время пребывания в неонатальном отделении развилась диарея, она подчеркнула, что у детей с подтвержденной ротавирусной инфекцией более чем в четыре раза чаще развивалась брадикардия и в семь раз

чаще — апноэ в сравнении с детьми, у которых эта болезнь не была диагностирована.

По данным ВОЗ, в 2014 г. ротавирусная инфекция занимала вторую строку среди причин детской смертности от вакциноуправляемых инфекций — до 30%. Именно в силу высокой социальной значимости данной проблемы в настоящее время уже 112 стран мира внедрили вакцинацию от ротавируса в национальные календари иммунизации.

В России пока делаются первые шаги в этом направлении. Главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н., профессор Л.Н. Мазанкова в своей лекции привела данные столицы, где вакцинация против ротавирусной инфекции включена в региональный календарь профилактических прививок. По данным Роспотребнадзора, в последние годы отмечается тенденция к снижению заболеваемости: в 2019 г. она составила 34,96 на 100 000 населения против 54 на 100 000 годом ранее.

Людмила Николаевна сообщила, что в странах, где вакцинация против ротавируса проводится в обязательном порядке, «уже на следующий год отмечается снижение заболеваемости на 70–90%, количество госпитализаций

уменьшается на 50%, а смертность по причине любых острых кишечных инфекций — на 20–40%». Именно поэтому вакцинация против ротавирусной инфекции рекомендуется к включению в национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации и в региональные программы иммунопрофилактики.

Чтобы снизить бремя инфекционных болезней, считает А.Ю. Ртищев, к.м.н., главный специалист по инфекционным болезням у детей Центрального и Юго-Восточного округа Москвы, доцент медицинского исследовательского университета имени Пирогова, необходимо выработать новые подходы к иммунизации населения. «В основу такой концепции положена идея о том, что если болезнь можно предупредить, это необходимо сделать», — сообщил он. Для этого в 2020 г. правительством Российской Федерации была принята Стратегия развития иммунопрофилактики на период до 2035 г. В частности, в ней отмечается, что в 2022 г. в стране должна быть внедрена иммунизация против ротавирусной инфекции, а в 2023 г. — против ветряной оспы.

В целом все эксперты сошлись во мнении, что необходима выработка единой стратегии действий специалистов разного профиля на основе системного подхода к обеспечению качества, эффективности и безопасности вакцинопрофилактики населения Российской Федерации на протяжении всей жизни человека.

Актуальные вопросы развития вакцинопрофилактики в Российской Федерации в ближайшей перспективе

В рамках образовательного вебинара, проводимого Союзом педиатров России, 9 сентября 2021 г. прошел сателлитный симпозиум по теме «Вакцинопрофилактика в практике врача-педиатра: актуальные ответы на значимые вопросы», на котором был представлен доклад кандидата медицинских наук, ведущего научного сотрудника НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН М.В. Федосеенко «Ключевые аспекты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Что должен знать врач-педиатр».

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) по распространенности занимает лидирующее место среди инфекций, передающихся половым путем. ПВИ и ассоциированные с ней заболевания, в том числе онкологические, остаются одной из глобальных проблем общественного здравоохранения.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к семейству *Papillomaviridae*. Вирионы не имеют оболочки и содержат двухнитевую ДНК. Геном ВПЧ заключен в белковую оболочку, состоящую из больших (L1) и малых (L2) структурных белков. На основе определения нуклеотидной последовательности генома L1, который кодирует основной капсидный белок, было выявлено и описано более 200 типов ВПЧ. В зависимости от онкогенного потенциала выделяют вирусы высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й типы) и низкого онкогенного риска (6, 11, 42, 43, 44-й типы).

Типы ВПЧ высокой степени онкогенного риска обуславливают развитие рака шейки матки (РШМ) практически в 100% случаев, рака вульвы/влагалища — в 40% случаев, рака анального канала — в 90% случаев, рака полового члена — в 40% случаев, раковых заболеваний головы и шеи — в 26% случаев. На долю двух высокоонкогенных типов ВПЧ (16-го и 18-го) приходится до 70% случаев РШМ (60,6% случаев на 16-й тип и 10,2% на 18-й тип), до 80% рака вульвы и влагалища, 87% анального рака, 95% рака ротовой полости, 89% рака ротоглотки, 63% рака полового члена. При этом 16-й тип папилломавируса имеет самый высокий канцерогенный потенциал. Примерно в 90% случаев плоскоклеточной карциномы выявляются 16, 18, 45, 31, 33, 52 и 58-й типы ВПЧ. Генотипы ВПЧ 6-го и 11-го типов вызывают практически все виды аногенитальных бородавок (АБ) и большинство случаев рецидивирующего респиратор-

ного папилломатоза. Кроме того, низкоонкогенные типы ВПЧ ответственны за развитие 9,3% рака влагалища, 5,0% рака полового члена, 2,5–5,1% плоскоклеточной карциномы полости рта и 0,5–1,6% — ротоглотки и гортани соответственно.

Источником возбудителя инфекции является больной человек или носитель. Ведущий механизм передачи ВПЧ — контактный, основной путь передачи возбудителя — половой (генитально-генитальный, мануально-генитальный, орально-генитальный), однако возможна передача и при непосредственном соприкосновении (кожный контакт). Риск передачи даже при однократном половом контакте равен 80%, особенно у девушек, не достигших половой зрелости. При родах возможно заражение новорожденного от инфицированной матери.

В докладе была представлена информация о бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний в мире. Автором показано, что по распространенности ПВИ занимает первое место среди инфекций, передаваемых половым путем, а также является причиной более половины всех онкологических заболеваний у женщин, обусловленных инфекцией. От 70 до 80% сексуально активного населения инфицируется ВПЧ в течение жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ПВИ встречается во всех регионах земного шара, ежегодно отмечается около 6 млн случаев инфицирования ВПЧ. Однако оценить ее истинную распространенность не представляется возможным, так как большинство случаев инфицирования протекают бессимптомно и заканчиваются самоизлечением. Частота выявления ВПЧ в цервикальных образцах среди женщин с неизменными характеристиками цитологического обследования во всем мире оценивается в 11,7% случаев, колеблясь в отдельных странах от 1,6 до 41,9%. Тогда как распространенность ВПЧ среди мужчин значимо выше и составляет от 1 до 84% у мужчин с низким уровнем риска заражения и от 2 до 93% среди ВИЧ-инфицированных мужчин, гомосексуалистов. ВПЧ 16-го и 18-го типов является наиболее распространенным во всех регионах, а частота выявления ВПЧ 31, 39, 51, 52, 56, 58 и 59-го типов может варьировать.

Пик инфицирования ВПЧ у женщин приходится на возраст 16–25 лет и снижается по мере взросления. У мужчин, напротив, пик пораженности ПВИ приходится на чуть более старший возраст, чем у женщин, и остается постоянным или незначительно уменьшается с возрастом.

Как известно, ВПЧ обладает тропностью к эпителиальным тканям (кожа, слизистые оболочки) вне зависимости от их локализации и проникает в клетку через микроскопические порезы и потертости. Несмотря на то что большинство людей на протяжении жизни инфицируются этим возбудителем, чаще всего инфицирование заканчивается самопроизвольной элиминацией вируса из организма. Тем не менее, у 5–10% пациентов ВПЧ персистирует, что в конечном итоге может приводить к появлению доброкачественных или злокачественных изменений кожи и слизистых оболочек. Таким образом, интеграция генома ВПЧ в геном человеческой клетки обеспечивает преимущество роста и постоянной неконтролируемой пролиферации генетически измененных клеток, что приводит к развитию предраковых поражений и рака некоторых органов. Персистенция онкогенных типов ВПЧ — необходимое условие для развития злокачественной опухоли. Перенесенная ПВИ не защищает от повторного инфицирования. Вероятно, при этом снижается риск реинфекции тем же типом вируса, но не формируется защита от заражения другим штаммом ВПЧ-инфекции.

Вирус способен персистировать в месте проникновения сколь угодно долго. Интервал между инфицированием ВПЧ и прогрессированием до инвазивного рака, как правило, составляет более 10 лет. Инвазивному раку предшествуют предраковые поражения или интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести.

Говоря о клинических проявлениях ПВИ, докладчик подчеркнула, что основную этиологическую роль ВПЧ играет в развитии рака шейки матки. Злокачественное новообразование шейки матки (карцинома и аденокарцинома), или собственно РШМ, традиционно удерживает одно из лидирующих мест в структуре онкологических заболеваний у женщин. РШМ занимает 4-е место в мире среди всех видов злокачественных новообразований у женщин, ежегодно унося более 250 тыс. жизней. В России РШМ занимает 2-е место по распространенности (17,7%) среди злокачественных новообразований после рака молочной железы (20,4%), 1-е место в структуре смертности среди женщин самого активного и трудоспособного возраста (до 45 лет), а также 4-е место по количеству потерянных лет жизни. В структуре смертности от злокачественных заболеваний у женщин в возрасте до 29 лет РШМ принадлежит одна из лидирующих позиций (9,8%) после злокачественных образований кроветворной и лимфатической (31,4%) систем, а также головного и спинного мозга (18,5%). При этом для женщин возрастной группы 30–39 лет РШМ (22,8%) является основной причиной смертности. В России по сравнению с другими развитыми странами заболеваемость РШМ остается довольно высокой и характеризуется неуклонным ростом — за последние 10 лет увеличилась на 23,8%. Ежегодно более 6000 женщин в России умирают от этого недуга. Заболеваемость РШМ, тенденция к омоложению данной патологии, высокий процент запущенных случаев и, как следствие этого, рост инвалидности среди женщин трудоспособного возраста являются мировой проблемой, захватывая наиболее активную, социально значимую часть женского населения. Длительная персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска в эпидермальном слое генитального тракта в течение 6 мес — 3 лет может привести к развитию дисплазии шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия — cervical intraepithelial neoplasia; CIN) средней (II) или тяжелой (III) степени, а также к предраковому поражению железистых клеток шейки матки. При отсутствии лечения в течение 10–15 лет CIN II–III способна с высокой долей вероятности развиться в плоскоклеточный рак, а поражение железистых клеток может сформироваться в аденокарциному *in situ*, которая составляет до 20% всех инвазивных вариантов РШМ и имеет наиболее агрессивное течение в молодом возрасте. Средняя продолжительность времени между первичным инфицированием ВПЧ и развитием РШМ составляет 20 лет.

В докладе были освещены вопросы профилактики заболеваний, ассоциированных с ВПЧ:

- первичная профилактика (универсальная программа иммунизации с широким охватом, школьные программы вакцинации, стратегия догоняющей вакцинации, гендер-нейтральная вакцинация);
- вторичная профилактика (скрининг, организованные программы диспансеризации, лечение предраковых изменений);
- третичная профилактика — хирургическое лечение и лучевая терапия, паллиативная помощь.

Единственным способом предупреждения ВПЧ-ассоциированных заболеваний остается вакцинация.

На сегодняшний день ВОЗ осознает серьезность проблемы РШМ и других заболеваний, вызываемых ВПЧ, и рекомендует включить плановую вакцинацию против ПВИ в национальные программы иммунизации. По данным ВОЗ, вакцинация против ВПЧ в настоящее время в 111 странах мира внедрена в национальные программы иммунизации для девочек и в 42 странах — и для девочек, и для мальчиков [1].

Для специфической профилактики заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в России зарегистрированы 2 вакцины:

- двухвалентная (Церварикс, ГлаксоСмитКляйн Байлоджикалз с.а., Бельгия);
- четырехвалентная (Гардасил, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

Вакцины содержат вирусоподобные частицы, искусственно созданные путем синтеза белков в различных клетках (дрожжи, бактерии, клетки насекомых и др.). Вакцинные препараты получены из очищенных капсидных белков L1 и не содержат ни живых биологических продуктов, ни вирусных ДНК, а следовательно, не могут стать причиной инфицирования. Добавление адъюванта повышает иммуногенность, успешно стимулирует продукцию нейтрализующих антител.

Согласно ведущей позиции ВОЗ, вакцинация против ПВИ должна внедряться в национальные программы иммунизации всех стран. Основной целевой группой рассматриваются девочки от 9–10 до 13 лет (включительно) без выделения приоритетных групп риска, что обусловлено необходимостью достижения высокого уровня охвата прививками. Курс вакцинации рекомендуется провести до начала сексуальной активности, т.е. до того, когда подростки могут подвергнуться воздействию ПВИ, однако вакцинация эффективна и в более старшем возрасте. Учитывая высокую распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний у представителей обоих полов и этические аспекты иммунизации только представителей женского пола, ряд ведущих мировых медицинских организаций поддерживают гендерно-нейтральный подход к вакцинации против ВПЧ. На сегодняшний день в ряде стран мира (США, Австрия, Австралия, Новая Зеландия и др.) проводится массовая вакцинация подростков обоих полов.

В части обсуждения эффективности иммунизации автором было показано, что титр антител при трехдозовой схеме вакцинации достигает пика после третьей дозы и остается стабильным не менее 5 лет. Защитные титры антител после полного курса иммунизации четырехвалентной вакциной сохраняются до 9,9 года, и хотя их уровень через 4 года снижается, клинический эффект не меняется. Клиническая эффективность четырехвалентной вакцины в отношении профилактики онкозаболеваний шейки матки и половых органов, связанных с ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов, среди привитых по стандартной трехкратной схеме подростков проанализирована в течение 10 лет. Вакцины против ПВИ были лицензированы на основании продемонстрированной ими клинической эффективности среди молодых и взрослых женщин, частично — у мальчиков 10–18 лет, а также среди молодых и взрослых мужчин. Эффективность вакцин против ВПЧ у изначально неинфицированных лиц выше, чем у ВПЧ-позитивных или лиц, имевших ВПЧ-инфекцию в анамнезе. Эффективность вакцин против ВПЧ была оценена в отношении множества конечных точек, которые включают ВПЧ-ассоциированные заболевания и хроническую ПВИ. Как известно, время между инфицированием ВПЧ и развитием рака может превышать 15–20 лет.

Докладчиком был освещен мировой опыт иммунизации против ПВИ с представлением данных по ряду стран.

С 2006 г. во многих странах мира осуществляются программы профилактической вакцинации против ВПЧ, и их практическое воздействие со временем продолжает расти. Сокращение распространенности заражения типами ВПЧ, входящими в состав вакцины, и снижение частоты выявления остроконечных кондилом являются первыми показателями эффективности для четырехвалентной вакцины против ВПЧ. При этом исключительное значение имеет охват вакцинацией. По данным клинических исследований, эффективность четырехвалентной вакцины против ВПЧ у женщин от 16 до 26 лет в отношении профилактики рака и диспластических состояний шейки матки, вульвы, влагалища, а также АБ у изначально неинфицированных лиц составила 98–100%. У женщин от 24 до 45 лет эффективность в отношении персистирующей инфекции, CIN любой степени или аногенитальных поражений, вызванных вакцинными штаммами, составила 88,7%. У юношей и мужчин четырехвалентная вакцина против ВПЧ предотвращала АБ и перинеальную, перианальную внутриэпителиальную неоплазию, внутриэпителиальную неоплазию пениса I–III степени, вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов, в 90,6% случаев, а также анальную внутриэпителиальную неоплазию (AIN) I–III степени — в 77,5% случаев.

Исследования эффективности вакцины показали, что среди ВПЧ-наивных людей четырехвалентная вакцина демонстрирует почти 100% защиту от АБ, ассоциированных с ВПЧ 6-го и 11-го типов. В Австралии после внедрения четырехвалентной вакцины против ВПЧ в программу массовой вакцинации заболеваемость АБ за 4 года снизилась на 93% у девушек до 21 года и на 73% у молодых женщин до 30 лет. Учитывая данные высокой эффективности вакцинации, было принято решение о расширении программы с учетом включения мальчиков. Проведенный в австралийском штате Виктория ретроспективный анализ результатов обследования состояния слизистой оболочки шейки матки за период с 2007 по 2011 г. среди 24 871 вакцинированной и 14 085 невакцинированных женщин, возраст которых на момент вакцинации составлял от 12 до 17 лет, показал, что иммунизация значительно снизила риск возникновения CIN II–III. У вакцинированных девушек, получивших по три дозы четырехвалентной вакцины против ВПЧ ($n = 21\,151$), риск возникновения тяжелых дисплазий шейки матки оказался достоверно (на 39%) ниже в сравнении с непривитыми.

По данным проводившегося в Швеции с 2006 по 2010 г. популяционного когортного исследования с участием почти 2,21 млн девочек и женщин в возрасте 10–44 лет, эффективность четырехвалентной вакцины против ВПЧ в отношении снижения частоты возникновения остроконечных кондилом составила 76% у тех, кто получил по три дозы вакцины до достижения 20-летнего возраста.

В докладе были представлены данные по вакцинации против ВПЧ в России. В частности, Московская область стала одним из субъектов Российской Федерации, где с 2008 г. начал осуществляться пилотный проект по иммунизации девочек 12–13 лет против ПВИ. По данным Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, в районах, где проводилась вакцинация девочек до 17 лет четырехвалентной вакциной против ВПЧ, за 4 года (2008–2012) отмечено снижение случаев АБ на 42% по сравнению с периодом до вакцинации.

Автором показана экономическая эффективность иммунизации против ВПЧ. Глобальный анализ рента-

бельности вакцин свидетельствует о том, что вакцинация девочек-подростков является наиболее экономически эффективным средством в сравнении с избирательной вакцинацией или иммунизацией других целевых групп населения, особенно в условиях ограниченных ресурсов, когда альтернативные методы предупреждения РШМ и меры контроля заболеваемости часто имеют ограниченный охват. Экономическая эффективность вакцинации прямо пропорциональна охвату. Рекомендуемый ВОЗ охват иммунизацией составляет 70% и более от возрастной когорты.

В завершение автором были обозначены основные направления работы по профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний в России:

- включение вакцинации против ВПЧ в рутинную программу НКПП с возможностью проведения догоняющей иммунизации;
- использование региональных программ иммунизации и разработка регионального календаря прививок,

включающего вакцинацию подростков против ПВИ;

- разработка и внедрение программ мониторинга эффективности и безопасности вакцинопрофилактики;
- правильно выбранная стратегия вакцинации — 12–13-летние подростки в рамках школьной программы иммунизации;
- информационная работа среди медицинских работников и просветительская работа среди родителей и подростков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. World Health Organization. *Introduction of HPV (Human Papilloma Virus) vaccine*. Available online: https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO_3_CODE=&YEAR=. Accessed on November 19, 2021.

Фитопрепараты в практике педиатра и ЛОР-врача

В рамках вебинара, организованного Союзом педиатров России 25 сентября 2021 г., был проведен сателлитный симпозиум, посвященный применению растительных препаратов в практике педиатра и ЛОР-врача.

Открывая мероприятие, академик РАН Л.С. Намазова-Баранова начала свой доклад с вопроса, все ли возможности фитопрепаратов в сегодняшнем мире мы используем. Этот вопрос возник по вполне логичным мотивам. С одной стороны, люди все больше хотят использовать естественные (природные) факторы в коррекции своего здоровья и профилактике обострений многих болезней. С другой стороны, распространение во всем мире такого опасного явления, как антибиотикорезистентность, заставляет современную медицину активно искать альтернативные обычным официальным подходам методы лечения. К антибиотикорезистентности приводят не только неразумное применение антибактериальных препаратов в животноводстве и растениеводстве, самолечение взрослых и самостоятельное использование ими антибиотиков для своих детей, но и неверно выбранная врачами тактика лечения пациентов. Были приведены клинические примеры из практики врача-педиатра с ошибочным применением антибиотиков, что может приводить к неблагоприятным последствиям для здоровья ребенка.

Особое внимание было уделено избыточной антибактериальной терапии — повсеместно распространенному лечению носительства тех или иных микроорганизмов системными антибиотиками в отсутствие клинических проявлений у пациента. Отмечена важность исследования маркеров воспаления в комплексе с данными клинического осмотра для подтверждения активной бактериальной инфекции, что является прямым и единственно правильным показанием для назначения антибактериальной терапии. Была подчеркнута необходимость использования экспресс-теста для диагностики стрептококковой инфекции (определение бета-гемолитического

стрептококка группы А) при тонзиллитах, протекающих с наложениями на миндалины, положительный результат которого при наличии картины острого тонзиллита является показанием для применения антибактериальных препаратов.

Современные клинические исследования свидетельствуют против назначения при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) стероидов, антигистаминных и противовирусных препаратов (кроме случаев гриппа). В этих условиях возможна терапия лекарствами на растительной основе с доказанной эффективностью и безопасностью. Однако создание современного фитопрепарата или лекарственного растительного средства является технологически очень сложным процессом вследствие содержания в растениях не только нужного действующего вещества, но и многих других веществ, а также по причине значимых отличий представителей одного и того же вида в зависимости от условий выращивания. Как пример были рассмотрены различные хемотипы тимьяна обыкновенного с неодинаковым содержанием эфирных масел. Стандартизация экстрактов является основной проблемой для производителей качественных фитопрепаратов, и немногим компаниям удается добиться одинакового содержания действующих экстрактов в каждой из своих лекарственных форм. Однако есть и успешные примеры. Так, благодаря длительному опыту и высокотехнологичным методам селекции и выращивания растений, применяемым, например, компанией «Бионорика», удалось получить тимьян с почти идентичным содержанием тимола и других эфирных масел в каждом растении. В докладе также были приведены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-

контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности различных видов лечения острых бронхитов с использованием фитопрепарата. Было подтверждено, что эффективность купирования кашлевого синдрома при монотерапии лекарственной формой BNO 1018 (Бронхипрет) сравнима с терапией антибактериальными препаратами. Процесс стандартизации растительного сырья — концепция Фитониринг®, используемая компанией «Бионорика», — позволяет включать препараты, произведенные с помощью этой концепции, в федеральные клинические рекомендации по лечению острых тонзиллитов, бронхитов и синуситов. Академиком Л.С. Намазовой-Барановой были представлены данные рандомизированного клинического исследования растительного лекарственного препарата BNO 1030 (Тонзилгон Н), демонстрирующие его эффективность в снижении симптомов боли в горле при глотании и в покое, а также в уменьшении длительности течения ОРВИ.

В своем докладе врач-оториноларинголог И.В. Зеленкова отметила, что лечащему врачу в современных условиях придерживаться клинических рекомендаций не так-то просто. В сознании многих родителей благодаря средствам массовой информации и дефектам оказания медицинской помощи прочно закреплены некоторые мифы: при повышении температуры тела в течение нескольких дней необходимы антибиотики, при заболевании острой респираторной вирусной инфекцией обязательно нужны лекарственные препараты, первое средство от кашля — ингаляции с минеральной водой через небулайзер и так далее. К сожалению, в современных условиях пациенты и их родители имеют возможность бесконтрольного использования лекарственных средств, а иногда возникают ситуации, когда врач под давлением обстоятельств назначает препарат, который не показан при данном заболевании. Все это имеет большое значение в условиях возрастающей во всем мире антибиотикорезистентности, распространению которой, помимо нерациональной антибиотикотерапии, способствуют такие явления, как полипрагмазия и применение препаратов off-label.

Из клинической практики были приведены примеры назначений, которые могут быть расценены как ненадлежащее оказание медицинской помощи, а в случае возникновения нежелательных последствий для жизни и здоровья пациента делают мероприятия по защите врача невозможными. Было отмечено, что следование клиническим рекомендациям — элемент стандартизации медицинской помощи необходимый (в том числе в правовом смысле), но не лишающий врача возможности использовать свои знания, опыт, сведения об индивидуальных особенностях пациента и др. Следует помнить, что любое отклонение от клинических рекомендаций должно быть обосновано и документально оформлено соответствующим образом.

Использование фитониринговых технологий позволило компании «Бионорика» провести рандомизированные исследования согласно принципам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP) и, как следствие, включить эти средства в клинические рекомендации. Так, Синупрет рекомендован для лечения острого риносинусита у взрослых и детей, так как входящие в его состав фитокомпоненты оказывают комплекс эффектов, среди которых противовоспалительный, секретолитический, противоотечный и другие. Особенностью препарата является то, что его можно использовать длительно, что имеет большое значение при хронических заболеваниях, связанных с наличием вязкого секрета. Также его применение возможно под контролем врача и во время беременности, когда другие препараты для лечения ОРВИ не рекомендуются.

Препарат Тонзилгон включен в последние клинические рекомендации по лечению острых тонзиллофарингитов у взрослых и детей, так как обладает доказанным иммуномодулирующим, антисептическим, антибактериальным, противовирусным и противовоспалительным действием. Препарат продемонстрировал высокую фармакологическую эффективность у пациентов как с острой, так и с рецидивирующей патологией небных миндалин.

FDA одобрило первый препарат для лечения врожденной атимии

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drugs Administration; FDA) одобрило препарат Rethymic (аллогенная приготовленная ткань тимуса e-agdc) компании Enzyvant Therapeutics, Inc. для лечения педиатрических пациентов с врожденной атимией — редким иммунным заболеванием. Дети с этой болезнью обычно умирают в течение первых двух лет жизни и могут иметь повторные, часто опасные для жизни, инфекции.

Одобренный препарат состоит из аллогенной (донорской) ткани тимуса человека, которая обрабатывается и культивируется, а затем имплантируется больным атимией, чтобы помочь восстановить их иммунитет. Дозировку препарата необходимо подбирать индивидуально в зависимости от площади поверхности тела пациента. Препарат не показан для лечения больных с тяжелым комбинированным иммунодефицитом. Это

первый продукт из ткани вилочковой железы, одобренный в США.

Безопасность и эффективность препарата были установлены в клинических исследованиях с участием 105 пациентов в возрасте от 1 мес до 16 лет, каждый из которых получил однократное введение Rethymic в период с 1993 по 2020 г. Rethymic улучшил выживаемость детей с врожденной атимией, и большинство из них прожили не менее двух лет. Дети, получавшие лечение Rethymic, которые выживали после первого года жизни, обычно выживали в долгосрочной перспективе. Rethymic также снизил частоту и тяжесть инфекций.

Восстановление иммунной функции у пролеченных пациентов занимает 6 мес или больше, поэтому важно, чтобы до восстановления иммунитета пациенты продолжали принимать строгие меры предосторожности для предотвращения инфекций.

Источник: www.fda.gov

FDA одобрило эволокумаб для лечения семейной гиперхолестеринемии у детей

436

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drugs Administration; FDA) одобрило эволокумаб (Repatha, Amgen) — гиполипидемическое средство из группы ингибиторов PCSK9 для лечения семейных форм гиперхолестеринемии (СГ) у детей в возрасте 10 лет и старше.

Положительное решение FDA было основано на результатах нескольких рандомизированных исследований. В первом исследовании (HAUSER-RCT) принимали участие пациенты в возрасте от 10 до 17 лет, имеющие гетерозиготную форму СГ и получающие статины с эзетимибом или без него. Согласно результатам, применение эволокумаба 420 мг в течение 24 нед приводило к снижению холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в среднем на 38% по сравнению с плацебо.

В другом исследовании, с участием педиатрических пациентов в возрасте 11–17 лет с гомозиготной формой СГ, наблюдалось снижение холестерина ЛПНП в среднем на 14% по сравнению с исходным уровнем у больных, получавших эволокумаб 420 мг ежемесячно подкожно в течение 80 нед.

Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом препарата, являются назофарингит, головная боль, боль в горле, а также инфекции верхних дыхательных путей.

Ранее, в 2015 г., эволокумаб был одобрен FDA для использования у взрослых пациентов с гетеро- и гомозиготной СГ, а в 2017 г. — у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, не достигших целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на фоне приема статинов и эзетимиба.

Источник: www.fda.gov

FDA одобрило первый препарат гормона роста длительного действия для детей

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drugs Administration; FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency; EMA) одобрило лонапегсоматропин (Skytrofa, Ascendis Pharma) — первый препарат гормона роста для лечения дефицита гормона роста у детей.

Основанием для подобного решения регуляторов стали недавно представленные результаты 3-й фазы исследования heiGHt, в котором эффективность лонапегсоматропина сравнивалась со стандартно применяющимся соматропином.

В открытом рандомизированном исследовании, продолжительность которого составила 52 нед, при-

нял участие 161 ребенок с дефицитом гормона роста. При этом лонапегсоматропину удалось продемонстрировать не только не худший эффект, но и даже некоторое превосходство над соматропином в скорости роста за год (11,2 против 10,3 см/г; $p = 0,009$).

В документе FDA отмечается, что лонапегсоматропин одобрен для лечения детей 1 года и старше, масса тела которых составляет как минимум 11,5 кг, имеющих низкий рост, причиной чего является дефицит секреции эндогенного гормона роста.

С 1987 г. стандартным лечением детей с дефицитом гормона роста являются ежедневные инъекции соматропина (рекомбинантный человеческий гормон роста). Безусловным преимуществом лонапегсоматропина представляется кратность его введения, что может обеспечить лучшую приверженность пациентов лечению. Кроме этого, ожидается, что стоимость препарата окажется даже меньше стоимости стандартно используемого соматропина.

Источник: www.medscape.com, www.internist.ru

К Юбилею Николая Николаевича Ваганова

To the anniversary of Nikolay Vaganov



Известному организатору детского здравоохранения и общественному деятелю, заслуженному врачу Российской Федерации профессору Николаю Николаевичу Ваганову исполнилось 80 лет.

Н.Н. Ваганов родился 24 октября 1941 г. в городе Родники Ивановской области в семье военнослужащего и учительницы. Завершив в 1965 г.

высшее медицинское образование на педиатрическом факультете Ивановского медицинского института, он начинает свою трудовую деятельность на севере страны — в Сеgezской центральной районной больнице Карелии в качестве участкового педиатра, став вскоре районным педиатром. Трудности жизни и работы в районе, расстояние до самой дальней участковой больницы которого составляло больше 200 км, не испугали молодого специалиста. Наоборот, он проявляет незаурядные организаторские способности, их замечают, и в 1968 г. его переводят на работу в Министерство здравоохранения Карельской АССР на должность инспектора.

В аппарате Минздрава Карелии Н.Н. Ваганов проработал 19 лет, став в 1970 г. главным педиатром республики, а в 1985 г. — заместителем министра. В этот период трудовой деятельности он формируется как талантливый организатор детского здравоохранения. По его инициативе в Петрозаводске путем объединения трех маломощных детских больниц был создан крупный многопрофильный детский стационар, организованы палаты интенсивной терапии, а также подготовка сельских врачей по вопросам интенсивного лечения и реанимации детей с различной патологией. Результаты оказались впечатляющими: с 1970 по 1986 г. уровень младенческой смертности в Карелии заметно снизился, и республика из отстающих вошла в число территорий с самыми низкими показателями младенческой смертности в России.

В мае 1987 г. Н.Н. Ваганов переходит на работу в Минздрав СССР в качестве заместителя начальника Главного управления лечебно-профилактической помощи детям и матерям — его приглашает на эту должность заместитель министра здравоохранения СССР по вопросам охраны здоровья матери и ребенка А.А. Баранов, набирающий энергичных специалистов прежде всего для решения самой важной социально-демографической проблемы — снижения младенческой смертности, которая в Советском Союзе была заметно выше, чем в экономически развитых странах. Н.Н. Ваганов отвечал за внедрение региональных программ снижения младенческой смертности, являлся координатором проведения «Всесоюзного медицинского десанта» по спасению детских жизней и сокращению младенческой смертности в республиках Средней Азии, организованного Минздравом СССР и Советским детским фондом им. В.И. Ленина. Успех был значимым — смертность за три года в названных территориях снизилась на 15–18%.

С 1989 по 1998 г. Н.Н. Ваганов возглавляет педиатрическую службу страны в статусе заместителя министра здравоохранения России. На его долю выпала сложная задача: в условиях тяжелейшего социально-экономического кризиса, смены общественного строя не только сохранить эффективные организационные основы советской государственной системы охраны здоровья детей, но и адаптировать их к условиям рыночного и конкурентного базиса в развитии страны. В 1991–1995 гг. он принимал непосредственное участие в разработке и реализации государственных программ в области детского питания, планирования семьи и др., которые вошли в президентскую программу «Дети России». К наиболее важным достижениям в эволюции отечественной педиатрии того периода следует отнести развитие неонатальной, медико-генетической, реанимационной, гинекологической служб в учреждениях родовспоможения и детских больницах. В то время как показатели здоровья взрослого населения катастрофически ухудшались, это способствовало не только сохранению уровня младенческой смертности, но и формированию тенденции к ее снижению. За вклад в снижение младенческой смертности в России Николаю Николаевичу в числе ведущих ученых-педиатров и организаторов здравоохранения (А.А. Баранова, В.Ю. Альбицкого, Е.Н. Байбариной и др.) было присвоено звание лауреата Премии Правительства Российской Федерации (2010).

С 1998 г. в течение 18 лет Н.Н. Ваганов возглавлял Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ), в которой за эти годы был открыт ряд новых специализированных отделений (рентгенохирургии, челюстно-лицевой хирургии, лучевой диагностики, медицинской генетики), стал действовать телемедицинский центр. В РДКБ значительно улучшились все основные показатели деятельности: в четыре раза снизилась летальность, двукратно увеличилось число госпитализаций детей из регионов России. С 2016 г. Николай Николаевич возглавляет аналитический центр РДКБ.

Организаторская практическая деятельность юбиляра всегда сопровождалась научной работой. Еще будучи районным педиатром, он опубликовал в 1968 г. свою первую научную статью о распространенности хронической пневмонии в Сеgezском районе. В 1991 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Концепция и пути реализации региональных программ снижения младенческой смертности в СССР», а в 1996 г. — докторскую диссертацию на тему «Стратегия охраны здоровья матерей и детей в условиях социально-экономических реформ Российской Федерации». Уже 30 лет Н.Н. Ваганов возглавляет кафедру (с 2019 г. — курс) медико-социальных проблем охраны материнства и детства РМАПО. Николай Николаевич является автором около 200 научных работ, 5 монографий. Под его руководством защищены 3 докторские и 2 кандидатские диссертации.

Профессор Н.Н. Ваганов — общественный деятель российского масштаба. Он член общественного Совета по региональному здравоохранению Совета Федерации, Президиума Российского детского фонда. Инициировал создание федерального проекта «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфра-

структуры оказания медицинской помощи детям». Создал и возглавил Ассоциацию детских больниц (АДБ), которая отметила свою 21-ю годовщину, являясь кооперативным членом Союза педиатров России и Национальной медицинской палаты. Юбилар — руководитель проекта «Территория здоровья», осуществляемого ПАО «Новатэк» и АДБ, основатель научно-практического журнала «Детская больница», член редколлегии ряда научных журналов и ряда других государственных и общественных организаций.

Итоги своей профессиональной и общественной деятельности Николай Николаевич подвел в изданной два года назад автобиографической книге «Исповедь врача-педиатра». В ней прослеживается жизнь и деятельность автора на фоне непростых, порою судьбоносных и трагических событий в жизни страны при смене XX столетия на XXI век. Думается, эта книга станет важным источником для будущих историков, изучающих развитие отечественного детского здравоохранения в ту непростую эпоху.

Общественная значимость труда Н.Н. Ваганова отмечена многочисленными наградами и поощрениями. В их числе медали «За заслуги перед отечественным здравоохранением», «За деятельность в развитии курортного дела», благодарность Президента Российской Федерации за активное участие в общественно-политической жизни российского общества, диплом Союза педиатров России «За заслуги в охране здоровья детей России». Николай Николаевич — лауреат международной премии «Оливер», первой международной премии в области меценатства и благотворительности «Добрый ангел мира». За организацию медицинской помощи детям, пострадавшим в трагедии в Беслане, указом Президента Республики Северная Осетия — Алания ему присвоено звание «Заслуженный врач Республики Северная Осетия — Алания».

Сердечно поздравляем Николая Николаевича Ваганова со славным юбилеем и желаем крепкого здоровья, благополучия и дальнейших успехов в деле сбережения здоровья детей России!

Союз педиатров России

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Ганковская Л.В., Артемьева О.В., Намазова-Баранова Л.С. и др.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 154 с.

Представлены новые сведения о роли иммунной системы в механизмах старения человека. Рассмотрены изменения врожденного и адаптивного иммунитета на уровне популяций клеток, рецепторов, биологически активных молекул. Особое внимание уделено развитию воспалительного старения как основы возраст-ассоциированной патологии. Отдельная глава посвящена новой коронавирусной инфекции COVID-19, механизм иммунопатогенеза, особенностям тяжелого течения данного заболевания у пожилых, методам лечения, вакцинации.

Монография адресована специалистам, занимающимся проблемами старения человека и продления жизни, врачам-гериатрам, иммунологам, аллергологам, терапевтам.



© ООО Издательство «ПедиатрЪ», 2021 • www.spr-journal.ru

РЕКЛАМА



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
Всероссийская конференция «Редкий случай»	6 декабря	Союз педиатров России	Москва	conference2021@pediatr-russia.ru
Межрегиональная междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы нейрорпедиатрии»	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
Школа педиатра: орфанные заболевания	23 декабря	Союз педиатров России	Ярославль	Хомич Анна Владиславовна info@ormiz.ru