

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



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2022 / том 19 / № 1

Online-версия журнала
www.pedpharma.ru



2022



Уважаемые читатели!
Предлагаем вашему
вниманию новинки издательства «ПедиатрЪ»



ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ. БОЛЕЗНИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ОТ А ДО Я

Авторы: Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Эфендиева К.Е. и др., 2022

Авторами руководства обобщены данные отечественной и зарубежной научной и методической литературы, освещающие современный взгляд на этиологию, патогенез и классификацию лихорадки. Особое внимание уделено причинам возникновения лихорадки у детей, в том числе лихорадке при аутовоспалительных заболеваниях, лихорадке неясного генеза, без очага инфекции и др. 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.



ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ. БОЛЕЗНИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ОТ А ДО Я

Авторы: Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Бехтерева М.К. и др., 2022

Руководство для врачей освещает современное состояние проблемы пневмококковой инфекции. Авторы представили актуальные данные по распространенности инвазивных и неинвазивных форм заболевания, а также носоглоточного носительства *Streptococcus pneumoniae*. Пристальное внимание уделено специфической профилактике как наиболее эффективному методу борьбы с различными клиническими формами пневмококковой инфекции, влияющему на снижение антибиотикорезистентности, а также на уровень заболеваемости и смертности. Подробно представлены характеристика пневмококковых вакцин, схемы проведения иммунизации. Отдельный раздел посвящен вакцинации пациентов групп риска, а также особенностям плана догоняющей вакцинации.



ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ. МЕТОДИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

Авторы: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. и др., 2022

В методических рекомендациях подробно описаны патогенетические особенности течения ветряной оспы. Перечислены виды осложнений ветряной оспы, в том числе у некоторых групп населения. Представлены вакцины, лицензированные на территории Российской Федерации, даны практические рекомендации по их применению с обстоятельным описанием схем, методики введения и противопоказаний. Кроме того, приведены исчерпывающие указания по вакцинации против ветряной оспы пациентов групп риска. На основании принципов доказательной медицины продемонстрированы результаты эффективности вакцинации против ветряной оспы и продолжительность поствакцинальной защиты.

По вопросам приобретения обращайтесь в издательство «ПедиатрЪ»
E-mail: sales@spr-journal.ru, **Тел.:** +7 (916) 650-01-27, Вильма Саакян

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

Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

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

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

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

Ответственный редактор

Панкова А.Р.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

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

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81,

корп. 1, этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

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.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

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 «ТИПОГРАФИЯ», 115477, Москва, ул. Кантемировская, д. 60, тел.: +7 (495) 730-16-51, www.tipografia.moscow.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Дата выхода в свет 25.02.2022

Тираж 3000 экземпляров.

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



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 19 / № 1 / 2022

СОДЕРЖАНИЕ

- ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ**
- 5 Л.С. Намазова-Баранова
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**
- 6 П.Р. Гринчик, Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, А.А. Гирина, С.В. Ковалёв, А.В. Мазоха, Е.Д. Макушина, Е.И. Малинина, А.Ю. Мусихина, О.А. Перминова, Н.Ю. Пленсковская, Т.Е. Привалова, А.Ю. Ртищев, Д.С. Русинова, О.А. Рычкова, В.В. Семериков, М.В. Фоминых, Д.С. Фуголь, Н.В. Якимова
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИВИТОСТИ И ОХВАТА ИММУНИЗАЦИЕЙ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
- 20 Л.С. Намазова-Баранова, В.А. Ганковский, И.В. Зеленкова, С.Г. Губанова, А.В. Пашков, Г.А. Каркашадзе
КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ПОЛОСТИ НОСА И НОСОГЛОТКИ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
- 27 Л.А. Опрятин, Т.Э. Боровик, Н.Н. Мурашкин
БЕЗГЛУТЕНОВАЯ ДИЕТА У ДЕТЕЙ С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
- КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**
- 33 В.Г. Калугина, М.В. Федосеенко, А.А. Алексеева, К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина, Т.А. Калужная, С.В. Толстова, Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВАКЦИНАЦИИ РЕБЕНКУ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 39 Ю.П. Съемщикова, Ю.А. Козлов, А.Б. Яковлев, В.М. Шинкарева, Т.В. Барзунова, Н.И. Манькова, Е.А. Балакирев
РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА МОРКИО (МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ IVA ТИПА): ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА И ЛЕЧЕНИЯ
- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**
- 45 А.А. Баранов, Н.А. Дайхес, Р.С. Козлов, Л.С. Намазова-Баранова, И.В. Андреева, И.В. Артемова, М.Д. Бакрадзе, Е.А. Вишнева, М.С. Карасева, О.В. Карнеева, И.А. Ким, О.П. Ковтун, Т.В. Куличенко, Ю.С. Лашкова, И.В. Зеленкова, Г.А. Новик, А.С. Полякова, Л.Р. Селимзянова, О.У. Стецюк, В.К. Таточенко, М.В. Федосеенко, С.Б. Якушин
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЛАРИНГИТОМ И ЭПИГЛОТТИТОМ
- В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА**
- 56 О.Г. Парфёнов, А.В. Копцева, Л.С. Намазова-Баранова
ПРОБЛЕМЫ НОРМАТИВНОГО ПРАВОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО ОТДЫХУ И ОЗДОРОВЛЕНИЮ ДЕТЕЙ
- ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**
- 61 Л.С. Намазова-Баранова, Н.М.Я. Садеки, А.А. Баранов
ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ ДЕТЕЙ В КАЧЕСТВЕ СУБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
- КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ**
- 72 Р.А. Шукенбаева, Т.В. Турти
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ ИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФАНГИЭКТАЗИЕЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ОБСЕРВАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- 78 Е.А. Кобзева, Ю.Г. Левина
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ COVID-19 У ДЕТЕЙ С АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЕЙ
- 82 **ЧАСТЫЕ СИМПТОМЫ РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ**
- ЮБИЛЕЙ**
- 85 **АЛЕКСАНДРУ ГРИГОРЬЕВИЧУ РУМЯНЦЕВУ — 75 ЛЕТ**

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

Saygıtov 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

Arkhutik 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Surkov A.N. (Moscow), PhD

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

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

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

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

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

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG

Office 2–8, Unit № XLIX,

81-1 Vavilova Street, 2nd floor,

117335, Moscow, Russian Federation

www.spr-journal.ru

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

+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

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

Printed at Tipografiya Printing House, 60
Kantemirovskaya Str., Moscow, Russia, 115477;
tel.: +7 (495) 730-16-51,
www.tipografiya.moscow.

Signed for printing 25.02.2022

Circulation 3000 copies.

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



EDITOR'S NOTE	
5	Leyla S. Namazova-Baranova
ORIGINAL ARTICLES	
6	Polina R. Grinchik, Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Assiya A. Girina, Sergey V. Kovalev, Anastasia V. Mazokha, Elena D. Makushina, Elena I. Malinina, Anastasia Yu. Musikhina, Olga A. Perminova, Nina Y. Plenskovskaya, Tatyana E. Privalova, Alexey Yu. Rtishchev, Dina S. Rusinova, Olga A. Rychkova, Vladislav V. Semerikov, Maria V. Fominykh, Denis S. Fugol, Nadezhda V. Yakimova
COMPARATIVE ANALYSIS OF IMMUNIZATION AND IMMUNIZATION COVERAGE IN CHILDREN OF RUSSIAN FEDERATION FEDERAL DISTRICTS	
20	Leyla S. Namazova-Baranova, Viktor A. Gankovskiy, Irina V. Zelenkova, Svetlana G. Gubanova, Alexander V. Pashkov, George A. Karkashadze
COMPLEX APPROACH TO DIAGNOSIS OF NASAL CAVITY AND NASOPHARYNGEAL PATHOLOGIES IN CHILDREN. INITIAL RESULTS	
27	Leonid A. Opryatin, Tatiana E. Borovik, Nikolay N. Murashkin
GLUTEN-FREE DIET IN CHILDREN WITH DERMATOLOGIC PATHOLOGY	
CLINICAL CASE	
33	Vera G. Kalugina, Marina V. Fedoseenko, Anna A. Alekseeva, Kamilla E. Efendieva, Julia G. Levina, Tatiana A. Kaliuzhnaia, Svetlana V. Tolstova, Elena A. Vishneva, Leyla S. Namazova-Baranova
MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN VACCINATION OF A CHILD WITH FOOD ALLERGY: CLINICAL CASE	
39	Yulia P. Semschikova, Yurii A. Kozlov, Andrei B. Yakovlev, Vera M. Shinkareva, Tatyana V. Barzunova, Natalia I. Manjkova, Evgenii A. Balakirev
RARE CASE OF MORQUIO SYNDROME (MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE IVA): DIFFICULTIES OF DIAGNOSTIC SEARCH AND MANAGEMENT	
CLINICAL RECOMMENDATIONS	
45	Aleksander A. Baranov, Nikolay A. Daikhes, Roman S. Kozlov, Leyla S. Namazova-Baranova, Irina V. Andreeva, Inga V. Artemova, Maiya D. Bakradze, Elena A. Vishneva, Mariya S. Karaseva, Olga V. Karneeva, Irina A. Kim, Olga P. Kovtun, Tatiana V. Kulichenko, Yulia S. Lashkova, Irina V. Zelenkova, Gennady A. Novik, Anastasia S. Polyakova, Lilia R. Selimzyanova, Olga U. Stetsiuk, Vladimir K. Tatochenko, Marina V. Fedoseenko, Sergey B. Yakushin
MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH ACUTE OBSTRUCTIVE LARYNGITIS AND EPIGLOTTITIS	
FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE	
56	Oleg G. Parfenov, Anna V. Koptseva, Leyla S. Namazova-Baranova
ISSUES OF LEGISLATIVE ENVIRONMENT FOR MEDICAL ACTIVITIES ON CHILDREN RECOVERY AND REHABILITATION	
REVIEW	
61	Leyla S. Namazova-Baranova, Nilab Sadeqi, Alexander A. Baranov
UNANSWERED QUESTIONS IN PEDIATRIC CLINICAL TRIALS: LITERATURE REVIEW	
SHORT REPORTS	
72	Regina A. Shukenbaeva, Tatiana V. Turti
MODERN TREATMENT PRINCIPLES FOR CHILDREN WITH PRIMARY INTESTINAL LYMPHANGIECTASIA: OBSERVATIONAL STUDIES SYSTEMATIC REVIEW	
78	Elizaveta A. Kobzeva, Yulia G. Levina
COVID-19 MORBIDITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIES	
82	FREQUENT SYMPTOMS OF RARE DISEASES
JUBILEE	
85	ALEKSANDR G. RUMYANTSEV — 75 YEARS



Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Начало года, как всегда, требует от нас много энергии, потому что год начинается конгрессом педиатров, это всегда очень насыщенное и интересное мероприятие, но его подготовка требует концентрации всех сил. Этот год для нас к тому же еще и юбилейный — исполняется 95 лет нашей профессиональной ассоциации — Союзу педиатров России. Не нужно объяснять, что в честь этого замечательного повода мы придумали много новых мероприятий, которые пройдут в рамках XIX Съезда 5–7 марта 2022 г.: это уже ставшие традиционными конференции по социальной педиатрии, детской дерматологии и хирургии, Евразийский форум по редким болезням и Гиппократовский форум, Саммиты по страховой медицине и нутритивным компонентам здоровья, многочисленные заседания по разным областям педиатрии не только для медицинских работников, но и для родителей, а также новые «площадки», объединяющие педиатров и педагогов, роль которых в сохранении здоровья и развитии их подопечных не менее важна, чем детских врачей или членов их семей. На Съезде к нам присоединятся коллеги из стран Восточной Европы и Центральной Азии, представители американского и азиатского континентов, волонтеры и пациентские организации, чтобы в кругу друзей и единомышленников обсудить накопившиеся проблемы, обменяться лучшими практиками и наметить планы на будущее.

Такое же разнообразие тем представлено и в текущем номере нашего журнала, который, как мы надеемся, вы с удовольствием изучите. И пусть мир проверяют на прочность пандемии или другие трудности, но мы ведь детские врачи, а значит, нам надо еще больше знать и уметь, чтобы наилучшим образом помогать нашим пациентам и их родителям!

**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 friends and colleagues!

The beginning of the year usually requires a lot of energy from us, as the year begins with the Congress of pediatricians. It is always very intensive and interesting event, but its preparation requires a lot of concentration, effort. Moreover, this year is anniversary for us: our professional association — the Union of Pediatricians of Russia — turns 95. There is no need to explain that to celebrate this wonderful occasion, we have come up with many new events that will be held within the framework of the XIX Congress on March 5–7, 2022. These are traditional Conferences of Social Pediatrics, Pediatric Dermatology and Surgery, Eurasian Forum on Rare Diseases and Hippocratic forum, Insurance Medicine and Nutritional Components Summits, and numerous meetings in various areas of pediatrics not only for medical professionals, but also for parents. There will be new "areas" uniting pediatricians and teachers whose role in health maintenance and children development is no less than for pediatricians and children's families. Colleagues from Eastern Europe and Central Asia, representatives of American and Asian continents, volunteers and patient organizations will join us at the congress to discuss the accumulated issues with friends and soulmates, to exchange best practices, and to shape future.

The same variety of topics is presented in the current issue of our journal which you can investigate with pleasure. The world be tested by pandemics or any other difficulties, but we are pediatricians, and this means that we have to know even more, and we have to help our patients and their parents in the best possible way!

**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**

П.Р. Гринчик¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, М.В. Федосеенко^{1, 2}, А.А. Гирина⁴, С.В. Ковалёв⁵, А.В. Мазоха⁶, Е.Д. Макушина⁷, Е.И. Малинина⁸, А.Ю. Мусихина⁹, О.А. Перминова⁹, Н.Ю. Пленсковская⁷, Т.Е. Привалова^{1, 2}, А.Ю. Ртищев^{1, 2, 10}, Д.С. Русинова^{1, 2, 11}, О.А. Рычкова⁸, В.В. Семериков¹², М.В. Фоминых⁷, Д.С. Фуголь⁶, Н.В. Якимова¹³

- 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
- ⁴ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Российская Федерация
- ⁵ Нижневартовская городская детская поликлиника, Нижневартовск, Российская Федерация
- ⁶ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация
- ⁷ Клиника «Альфа — Центр здоровья», Москва, Российская Федерация
- ⁸ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация
- ⁹ Городская детская клиническая поликлиника № 5, Пермь, Российская Федерация
- ¹⁰ Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация
- ¹¹ Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация
- ¹² Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация
- ¹³ Сургутская городская клиническая поликлиника № 5, Сургут, Российская Федерация

Сравнительный анализ показателей привитости и охвата иммунизацией детского населения на территории федеральных округов Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Гринчик Полина Романовна, ассистент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, **тел.:** +7 (915) 262-04-00, **e-mail:** dr.polinagrinchik@ya.ru

Обоснование. Одним из эффективных методов поддержания эпидемического благополучия вакциноуправляемых инфекций является оценка уровня привитости и охвата иммунизацией населения. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ уровней привитости детского населения в различных регионах России. **Методы.** В четырех федеральных округах РФ у детей в возрасте от 6 мес до 15 лет провели сравнительный анализ показателей документированной привитости и охвата иммунизацией по данным форм 112/у и 036/у. Показатель привитости оценивали у лиц, имевших полную схему вакцинации, предусмотренную национальным календарем профилактических прививок (НКПП) (от 2014 г.). Охват иммунизацией — по числу лиц, имевших хотя бы однократную вакцинацию в своем анамнезе. **Результаты.** Анализ проводился по данным 2687 карт детского населения из Центрального, Уральского, Сибирского и Приволжского федеральных округов (ФО). Показатели привитости ВСГ во всех ФО стремятся к 100%. На высоком уровне отмечаются показатели привитости против гепатита В и кори, краснухи, паротита с наиболее низкими значениями в Центральном ФО (против гепатита В — 74% и против кори, краснухи, паротита — 69%) и высокими в Приволжском ФО (против гепатита В — 95% и против кори, краснухи, паротита — 97%). Отмечены значительные расхождения в показателях привитости и охвата иммунизацией против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита во всех ФО (от 20 до 40%), что свидетельствует о наличии нарушений схем вакцинации. Низкие показатели привитости отмечаются против пневмококковой инфекции (от 12% в Сибирском ФО до 36% в Приволжском ФО) и гриппа (от 0,5% в Приволжском ФО до 9% в Уральском ФО). **Заключение.** Наивысшие показатели привитости по всем инфекциям, включенным в НКПП, за исключением гриппа, отмечены в Приволжском ФО. Уровень привитости против гриппа критически низкий во всех ФО.

Ключевые слова: вакцинация, дети, привитость, охват иммунизацией, национальный календарь профилактических прививок

Для цитирования: Гринчик П.Р., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Гирина А.А., Ковалёв С.В., Мазоха А.В., Макушина Е.Д., Малинина Е.И., Мусихина А.Ю., Перминова О.А., Пленсковская Н.Ю., Привалова Т.Е., Ртищев А.Ю., Русинова Д.С., Рычкова О.А., Семериков В.В., Фоминых М.В., Фуголь Д.С., Якимова Н.В. Сравнительный анализ показателей привитости и охвата иммунизацией детского населения на территории федеральных округов Российской Федерации. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(1):6–19. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2351>

ОБОСНОВАНИЕ

Одной из глобальных проблем нынешнего десятилетия является снижение уровня приверженности вакцинопрофилактике инфекционных заболеваний [1–3], что неизменно приводит к росту заболеваемости, экономическим потерям и снижению уровня благополучия населения [4, 5]. Учитывая, что приоритетным направлением в здравоохранении Российской Федерации является работа по снижению заболеваемости и распространения инфекционных заболеваний [6], необходимо разработать эффективные меры по улучшению эпидемической обстановки относительно инфекций, включенных в национальный календарь профилактических прививок (НКПП). Не менее важным является и учет привитости населения, в том числе по данным медицинской докумен-

тации [7]. Означенный учет проводится с целью своевременной оценки уровня охвата иммунизацией населения и разработки мер по предотвращению распространения вакциноуправляемых инфекционных заболеваний. Также оценка указанных показателей может позволить поставить вопрос о целесообразности совершенствования графика вакцинации [8–10].

Многолетний опыт применения универсальной иммунизации не раз доказывал, насколько важно поддержание охвата вакцинацией на уровне 90–95% и выше [11, 12]. Согласно методическим указаниям РФ по эпидемическому надзору за инфекционными заболеваниями, показатели привитости для поддержания адекватного уровня иммунной прослойки должны составлять 95% и более [13, 14]. Создание необходимой иммунной про-

Polina R. Grinchik¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Assiya A. Girina⁴, Sergey V. Kovalev⁵, Anastasia V. Mazokha⁶, Elena D. Makushina⁷, Elena I. Malinina⁸, Anastasia Yu. Musikhina⁹, Olga A. Perminova⁹, Nina Y. Plenskovskaya⁷, Tatyana E. Privalova^{1, 2}, Alexey Yu. Rtishchev^{1, 2, 10}, Dina S. Rusinova^{1, 2, 11}, Olga A. Rychkova⁸, Vladislav V. Semerikov¹², Maria V. Fominykh⁷, Denis S. Fugol⁶, Nadezhda V. Yakimova¹³

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

⁴ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

⁵ Nizhnevartovsk Children's City Outpatients Clinic, Nizhnevartovsk, Russian Federation

⁶ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

⁷ "Alpha Health Center" Clinic, Moscow, Russian Federation

⁸ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

⁹ Children's City Outpatients Clinic № 5, Perm, Russian Federation

¹⁰ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

¹¹ Children's City Outpatient's Clinic №133 of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

¹² Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

¹³ Surgut City Outpatients Clinic № 5, Surgut, Russian Federation

Comparative Analysis of Immunization and Immunization Coverage in Children of Russian Federation Federal Districts

Background. One of the effective ways to maintain the epidemic well-being of vaccine preventable diseases is to estimate immunization rates and coverage. **Objective. The aim of the study is** to conduct comparative analysis of immunization levels among children in various regions of Russian Federation. **Methods.** Children aged from 6 months to 15 years conducted comparative analysis of indicators of documented immunization and immunization coverage according to forms 112/y and 036/y in four federal districts of Russian Federation. The immunization rate was estimated in individuals who had completed vaccination scheme according to the national immunization schedule (NIS) (of 2014). Immunization coverage was estimated by number of persons with at least one vaccination in past medical history. **Results.** The analysis was performed on 2687 children medical records from the Central, Ural, Siberian and Volga federal districts (FD). BCG immunization rates in all FDs tend to be 100%. There are high levels of immunization against hepatitis B, as well as against measles, rubella and parotitis (the lowest values are noted in the Central Federal District: against hepatitis B — 74%, against measles, rubella, mumps — 69%, high — in the Volga Federal District: against hepatitis B — 95%, against measles, rubella, mumps — 97%). There is significant mismatch in immunization rates and immunization coverage for pertussis, diphtheria, tetanus and poliomyelitis in all FDs (from 20% to 40%) indicating that there are disturbances in vaccination schemes. Low immunization rates are noted against pneumococcal infection (from 12% in the Siberian Federal District to 36% in the Volga Federal District) and influenza (from 0.5% in the Volga Federal District to 9% in the Ural Federal District). **Conclusion.** The highest immunization rates for all infections included in the NIS (apart from influenza) were revealed in the Volga Federal District. Influenza immunization rate is critically low in all FDs.

Keywords: vaccination, children, immunization, immunization coverage, national immunization schedule

For citation: Grinchik Polina R., Namazova-Baranova Leyla S., Fedoseenko Marina V., Girina Assiya A., Kovalev Sergey V., Mazokha Anastasia V., Makushina Elena D., Malinina Elena I., Musikhina Anastasia Yu., Perminova Olga A., Plenskovskaya Nina Y., Privalova Tatyana E., Rtishchev Alexey Yu., Rusinova Dina S., Rychkova Olga A., Semerikov Vladislav V., Fominykh Maria V., Fugol Denis S., Yakimova Nadezhda V. Comparative Analysis of Immunization and Immunization Coverage in Children of Russian Federation Federal Districts. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):6–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2351>

слойки среди детского населения позволяет не только спасти ежегодно более 3 млн жизней [15], но и внести существенный вклад в борьбу против антибиотикорезистентных заболеваний [16–18]. Но, несмотря на все очевидные выгоды вакцинопрофилактики, мы, к сожалению, наблюдаем ежегодное увеличение уровня недоверия и отказов от иммунизации [19, 20]. Это неизбежно приводит к росту вспышек и летальных случаев от вакциноуправляемых инфекций [4, 21–23], особенно среди детского населения.

Целью нашего исследования стало проведение оценки и сравнительного анализа уровней привитости и охвата иммунизацией в различных субъектах РФ в соответствии с НКПП, что является продолжением данных, опубликованных нами в 2021 г. [10]. Проведение этого исследования во многом позволит сравнить качество противоэпидемических мероприятий в четырех федеральных округах: Центральном, Уральском, Сибирском и Приволжском и, соответственно, сделать выводы о возможном пересмотре организации вакцинопрофилактики детского населения на территории РФ.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ уровней привитости и охвата иммунизацией детского населения в соответствии с НКПП на территории нескольких федеральных округов РФ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование сведений медицинской документации детских медицинских учреждений первичного звена здравоохранения.

Источники информации

Данные об иммунизации были получены из форм медицинской документации (063/у, 112/у). Выборка карт проводилась в детских медицинских учреждениях первичного звена Центрального, Уральского, Сибирского и Приволжского ФО. Выбор учреждения и региона не был запланированным и осуществлялся из числа доступных. Из медицинской документации извлекали информацию о прививочном анамнезе и возрасте ребенка на момент проведения сравнительного исследования. Проверка

корректности полученной информации после внесения в электронную базу данных не проводилась. Сбор данных во всех регионах осуществлялась с ноября 2018 по ноябрь 2019 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

- Возраст ребенка от 6 мес до 11 мес 29 сут (2017–2018 г.р.), от 2 лет до 4 лет 11 мес 29 сут (2014–2016 г.р.), от 6 лет до 8 лет 11 мес 29 сут (2010–2012 г.р.) или от 14 лет до 15 лет 11 мес 29 сут (2003–2004 г.р.).
- Заполненная карта профилактических прививок (форма 063/у) и лист профилактических прививок в карте развития ребенка (форма 112/у).
- Подписанное законным представителем или пациентом старше 15 лет информированное согласие на обработку персональных данных.

Критерии невключения

Дети, не имеющие в данных медицинской документации сведений о вакцинации или отказавшиеся от нее полностью.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Оценка и сравнительный анализ привитости и охвата иммунизацией детского населения в различных федеральных округах. Привитость определялась по доле лиц, имеющих завершённую схему вакцинации к декретированному НКПП возрасту (2014 г.) [18] по каждой из инфекций соответственно своему календарному возрасту (табл. 1). Охват иммунизацией определялся по доле лиц, получивших хотя бы одну дозу вакцины от инфекции, входящей в НКПП.

Дополнительные показатели исследования

В числе данных о вакцинальном статусе изучали проведение вакцинации против некоторых инфекций, включенных в НКПП по эпидемическим показаниям: гемофильной инфекции типа *b*, менингококковой инфекции, ротавирусной инфекции, клещевого энцефалита, ветряной оспы, гепатита А, туляремии. Учитывалось наличие или отсутствие вакцинации против указанных инфекций в анамнезе, что было проведено без оценки схемы имму-

Таблица 1. Критерии завершённой схемы вакцинации детей согласно НКПП: общее число доз вакцин в прививочном анамнезе

Table 1. Criteria of completed vaccination scheme in children according to the NIS: total number of vaccines doses in vaccination history

Инфекции	Возрастные группы			
	6–11 мес	2–4 года	6–8 лет	14–15 лет
Туберкулез	1	1	1	1
Гепатит В*	3	3	3	3
Коклюш, дифтерия, столбняк**	3	4	5	6
Полиомиелит	3	5	5	6
Корь, краснуха, эпидемический паротит	–	1	2	2
Пневмококк	2	3	3	3
Грипп***	1	2–5	5–9	≥ 10

Примечание. <*> — стандартный график вакцинации 0–1–6 мес; <***> — с 6-летнего возраста только против дифтерии и столбняка; <***> — вакцинация ежегодная, поэтому число доз вакцины должно соответствовать возрасту, т.е. у ребенка в возрасте 2 лет выполнено 2–3 вакцинации, к возрасту 3 лет — 3–4 прививки против гриппа и т.д.

Note. <*> — standard vaccination schedule 0–1–6 months; <***> — from 6 years of age only against diphtheria and tetanus; <***> — vaccination is annual, thus, the number of vaccines doses should correspond to age, i.e. 2–3 vaccinations were performed in 2 years old child, 3–4 influenza vaccines by the age of 3, etc.

низации и наличия эпидемических показаний к данной вакцинации.

Анализ в подгруппах

С учетом регламентированных сроков вакцинации для различных возрастных групп, предусмотренных НКПП, был проведен сравнительный анализ привитости и охвата иммунизацией детей в четырех возрастных группах (см. табл. 1), соответствующих критериям включения.

Статистический анализ

Принцип расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 198 от 29.06.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования (участники исследования)

Количество карт пациентов, не прошедших критерии включения в исследование, не анализировали. Проведен сравнительный анализ 2687 карт профилактических прививок (форма 063/у) и карт развития ребенка (форма 112/у) детского населения. Большая доля проанализированных карт пришлась на Уральский ФО (48,8%). Остальные федеральные округа составили примерно одинаковую долю в оценке: Центральный — 22,9%, Приволжский — 14,9% и Сибирский — 13,3% (табл. 2). Распределение по возрастным группам следующее: доля детей в возрасте от 6 до 11 мес составила 23,5% (631 карта), в возрасте от 2 до 4 лет — 29,3% (787 карт), в возрасте от 6 до 8 лет — 24,8% (667 карт), в возрасте от 14 до 15 лет — 22,4% (602 карты).

Основные результаты исследования

Высокий уровень привитости во всех ФО отмечается в отношении показателя вакцинации против туберкулезной инфекции. Также на высоком уровне, т.е. более 80%, находятся показатели привитости против гепатита В и кори, краснухи, эпидемического паротита во всех ФО, за исключением Центрального (табл. 3).

Охват иммунизацией детского населения против основных инфекций, включенных в НКПП, кроме гриппа и пневмококковой инфекции, во всех ФО превышает 80%, а в некоторых случаях этот показатель выше 95% (см. табл. 3).

Охват иммунизацией против пневмококковой инфекции не превышает 49%, против гриппа данный показатель находится в диапазоне от 9% (Сибирский ФО) до 30% (Приволжский ФО) (см. табл. 3). Уровень привитости составляет не более 37% для пневмококковой инфекции и не более 10% для гриппа, в Сибирском и Приволжском ФО показатель привитости против гриппа не превышает 2% (см. табл. 3).

Исходя из полученных данных, при оценке привитости и охвата иммунизацией против туберкулеза, против коклюша, дифтерии, столбняка, против полиомиелита, против гепатита В, против пневмококковой инфекции, против гриппа, против кори, краснухи, паротита в зависимости от принадлежности к ФО были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно) (используемые методы: хи-квадрат Пирсона) (см. табл. 3).

Анализ в возрастных подгруппах

Уровень привитости во всех возрастных группах против туберкулезной инфекции во всех ФО превышает 95% с максимальными значениями у детей старше 14 лет (табл. 4, 5, 6, 7). Высокий уровень привитости отмечается против гепатита В и кори, краснухи, эпидемического паротита в возрастных группах старше 2 лет и варьирует от 80 до 99% в зависимости от ФО (см. табл. 5, 6, 7). Следует отметить высокий уровень привитости против полиомиелита у детей от 6 до 8 лет в Уральском и Приволжском ФО и у детей от 14 до 15 лет в Приволжском ФО (см. табл. 6, 7). Минимальные значения привитости отмечаются среди показателей вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, в некоторых ФО достигая 0% (см. табл. 4, 5, 6, 7).

Охват иммунизацией против инфекций, входящих в НКПП, за исключением гриппа и пневмококковой инфекции, у детей старше 2 лет во всех ФО превышает 80% (см. табл. 5, 6, 7). У детей от 6 до 11 мес высокий уровень охвата вакцинацией отмечается в Уральском и Приволжском ФО (см. табл. 4). Охват иммунизацией против пневмококковой инфекции находится на высоком уровне у детей от 6 до 11 мес в Уральском и Приволжском ФО (см. табл. 4) и у детей от 2 до 4 лет в Уральском, Сибирском и Приволжском ФО (см. табл. 5). Показатели охвата прививками против гриппа во всех ФО вне зависимости от возраста детей остаются на очень низком уровне, за исключением показателей в группе детей старше 14 лет в Уральском и Приволжском ФО — от 66 до 76% (см. табл. 7).

Таблица 2. Сводные данные о количестве участвующих учреждений и медицинской документации, включенной в исследование

Table 2. Summary data on the number of involved facilities and medical records included in the study

Федеральный округ	Число учреждений, абс.	Число карт, абс.
Центральный	3	618
Уральский	4	1311
Приволжский	1	400
Сибирский	1	358
Итого	9	2687

Таблица 3. Охват иммунизацией детского населения в различных регионах РФ

Table 3. Immunization coverage of children in various regions of Russian Federation

Показатели	Категории	Федеральный округ				p
		Центральный	Уральский	Сибирский	Приволжский	
Туберкулез	Вакцинация отсутствует	31 (5,0)	6 (0,5)	13 (3,6)	3 (0,8)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Сибирский ФО} < 0,001 p _{Сибирский ФО – Приволжский ФО} = 0,018
	Соответствует НКПП	587 (95,0)	1305 (99,5)	345 (96,4)	397 (99,2)	
Коклюш, дифтерия, столбняк	Вакцинация отсутствует	86 (13,9)	22 (1,7)	32 (8,9)	6 (1,5)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Сибирский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Приволжский ФО} = 0,002 p _{Сибирский ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	259 (41,9)	893 (68,1)	164 (45,8)	311 (77,8)	
	Не соответствует НКПП	273 (44,2)	396 (30,2)	162 (45,3)	83 (20,8)	
Полиомиелит	Вакцинация отсутствует	78 (12,6)	21 (1,6)	39 (10,9)	6 (1,5)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Сибирский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Сибирский ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	289 (46,8)	940 (71,7)	186 (52,0)	332 (83,0)	
	Не соответствует НКПП	251 (40,6)	350 (26,7)	133 (37,2)	62 (15,5)	
Гепатит В	Вакцинация отсутствует	67 (10,8)	18 (1,4)	17 (4,7)	2 (0,5)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Сибирский ФО} = 0,001 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Сибирский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Сибирский ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	459 (74,3)	1168 (89,1)	297 (83,0)	383 (95,8)	
	Не соответствует НКПП	92 (14,9)	125 (9,5)	44 (12,3)	15 (3,8)	
Пневмококковая инфекция	Вакцинация отсутствует	328 (53,1)	672 (51,3)	217 (60,6)	205 (51,2)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} = 0,003 p _{Центральный ФО – Сибирский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Сибирский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Сибирский ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	197 (31,9)	356 (27,2)	43 (12,0)	146 (36,5)	
	Не соответствует НКПП	93 (15,0)	283 (21,6)	98 (27,4)	49 (12,2)	
Грипп	Вакцинация отсутствует	492 (79,6)	770 (58,7)	325 (90,8)	279 (69,8)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Сибирский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Сибирский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Сибирский ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	27 (4,4)	123 (9,4)	5 (1,4)	2 (0,5)	
	Не соответствует НКПП	99 (16,0)	418 (31,9)	28 (7,8)	119 (29,8)	
Корь, краснуха, паротит	Вакцинация отсутствует	75 (14,8)	38 (4,0)	13 (4,5)	1 (0,3)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Сибирский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Сибирский ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	352 (69,3)	843 (88,0)	246 (84,8)	293 (97,7)	
	Не соответствует НКПП	81 (15,9)	77 (8,0)	31 (10,7)	6 (2,0)	

Примечание. <*> — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note. <*> — indicators differences are statistically significant (p < 0,05).

В результате сопоставления привитости и охвата вакцинацией против туберкулеза, против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гепатита В, против пневмококковой инфекции, против гриппа в зависимости от принадлежности детей в возрасте от 6 до 11 мес к ФО, нами были выявлены статистически значимые различия (p < 0,001, p < 0,001 соответственно) (используемые методы: хи-квадрат Пирсона) (см. табл. 4).

В результате сравнения привитости и охвата вакцинацией против туберкулеза, против коклюша, дифтерии,

столбняка, против полиомиелита, против гепатита В, охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции, против гриппа, против кори, краснухи, паротита в зависимости от принадлежности детей в возрасте от 2 до 4 лет к ФО были установлены существенные различия (p < 0,001, p < 0,001 соответственно) (используемые методы: хи-квадрат Пирсона) (см. табл. 5).

Согласно представленной таблице, при оценке привитости и охвата вакцинацией против туберкулеза, против коклюша, дифтерии, столбняка, против полио-

Таблица 4. Охват иммунизацией детского населения в возрасте от 6 до 11 мес в различных регионах РФ
Table 4. Immunization coverage of children aged from 6 to 11 months in various regions of Russian Federation

Показатели	Категории	Федеральный округ				p
		Центральный	Уральский	Сибирский	Приволжский	
Туберкулез	Вакцинация отсутствует	8 (7,3)	3 (0,8)	5 (7,4)	3 (3,0)	< 0,001*
	Соответствует НКПП	102 (92,7)	350 (99,2)	63 (92,6)	97 (97,0)	$p_{\text{Центральный ФО} - \text{Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Сибирский ФО}} = 0,002$
Коклюш, дифтерия, столбняк	Вакцинация отсутствует	43 (39,1)	10 (2,8)	24 (35,3)	5 (5,0)	< 0,001*
	Соответствует НКПП	36 (32,7)	244 (69,1)	18 (26,5)	72 (72,0)	$p_{\text{Центральный ФО} - \text{Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Сибирский ФО}} < 0,001$
	Не соответствует НКПП	31 (28,2)	99 (28,0)	26 (38,2)	23 (23,0)	$p_{\text{Сибирский ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$
Полиомиелит	Вакцинация отсутствует	44 (40,0)	10 (2,8)	32 (47,1)	5 (5,0)	< 0,001*
	Соответствует НКПП	34 (30,9)	241 (68,3)	17 (25,0)	72 (72,0)	$p_{\text{Центральный ФО} - \text{Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Сибирский ФО}} < 0,001$
	Не соответствует НКПП	32 (29,1)	102 (28,9)	19 (27,9)	23 (23,0)	$p_{\text{Сибирский ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$
Гепатит В	Вакцинация отсутствует	11 (10,0)	7 (2,0)	6 (8,8)	2 (2,0)	< 0,001*
	Соответствует НКПП	46 (41,8)	246 (69,7)	29 (42,6)	89 (89,0)	$p_{\text{Центральный ФО} - \text{Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Сибирский ФО}} < 0,001$
	Не соответствует НКПП	53 (48,2)	100 (28,3)	33 (48,5)	9 (9,0)	$p_{\text{Уральский ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Сибирский ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$
Пневмококковая инфекция	Вакцинация отсутствует	49 (44,5)	39 (11,0)	23 (33,8)	4 (4,0)	< 0,001*
	Соответствует НКПП	40 (36,4)	213 (60,3)	23 (33,8)	67 (67,0)	$p_{\text{Центральный ФО} - \text{Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Сибирский ФО}} < 0,001$
	Не соответствует НКПП	21 (19,1)	101 (28,6)	22 (32,4)	29 (29,0)	$p_{\text{Сибирский ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$
Грипп	Вакцинация отсутствует	106 (96,4)	279 (79,0)	67 (98,5)	100 (100,0)	< 0,001*
	Соответствует НКПП	4 (3,6)	74 (21,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	$p_{\text{Центральный ФО} - \text{Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Сибирский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$

Примечание. <*> — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).
 Note. <*> — indicators differences are statistically significant ($p < 0,05$).

миелита, против гепатита В, против пневмококковой инфекции, против гриппа, против кори, краснухи, паротита в зависимости от принадлежности детей в возрасте от 6 до 8 лет к ФО нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,002$, $p < 0,001$ соответственно) (используемые методы: хи-квадрат Пирсона) (см. табл. 6).

Согласно полученным данным, при сравнении привитости и охвата вакцинацией против коклюша, дифтерии, столбняка, против полиомиелита, против гепатита В, против пневмококковой инфекции, против гриппа, против кори, краснухи, паротита в зависимости от принадлежности детей в возрасте от 14 до 15 лет к ФО были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,012$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно) (используемые методы: хи-квадрат Пирсона). При оценке привитости и охвата вакцинацией против туберкулеза в зависимости от показателя ФО не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,131$) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона) (см. табл. 7).

Дополнительные результаты исследования

Высокий охват иммунизацией против инфекций, включенных в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, отмечается для вакцинации против гемофильной инфекции типа *b* во всех ФО и составляет от 26 до 44%. Кроме того, высокие показатели охвата имеют место и для вакцинации против клещевого энцефалита, особенно в Приволжском ФО. Уровень охвата иммунизацией против менингококковой инфекции достигает 10% только в Центральном ФО, в других исследуемых ФО означенный показатель стремится к 0%. Показатели охвата для вакцинации против ротавирусной инфекции, ветряной оспы, гепатита А, туляремии и ВПЧ не превышают 5% вне зависимости ФО (табл. 8).

При оценке охвата вакцинацией против гемофильной инфекции, против ротавирусной инфекции, против менингококковой инфекции, против ветряной оспы, против гепатита А, против клещевого энцефалита, против туляремии в зависимости от показателя ФО были выявлены существенные различия ($p < 0,001$, $p < 0,001$,

Таблица 5. Охват иммунизацией детского населения в возрасте от 2 до 4 лет в различных регионах РФ
Table 5. Immunization coverage of children aged from 2 to 4 years in various regions of Russian Federation

Показатели	Категории	Федеральный округ				p
		Центральный	Уральский	Сибирский	Приволжский	
Туберкулез	Вакцинация отсутствует	15 (5,9)	2 (0,6)	3 (2,8)	0 (0,0)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} = 0,001
	Соответствует НКПП	239 (94,1)	325 (99,4)	103 (97,2)	100 (100,0)	
Коклюш, дифтерия, столбняк	Вакцинация отсутствует	25 (9,8)	8 (2,4)	2 (1,9)	1 (1,0)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Сибирский ФО} = 0,012 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Сибирский ФО} = 0,001 p _{Уральский ФО – Приволжский ФО} = 0,012 p _{Сибирский ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	141 (55,5)	229 (70,0)	53 (50,0)	85 (85,0)	
	Не соответствует НКПП	88 (34,6)	90 (27,5)	51 (48,1)	14 (14,0)	
Полиомиелит	Вакцинация отсутствует	25 (9,8)	7 (2,1)	2 (1,9)	1 (1,0)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Приволжский ФО} = 0,009 p _{Сибирский ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	94 (37,0)	190 (58,1)	46 (43,4)	77 (77,0)	
	Не соответствует НКПП	135 (53,1)	130 (39,8)	58 (54,7)	22 (22,0)	
Гепатит В	Вакцинация отсутствует	37 (14,6)	7 (2,1)	3 (2,8)	0 (0,0)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Сибирский ФО} = 0,016 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	192 (75,6)	302 (92,4)	94 (88,7)	97 (97,0)	
	Не соответствует НКПП	25 (9,8)	18 (5,5)	9 (8,5)	3 (3,0)	
Пневмококковая инфекция	Вакцинация отсутствует	88 (34,6)	63 (19,3)	15 (14,2)	8 (8,0)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Сибирский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Сибирский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Сибирский ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	111 (43,7)	143 (43,7)	19 (17,9)	72 (72,0)	
	Не соответствует НКПП	55 (21,7)	121 (37,0)	72 (67,9)	20 (20,0)	
Грипп	Вакцинация отсутствует	198 (78,0)	221 (67,6)	82 (77,4)	98 (98,0)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Сибирский ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	21 (8,3)	11 (3,4)	4 (3,8)	2 (2,0)	
	Не соответствует НКПП	35 (13,8)	95 (29,1)	20 (18,9)	0 (0,0)	
Корь, краснуха паротит	Вакцинация отсутствует	52 (20,5)	30 (9,2)	10 (9,4)	1 (1,0)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Сибирский ФО} = 0,023 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Приволжский ФО} = 0,023 p _{Сибирский ФО – Приволжский ФО} = 0,023
	Соответствует НКПП	202 (79,5)	297 (90,8)	96 (90,6)	99 (99,0)	

Примечание. <*> — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. <*> — indicators differences are statistically significant ($p < 0,05$).

$p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно) (используемые методы: хи-квадрат Пирсона). При сопоставлении охвата вакцинацией против ВПЧ в зависимости от показателя ФО нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,455$) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона) (см. табл. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Во всех исследуемых ФО установлен высокий уровень охвата иммунизацией против туберкулезной инфекции, особенно в Уральском и Приволжском ФО — там этот

показатель превышает 99%. Высокий уровень охвата отмечается и для вакцинации против гепатита В и против кори, краснухи, эпидемического паротита, который в среднем составляет 90%.

С точки зрения контроля над инфекционными заболеваниями [13], такими как коклюш, дифтерия, столбняк и полиомиелит, низкий уровень привитости установлен во всех ФО, за исключением показателей привитости против полиомиелита в Приволжском ФО у детей в возрасте от 6 до 8 лет (97%) и в Уральском ФО у подростков (99%). Максимальные показатели привитости зафиксированы для коклюша, дифтерии, столбняка у детей в двух воз-

Таблица 6. Охват иммунизацией детского населения в возрасте от 6 до 8 лет в различных регионах РФ
Table 6. Immunization coverage of children aged from 6 to 8 years in various regions of Russian Federation

Показатели	Категории	Федеральный округ				p
		Центральный	Уральский	Сибирский	Приволжский	
Туберкулез	Вакцинация отсутствует	7 (4,3)	1 (0,3)	5 (4,6)	0 (0,0)	0,002* $p_{\text{Центральный ФО – Уральский ФО}} = 0,010$ $p_{\text{Уральский ФО – Сибирский ФО}} = 0,010$
	Соответствует НКПП	156 (95,7)	295 (99,7)	103 (95,4)	100 (100,0)	
Коклюш, дифтерия, столбняк	Вакцинация отсутствует	10 (6,1)	4 (1,4)	6 (5,6)	0 (0,0)	< 0,001* $p_{\text{Центральный ФО – Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО – Сибирский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО – Приволжский ФО}} < 0,001$
	Соответствует НКПП	47 (28,8)	187 (63,2)	65 (60,2)	63 (63,0)	
	Не соответствует НКПП	106 (65,0)	105 (35,5)	37 (34,3)	37 (37,0)	
Полиомиелит	Вакцинация отсутствует	8 (4,9)	4 (1,4)	5 (4,6)	0 (0,0)	< 0,001* $p_{\text{Центральный ФО – Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО – Сибирский ФО}} = 0,042$ $p_{\text{Центральный ФО – Приволжский ФО}} < 0,001$
	Соответствует НКПП	121 (74,2)	275 (92,9)	95 (88,0)	97 (97,0)	
	Не соответствует НКПП	34 (20,9)	17 (5,7)	8 (7,4)	3 (3,0)	
Гепатит В	Вакцинация отсутствует	15 (9,2)	4 (1,4)	8 (7,4)	0 (0,0)	< 0,001* $p_{\text{Центральный ФО – Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО – Сибирский ФО}} = 0,040$ $p_{\text{Центральный ФО – Приволжский ФО}} = 0,005$ $p_{\text{Уральский ФО – Сибирский ФО}} = 0,021$ $p_{\text{Сибирский ФО – Приволжский ФО}} = 0,038$
	Соответствует НКПП	134 (82,2)	286 (96,6)	99 (91,7)	97 (97,0)	
	Не соответствует НКПП	14 (8,6)	6 (2,0)	1 (0,9)	3 (3,0)	
Пневмококковая инфекция	Вакцинация отсутствует	107 (65,6)	249 (84,1)	103 (95,4)	94 (94,0)	< 0,001* $p_{\text{Центральный ФО – Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО – Сибирский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО – Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО – Сибирский ФО}} = 0,003$ $p_{\text{Уральский ФО – Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Сибирский ФО – Приволжский ФО}} = 0,021$
	Соответствует НКПП	44 (27,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	6 (6,0)	
	Не соответствует НКПП	12 (7,4)	47 (15,9)	4 (3,7)	0 (0,0)	
Грипп	Вакцинация отсутствует	120 (73,6)	157 (53,0)	107 (99,1)	57 (57,0)	< 0,001* $p_{\text{Центральный ФО – Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО – Сибирский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО – Приволжский ФО}} = 0,021$ $p_{\text{Уральский ФО – Сибирский ФО}} < 0,001$
	Соответствует НКПП	2 (1,2)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Не соответствует НКПП	41 (25,2)	137 (46,3)	1 (0,9)	43 (43,0)	
Корь, краснуха, паротит	Вакцинация отсутствует	13 (8,0)	8 (2,7)	3 (2,8)	0 (0,0)	< 0,001* $p_{\text{Центральный ФО – Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО – Сибирский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО – Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО – Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Сибирский ФО – Приволжский ФО}} < 0,001$
	Соответствует НКПП	69 (42,3)	218 (73,6)	75 (69,4)	96 (96,0)	
	Не соответствует НКПП	81 (49,7)	70 (23,6)	30 (27,8)	4 (4,0)	

Примечание. <*> — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. <*> — indicators differences are statistically significant ($p < 0,05$).

растных группах (дети 2–4 и 14–15 лет) в Приволжском ФО и для полиомиелита среди детей в возрасте от 6 до 8 лет — в Уральском и Приволжском ФО, в возрастной группе детей 14–15 лет — в Приволжском ФО. Данные показатели варьируют в диапазоне от 85 до 92%.

Уровень привитости более 95% против кори, краснухи, паротита, необходимый для поддержания адекватной иммунной защиты детского населения [14], зафиксирован у детей в трех возрастных подгруппах Приволжского ФО (дети от 2 до 15 лет) и у подростков в Уральском и Сибирском ФО.

Самый низкий уровень привитости отмечается для вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа и в большинстве ФО стремится к показателям ниже 3%, за исключением показателей привитости против пневмококковой инфекции в двух возрастных группах (дети от 6 до 11 мес и от 2 до 4 лет). В данных группах уровень привитости варьирует от 17 до 72%. Стоит также отметить, что для вакцинации против гриппа отмечается стабильно низкий уровень привитости во всех без исключения исследуемых ФО.

Таблица 7. Охват иммунизацией детского населения в возрасте от 14 до 15 лет в различных регионах РФ

Table 7. Immunization coverage of children aged from 14 to 15 years in various regions of Russian Federation

Показатели	Категории	Федеральный округ				p
		Центральный	Уральский	Сибирский	Приволжский	
Туберкулез	Вакцинация отсутствует	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,131
	Соответствует НКПП	90 (98,9)	335 (100,0)	76 (100,0)	100 (100,0)	
Коклюш, дифтерия, столбняк	Вакцинация отсутствует	8 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	35 (38,5)	233 (69,6)	28 (36,8)	91 (91,0)	
	Не соответствует НКПП	48 (52,7)	102 (30,4)	48 (63,2)	9 (9,0)	
Полиомиелит	Вакцинация отсутствует	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	40 (44,0)	234 (69,9)	28 (36,8)	86 (86,0)	
	Не соответствует НКПП	50 (54,9)	101 (30,1)	48 (63,2)	14 (14,0)	
Гепатит В	Вакцинация отсутствует	4 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} = 0,003
	Соответствует НКПП	87 (95,6)	334 (99,7)	75 (98,7)	100 (100,0)	
	Не соответствует НКПП	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (1,3)	0 (0,0)	
Пневмококковая инфекция	Вакцинация отсутствует	84 (92,3)	321 (95,8)	76 (100,0)	99 (99,0)	0,012*
	Соответствует НКПП	2 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	
	Не соответствует НКПП	5 (5,5)	14 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Грипп	Вакцинация отсутствует	68 (74,7)	113 (33,7)	69 (90,8)	24 (24,0)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Сибирский ФО} < 0,001 p _{Уральский ФО – Приволжский ФО} < 0,001
	Соответствует НКПП	0 (0,0)	36 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Не соответствует НКПП	23 (25,3)	186 (55,5)	7 (9,2)	76 (76,0)	
Корь, краснуха, паротит	Вакцинация отсутствует	10 (11,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001* p _{Центральный ФО – Уральский ФО} < 0,001 p _{Центральный ФО – Сибирский ФО} = 0,027 p _{Центральный ФО – Приволжский ФО} = 0,007
	Соответствует НКПП	81 (89,0)	328 (97,9)	75 (98,7)	98 (98,0)	
	Не соответствует НКПП	0 (0,0)	7 (2,1)	1 (1,3)	2 (2,0)	

Примечание. <*> — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. <*> — indicators differences are statistically significant ($p < 0,05$).

Особое внимание обращает на себя высокий уровень нарушения схем вакцинации, регламентируемых НКПП (20–40%), особенно для таких инфекционных заболеваний, как коклюш, дифтерия, столбняк, полиомиелит и корь, краснуха, эпидемический паротит. Отмечается тенденция роста показателей нарушения схемы вакцинации от старших к более младшим возрастным группам детского населения. Максимальные показатели отмечаются в Центральном ФО.

Обсуждение результатов исследования

В целом по уровню привитости против инфекций, включенных в НКПП, лидирует Приволжский ФО,

за исключением уровня привитости против гриппа. Максимальные показатели привитости против гриппа, в сравнении с другими исследуемыми округами, отмечаются в Уральском ФО. Сравнительно низкий уровень привитости по всем инфекциям, включенным в НКПП, за исключением ВСГ, отмечается в Центральном ФО.

Существенных различий в уровнях охвата иммунизацией между ФО не выявлено. Исключение составляют показатели охвата против гриппа, которые находятся в широком диапазоне в зависимости от ФО, максимальный показатель охвата вакцинацией против гриппа отмечает в Уральском ФО (41%), минимальный — в Сибирском

Таблица 8. Количество детей, привитых согласно НКПП по эпидемическим показаниям в различных регионах РФ
Table 8. Number of children vaccinated according to the NIS on epidemic indicators in various regions of Russian Federation

Показатели	Категории	Федеральный округ				p
		Центральный	Уральский	Сибирский	Приволжский	
Гемофильная инфекция	Есть вакцинация	165 (26,7)	220 (41,7)	118 (33,0)	177 (44,2)	< 0,001* $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Сибирский ФО}} = 0,025$ $p_{\text{Сибирский ФО} - \text{Приволжский ФО}} = 0,006$
Ротавирусная инфекция	Есть вакцинация	30 (4,9)	27 (5,1)	3 (0,8)	0 (0,0)	< 0,001* $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Сибирский ФО}} = 0,002$ $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Сибирский ФО}} = 0,002$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$
Менингококковая инфекция	Есть вакцинация	63 (10,2)	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	< 0,001* $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Сибирский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$
Ветряная оспа	Есть вакцинация	32 (5,2)	2 (0,4)	1 (0,3)	0 (0,0)	< 0,001* $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Сибирский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$
Гепатит А	Есть вакцинация	25 (4,0)	8 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001* $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Уральский ФО}} = 0,043$ $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Сибирский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Сибирский ФО}} = 0,043$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Приволжский ФО}} = 0,043$
Клещевой энцефалит	Есть вакцинация	20 (3,2)	25 (4,7)	2 (0,6)	93 (23,2)	< 0,001* $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Сибирский ФО}} = 0,013$ $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Сибирский ФО}} = 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Сибирский ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$
Туляремия	Есть вакцинация	0 (0,0)	27 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001* $p_{\text{Центральный ФО} - \text{Уральский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Сибирский ФО}} < 0,001$ $p_{\text{Уральский ФО} - \text{Приволжский ФО}} < 0,001$
ВПЧ	Есть вакцинация	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,455

Примечание. <*> — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). В оценку показателей по Уральскому ФО не включены данные из поликлиник г. Сургута и г. Нижневартовска, а также г. Ханты-Мансийска (дети в возрасте 6–8 и 14–15 лет) ввиду их отсутствия.

Note. <*> — indicators differences are statistically significant ($p < 0,05$). The assessment of indicators for the Ural Federal District does not include data from clinics in Surgut, Nizhnevartovsk and Khanty-Mansiysk (for children from age groups 6–8 and 14–15) due to their absence.

ФО (9%). В сравнительном срезе между исследуемыми округами охват иммунизацией против гриппа и пневмококковой инфекции повсеместно имеет очень низкие показатели.

При сравнительном анализе показателей привитости в возрастных подгруппах между четырьмя исследуемыми ФО лидирующее положение занимает вакцинация против туберкулезной инфекции. Этот уровень различается в пределах нескольких процентов и в среднем превышает мировые показатели со значениями в 90% [24, 25] с тенденцией, стремящейся к 100% в старших возрастных группах.

Охват иммунизацией против гепатита В во всех федеральных округах превышает мировые показатели [26, 27]. Лидирующее положение занимает возрастная группа детей старше 14 лет. В ней отмечаются 100% показатели, за исключением Центрального ФО (95%). Но, несмотря на высокие цифры охвата иммунизацией, показатели уровня привитости существенно ниже, и имеются

некоторые различия данных показателей между ФО. Так, у детей в возрасте от 6 до 11 мес показатели привитости выше 85% отмечаются только в Приволжском ФО. У детей в возрасте от 2 до 4 лет и от 6 до 8 лет порог показателей привитости выше 85% не достигается только в Центральном ФО. Максимальные показатели привитости против гепатита В, стремящиеся к 100% значениям, отмечаются у детей старше 14 лет во всех изучаемых субъектах РФ. Подобная ситуация диссоциации показателей охвата и привитости свидетельствует о наличии большого количества нарушений схем вакцинации детей в младших возрастных группах, особенно в младенческом возрасте.

Низкий уровень привитости выявлен в отношении исследуемых объектов против коклюша, дифтерии, столбняка. Так, у детей в возрасте от 6 до 11 мес в Центральном и Сибирском ФО этот показатель в среднем составляет 30%, в Уральском и Приволжском ФО — 70%, что существенно недостаточно для поддержания иммунной защиты

детского населения данной возрастной группы [28, 29]. У детей в возрасте от 2 до 4 лет только в Приволжском ФО уровень привитости против коклюша, дифтерии, столбняка превышает 85%. Особое внимание обращает критически низкий уровень привитости у детей в возрасте от 6 до 8 лет в Центральном ФО — 28%, данный показатель свидетельствует о наличии большого количества случаев несвоевременно проводимой вакцинации. В других ФО этот показатель у данной возрастной группы в среднем составляет 60%. Лидирующее положение, как и в случае с вакцинацией ВСГ и гепатитом В, занимает старшая возрастная группа (дети от 14 до 15 лет). Самый высокий уровень привитости против коклюша, дифтерии, столбняка отмечается в Приволжском ФО (91%), в других округах означенный показатель не превышает 69%. Отмечается высокий уровень диссоциации между показателями привитости и охвата иммунизацией против коклюша, дифтерии, столбняка, что также подтверждается данными исследования по оценке своевременности проведения вакцинации детского населения на территории РФ [30]. У детей в возрасте до года самый минимальный уровень привитости в сравнении с другими возрастными группами отмечен в Центральном и Сибирском ФО против коклюша, дифтерии, столбняка и составляет 62% против 95% в Уральском и Приволжском ФО. Показатель охвата иммунизацией характеризуется тенденцией к росту с максимумом у детей старше 14 лет и составляет 100% в трех ФО, за исключением Центрального ФО (91%).

Аналогично обстоит ситуация с уровнем привитости и охвата иммунизацией против полиомиелита. Выявлены низкие показатели привитости, особенно у детей в возрасте от 6 до 11 мес и от 2 до 4 лет, — в интервале от 30 до 70% во всех федеральных округах. Напротив, значения, превышающие 85%, регистрируются в Сибирском, Уральском и Приволжском ФО у детей в возрасте от 6 до 8 лет и в Уральском и Приволжском ФО у подростков старше 14 лет (99 и 86% соответственно). Учитывая, что относительно показателей привитости и охвата вакцинацией против полиомиелита, особенно в группе детей в возрасте от 6 до 8 лет во всех ФО, имеются большие расхождения, можно заключить, что это свидетельствует о наличии большого количества случаев нарушения схемы вакцинации, регламентируемой НКПП.

Максимальные показатели уровня привитости против кори, краснухи паротита отмечены в старшей возрастной группе (дети 14–15 лет) и превышают значение в 97%, за исключением Центрального ФО — 89%. Минимальные значения привитости отмечаются у детей от 6 до 8 лет и находятся в диапазоне от 42% (Центральный ФО) до 96% (Приволжский ФО), что косвенно демонстрирует повсеместную практику догоняющей вакцинации. Показатели охвата иммунизацией против кори, краснухи, паротита достигают 100% у детей старше 14 лет, за исключением Центрального ФО, где максимальный охват составляет 89% и не соответствует уровню эпидемической безопасности в отношении данных вирусных инфекций.

Пристального внимания требует ситуация с очень низким процентом привитости против гриппа и пневмококка. Максимальные показатели привитости против пневмококковой инфекции отмечаются у детей в возрасте от 2 до 4 лет и находятся в диапазоне от 72% (Приволжский ФО) до 17% (Сибирский ФО). Стоит отметить, что значительные преимущества в показателях привитости против пневмококковой инфекции среди детей старше 6 лет у Центрального ФО. В остальных округах показатель практически не регистрируется. На более низком уровне находятся показатели привитости против

гриппа и в среднем составляют от 3 до 0%, за исключением детей в возрасте до года и старше 14 лет в Уральском ФО (среднее значение — 15%). Учитывая низкие показатели привитости детей против инфекций, профилактика которых предусмотрена НКПП, можно судить об очень низкой приверженности населения вакцинопрофилактике в целом и высоком уровне отказов от вакцинации против гриппа в частности. Показатели охвата иммунизацией против гриппа несколько превышают значения привитости и находятся на уровне 20–30%, достигая максимума у детей старше 14 лет, особенно в Приволжском и Уральском ФО (70%). Уровень охвата иммунизацией против пневмококковой инфекции характеризуется максимальными значениями у детей до года и составляет более 88% в Уральском и Приволжском ФО, что объясняется включением вакцинации против пневмококковой инфекции в НКПП лишь в 2014 г.

Ограничения исследования

Невозможность убедительно оценить репрезентативность выборки в связи с тем, что выборка информации формировалась по принципу доступности медицинской документации, и в подавляющем большинстве представлены данные из одного медицинского учреждения одного федерального округа. По той же причине выборка не была сбалансирована по числу участников из разных городов, включенных в исследование. Указанное обстоятельство также затрудняет возможность оценки объективного влияния данных ограничений на результаты исследования, что могло привести как к повышению, так и уменьшению показателей привитости. Особенно стоит обратить внимание, что оценка документированной привитости не всегда отражает фактическую привитости детского населения. В частности, данное ограничение зависит от индивидуальных особенностей поствакцинального иммунного ответа, в связи с чем невозможно судить о реальной защищенности исследуемого детского населения РФ только на основе данных медицинской документации — даже при условии соблюдения всех схем вакцинации в регламентируемые НКПП сроки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всех четырех исследуемых федеральных округах РФ максимальный уровень привитости отмечается в отношении вакцинации против туберкулезной инфекции и стремится к 100% у детей в более старших возрастных группах.

Охват вакцинацией против гепатита В также находится на высоком уровне во всех федеральных округах (более 85%). Лидирующее положение у детей в возрасте до 4 лет занимает Приволжский ФО. Среди детей старше 6 лет уровень привитости не имеет больших различий между исследуемыми округами и находится в интервале от 95 до 100%.

Оценка привитости против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и кори, краснухи, паротита не выявила значимых различий в показателях между округами, за исключением показателей в Центральном ФО. Так, в большинстве случаев в Центральном ФО отмечаются более низкие показатели привитости по сравнению с другими округами. Стоит отметить и наличие одинаковой для всех ситуации роста уровня привитости к более старшему возрасту детей с максимальными значениями в возрастной группе 14–15 лет, что свидетельствует о большом количестве нарушений схем вакцинации в младшей возрастной когорте детей и требует

проведения работ по улучшению эпидемической обстановки среди детского населения на территории всех исследуемых федеральных округов РФ.

Минимальные показатели охвата иммунизацией выявлены для вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа на территории всех федеральных округов. Лидирующее положение относительно вакцинации против пневмококка занимает Центральный ФО, относительно же вакцинации против гриппа лидером является Уральский ФО. В подавляющем большинстве охват вакцинацией против гриппа стремится к 0%, что требует срочных и решительных действий по улучшению эпидемической обстановки против данной управляемой инфекции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

М.В. Федосеенко, А.Ю. Ртищев — получение гонораров от компаний ООО «Пфайзер Инновации», АО «Санофи-авентис груп», ООО «МСД Фармасьютикалс».

Д.С. Фуголь — получение гонораров от компании ООО «Нутриция».

Т.Е. Привалова — получение гонораров от компаний ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «Бионорика», ООО «Нутриция».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gualano MR, Olivero E, Vogliano G, et al. Knowledge, attitudes and beliefs towards compulsory vaccination: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(4):918–931. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1564437>
2. Pandolfi F, Franza L, Todi L, et al. The Importance of Complying with Vaccination Protocols in Developed Countries: “Anti-Vax” Hysteria and the Spread of Severe Preventable Diseases. *Curr Med Chem.* 2018;25(42):6070–6081. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867325666180518072730>
3. Kennedy J. Vaccine Hesitancy: A Growing Concern. *Paediatr drugs.* 2020;22(2):105–111. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00385-4>
4. Phadke VK, Bednarczyk RA, Salmon DA, Omer SB. Association Between Vaccine Refusal and Vaccine-Preventable Diseases in the United States: A Review of Measles and Pertussis. *JAMA.* 2016;315(11):1149–1158. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1353>
5. Schwartz JL. Costs, Consequences, and Policy Responses of Vaccine-Preventable Disease Outbreaks. *JAMA Pediatr.* 2018;172(9):805–807. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.2238>
6. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [Decree of the President of the Russian Federation dated May 7, 2018 № 204 “O natsional'nykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossiiskoi Federatsii na period do 2024 goda”. (In Russ).] Доступно по: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71837200>. Ссылка активна на 01.10.2020.

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

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

Marina V. Fedoseenko, Alexey Yu. Rtishchev — receiving fees from pharmaceutical companies Pfizer Innovations, Sanofi Aventis Group, MSD.

Denis S. Fugol — receiving fees from pharmaceutical company “Nutricia”.

Tatiana E. Privalova — receiving fees from pharmaceutical companies MSD, “Bionorica”, “Nutricia”.

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

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

М.В. Федосеенко

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

П.Р. Гринчик

<https://orcid.org/0000-0003-1662-2712>

В.В. Семериков

<https://orcid.org/0000-0002-5346-8104>

А.А. Гирина

<https://orcid.org/0000-0002-5281-1564>

Т.Е. Привалова

<https://orcid.org/0000-0003-4680-2925>

А.Ю. Ртищев

<https://orcid.org/0000-0002-1456-8073>

Д.С. Русинова

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

7. Брико Н.И., Бражников А.Ю., Кирьянова Е.В. и др. *Клиническая эпидемиология и основы доказательной медицины* / под ред. Н.И. Брико. — М.: Изд-во «Ремедиум Приволжье»; 2019. [Briko NI, Brazhnikov AYU, Kiryanova EV, et al. *Klinicheskaya epidemiologiya i osnovy dokazatel'noi meditsiny* / Briko NI, ed. — Moscow: Remedium Volga Region Publishing House; 2019. (In Russ).]

8. Cutts FT, Claquin P, Danovaro-Holliday MC, Rhoda DA. Monitoring vaccination coverage: Defining the role of surveys. *Vaccine.* 2016;34(35):4103–4109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.053>

9. WHO. Global Vaccine Action Plan. In: *World Health Organization.* 14 June 2020. Available online: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/global-vaccine-action-plan>. Accessed on February 26, 2022.

10. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Гринчик П.Р. и др. Привитость и охват иммунизацией в соответствии с национальным календарем профилактических прививок детского населения: одномоментное многоцентровое исследование // *Педиатрическая фармакология.* — 2021. — Т. 18. — № 2. — С. 110–117. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i2.2218> [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Grinchik PR, et al. Immunization and Immunization Coverage According to National Immunization Schedule for Children Population: Cross-Sectional Multi-Centre Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2021;18(2):110–117. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i2.2218>]

11. Hajj Hussein I, Chams N, Chams S, et al. Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health. *Front Public Health.* 2015;3:269. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00269>

12. Doherty M, Buchy P, Standaert B, et al. Vaccine impact: Benefits for human health. *Vaccine*. 2016;34(52):6707–6714. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.025>
13. МУ 3.1.1082-01. Эпидемиологический надзор за дифтерийной инфекцией: методические указания. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2002. — 24 с. [МУ 3.1.1082-01. *Epidemiologicheskii nadzor za difteriinoinfekttsiei*: Methodological guidelines. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of Russia; 2002. 24 p. (In Russ).]
14. МУ 3.1.2.1177-02. Эпидемиологический надзор за корью, краснухой и эпидемическим паротитом: методические указания. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2003. — 34 с. [МУ 3.1.2.1177-02. *Epidemiologicheskii nadzor za kor'yu, krasnukhoi i epidemicheskim parotitom*: Methodological guidelines. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of Russia; 2003. 34 p. (In Russ).]
15. WHO. Global Health Observatory data. Causes of Child Mortality, 2017. In: *World Health Organization*. Available online: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/childmortality>. Accessed on Marth 30, 2021.
16. Rosini R, Nicchi S, Pizza M, Rappuoli R. Vaccines Against Antimicrobial Resistance. *Front Immunol*. 2020;11:1048. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01048>
17. Tagliabue A, Rappuoli R. Changing Priorities in Vaccinology: Antibiotic Resistance Moving to the Top. *Front Immunol*. 2018;9:1068. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01068>
18. Jansen KU, Anderson AS. The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR). *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(9):2142–2149. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1476814>
19. Reuben R, Aitken D, Freedman JL, Einstein G. Mistrust of the medical profession and higher disgust sensitivity predict parental vaccine hesitancy. *PLoS One*. 2020;15(9):e0237755. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237755>
20. Калюжная Т.А., Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Преодоление антипрививочного скепсиса: поиски решения выхода из сложившейся ситуации // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 2. — С. 141–148. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i2.1871> [Kaliuzhnaia TA, Fedoseenko MV, Namazova-Baranova LS, et al. Overcoming 'Anti-Vaccination Scepticism': Seeking a Solution to the Situation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018;15(2):141–148. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i2.1871>]
21. Porter A, Goldfarb J. Measles: A dangerous vaccine-preventable disease returns. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(6):393–398. doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.19065>
22. Paniz-Mondolfi AE, Tami A, Grillet ME, et al. (2019). Resurgence of Vaccine-Preventable Diseases in Venezuela as a Regional Public Health Threat in the Americas. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(4):625–632. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2504.181305>
23. Dreisinger N, Lim CA. Resurgence of Vaccine-Preventable Disease: Ethics in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(9):651–653. doi: <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001917>
24. Martin C, Aguilo N, Gonzalo-Asensio J. Vaccination against tuberculosis. Vacunación frente a tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018;36(10):648–656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.02.006>
25. Gault G, Fischer A, Nicand E, et al. Assessment of vaccination coverage of adolescents aged 16-18 years with an innovative electronic immunization record system. *Med Mal Infect*. 2019;49(1):38–46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.11.001>
26. Hill HA, Elam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA, Kang Y. Vaccination Coverage Among Children Aged 19-35 Months — United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(40):1123–1128. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6740a4>
27. Khan J, Shil A, Mohanty SK. Hepatitis B vaccination coverage across India: exploring the spatial heterogeneity and contextual determinants. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1263. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7534-2>
28. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. *Assessment report on the implementation of the Global Vaccine Action Plan 2018*. Geneva: World Health Organization; 2018. Available online: https://www.who.int/immunization/newsroom/news_release_gvap_2018_assessment_report/en. Accessed on Marth 30, 2021.
29. МУ 3.3.1889-04. Порядок проведения профилактических прививок: методические указания. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004. — 32 с. [МУ 3.3.1889-04. *Poryadok provedeniya profilakticheskikh privivok*: Methodological guidelines. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of Russia; 2004. 32 p. (In Russ).]
30. Мукожева Р.А., Куличенко Т.В. и др. Анализ привитости и своевременности вакцинации детей против инфекций из перечня национального календаря профилактических прививок в субъектах Приволжского и Дальневосточного федеральных округов Российской Федерации: одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 4. — С. 282–291. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2284> [Mukozheva RA, Kulichenko TV, Vilchanskaya TV, et al. Analysis of Vaccination of Children and its Timing Against Infections from the National Immunization Schedule in the Volga and Far Eastern Federal Districts of Russian Federation: Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(3):282–291. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2284>]

Статья поступила: 09.11.2021, принята к печати: 18.02.2022

The article was submitted 09.11.2021, accepted for publication 18.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Гринчик Полина Романовна [Polina R. Grinchik, MD]; адрес: 117977, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova Str., 117977, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (915)262-04-00; **e-mail:** dr.polinagrinchik@ya.ru; **eLibrary SPIN:** 3485-1401

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD**, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Федосеенко Марина Владиславовна, к.м.н. [**Marina V. Fedoseenko, MD, PhD**]; **e-mail:** titovamarina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6339-5386

Гирина Асия Ахмедовна, к.м.н. [**Asiya A. Girina, MD, PhD**]; **e-mail:** doctor_okb@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5751-7756

Ковалёв Сергей Викторович, к.м.н. [**Sergey V. Kovalev, MD, PhD**]; **e-mail:** ser3465@yandex.ru

Мазоха Анастасия Викторовна [Anastasia V. Mazokha, MD]; e-mail: stasyamza@mail.ru

Макушина Елена Дмитриевна, к.м.н. [**Elena D. Makushina, MD, PhD**]; **e-mail:** ed_makushina@mail.ru

Малинина Елена Игоревна, к.м.н. [*Elena I. Malinina*, MD, PhD]; e-mail: malininaee@mail.ru; eLibrary SPIN: 9934-2702

Мусихина Анастасия Юрьевна, к.м.н. [*Anastasia Yu. Musikhina*, MD, PhD]; e-mail: a.musihina@mail.ru

Перминова Ольга Алексеевна, к.м.н. [*Olga A. Perminova*, MD, PhD]; e-mail: perminova20062006@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4328-4968

Пленсковская Нина Юрьевна, к.м.н. [*Nina Y. Plenskovskaya*, MD, PhD]; e-mail: NPlenskovskaya@mail.ru

Привалова Татьяна Евгеньевна, к.м.н. [*Tatiana E. Privalova*, MD, PhD]; e-mail: privalova-tatyana@ya.ru; eLibrary SPIN: 7879-4299

Ртищев Алексей Юрьевич, к.м.н. [*Aleksei Yu. Rtischev*, MD, PhD]; e-mail: rtishchev@inbox.ru; eLibrary SPIN: 3636-7769

Русинова Дина Сергеевна, к.м.н. [*Dina S. Rusinova*, MD, PhD]; e-mail: rusinovads@zdrav.mos.ru; eLibrary SPIN: 8726-6132

Рычкова Ольга Александровна, д.м.н. [*Olga A. Rychkova*, MD, PhD]; e-mail: richkovaoa@mail.ru; eLibrary SPIN: 1382-1555

Семерилов Владислав Васильевич, д.м.н. [*Vladislav V. Semerikov*, MD, PhD]; e-mail: metodkkib1@yandex.ru; eLibrary SPIN: 8045-4451

Фоминых Мария Владимировна [*Maria V. Fominykh*, MD]; e-mail: fominykh-mariya@yandex.ru

Фуголь Денис Сергеевич, к.м.н. [*Denis S. Fugol*, MD, PhD]; e-mail: dr.fugol@mail.ru; eLibrary SPIN: 8586-4000

Якимова Надежда Викторовна, к.м.н. [*Nadezhda V. Yakimova*, MD, PhD]; e-mail: immunolog@surgutgp5.ru

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.



Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, В.А. Ганковский¹, И.В. Зеленкова¹, С.Г. Губанова¹, А.В. Пашков⁴, Г.А. Каркашадзе¹

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

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

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Комплексный подход к диагностике детей с патологией полости носа и носоглотки. Первые результаты

Автор, ответственный за переписку:

Ганковский Виктор Анатольевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: s.slom2012@yandex.ru

Обоснование. Патология носа и носоглотки является актуальной и распространенной проблемой в детской оториноларингологии. Одними из основных причин затруднения носового дыхания являются аденоиды, аллергический ринит, острый ринит, риносинусит, искривление носовой перегородки. Все эти заболевания могут встречаться по отдельности и в сочетании друг с другом, причем клиническая картина может быть сходной. **Цель исследования** — изучить и оценить состояние носового дыхания и обоняния у детей с различной патологией полости носа и носоглотки. **Методы исследования.** В исследование были включены 128 детей, исследуемые — поделены на 3 группы, сопоставимые по полу и возрасту: в 1-ю группу были включены дети с подтвержденным острым заболеванием ЛОР-органов, во 2-ю группу — дети с обострением различных аллергических заболеваний, 3-ю группу составили клинически здоровые дети (контрольная группа). Методика обследования: риноманометрия (РММ), ринорезистометрия (РРМ), ольфактометрия. **Результаты.** По данным РРМ было выявлено, что носовое сопротивление у детей с обострением аллергических заболеваний достоверно выше как до, так и после анемизации слизистой оболочки полости носа раствором назальных деконгестантов, чем у детей контрольной группы. По данным РММ у детей с различными ЛОР-заболеваниями скорость потока воздуха возрастает в среднем на 25%, у детей с аллергическими заболеваниями — в среднем на 43% после анемизации слизистой носа. Полученные результаты указывают на важную роль отека слизистой оболочки полости носа у пациентов с аллергическими заболеваниями в период обострения. Анализ наших данных РММ и РРМ свидетельствует о необходимости использования указанных методов исследования у детей. **Заключение.** Полученные результаты позволяют как оптимизировать подход к диагностике, так и персонализировать лечение пациентов с различной патологией полости носа и носоглотки. В настоящий момент исследование продолжается.

Ключевые слова: риноманометрия, ринорезистометрия, эндоскопия полости носа и носоглотки, обоняние, ольфактометрия, аллергический ринит

Благодарности: авторы благодарят за техническую помощь в проведении исследования Е.А. Ковальскую, Е.М. Числову

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Ганковский В.А., Зеленкова И.В., Губанова С.Г., Пашков А.В., Каркашадзе Г.А. Комплексный подход к диагностике детей с патологией полости носа и носоглотки. Первые результаты. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(1):20–26. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2345>

ОБОСНОВАНИЕ

Патология полости носа и носоглотки является актуальной и распространенной проблемой в детской оториноларингологии. Одной из основных причин затруднения носового дыхания в детском возрасте является гипертрофия лимфоидной ткани носоглотки. За последнее время наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости гипертрофии аденоидов у детей. Во время сна гипертрофированная ткань аденоидов может вызывать выраженное нарушение дыхания вплоть до апноэ вследствие интермиттирующей обструкции верхних дыхательных путей. Также может происходить затекание отделяемого из полости носа и носоглотки в нижние дыхательные пути,

что приводит к упорному кашлю. Другой проблемой, связанной с гипертрофией аденоидов, является близость их расположения к глоточным устьям слуховых труб. Лимфоидная ткань может нарушать поступление воздуха в барабанную полость, что, в свою очередь, может приводить к развитию острых и хронических средних отитов, влияющих на слух, развитие ребенка, его успеваемость [1].

Другой из часто встречающихся причин патологии полости носа у детей является аллергический ринит. Аллергический ринит представляет собой хроническое заболевание слизистой оболочки полости носа, в основе которого лежит IgE-опосредованное аллергическое воспаление, обусловленное воздействием различных

аллергенов и проявляющееся симптомокомплексом в виде ринореи, заложенности носа, чихания и зуда в носовой полости. В детской практике в основном встречаются два варианта аллергического ринита: сезонный и круглогодичный. Симптомы сезонного аллергического ринита ежегодно проявляются в одно и то же время (в период цветения определенных видов растений), круглогодичный же аллергический ринит может проявляться в любое время. Следует отметить, что сезонный аллергический ринит довольно часто может трансформироваться в круглогодичный вариант. Это связано, как правило, с перекрестной иммунной реактивностью [2–4].

Также острые заболевания верхних дыхательных путей, такие как острый ринит, риносинусит, могут вызывать затруднение носового дыхания. Чем младше ребенок, тем тяжелее протекают подобные болезни [1, 5]. Еще одной из возможных причин патологии полости носа является искривление носовой перегородки. При наличии ее существенной деформации, выраженном затруднении носового дыхания и различных осложнениях по показаниям проводят хирургическое лечение (септопластику). Для определения степени выраженности затруднения носового дыхания до и после оперативного лечения используется риноманометрия (РММ).

Все эти заболевания могут встречаться по отдельности и в сочетании друг с другом, причем клиническая картина может быть сходной.

В оценке степени назальной обструкции, помимо эндоскопического исследования полости носа

и носоглотки, важную роль играют функциональные методы обследования: передняя активная РММ и ринорезистометрия (РРМ). В целом функциональные методы исследования носового дыхания представляют собой инструмент достоверной оценки степени назальной обструкции. Сочетание данных методов дает более полную картину функции носового дыхания [6]. Так, РММ и РРМ позволяют провести объективную оценку носового сопротивления потоку воздуха.

Основной целью РММ является объективная оценка степени назальной обструкции. В литературе есть данные о целесообразности ее использования у детей для объективной оценки степени затруднения носового дыхания, связанного именно с патологией носоглотки и носовых раковин [7]. Данные исследований говорят в пользу совместной оценки результатов эндоскопического обследования полости носа и носоглотки и РММ после использования деконгестантов как возможности выявить наличие назальной обструкции в случае патологии полости носа и носоглотки.

РРМ не только объективно оценивает степень закупорки носовых ходов, но и дает начальную информацию о причинах повышенного сопротивления, например о сужении канала воздушного потока, высоком уровне турбулентности в струе воздуха, инспираторном коллапсе носового клапана. В качестве параметра внутренней ширины носа используется гидравлический диаметр, что можно применять для надежной и объективной оценки изменений отечности полости носа. Таким образом, РРМ полезна не только при оценке

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Viktor A. Gankovskiy¹, Irina V. Zelenkova¹, Svetlana G. Gubanova¹, Alexander V. Pashkov⁴, George A. Karkashadze¹

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

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

³ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Complex Approach to Diagnosis of Nasal Cavity and Nasopharyngeal Pathologies in Children. Initial Results

Background. Nasal cavity and nasopharyngeal pathology are crucial and common issue in pediatric otorhinolaryngology. One of the major reasons for the nasal breathing difficulties are adenoids, allergic rhinitis, acute rhinitis, rhinosinusitis, nasal septum deviation. All these diseases can occur individually and in combination with each other, while clinical signs can be similar. **Objective.**

The aim of the study is study and estimate the condition of nasal breathing and sense of smell in children with different nasal and nasopharyngeal pathology. **Methods.** The study included 128 children, all children were divided into 3 groups comparable by gender and age. Children with confirmed acute ENT organ disease were included in the 1st group, children with allergic disease exacerbation were included in the 2nd group, and clinically healthy children (control group) were included in the 3rd group. Survey methodology: rhinomanometry (RMM), rhinoresistometry (RRM), olfactometry. **Results.** It was revealed that nasal resistance in children with allergic diseases exacerbation is significantly higher both before and after anemisation of nasal mucosa with a solution of nasal decongestants than in children of the control group (according to the RRM). The air flow rate increases by average of 25% in children with various ENT organs diseases, and in children with allergic diseases — by average of 43% after anemisation of the nasal mucosa. The obtained data shows the role of nasal mucosal edema in patients with allergic diseases during exacerbation. Analysis of our RMM and RRM data suggests the importance of further use of these methods in children. **Conclusion.** The obtained results will allow us to optimize the diagnosis approach and personalize the management of patients with various nasal cavity and nasopharynx pathologies. Nowadays, the study is ongoing.

Keywords: rhinomanometry, rhinoresistometry, endoscopy of nasal cavity and nasopharynx, sense of smell, olfactometry, allergic rhinitis

Acknowledgments. The authors express gratitude to E.A. Kovalskaya and E.M. Chislova for technical assistance in study management

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Gankovskiy Viktor A., Zelenkova Irina V., Gubanova Svetlana G., Pashkov Alexander V., Karkashadze George A. Complex Approach to Diagnosis of Nasal Cavity and Nasopharyngeal Pathologies in Children. Initial Results *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(1):20–26. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2345>

степени обструкции носовых ходов, но и для понимания приводящих к этому внутриносовых патологий и их воздействия на носовое сопротивление. Мы представляем первые результаты комплексной диагностики детей с данной патологией. В настоящее время исследование продолжается.

Цель исследования

Цель данного исследования — изучить и оценить состояние носового дыхания и обоняния у детей с различной патологией полости носа и носоглотки.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Все дети, принимающие участие в исследовании, были разделены на 3 группы: 1-ю, 2-ю и контрольную.

В 1-ю группу были включены дети старше 6 лет с подтвержденным острым заболеванием ЛОР-органов, во 2-ю — дети старше 6 лет с различными аллергическими заболеваниями. В контрольную группу — дети старше 6 лет без наличия острого заболевания ЛОР-органов и сопутствующей аллергопатологии.

Методы исследования включали клинический осмотр врача-оториноларинголога, аллерголога, диагностическую эндоскопию носоглотки, тимпанометрию, ольфактометрию, PPM, PMM, по необходимости — клинический анализ крови, анализ крови на IgE общий и sIgE.

Критерии соответствия

Критерии включения в 1-ю группу:

- возраст от 6 до 18 лет;
- наличие подтвержденного острого заболевания ЛОР-органов;
- подписанное родителями или самим участником старше 15 лет добровольное информированное согласие на обработку данных.

Критерии включения во 2-ю группу:

- возраст от 6 до 18 лет;
- наличие подтвержденного аллергического заболевания;
- подписанное родителями или самим участником старше 15 лет добровольное информированное согласие на обработку данных.

Критерии включения в контрольную группу:

- возраст от 6 до 18 лет;
- отсутствие аллергических заболеваний;
- отсутствие острых заболеваний на момент обследования;
- подписанное родителями или самим участником старше 15 лет добровольное информированное согласие на обработку данных.

Критерии исключения из исследования:

- отказ от продолжения исследования по причине технических трудностей, например обстоятельство, не позволяющих родителям сопровождать ребенка для поездки в исследовательский центр.

Условия проведения

Работа проводится в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН (Москва) с 2020 по 2022 г.

Основной исход исследования

Основной исход — сравнительная характеристика среднего показателя назальной обструкции в основных и контрольной группах.

Методы исследования

Ольфактометрия

Мы использовали в нашем исследовании трехкомпонентную ольфактометрию.

В качестве ольфактантов для проведения исследования были взяты 20% спиртовая настойка валерианы (1-й ольфактант), 70% водный раствор уксусной кислоты (2-й ольфактант) и 10% водный раствор аммиака (3-й ольфактант). Все ольфактанты разводились дистиллированной водой в 15 разных разведениях, начиная с минимального в 0,00015625% для 1-го и 2-го, в 0,000125% для 3-го ольфактанта. Последующие разведения увеличивались ровно в два раза.

Методика проведения ольфактометрии заключается в следующем: исследователь подносит к носу испытуемого ольфактанты с различными разведениями, на что испытуемый должен сообщить о наличии или отсутствии запаха в представленном образце. Исследование начинается с минимальной концентрации ольфактантов и продолжается до момента выявления порога обоняния. Следом необходимо подтвердить полученный результат с помощью трехкратного правильного выбора указанной концентрации ольфактанта. Контролем в данной методике выступает неольфактант, которым является дистиллированная вода.

Оценка результата исследования проводилась в балльном исчислении, где 1 балл — это самая высокая концентрация ольфактанта; с уменьшением концентрации баллы соизмеримо растут. Чем ниже балл, тем ниже способность к распознаванию данных запахов [8].

Риноманометрия, ринорезистометрия

PPM является объективным методом исследования функционирования полости носа, основанным на синхронном измерении скорости потока вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, а также разницы давлений между внешним давлением до носовой кости и у заднего края полости носа. Данное исследование позволяет объективно оценить и проанализировать причины обструкции носовых ходов. Наше исследование проводилось на аппарате RHINO-SYS.

Техника измерения при PPM аналогична PMM, данные исследования проводятся двукратно с промежутком в 10 мин. После первого измерения осуществляют анемизацию слизистой оболочки полости носа раствором назальных деконгестантов в возрастной дозировке. Спустя 10 мин повторно проводят все измерения и сравнивают полученные результаты. PPM позволяет объективно оценить степень обструкции носовых ходов и понять причины повышенного сопротивления. Основными причинами сопротивления носовых ходов

являются сужение воздушного канала, высокий уровень турбулентности, инспираторный коллапс носового клапана. С помощью PPM можно объективно оценить изменение отечности полости носа [9, 10].

РММ и PPM используются для объективной оценки заложенности носа, связанной с различными заболеваниями, такими как острый и хронический риносинусит [11], аденоидит, различные формы аллергического ринита [12], выраженные искривления носовой перегородки и др. Применение данных методов исследования до и после устранения отечности слизистой полости носа позволяет установить связь затрудненного носового дыхания и провести дифференциацию с отечностью слизистой оболочки полости носа или фиксированной анатомической структурной деформацией в носовой полости [13]. Использование данной методики позволяет определиться с тактикой лечения пациентов и при необходимости даже оценить эффективность хирургического лечения полости носа [9, 13, 14].

Этическая экспертиза

Тема научно-исследовательской работы одобрена Локальным этическим комитетом (протокол № 141 от 28.02.2020) в рамках утверждения плана научных работ научно-техническим советом ЦКБ РАН. Включение в исследование проводили при получении подписанного добровольного информированного согласия на обследование от родителя или законного представителя ребенка либо от ребенка, достигшего возраста 15 лет.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета IBM SPSS Statistics 23 (IBM). С помощью описательной статистики были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения ($\pm \sigma$). Для оценки значимости различий средних показателей порога обоняния, носового сопротивления и скорости потока воздуха среди пациентов из разных групп применялся непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни

для независимых выборок. За уровень значимости (асимптотическая двусторонняя значимость) принималось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки (групп) исследования

В исследование были включены 128 детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет, в том числе 30 детей в группу контроля. Основные характеристики всех групп представлены в табл. 1.

Различные заболевания, выявленные у детей 1-й и 2-й групп, могли комбинироваться одновременно у одного пациента.

В 1-ю группу были включены дети с различными заболеваниями ЛОР-органов. Основными диагнозами у пациентов этой группы являлись: острый аденоидит в сочетании с гипертрофией аденоидов II–III степени — у 19, хронический тонзиллит — у 21, искривление носовой перегородки — у 9, воспаление слуховых труб — у 4 детей. Двусторонний острый риносинусит выявлен у 3 детей, киста верхнечелюстной пазухи — у 1 ребенка. Двум пациентам, которым был диагностирован хронический риносинусит, рекомендовано оперативное лечение. Всем детям с диагнозом «острый аденоидит» проводился курс промывания носоглотки методом «перемещения» с физиологическим раствором № 5 с положительной динамикой.

Во 2-ю группу были включены дети с различными аллергическими заболеваниями. Основными диагнозами у пациентов группы являлись: аллергический персистирующий ринит — у 41, поллиноз в виде риноконъюнктивального синдрома — у 20, бронхиальная астма различных форм — у 14, атопический дерматит — у 10, аллергический интермиттирующий ринит — у 5, хроническая идиопатическая крапивница — у 1 ребенка.

Основные результаты исследования трехкомпонентной ольфактометрии

Пороги обоняния всех трех ольфактантов в 1-й и 2-й группах были выше, но достоверно не отличались от контрольной группы (табл. 2). Чем выше балль-

Таблица 1. Характеристика участников всех групп

Table 1. Characteristics of participants from all groups

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
Количество участников, <i>n</i>	36	62	30
Средний возраст, годы	12,5 ± 3,6	11,9 ± 3,6	11,6 ± 3,35
Пол женский, %	38,8	25,8	40

Таблица 2. Средние показатели порога обоняния

Table 2. Mean values of sense of smell threshold

Ольфактант	1-я группа, баллы (<i>min 1, max 12</i>)	2-я группа, баллы (<i>min 1, max 12</i>)	Контрольная группа, баллы (<i>min 1, max 12</i>)	<i>p</i>
Настойка валерианы	8,94 ± 1,89	8,6 ± 2,78	9,01 ± 1,27	> 0,05
Раствор уксусной кислоты	8,69 ± 1,81	8,43 ± 2,47	8,72 ± 1,73	> 0,05
Раствор аммиака	9,27 ± 2,34	8,96 ± 2,29	9,44 ± 2,55	> 0,05

ное значение проведенной ольфактометрии, тем ниже порог обоняния (т.е. определяются более низкие концентрации ольфактанта).

Незначительное повышение порога обоняния у пациентов с заболеваниями ЛОР-органов и аллергическими заболеваниями в период обострения, по-видимому, связано с выраженной отечностью слизистой оболочки полости носа и затруднением носового дыхания. Выявленное различие обонятельных порогов у детей с различными заболеваниями полости носа и носоглотки по сравнению со здоровыми детьми было недостоверным.

Основные результаты ринорезистометрии и риноманометрии

Нами была проведена РРМ у детей контрольной группы до и после анемизации слизистой оболочки полости носа раствором деконгестантов. Измерялось носовое сопротивление (сПа/мл) относительно скорости носового потока V 250 мл/с. У мальчиков до анемизации слизистой оболочки полости носа раствором деконгестантов носовое сопротивление составило $0,79 \pm 0,044$ сПа/мл, в то время как у девочек — $0,64 \pm 0,03$ сПа/мл. После анемизации слизистой оболочки полости носа у мальчиков носовое сопротивление уменьшилось и составило $0,44 \pm 0,03$ сПа/мл, у девочек — $0,28 \pm 0,026$ сПа/мл. По данным нашего исследования выявлено, что у мальчиков носовое сопротивление выше, но достоверно не отличалось ($p > 0,05$) от такового у девочек как до, так и после анемизации слизистой полости носа раствором деконгестантов. Полученные результаты подтверждают данные литературы [15].

Мы также провели анализ показателей РРМ у детей с различными заболеваниями ЛОР-органов и аллергическими заболеваниями. У детей с заболеваниями ЛОР-органов до анемизации слизистой оболочки полости носа раствором деконгестантов носовое сопротивление составляло $0,84 \pm 0,06$ сПа/мл, после анемизации — $0,45 \pm 0,04$ сПа/мл. Отмечено увеличенное носовое сопротивление у детей с заболеваниями ЛОР-органов как до, так и после анемизации слизистой оболочки полости носа раствором деконгестантов, но показатели достоверно не отличались по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$). У детей с обострением аллергических заболеваний до анемизации слизистой оболочки полости носа раствором деконгестантов носовое сопротивление составило $1,18 \pm 0,15$ сПа/мл, после анемизации — $0,6 \pm 0,09$ сПа/мл. По данным нашего исследования, носовое сопротивление у детей с обострением аллергических заболеваний было достоверно ($p < 0,05$) выше как до, так и после анемизации слизистой оболочки полости носа раствором деконгестантов, чем у детей контрольной группы. По-видимому, это связано с сохраняющейся отечностью слизистой полости носа.

Нами была проведена РММ у детей контрольной группы до и после анемизации слизистой оболочки полости носа. Измерялась скорость потока воздуха (мл/с) при P 150 Pa. По данным нашего исследования

выявлено, что после анемизации слизистой оболочки полости носа раствором деконгестантов скорость потока воздуха возросла в среднем на 18% по сравнению с этими же пациентами до анемизации.

Мы провели анализ показателей РММ у детей с различными заболеваниями ЛОР-органов и аллергическими заболеваниями. У пациентов с ЛОР-заболеваниями скорость потока воздуха до анемизации слизистой оболочки полости носа раствором деконгестантов составляла $230,4 \pm 8,6$ мл/с, после анемизации возросла в среднем на 25% и составила $288 \pm 14,1$ мл/с. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей с заболеваниями ЛОР-органов скорость потока воздуха возросла, но показатели достоверно не отличались ($p > 0,05$) как до, так и после анемизации слизистой полости носа раствором деконгестантов по сравнению с контрольной группой. У пациентов же с обострением аллергических заболеваний скорость потока воздуха до анемизации слизистой оболочки полости носа раствором деконгестантов составляла $206,6 \pm 17,2$ мл/с, после анемизации возросла в среднем на 43% и составила $295 \pm 21,3$ мл/с. Скорость потока воздуха до анемизации слизистой полости носа у детей с обострением аллергических заболеваний было достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с показателями контрольной группы. После анемизации слизистой оболочки полости носа раствором деконгестантов скорость потока воздуха у детей этой группы возросла, но показатели достоверно ($p > 0,05$) не отличались по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты демонстрируют, насколько важную роль отечность слизистой оболочки полости носа играет у пациентов с аллергическими заболеваниями в период обострения, а также то, что анемизация слизистой полости носа раствором деконгестантов значительно увеличивает эффективность носового дыхания у данных пациентов.

Методы РММ и РРМ широко применяются для диагностики различных патологий полости носа у пациентов старше 18 лет. Как функциональные методы исследования полости носа они незаслуженно недооценены в детской практике. Практически нет научных публикаций, связанных с исследованиями применения этих методов у детей. Предварительный анализ наших данных РММ и РРМ свидетельствует о необходимости использования указанных методов исследования у детей с различными заболеваниями полости носа и носоглотки. В настоящее время мы продолжаем исследование для проведения достоверного статистического анализа и оценки чувствительности методик РММ и РРМ у детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование касается изучения состояния носового дыхания и обоняния у детей с различной патологией ЛОР-органов и аллергическими заболеваниями, позволяет выявить изменения полости носа и носоглотки, развивающихся в рамках различных нозологических форм, и определиться с оптимальной тактикой лечения. Это одно из первых подобных комплексных исследований в детской практике.

Основным результатом является то, что по данным РММ после анемизации слизистой оболочки полости носа раствором назальных деконгестантов у детей контрольной группы скорость потока воздуха возросла на 18%, у детей с различными ЛОР-заболеваниями — на 25%, а у детей с различными аллергическими заболеваниями — в среднем на 43% по сравнению с показателями до проведения анемизации. Полученные результаты указывают на важную роль отека слизистой оболочки полости носа у пациентов с аллергическими заболеваниями в период обострения и демонстрируют влияние анемизации слизистой оболочки полости носа раствором назальных деконгестантов на эффективность носового дыхания у данных пациентов.

Полученные нами результаты РРМ соотносились с литературными данными о гендерных различиях показателей носового сопротивления у детей (у мальчиков выше, чем у девочек). Также выявлено, что носовое сопротивление у детей с обострением аллергических заболеваний выше как до, так и после анемизации слизистой оболочки полости носа раствором назальных деконгестантов по сравнению с этими показателями в контрольной группе. Возможно, это связано с более длительно сохраняющейся у них отечностью слизистой оболочки полости носа.

По данным проведенной ольфактометрии порог обоняния всех трех ольфактантов у детей с заболеваниями ЛОР-органов и аллергическими заболеваниями в период обострения был выше, но достоверно не отличался от контрольной группы. Ярко выраженных жалоб на снижение обоняния дети и их родители не предъявляли.

Фактором, ограничивающим интерпретацию результатов исследования, является относительно небольшой размер выборки. Увеличение выборки может повлиять на конечные результаты. В данный момент исследование продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе мы представили первые результаты комплексного подхода к диагностике детей с патологией полости носа и носоглотки, включающего клинический осмотр врача-оториноларинголога, аллерголога и такие исследования, как диагностическая эндоскопия носоглотки, ольфактометрия, РММ, РРМ и др. Полученные данные позволят как оптимизировать подход к диагностике (комплексность и малоинвазивность), так и персонализировать лечение пациентов с различной патологией полости носа и носоглотки, и тем самым, улучшить качество жизни пациента. В настоящее время исследование продолжается.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова — научное руководство, разработка дизайна исследования, проведение

критического анализа материалов и формирование выводов.

В.А. Ганковский — сбор данных, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов, написание текста рукописи.

И.В. Зеленкова — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

С.Г. Губанова — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

А.В. Пашков — обзор и подбор публикаций по теме статьи.

Г.А. Каркашадзе — поиск источников литературы, их анализ по части ольфактометрии.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — academic advising, study design, critical analysis of the materials and making conclusions.

Viktor A. Gankovskiy — data collection, study design, critical analysis of the materials and making conclusions, manuscript writing.

Irina V. Zelenkova — data collection, review and selection of publications for the article.

Svetlana G. Gubanova — data collection, review and selection of publications for the article.

Alexander V. Pashkov — review and selection of publications for the article.

George A. Karkashadze — searching for literature sources, and their analysis in regard to olfactometry.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

В.А. Ганковский

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

И.В. Зеленкова

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

С.Г. Губанова

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

А.В. Пашков

<https://orcid.org/0000-0002-3197-2879>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. *Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство. Краткое издание.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — С. 163–184, 225–248. [Bogomil'skii MR, Chistyakova VR. *Bolezni ukha, gorla, nosa v detskom vozraste: National leadership. Short edition.* Moscow: GEOTAR-Media; 2015. — pp. 163–184, 225–248. (In Russ).]
2. Морозова С.В. Аллергический ринит: современный взгляд на проблему диагностики и лечения // *РМЖ.* — 2015. — № 9. — С. 492. [Morozova SV. Allergicheskii rinit: sovremennyi vzglyad na problemu diagnostiki i lecheniya. *RMJ.* 2015;(9):492. (In Russ).]
3. Трушенко Н.В. Аллергический ринит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение // *Астма и аллергия.* — 2014. — № 1. — С. 3–9. [Trushenko NV. Allergicheskii rinit: sovremennyi vzglyad na patogenez, diagnostiku i lechenie. *Astma i allergiya.* 2014;(1):3–9. (In Russ).]
4. Хаджиева З.Д., Поздняков Д.И., Рыбалко А.Е. и др. Современный взгляд на аллергический ринит: патогенез, диагностика и терапия // *Фармация.* — 2019. — Т. 68. — № 4. — С. 5–10. — doi: <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-04-01> [Khadzhiyeva ZD, Pozdnyakov DI, Rybalko AE, et al. A modern view on allergic rhinitis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Pharmacy.* 2019;68(4):5–10. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-04-01>]
5. Шахова Е.Г. Современный взгляд на проблему ринита // *РМЖ. Медицинское обозрение.* — 2018. — № 5. — С. 3–6. [Shakhova EG. A current view on the problem of rhinitis. *RMJ. Medical Review.* 2018;(5):3–6. (In Russ).]
6. Zicari AM, Magliulo G, Rugiano A, et al. The role of rhinomanometry after nasal decongestant test in the assessment of adenoid hypertrophy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(3):352–356. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.12.006>
7. Calvo-Henriquez C, Branco AM, Lechien JR, et al. What is the relationship between the size of the adenoids and nasal obstruction? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021;151:110895. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110895>
8. Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Зеленкова И.В. и др. Нерандомизированное сравнительное исследование обоняния у детей, перенесших COVID-19. Промежуточные результаты // *Педиатрическая фармакология.* — 2020. — Т. 17. — № 6. — С. 502–507. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2201> [Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA, Zelenkova IV, et al. Non-Randomized Comparative Study of Olfaction in post-COVID-19 Children. Intermediary Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2020;17(6):502–507. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2201>]
9. Губанова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Пашков А.В. и др. Современные диагностические исследования в ринологии: необходимое и достаточное // *Педиатрическая фармакология.* — 2020. — Т. 17. — № 5. — С. 450–454. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i5.2183> [Gubanova SG, Namazova-Baranova LS, Pashkov AV, et al. Modern Diagnostic Studies in Rhinology: Necessary and Sufficient. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric Pharmacology.* 2020;17(5):450–454. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i5.2183>]
10. Martins de Oliveira GM, Rizzo JÁ, Camargos PA, et al. Are measurements of peak nasal flow useful for evaluating nasal obstruction in patients with allergic rhinitis? *Rhinology.* 2015;53(2):160–166. doi: <https://doi.org/10.4193/Rhin14.048>
11. Varvyanskaya A, Lopatin A. Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(7):533–541. doi: <https://doi.org/10.1002/alr.21318>
12. de Souza Campos Fernandes S, Ribeiro de Andrade C, da Cunha Ibiapina C. Application of Peak Nasal Inspiratory Flow reference values in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology.* 2014;52(2):133–136. doi: <https://doi.org/10.4193/Rhino13.158>
13. Chin D, Marcells G, Malek J, et al. Nasal peak inspiratory flow (NPIF) as a diagnostic tool for differentiating decongestable from structural nasal obstruction. *Rhinology.* 2014;52(2):116–121. doi: <https://doi.org/10.4193/Rhin13.126>
14. Fuller JC, Levesque PA, Lindsay RW. Functional septorhinoplasty in the pediatric and adolescent patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;111:97–102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.06.003>
15. Laine-Alava MT, Murtolahti S, Crouse UK, et al. Upper airway resistance during growth: A longitudinal study of children from 8 to 17 years of age. *Angle Orthod.* 2016;86(4):610–616. doi: <https://doi.org/10.2319/052715-359.1>

Статья поступила: 22.12.2021, принята к печати: 18.02.2022

The article was submitted 22.12.2021, accepted for publication 18.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

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

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Зеленкова Ирина Валерьевна [Irina V. Zelenkova]; **e-mail:** izelen@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6206-6040

Губанова Светлана Геннадьевна, к.м.н. [Svetlana G. Gubanova, PhD]; **e-mail:** svetlanagub@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 8275-0163

Пашков Александр Владимирович, д.м.н., профессор [Alexander V. Pashkov, MD, PhD, Professor]; **eLibrary SPIN:** 2779-8496

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [George A. Karkashadze, MD, PhD]; **e-mail:** karkaga@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6248-0970

Л.А. Опрятин¹, Т.Э. Боровик^{1, 2}, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

Безглютеновая диета у детей с дерматологической патологией

Автор, ответственный за переписку:

Опрятин Леонид Андреевич, врач отделения дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии, научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** opryatyn.l@gmail.com

Обоснование. Безглютеновая диета (БГД) представляет собой характер питания, исключая в своем составе такой компонент злаковых культур, как глютен. Назначение данной диеты должно быть строго регламентировано по причине влияния на нутритивный статус растущего ребенка, а также на течение кожного заболевания. В связи с этим актуальным является вопрос изучения влияния БГД на течение заболеваний у различных групп пациентов дерматологического профиля. **Цель исследования** — изучить влияние БГД на нутритивный статус и состояние кожного покрова пациентов с дерматологической патологией и сопутствующей целиакией, а также сенсibilизацией к глютену. **Методы.** В исследование включали детей, госпитализированных в отделение дерматологии. Для оценки нутритивного статуса использовались данные, полученные при антропометрии — масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), которые рассчитывали с помощью компьютерных программ WHO Anthro (для детей до 5 лет) и WHO AnthroPlus (для детей старше 5 лет). Оценивались показатели z-score масса тела / возраст (WAZ), рост/возраст (HAZ), ИМТ/возраст (BAZ). Оценка состояния кожного патологического процесса проводилась с помощью индекса SCORAD при atopическом дерматите, PASI — при псориазе, SALT — при aloпеции, VASI — при витилиго, LoSCAT — при склеродермии. Оценка антропометрических показателей и тяжести кожного заболевания проводилась в начале исследования и через 6 мес после коррекции питания. **Результаты.** Обследованы 1000 детей с различной дерматологической патологией, поступивших в отделение дерматологии с августа 2020 по август 2021 г. Сформированы три группы пациентов: с целиакией, сенсibilизацией к глютену и отсутствием глютен-ассоциированных состояний. Оценка антропометрических показателей продемонстрировала положительную динамику у пациентов с целиакией и сенсibilизацией к глютену на фоне БГД, а также у пациентов без глютен-ассоциированной патологии при соблюдении нормокалорийного рациона согласно возрастным нормам. Во всех трех группах отмечалась положительная динамика кожного патологического процесса. **Заключение.** Оценка нутритивного статуса, а также состояние кожного покрова на различных этапах исследования показали целесообразность дифференцированного подхода в назначении БГД у пациентов дерматологического профиля.

Ключевые слова: дети, целиакия, дерматологическая патология, нутритивный статус, безглютеновая диета, глютен**Для цитирования:** Опрятин Л.А., Боровик Т.Э., Мурашкин Н.Н. Безглютеновая диета у детей с дерматологической патологией. *Педиатрическая фармакология.* 2022;19(1):27–32. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2346>

ОБОСНОВАНИЕ

Безглютеновая диета (БГД), исключая такие злаковые культуры, как пшеница, рожь и ячмень, характеризуется отсутствием в своем составе глютена и является неотъемлемой частью лечения не только целиакии, но и ряда глютен-ассоциированных состояний в дерматологии [1]. Так, классическим дерматозом, являющимся ярким примером непереносимости глютеносодержащих продуктов, является герпетиформный дерматит Дюринга [1]. Однако уже длительное время обсуждается вопрос влияния глютена и на другие дерматологические заболевания. В 2006 г. европейская группа исследователей предложила классификацию кожных заболеваний, ассоциированных с целиакией, течение которых улучшалось на фоне применения БГД, разделив их на четыре основные категории: аутоиммунные, иммуноопосредованные, аллергические, воспалительные, а также прочие (табл. 1) [1].

В 2015 г. V. Vongciolini и соавт. описали 17 пациентов, страдающих не связанной с целиакией чувствительностью к глютену, с кожными проявлениями, сходными с экзе-

мой, псориазом и герпетиформным дерматитом, у которых не было характерных гистологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки [2]. Единственными общими признаками у большинства этих пациентов были сильный зуд, наличие С3-компонента комплемента в дермо-эпидермальном соединении и быстрое разрешение кожного патологического процесса после начала соблюдения БГД.

Вероятное объяснение поражений кожи и полости рта, связанных с целиакией, заключается в наличии увеличения кишечной проницаемости у пациентов в связи с прямым токсическим действием глиадина на поверхность кишечного эпителия [3, 4]. Это обеспечивает проникновение глютенных и других родственных пептидов в кровоток, вызывая появление различных воспалительных или аутоиммунных процессов, которые способны повлиять на различные органы или ткани, что может быть результатом aberrантных иммунных ответов [5, 6]. M. Hadjivassiliou и соавт. (2002) заявили: «Чувствительность к глютену, рассматриваемая в основном как заболевание тонкой кишки, является историческим заблуждением» [7]. В подслизистой оболочке тонкой кишки, начиная с действия

Таблица 1. Ассоциация целиакии с кожными заболеваниями**Table 1.** Association of celiac disease with skin diseases

Механизм патологического процесса	Доказанная ассоциация	Улучшение состояния кожного покрова и/или снижение уровня серологических маркеров целиакии на фоне безглютеновой диеты	Сообщения о единичных случаях
Аутоиммунные заболевания	Герпетический дерматит Дюринга	Гнездная алопеция, васкулит, ограниченный кожей	IgA-линейный дерматоз, дерматомиозит, витилиго, красная волчанка, склероатрофический лишай
Аллергические состояния	–	Крапивница, atopический дерматит	Узловатое пруриго
Воспалительные заболевания	–	Псориаз	Ладонно-подошвенный пустилез, болезнь Девержи, состояния эритродермии
Прочие	–	Хронический язвенный стоматит	Некротизирующая мигрирующая эритема, кожный амилоидоз, кольцевидная эритема, парциальная липодистрофия, генерализованная приобретенная эластопатия (<i>cutis laxa</i>), ихтиоз, поперечная лейконифия

тканевой трансглутаминазы типа 2, «разворачивающей» глютен, происходит каскад событий, вызывающих Th2-тип иммунного ответа, который стимулирует В-лимфоциты, в свою очередь, продуцирующие IgE и другие иммуноглобулины [8], играющие важную роль в появлении крапивницы и atopического дерматита. Другое событие — это стимуляция Th₁-типа иммунных реакций, которые вызывают высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как, например, фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) и интерферон гамма (IFNγ) [9], что играет важную роль в развитии ряда дерматологических заболеваний. Кроме того, данные иммунологические реакции также могут вызывать образование циркулирующих иммунных комплексов, имеющих важное значение в патогенезе васкулитов, ограниченных кожей.

Цель исследования

Изучить влияние безглютеновой диеты на течение основного заболевания, а также на нутритивный статус у пациентов дерматологического профиля.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Сплошное проспективное исследование.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Период проведения исследования: август 2020 – август 2021 г.

Leonid A. Opryatin¹, Tatiana E. Borovik^{1, 2}, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}

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

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

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Gluten-Free Diet in Children with Dermatologic Pathology

Background. Gluten-free diet (GFD) is a nutritional pattern that excludes such component of grain crops as gluten. This diet administration should be strictly regulated due to its influence on the growing child nutritional status and on the course of skin diseases. Thus, studying the effects of GFD on the course of dermatologic diseases in various patients' groups is crucial. **Objective.** The aim of the study is to study the effects of GFD on nutritional status and skin condition of patients with dermatologic pathology and associated celiac disease, as well as gluten hypersensitivity. **Methods.** The study included children hospitalized in the dermatology department. We have used obtained anthropometric data (weight, height, body mass index (BMI)) to estimate nutritional status, all calculations were performed via programs WHO Anthro (for children under 5 years old) and WHO AnthroPlus (for children over 5 years old). Weight-for-age (WAZ), height-for-age (HAZ), BMI-for-age (BAZ) z-scores were evaluated. Estimation of skin pathological process was performed via SCORAD index for patients with atopical dermatitis, PASI — for psoriasis, SALT — for alopecia, VASI — for vitiligo, LoSCAT — for scleroderma. Assessment of anthropometric measures and skin disease severity was performed at study initiation and 6 months after nutrition correction. **Results.** 1000 children with various dermatologic pathologies admitted to the dermatology department during the period from August 2020 to August 2021 were examined. Three patients' groups were formed: with celiac disease, gluten hypersensitivity, and without any gluten-associated conditions. Assessment of anthropometric measures has shown positive dynamics in patients with celiac disease and gluten hypersensitivity on GFD, as well as in patients without any gluten-associated conditions on normal caloric diet according to age norms. All three groups have shown positive dynamics for skin pathologies. **Conclusion.** Estimation of nutritional status and skin conditions on various stages of the study has shown the importance of differentiated approach in GFD administration in dermatologic patients.

Keywords: children, celiac disease, dermatologic pathology, nutritional status, gluten-free diet, gluten

For citation: Opryatin Leonid A., Borovik Tatiana E., Murashkin Nikolay N. Gluten-Free Diet in Children with Dermatologic Pathology. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(1):27–32. (In Russ) doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2346>

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов дерматологического профиля в возрасте от 6 мес до 18 лет.

Не включались пациенты с пиодермиями, микозами и паразитарными заболеваниями кожи.

Основной показатель исследования

Нутритивный статус до и после коррекции питания. Коррекция питания зависела от группы пациентов, которых было три. Первая из них — пациенты с выявленной целиакией, у которых коррекция питания заключалась в назначении БГД. Вторая группа — пациенты с выявленной сенсibilизацией к глютену, им также назначалась БГД. Третья группа — пациенты без целиакии и с отсутствием сенсibilизации к глютену. Этой группе назначался нормокалорийный рацион согласно возрастным нормам. Показатели нутритивного статуса вторично оценивались через 6 мес.

Принципы оценки нутритивного статуса

Для оценки нутритивного статуса использовались данные, полученные при антропометрии — масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), которые рассчитывали с помощью компьютерных программ WHO Anthro (для детей до 5 лет) и WHO AnthroPlus (для детей старше 5 лет). Рассчитывали z-score масса тела/возраст (WAZ), рост/возраст (HAZ), ИМТ/возраст (BAZ) [10]. Оценивались следующие показатели: масса тела к возрасту для детей в возрасте до 10 лет (Weight for Age z-score, WAZ), рост к возрасту (Height for Age z-score, HAZ), ИМТ к возрасту (BMI for Age z-score, BAZ). В соответствии с рекомендациями ВОЗ интерпретация полученных значений z-score проводилась по следующим критериям.

WAZ: дефицит массы тела — при < -2 SDS, норма — от -2 до $+2$ SDS, избыточная масса тела или ожирение — при $> +2$ SDS.

HAZ: низкорослость — при < -2 SDS, норма — от -2 до $+2$ SDS, высокорослость — при $> +2$ SDS.

BAZ: недостаточность питания — при < -2 SDS, норма — от -2 до $+1$ SDS, избыточная масса тела — от $+1$ до $+2$ SDS, ожирение — при $> +2$ SDS [10].

Принципы оценки тяжести течения кожного процесса у детей с atopическим дерматитом

Оценка состояния кожного патологического процесса при atopическом дерматите оценивалась при помощи классического индекса SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis — шкала оценки тяжести atopического дерматита) [11].

Установка диагноза целиакия строилась следующим образом: определение уровня антител (IgA, IgG) к тканевой трансглутаминазе иммунохемилюминесцентным методом с использованием технологии ImmunoCAP (Phadia AB, ThermoFisher Scientific, Швеция) или методом иммуноферментного анализа (Orgente, Германия). Положительными считали следующие результаты: для иммунохемилюминесцентного метода концентрация антител >10 Ед/мл, для иммуноферментного анализа — >10 МЕ/мл.

При положительном результате серологического исследования на 3–5-е сут проводили HLA-типирование того же образца сыворотки крови с использованием наборов Olerup SSP HLA Typing kit (Olerup, США) и последующей интерпретацией результатов в программе SCORE (Olerup, США) для определения гаплотипов DQ2 и DQ8. В эти же сроки проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) аппаратом Olympus TGF-UC180J (Olympus Europa, Германия) с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишок и последующей оценкой

гистологического препарата врачом-патологоанатомом. В настоящем исследовании анализировали заключения узаконных специалистов в историях болезни.

Серологические исследования и генотипирование выполнены в централизованной клинико-диагностической лаборатории, ЭГДС — в отделении эндоскопических исследований НМИЦ здоровья детей. Обследование пациентов с подтвержденной целиакией было дополнено изучением семейного анамнеза, результатами физикального обследования, анализом параметров физического развития. Регистрировали дерматологическую патологию (клинический диагноз), ставшую причиной госпитализации.

Сенсibilизация к глютену определялась при помощи автоматизированного иммунологического анализатора ImmunoCAP 250 (UniCAP System/Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция) исходя из уровня обнаруженных аллерген-специфических IgE (sIgE) в сыворотке крови методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием набора реагентов ImmunoCAP Specific IgE for Phadia 250 (Thermo Fisher Scientific, Швеция) для пищевых аллергенов

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки заранее не рассчитывался.

Статистические методы

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Statistica 10.0 для Windows. Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью параметрического коэффициента корреляции r Пирсона. Тест Колмогорова–Смирнова использовался для проверки нормальности распределения всех количественных признаков. Для проверки нормальности распределения в выборке с большим количеством исследуемых применялся тест Д’Агостино–Пирсона. Сравнение средних величин в независимых группах проводилось при помощи t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка значимости различия средних значений в различных группах больных до и после коррекции питания осуществлялась с помощью параметрического метода оценки гипотез критерия t -Стьюдента для связанных выборок.

Этическая экспертиза

Работа прошла экспертизу в июне 2020 г. и получила одобрение Локального независимого этического комитета НМИЦ здоровья детей (протокол № 8 от 26.06.2020). Перед включением в исследование было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании у родителей участников исследования и детей, старше 15 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 1000 детей в возрасте от 6 мес до 17 лет 4 мес (средний возраст $12,4 \pm 4,3$ года) с различными дерматологическими заболеваниями, проходивших стационарное лечение в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Из них 442 мальчика (44,2%) и 558 девочек (55,8). Первоначально скринируемые пациенты были разделены на две группы: соблюдавшие БГД до начала исследования ($n = 57$) и без ограничений ($n = 943$). Анализ показателей нутритивного статуса скринируемых пациентов показал его более низкий уровень у детей с соблюдением БГД, в отличие от тех, кто находился на момент скрининга на диете без ограничений (рис. 1).

Рис. 1. Средний показатель основных антропометрических индексов у детей без пищевых ограничений, а также у пациентов на БГД на момент скрининга
Fig. 1. Mean value of major anthropometric indices in children without any food restrictions and in GFD patients during the screening

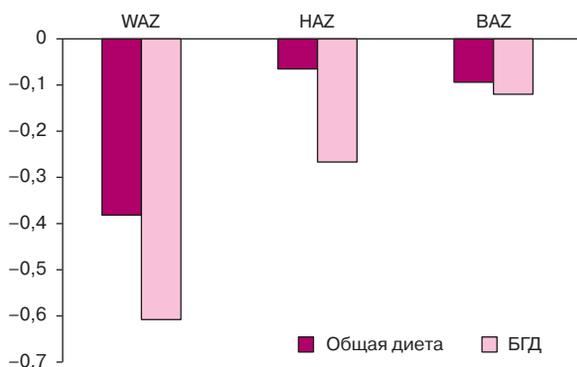
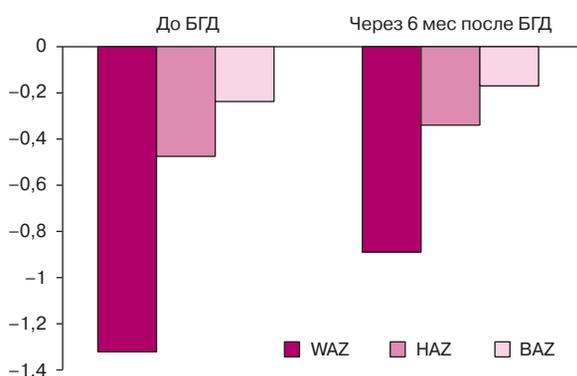


Рис. 3. Динамика антропометрических показателей у детей с выявленной сенсibilизацией к глютену до, а также через 6 мес после назначения БГД ($p < 0,05$)
Fig. 3. Dynamics of anthropometric indicators in children with revealed gluten hypersensitivity before and 6 months after GFD prescription ($p < 0,05$)



Продemonстрирована связь индекса тяжести atopического дерматита SCORAD с показателями нутритивного статуса. Она оказалась обратной сильной ($r = -0,71$) статистически значимой ($p < 0,001$) с индексом WAZ (рис. 2), обратной умеренной ($r = -0,55$) статистически значимой ($p < 0,001$) — с индексом HAZ (рис. 3) и обратной сильной ($r = -0,75$) статистически значимой ($p < 0,001$) — с индексом BAZ (рис. 4).

При дальнейшем обследовании пациентов в зависимости от результатов было сформировано 3 группы:

- 1) пациенты с выявленной целиакией;
- 2) пациенты с выявленной сенсibilизацией к глютену;
- 3) пациенты с отсутствием целиакии и сенсibilизации к глютену.

В первой группе ($n = 18$) всем пациентам была назначена диета с ограничением глютенсодержащих продуктов. Следует отметить, что никто из пациентов первой группы БГД ранее не получал. Через 6 мес выявлены значимые различия в сторону нормальных значений основных антропометрических показателей — HAZ ($p < 0,05$), WAZ ($p < 0,05$) и BAZ ($p < 0,05$) (рис. 2).

Кроме того, отмечалась положительная динамика течения кожного заболевания у большинства пациентов. Среди 10 пациентов с atopическим дерматитом

Рис. 2. Динамика антропометрических показателей у детей с целиакией исходно и через 6 мес после назначения БГД
Fig. 2. Dynamics of anthropometric indicators in children with celiac disease at study initiation and 6 months after GFD prescription

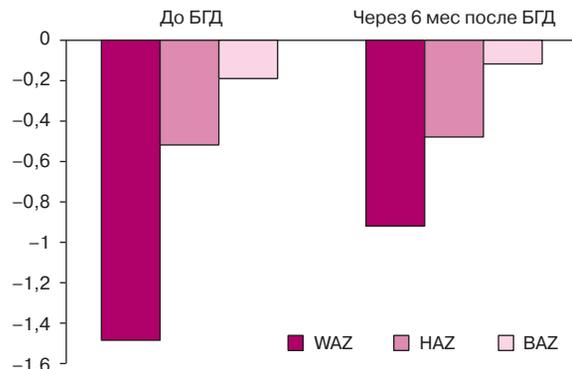
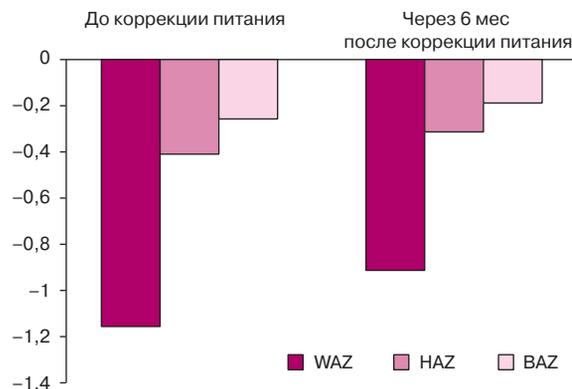


Рис. 4. Динамика антропометрических показателей у детей без целиакии и сенсibilизации к глютену до, а также через 6 мес после назначения нормокалорийного рациона согласно возрастным нормам ($p < 0,05$)
Fig. 4. Dynamics of anthropometric indicators in children without celiac disease and gluten hypersensitivity before and 6 months after the administration of normal caloric diet according to age norms ($p < 0,05$)



у 8 отмечалась частичная ремиссия, у одного пациента положительная динамика отсутствовала, у одного удалось достигнуть полной ремиссии. Пациент с витилиго ремиссии не достиг, как и двое пациентов с алопецией. Двое пациентов с псориазом достигли частичной ремиссии (табл. 2).

Вторая группа включала 72 пациента с выявленными $slgE$ к глютену. Данная группа была представлена исключительно пациентами с atopическим дерматитом. Через 6 мес после назначения БГД в данной группе также были выявлены различия в сторону нормальных значений со стороны основных антропометрических показателей — HAZ ($p < 0,05$), WAZ ($p < 0,05$) и BAZ ($p < 0,05$) (рис. 3). Двое пациентов данной группы до начала исследования уже соблюдали БГД, рекомендации по питанию были продолжены.

Третья группа была представлена 907 пациентами, у которых после первичного обследования целиакия не выявлена, сенсibilизация к глютену также не выявлена. В связи с тем, что во второй группе находились пациенты только с диагнозом «atopический дерматит», в качестве сравнения в третьей группе учитывались пациенты только с atopическим дерматитом ($n = 328$). 34 пациента (10,3%) из них соблюдали БГД менее 6 мес

Таблица 2. Динамика кожного патологического процесса у детей, строго соблюдавших БГД

Table 2. Dynamics of skin pathological process in children who carefully followed GFD

Диагноз	Число детей	Положительная динамика отсутствует	Частичная ремиссия	Полная ремиссия
Атопический дерматит	10	1	8	1
Витилиго	1	1	–	–
Герпетиформный дерматит	1	–	–	1
Склеродермия	2	2	–	–
Алопеция	2	2	–	–
Псориаз	2	–	2	–
Всего	18	6 (33%)	10 (56%)	2 (11%)

до проведения исследования. В связи с отсутствием выявленной сенсibilизации к глютену пациентам данной группы, соблюдавшим ранее БГД, был назначен нормокалорийный рацион согласно возрастным нормам, в том числе в отношении глютеносодержащих продуктов. Пациентам, которые ранее БГД не получали, на 2 нед было назначено исключение из рациона глютеносодержащих продуктов. Спустя 2 нед проводили оценку состояния кожного покрова, после чего назначалась диета без ограничений. Через 6 мес после назначения диеты без каких-либо ограничений была выявлена значимая позитивная тенденция, заключающаяся в значимых различиях в сторону нормализации со стороны основных антропометрических показателей — HAZ ($p < 0,05$), WAZ ($p < 0,05$) и BAZ ($p < 0,05$) — в отсутствие негативных тенденций состояния кожного патологического процесса (рис. 4). У троих пациентов после назначения диеты без ограничений отмечено обострение кожного процесса, что было расценено как не-IgE-опосредованная сенсibilизация к глютену, поэтому указанные пациенты были исключены из группы.

Кроме изучения антропометрических показателей, пациентам проводилась оценка степени тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD во второй и третьей группах (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Оценка данных нутритивного статуса всех скринируемых пациентов ($n = 1000$) продемонстрировала его

более низкие показатели среди пациентов, соблюдавших БГД менее 6 мес до поступления в отделение.

При дальнейшем формировании трех групп пациентов было выявлено, что положительная динамика в отношении антропометрических показателей наблюдалась в случае назначения БГД пациентам с целиакией и выявленной сенсibilизацией к глютену, а также в случае исключения ограничений пациентам в отсутствие глютен-ассоциированной патологии.

Тяжесть течения атопического дерматита в соответствии с динамикой показателя индекса SCORAD снижалась после коррекции питания во всех оцениваемых группах.

Ограничение исследования

Размер выборки был ограничен лабораторно-диагностическими инструментами.

Не формировалась группа пациентов, соблюдающих БГД в отсутствие глютен-ассоциированной патологии.

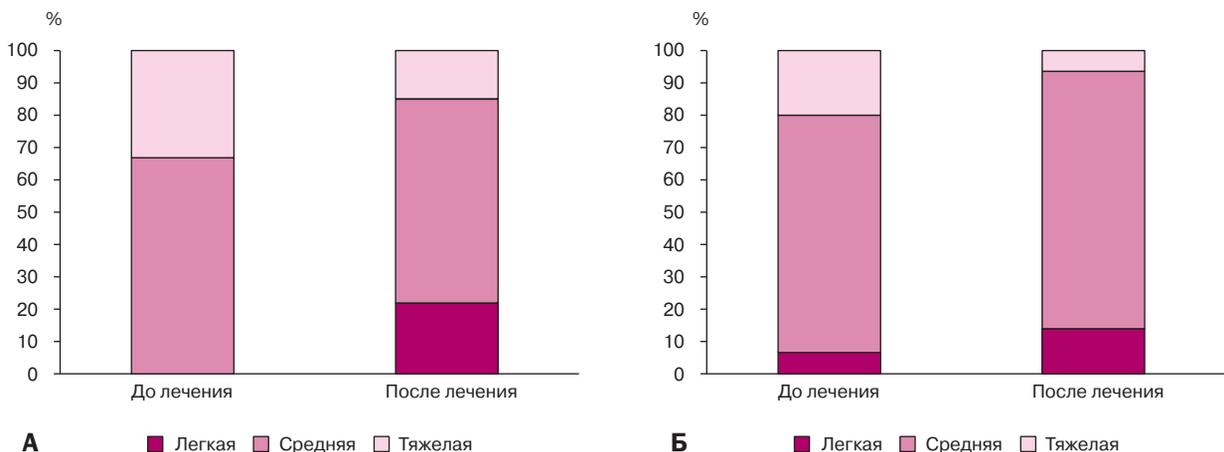
Интерпретация результатов исследования

Из полученных данных проведенного исследования следует, что зачастую назначаемая в дерматологической практике БГД неоправданна. Более того, соблюдение БГД в отсутствие достаточных оснований для ее назначения приводит к ухудшению антропометрических показателей, что выражается в снижении нутритивного статуса пациентов.

Назначение ограничений в питании в виде исключения глютеносодержащих продуктов должно обосновываться

Рис. 5. Оценка тяжести атопического дерматита через 6 мес после коррекции питания в группе с сенсibilизацией к глютену (А) и без нее (Б)

Fig. 5. Estimation of atopic dermatitis severity 6 months after nutrition correction in groups with gluten hypersensitivity (A) and without it (B)



ваться фундаментальными принципами. Так, целиакия характеризуется стойкой непереносимостью глютена, употребление которого способствует возникновению и поддержанию воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки, лежащего в основе этиопатогенеза глютеневой энтеропатии. Вследствие этого развиваются разнообразные клинические проявления от тяжелой мальабсорбции до внекишечных и малосимптомных форм заболевания. В случае же обнаружения сенсibilизации к глютену, выявляемой с помощью определения *slgE*, глютен может являться причиной обострения атопического дерматита. Продолжение употребления в пищу злаковых, содержащих глютен, у данной группы пациентов будет не только способствовать ухудшению кожного патологического процесса, но и приводить к снижению нутритивных и антропометрических показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение БГД пациентам дерматологического профиля, не имеющим целиакии и в отсутствии сенсibilизации к глютену, является неоправданным. Более того, оно способствует снижению их антропометрических показателей в сравнении с детьми, соблюдающим нормокалорийный рацион согласно возрастным нормам. В этой связи необходимо подчеркнуть важность дифференциального подхода к назначению БГД пациентам дерматологического профиля с целью не только достижения ремиссии кожного патологического процесса, но и положительного влияния на нутритивный статус.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы настоящей работы имеют непосредственный вклад в написание статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Humbert P, Pelletier F, Dreano B, et al. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol.* 2006;16(1):4–11.
- Bonciolini V, Bianchi B, Del Bianco E, et al. Cutaneous manifestations of non-celiac gluten sensitivity: Clinical histological and immunopathological features. *Nutrients.* 2015;7(9):7798–7805. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7095368>
- Losurdo G, Principi M, Iannone A, et al. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm. *World J Gastroenterol.* 2018;24(14):1521–1530. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i14.1521>
- Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: The new frontier of gluten related disorders. *Nutrients.* 2013;5(10):3839–3853. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5103839>
- Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients.* 2015;7:4966–4977. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7064966>
- Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(10):561–567. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.131>
- Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(5):560–563. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.560>
- Spencer J, Sollid LM. The human intestinal B-cell response. *Mucosal Immunol.* 2016;9(5):1113–1124. doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.59>
- Jabri B, Sollid LM. T Cells in Celiac Disease. *J Immunol.* 2017;198(8):3005–3014. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601693>
- Child growth standards. In: *World Health Organization.* Available online: <http://www.who.int/childgrowth/software/en>. Accessed on February 22, 2022.
- Severity of scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993;186(1):23–31. doi: <https://doi.org/10.1159/000247298>

Статья поступила: 24.12.2021, принята к печати: 18.02.2022

The article was submitted 24.12.2021, accepted for publication 18.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Опрятин Леонид Андреевич [Leonid A. Opryatin, MD]; e-mail: opryatin.l@gmail.com; eLibrary SPIN: 1851-2361

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., профессор [Nikolay N. Murashkin, MD, PhD, Professor]; e-mail: m_nn2001@mail.ru; eLibrary SPIN: 5906-9724

Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор [Tatiana E. Borovik, MD, PhD, Professor]; e-mail: borovik@nczd.ru; eLibrary SPIN: 1777-2118

AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors had direct contribution to the manuscript writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, ООО «Зелдис-Фарма».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Zeldis Pharma LLC companies.

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

ORCID

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

Т.Э. Боровик

<https://orcid.org/0000-0002-0603-3394>

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

В.Г. Калугина¹, М.В. Федосеенко^{1, 2}, А.А. Алексеева¹, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, Т.А. Калюжная^{1, 2}, С.В. Толстова¹, Е.А. Вишнева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

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

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

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Мультидисциплинарный подход при проведении вакцинации ребенку с пищевой аллергией: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Калугина Вера Геннадьевна, врач аллерголог-иммунолог, научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: v-starikova@mail.ru

До настоящего времени в Российской Федерации детям с аллергией к белку куриного яйца отказывали в иммунизации против кори, эпидемического паротита, гриппа, что является необоснованным. В статье представлен клинический пример мальчика в возрасте 2 лет 6 мес с симптомами пищевой аллергии (ПА) на белок коровьего молока и высокими цифрами специфических IgE-антител (sIgE) к белку куриного яйца, которому было необоснованно отказано в проведении вакцинации против кори, краснухи и паротита по месту жительства на основании неоправданной интерпретации клинической ситуации в качестве абсолютного противопоказания к прививке. В последующем ребенок был успешно иммунизирован от данных инфекций в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН. Представлена динамика обследования, приведены данные расширенной компонент-разделенной аллергодиагностики с использованием аллергочипа ISAC, на основе чего даны прогноз по разрешению ПА для данного пациента, а также рекомендации по питанию и вакцинации.

Ключевые слова: вакцинация, аллергия к белку куриного яйца, атопический дерматит, пищевая аллергия, клинический случай

Для цитирования: Калугина В.Г., Федосеенко М.В., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Калюжная Т.А., Толстова С.В., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Мультидисциплинарный подход при проведении вакцинации ребенку с пищевой аллергией: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(1):33–38. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2350>

Vera G. Kalugina¹, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Anna A. Alekseeva¹, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Julia G. Levina^{1, 2}, Tatiana A. Kaliuzhnaia^{1, 2}, Svetlana V. Tolstova¹, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

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

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

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

Multidisciplinary Approach in Vaccination of a Child with Food Allergy: Clinical Case

Children with chicken egg protein allergy are denied performing vaccination against measles, mumps, influenza in Russian Federation thus far, thus it is unreasonable. This article presents a clinical case of 2 years 6 months old boy with cow's milk protein allergy symptoms and high levels of specific IgE antibodies (sIgE) to chicken egg protein. He was unreasonably denied performing vaccination against measles, rubella, and mumps at the place of residence according to false interpretation of the clinical situation as the absolute contraindication for vaccination. Lately, the child was successfully vaccinated against these infections at Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences". The examination dynamics is presented, as well as the data on the extended allergy diagnostics of separate components via the ISAC allergochip. Finally, the prognosis on food allergy resolution and recommendations on nutrition and further vaccination were given for this patient.

Keywords: vaccination, chicken egg protein allergy, atopic dermatitis, food allergy, clinical case of vaccination in the patient with chicken egg protein allergy

For citation: Kalugina Vera G., Fedoseenko Marina V., Alekseeva Anna A., Efendieva Kamilla E., Levina Julia G., Kaliuzhnaia Tatiana A., Tolstova Svetlana V., Vishneva Elena A., Namazova-Baranova Leyla S. Multidisciplinary Approach in Vaccination of a Child with Food Allergy: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):33–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2350>

ОБОСНОВАНИЕ

С тех пор как рутинная иммунизация получила широкое распространение, было показано, что она является одним из наиболее эффективных методов профилактики вакциноуправляемых инфекций среди всех медицинских вмешательств, значительно снижающим заболеваемость и спасающим бесчисленное количество жизней.

Как и любые другие лекарства, вакцины могут вызывать как легкие местные, так и серьезные системные побочные реакции. Уровень зарегистрированных вакцин-индуцированных неблагоприятных событий низкий и находится в пределах от 3 до 83 случаев на 1 млн доз наиболее часто используемых вакцин [1, 2]. Истинные реакции гиперчувствительности на вакцины крайне редки, по некоторым оценкам — около 1–3 случаев на 1 млн доз вакцин [3, 4]. В частности, ранее обеспокоенность вызывали вакцины, которые могут содержать остаточные следы белка куриных яиц (вакцины от кори и паротита, гриппа), что способно приводить к потенциальным анафилактическим реакциям при наличии пищевой аллергии (ПА) у ребенка. В связи с этим ведутся давние дискуссии о безопасности этих вакцин для детей с тяжелыми аллергическими реакциями на куриные яйца, хотя по данным зарубежных исследований, этот вопрос решен в пользу иммунизации даже без предварительного аллергологического обследования. К примеру, противопоказаниями к проведению вакцинации у пациента с аллергией к белку куриного яйца ранее считались подтвержденная в анамнезе анафилактическая реакция на куриный белок, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, положительный прик-тест на вакцину (> 3 мм) [5–8]. Также для принятия решения о вакцинации было предложено проведение молекулярной диагностики и определение уровня IgE-антител к овальбумину [5–7]. Однако в дальнейшем была подтверждена безопасность вакцинации младенцев с аллергией, спровоцированной куриным яйцом, комбинированными вирусными вакцинами [9].

Вместе с тем зачастую у родителей (а иногда и у некоторых врачей) формируются необоснованный страх и неуверенность в безопасности вакцинации ребенка с ПА. Кроме того, некоторые взрослые считают, что плановые прививки у детей могут способствовать развитию аллергической сенсibilизации и болезни, несмотря на отсутствие доказательств этого. Результатом такого подхода является неполная вакцинация детей и взрослых с аллергией либо без нее.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Анамнез жизни

Мальчик от первой беременности, протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета матери, первых оперативных родов по причине слабости родовой деятельности на 42-й нед (масса при рождении — 2830 г, длина тела — 49 см). До настоящего возраста 2 лет 8 мес (на момент октября 2021 г.) у мальчика достаточно скудный рацион питания, а также он все еще находится на грудном вскармливании. В возрасте 1 года 3 мес ребенку была проведена операция по удалению левого яичка после врожденного левостороннего крипторхизма.

Вакцинальный анамнез

Вакцинирован против туберкулеза и гепатита В в родильном доме и далее по традиционной схеме. На первом году жизни двукратно был привит комбиниро-

ванной вакциной против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции типа *b*. В возрасте 1 года мальчику проведена проба Манту, размер папулы на 3-и сут составил 5 мм. В день оценки реакции проведена вакцинация (VЗ) против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции типа *b* комбинированной вакциной. В первые сутки поствакцинального периода отмечались фебрильная лихорадка, а также легкая гиперемия в месте введения вакцины, которые купировались самостоятельно. Против кори, краснухи, эпидемического паротита ребенок не привит в связи с высоким уровнем sIgE к аллергенам куриного яйца. «Внекалендарная» вакцинация не проводилась. Таким образом, вакцинация пациента проводилась со значительными нарушениями рекомендаций национального календаря профилактических прививок.

Мальчик был направлен в городской центр иммунопрофилактики, где на основании заключения о медицинском противопоказании к вакцинации против кори, краснухи и паротита продолжительностью на 6 мес ребенку было отказано в любой прививке против данных вирусных инфекций. Однако мать настойчиво искала возможности проведения вакцинации и в августе 2021 г., когда мальчику исполнилось 2 года 6 мес, обратилась для консультации в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН.

Анамнез болезни

С возраста 3 нед жизни ребенок наблюдается педиатром по месту жительства с диагнозом «атопический дерматит», мать соблюдает жесткую безмолочную диету, а также диету с исключением куриных и перепелиных яиц. Периодически отмечаются выраженное покраснение вокруг ануса и очаги гиперемии и шелушения на теле. В возрасте 1 года 6 мес мальчик попробовал сухое козье молоко — развился ангиоотек губы. Примерно в то же время ребенок однократно пробовал желток перепелиного яйца, сваренного вкрутую, и мясо курицы, вслед за чем аллергических реакций не последовало. В последние месяцы в рационе матери иногда присутствовали куриные яйца в выпечке — явных реакций у ребенка не отмечено. В рационе питания пациента, помимо грудного молока и аминокислотной смеси, которую добавляют в кашу, — кукурузная крупа, индейка, кролик, утка, яблоко, груша, банан, слива, картофель, гречка и рис, перец болгарский, кабачок. Крайне неразнообразный рацион ребенка обусловлен страхом матери тяжелых аллергических реакций, а также рекомендациями врачей по месту жительства.

В возрасте 1 года 3 мес (2020 г.) ребенку было проведено аллергологическое обследование в поликлинике по месту жительства, где выявлена сенсibilизация к аллергену белка коровьего молока sIgE — 23 IU/ml (4-й класс), к аллергену куриного желтка sIgE — 68,5 IU/ml (5-й класс), к аллергену куриного белка sIgE — 100 IU/ml (6-й класс), к аллергену гречки sIgE — 4,1 IU/ml (3-й класс). С учетом высоких значений сенсibilизации к аллергенам куриного белка и желтка педиатром по месту жительства выдан медицинский отвод от вакцинации против кори, эпидемического паротита и краснухи, а также назначена длительная диета с исключением яиц и молока.

В мае 2021 г. (в возрасте ребенка 2 лет 3 мес.) в поликлинике по месту жительства вновь проведено исследование крови методом ImmunoCap (Thermo Fisher Scientific, Phadia™), результаты которого выявили высокий уровень специфических антител класса IgE

(slgE) к куриному яйцу — более 100 kUA/l (6-й класс), по данным частичной молекулярной диагностики установлен высокий уровень slgE к овальбумину — более 100 kUA/l (6-й класс). К аллергену дрожжей slgE не было выявлено, базальный уровень триптазы — 7,1 мкг/л (норма — до 11). В клиническом анализе крови и мочи без патологических изменений. Кроме прочего, по данным биохимического исследования крови выявился низкий уровень витамина D — 9 нг/мл (норма — от 30).

Физикальная диагностика

На момент осмотра вес ребенка был 11 кг, рост — 87 см, температура тела — 36,6 °C. Физическое развитие среднее, дефицит массы тела 1-й степени (ИМТ — 14,53 кг/м²). Подкожно-жировая клетчатка мальчика развита недостаточно, умеренно выражена Гарионовская борозда. Отмечался удовлетворительный мышечный тонус, пальпировались переднешейные и заднешейные лимфоузлы до 0,5 см, безболезненные, не спаянные между собой и окружающими тканями. Оценен рубчик БЦЖ — 3 мм. Речь ребенка была представлена единичными словами. Кожные покровы при осмотре были бледно-розовые, сухие на боковых поверхностях туловища, на ногах отмечались пятна и папулы после укусов насекомых, небольшая гиперемия в этих местах. Носовое дыхание ребенка не было затруднено, отделяемого не отмечено. Зев не гиперемирован, миндалины не увеличены, без наложений. В легких аускультативно выслушивалось пуэрильное дыхание, хрипов не было, ЧСС — 115/мин, ЧД — 25/мин. Сердечные тоны были громкие, ритмичные. Живот при пальпации у мальчика был мягкий, безболезненный, стул и диурез — в норме.

Клинический диагноз

Учитывая данные анамнеза и обследования, ребенку установлен диагноз: «Атопический дерматит, локализованная форма, ремиссия. Пищевая аллергия. Задержка психоречевого развития. Дефицит витамина D».

Динамика и исходы

После подробного разговора с матерью и осмотра ребенка, а также после подписания информированного согласия в августе 2021 г. в отделении вакцинопрофилактики ребенку была введена подкожно комбинированная вакцина от кори, паротита, краснухи М-М-Р II (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) в стандартной дозе 0,5 мл в наружную область правого плеча. Антигистаминные

препараты не назначались. Общих и местных аллергических реакций в первые 2 ч наблюдения после прививки отмечено не было. Поствакцинальный период в течение следующих 3 нед протекал гладко. С матерью ребенка поддерживался телефонный контакт в течение месяца после выполненной иммунизации.

В октябре 2021 г. (2 года 8 мес) ребенок повторно консультирован аллергологом клиники, проведена молекулярная диагностика с использованием алергочипа ImmunoCAP ISAC (112 алергокомпонентов). Найдены видоспецифичные slgE к белкам куриного яйца (овальбумин, овотрансферрин), которые связаны с реакциями на сырые и подвергшиеся слабой термообработке яйца (см. таблицу). Также обнаружены видоспецифичные slgE к коровьему молоку (альфа-лактальбумин, бета-лактоглобулин, сывороточный альбумин), которые связаны с реакциями на сырое молоко или говядину; выявлены повышенные значения slgE к белкам хранения грецкого ореха и соевых бобов, что может быть связано с риском развития системных аллергических реакций к данным продуктам (см. таблицу). Следует заметить, что значительная разница в цифрах между slgE к отдельному компоненту овальбумина, на который был сдан анализ в поликлинике по месту жительства в мае 2021 г., и slgE к овальбумину в рамках алергочипа ISAC в октябре 2021 г. обусловлена различными единицами измерения, которые невозможно напрямую сравнить между собой.

В рамках обследования проведена оценка напряженности иммунитета к основным контролируемым инфекциям, а также динамическая оценка уровня витамина D. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности осуществленной иммунизации. Обнаружены положительные титры специфических антител класса IgG к вирусу кори и эпидемического паротита. Уровень витамина D после курса лечения был в пределах референсных значений (45,67 нг/мл).

С матерью пациента была проведена беседа с целью расширения рациона ребенка: рекомендовано включить разнообразные овощи, фрукты, крупы, мясо (кроме говядины), яйца и молочные продукты в выпечке с пшеничной мукой (выпекать не менее 30–40 мин при температуре духовки 180 °C). Также рекомендовано избегать употребления сырого молока и яиц, не прошедших долгую термическую обработку. Расширение рациона ребенку следует проводить не ранее чем через 15 дней после вакцинации с целью дифференцирования возможных симптомов ПА с поствакцинальными реакциями

Таблица. Данные молекулярной диагностики пациента с использованием алергочипа ImmunoCAP ISAC

Table. Patient molecular diagnosis results via the allergochip ImmunoCAP ISAC

Пищевые компоненты	Международное название алергокомпонента	Международное название белка (русское)	Значение	Единицы измерения
Яичный белок	Gal d2 Gal d3	Овальбумин	14	ISU-E
		Кональбумин/овотрансферрин	0,7	ISU-E
Коровье молоко	Bos d4 Bos d5 Bos d6	Альфа-лактальбумин	2,1	ISU-E
		Бета-лактоглобулин	0,5	ISU-E
		Сывороточный альбумин	2,5	ISU-E
Соевые бобы	Gly m6	Белок хранения, глицинин	1,1	ISU-E
Грецкий орех	Jug r1	Белок хранения, альбумин 2s	1,7	ISU-E

Примечание. ISU-E — стандартизированные единицы (< 0,3 — сенсibilизация не определяется, 0,3–0,9 — низкий уровень сенсibilизации, 0–14,9 — умеренный/высокий уровень сенсibilизации, > 15 очень высокий уровень сенсibilизации).

Note. ISU-E — standardized units (< 0,3 — no sensibilization, 0,3–0,9 — low level of sensibilization, 0–14,9 — moderate/high level of sensibilization, > 15 very high level of sensibilization).

в этот период, чтобы предотвратить негативное влияние на приверженность вакцинации в будущем. В дальнейшем, при хорошей переносимости яиц и молока в выпечке, планируется введение в рацион блинов, яиц, вареных не менее 15 мин, сыра.

Кроме того, пациенту были рекомендованы уход за кожей эмолентами, консультации психолога и невролога.

Также был составлен дальнейший план вакцинации ребенка, который предусматривает проведение ежегодной иммунодиагностики туберкулеза, возрастные ревакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита пентавалентной вакциной, а также оральной полиовакциной, однократную вакцинацию против пневмококковой инфекции 13-валентной конъюгированной вакциной. Рекомендована дополнительная иммунизация против ветряной оспы, гепатита А, ежегодная сезонная иммунизация против гриппа инактивированной вакциной широкой валентности, против менингококковой инфекции с использованием конъюгированной вакцины широкой валентности и против клещевого энцефалита по стандартной схеме.

Вакцинацию пациента следует проводить в условиях прививочного кабинета, оснащенного средствами противошоковой терапии. Наблюдение за ребенком необходимо продолжать не менее 30 мин после прививки, должна быть также налажена возможность дальнейшего контакта с родителями [10].

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени в Российской Федерации дети с разными формами ПА необоснованно получают медицинские отводы от вакцинации, подвергаются риску заразиться управляемыми инфекциями.

В XX в. действительно существовала озабоченность по поводу введения вакцин, содержащих остаточные компоненты процесса культивации вируса на основе куриных эмбрионов, пациентам с аллергией на куриные яйца. В настоящее время незначительное количество яичного белка (в основном овальбумина), содержащееся в некоторых вакцинах против кори, краснухи, паротита, гриппа, желтой лихорадки, бешенства, клещевого энцефалита и др., может привести к потенциальному риску индукции аллергической реакции при их введении пациенту с тяжелой аллергией на куриное яйцо. Наибольшее количество остаточных яичных белков (микрограммы) содержит вакцина против желтой лихорадки [11]. Что касается комбинированных вакцин от кори, краснухи и паротита и противогриппозных вакцин, то уже давно произошли изменения в вопросе безопасности их использования у пациентов с ПА на куриные яйца. Например, содержание овальбумина в вакцине против кори, краснухи, паротита меньше 1 мкг на 1 дозу, а содержание белка в некоторых вакцинах от гриппа — менее 0,05 мкг [12]. Эта концентрация белка значительно ниже 130 мкг — предположительной дозы, которая может вызвать аллергическую реакцию у пациентов с непереносимостью куриного яйца при пероральном приеме. Данный факт используется как аргумент в европейских позиционных документах в пользу вакцинации против гриппа детей с аллергией к белку куриного яйца [5, 8]. Исследования, включавшие в общей сложности несколько тысяч пациентов, показали, что вакцину против гриппа можно безопасно вводить даже пациентам с тяжелой аллергией на куриные яйца [13–17]. Зарубежные комбинированные вакцины от кори, краснухи и паротита (например, M-M-P II, Приорикс или аналоги), которые

производятся на фибробластах куриных эмбрионов (не в самих яйцах, как иногда считают), содержат незначительные следы яичного белка (пикограммы и нанограммы), неспособные вызвать аллергическую реакцию [11, 18–20]. Считается, что редкие тяжелые аллергические реакции после введения вакцин, содержащих антигены вируса кори, паротита или ветряной оспы, являются причиной непереносимости других компонентов вакцины, например желатина, входящего в состав в качестве стабилизатора. В Европе распространенность анафилактики, вызванной вирусной тривакциной, оценивается в 1,2 случая на 1 млн доз [21]. В США было зарегистрировано 3,5 случая заболевания на 1 млн доз [4].

Существует альтернатива вакцинам, выращенным на куриных эмбрионах, а именно вакцина паротитно-коревая культуральная живая, созданная на культуре клеток эмбрионов японских перепелов. Однако во многих случаях пациенты с аллергией к белку куриного яйца имеют перекрестную аллергию и к перепелиному белку, поэтому зачастую так и остаются непривитыми.

В большинстве обновленных рекомендательных документов ведущих профессиональных ассоциаций, регламентирующих практику ведения пациентов с непереносимостью белка куриного яйца, подчеркивается, что проведение аллергических тестов перед иммунизацией против кори, краснухи и паротита (прик-тест, определение специфических IgE в сыворотке крови) не рекомендуется и их положительные результаты не являются противопоказанием для иммунизации [22, 23]. Поэтому пациенты с аллергическими реакциями на куриное яйцо могут быть привиты как дивакциной, так и комбинированной тривакциной в стандартных условиях [10–12].

Данные, описанные в клиническом случае, совпадают с результатами ранее проведенных исследований о том, что вакцинация от кори и паротита детей с высоким уровнем сенсибилизации к овальбумину безопасна. Неизвестно, действительно ли у пациента есть аллергия на куриные яйца, так как он их никогда не пробовал, или имеет место только бессимптомная сенсибилизация к белкам куриного яйца по анализу крови. В подобных случаях в странах Европы и Северной Америки проводится двойное слепое плацебо-контролируемое или открытое введение пищевого продукта (в Российской Федерации не стандартизировано, не проводится). Даже если допустить, что у ребенка есть ПА на куриные яйца, судя по анализу молекулярной диагностики, высока вероятность, что в скором будущем у него разовьется толерантность к яичному белку (так же, как и к коровьему молоку). Ведь по данным результатов исследования ISAC у пациента были выявлены sIgE только к термоллабильным белкам яйца и коровьего молока (овальбумин, овотрансферрин, альфа-лактальбумин, бета-лактоглобулин), что позволило разрешить ребенку употреблять яйца и молоко в выпечке. Согласно исследованиям, к 5–7-летнему возрасту до 70–80% детей «перерастают» аллергию на куриное яйцо и коровий белок, а большая часть таких пациентов переносит термически обработанные куриные яйца [24, 25]. Следует отметить важность проведения компонент-разделенной аллергодиагностики у некоторых детей с ПА для скорейшего расширения их рациона питания. Это снижает тревожность родителей и позволяет ребенку быстрее социализироваться, так как еда является важным компонентом общественной жизни.

Непривитый ребенок остается в группе серьезного риска заражения такими вирусными инфекциями, как корь, краснуха и эпидемический паротит. С уче-

том отягощенного анамнеза, а именно односторонней орхихэтомии, паротитная инфекция у данного пациента в случае ее присоединения может существенно ухудшить потенциал реализации репродуктивной функции в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные проявления аллергических заболеваний до сих пор остаются необоснованно частой причиной отводов от вакцинации. Эти дети остаются уязвимыми к тяжелым вирусным инфекциям, в то время как могут и должны быть привиты наравне со сверстниками и даже шире национального календаря прививок. Вакцинация комбинированными вакцинами от кори, паротита, краснухи является безопасной для детей с ПА на куриное яйцо. При данном виде аллергии проведение алергодиагностики перед вакцинацией не рекомендовано. Вместе с тем следует индивидуально подходить к объему и выбору методов обследования при наличии ПА у ребенка, так как в некоторых случаях показано расширенное молекулярное алергологическое обследование во избежание необоснованно жестких диет и в целях улучшения качества жизни ребенка и семьи.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию в медицинском журнале, включая электронную версию, результатов обследования, лечения (дата подписания 14.12.2021).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written voluntary informed consent on publication the diagnostics and treatment results in medical journal (on-line version included) (signed on 14.12.2021).

ВКЛАД АВТОРОВ

В.Г. Калугина — написание и оформление статьи.

М.В. Федосеенко — написание и редактирование статьи.

А.А. Алексеева, К.Е. Эфендиева — концепция исследования, курация процесса написания статьи.

Ю.Г. Левина, Е.А. Вишнева, Калюжная Т.А. — редактирование статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Zhou W, Pool V, Iskander JK, et al. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) — United States, 1991–2001. *MMWR Surveill Summ*. 2003;52(1):1–24.
2. Lawrence GL, Boyd I, McIntyre PB, Isaacs D. Annual report: surveillance of adverse events following immunisation in Australia 2004. *Commun Dis Intell*. 2005;29(3):248–262.
3. Zent O, Arras-Reiter C, Broecker M, Hennig R. Immediate allergic reactions after vaccinations — a post-marketing surveillance review. *Eur J Pediatr*. 2002;161(5):21–25. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-001-0853-0>
4. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112(4):815–820. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.112.4.815>
5. ASCIA. *Influenza vaccination of the egg-allergic individual: Guidelines for medical practitioners*. — 2010.
6. Clark A, Skypala I, Leech S, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(8):1116–1129. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03557.x>
7. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) *recommendations for health professionals regarding seasonal and*

С.В. Толстова — написание литературного обзора.
Л.С. Намазова-Баранова — утверждение окончательного варианта статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Vera G. Kalugina — manuscript writing and processing.

Marina V. Fedoseenko — manuscript writing and editing.

Anna A. Alekseeva, Kamilla E. Efendieva — research concept, creation of manuscript writing.

Julia G. Levina, Elena A. Vishneva, Tatiana A. Kaliuzhnaia — manuscript editing.

Svetlana V. Tolstova — literature review writing.

Leyla S. Namazova-Baranova — approval of manuscript final version.

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

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

К.Е. Эфендиева

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

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-8023-2543>

М.В. Федосеенко

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

Т.А. Калюжная

<https://orcid.org/0000-0003-1453-4671>

С.В. Толстова

<https://orcid.org/0000-0001-5808-1438>

Е.А. Вишнева

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

swine influenza vaccination in egg-allergic patients: Press release. 26 Oct 2009. Zurich: EAACI; 2009.

8. Mullins RJ, Kemp A, Gold M. Influenza vaccination of the egg-allergic individual. *MJA*. 2010;193(5):254–255. doi: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03900.x>

9. Echeverría-Zudaire LA, Ortigosa-del Castillo L, Alonso-Lebrero E, et al. Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(3):304–325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.01.004>

10. *Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров / под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова*. — М.: Союз педиатров России; 2020. — 412 с. [*Allergologiya i immunologiya: Clinical guidelines for pediatricians*. Baranov AA, Khaitov RM, eds. — Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2020. — 412 p. (In Russ).]

11. Kelso JM. Allergic reactions to vaccines. In: *UpToDate*. 2021. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/allergic-reactions-to-vaccines>. Accessed on 22.01.2021.

12. Nilsson L, Brockow K, Alm J, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(7):628–640. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12762>

13. James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr.* 1998;133(5):624–628. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70101-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70101-5)
14. Gagnon R, Primeau MN, Des Roches A, et al. Safe vaccination of patients with egg allergy with an adjuvanted pandemic H1N1 vaccine. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):317–323. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.05.037>
15. Greenhawt MJ, Chernin AS, Howe L, et al. The safety of the H1N1 influenza A vaccine in egg allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(5):387–393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.08.015>
16. Owens G, MacGinnitie A. Higher-ovalbumin-content influenza vaccines are well tolerated in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):264–265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.005>
17. Conlon AS, Greenhawt MJ, Sanders GM. Safe administration of seasonal influenza vaccine to children with egg allergy of all severities. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(5):446–447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2011.01.024>
18. O'Brien TC, Maloney CJ, Tauraso NM. Quantitation of residual host protein in chicken embryo-derived vaccines by radial immunodiffusion. *Appl Microbiol.* 1971;21(4):780–782. doi: <https://doi.org/10.1128/am.21.4.780-782.1971>
19. Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. *J Pediatr.* 1992;120(6):878–881. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81953-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81953-5)
20. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, et al. Vaccination in children with allergy to non-active vaccine components. *Clin Transl Med.* 2015;4:3. doi: <https://doi.org/10.1186/s40169-014-0043-0>
21. Erlewyn-Lajeunesse M, Hunt LP, Heath PT, Finn A. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. *Arch Dis Child.* 2012;97(6):487–90. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301163>
22. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):32. doi: <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0120-5>
23. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2012–2013. *Pediatrics.* 2012;130(4):780–792. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2308>
24. Clark A, Islam S, King Y, et al. A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:706–712. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03697.x>
25. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):492–499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1041>

Статья поступила: 16.12.2021, принята к печати: 03.02.2022

The article was submitted 16.12.2021, accepted for publication 03.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Калугина Вера Геннадьевна [Vera G. Kalugina, MD]; адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 1/1 Fotievoy Str., 119333, Moscow, Russia]; **телефон:** +7 (499) 137-01-97; **e-mail:** v-starikova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7168-3817

Федосеенко Марина Владиславовна, к.м.н. [Marina V. Fedoseenko, MD, PhD]; e-mail: titovamarina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6339-5386

Алексеева Анна Александровна, к.м.н. [Anna A. Alekseeva, MD, PhD]; e-mail: aleksaa06@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 7253-7970

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [Kamilla E. Efendieva, MD, PhD]; e-mail: kamillaef@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 5773-3901

Левина Юлия Григорьевна, к.м.н. [Julia G. Levina, MD, PhD]; e-mail: julia.levina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4626-2800

Калюжная Татьяна Анатольевна, к.м.н. [Tatiana A. Kaliuzhnaia, PhD]; e-mail: kaliuzhnaiatatiana83@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 5155-8995

Толстова Светлана Васильевна [Svetlana V. Tolstova, MD]; e-mail: tolsto4eva@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1130-3833

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор [Elena A. Vishneva, MD, PhD, Professor]; e-mail: vishneva.e@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Ю.П. Съемщикова¹, Ю.А. Козлов², А.Б. Яковлев³, В.М. Шинкарева², Т.В. Барзунова¹,
Н.И. Манькова¹, Е.А. Балакирев²

¹ Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск, Российская Федерация

² Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация

³ Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация

Редкий случай синдрома Моркио (мукополисахаридоз IVA типа): трудности диагностического поиска и лечения

Автор, ответственный за переписку:

Съемщикова Юлия Павловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1, e-mail: jsemshikova@mail.ru

Обоснование. Настоящий клинический случай представляет практический интерес ввиду недостаточности эпидемиологических и клинических данных в России и мире, трудностей диагностики на начальном этапе болезни, а также малого опыта ферментозаместительной терапии мукополисахаридоза IVA типа (МПС IVA). **Описание клинического случая.** Диагностика МПС IV (синдром Моркио) в возрасте 11 лет основывалась на характерных внешних проявлениях прогрессирующего характера, таких как груднопоясничный кифосколиоз, коксартроз с ограничением как активных, так и пассивных движений. При проведении энзимодиагностики в высушенных пятнах крови выявлено резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы — 0,01 мкМ/л/ч, что характерно для МПС IVA. При проведении прямого автоматического секвенирования в гене GALNS были выявлены патогенные нуклеотидные варианты в комплаунд-гетерозиготном состоянии: с.143T>G; р.(Val48Gly) и с.697G>A; р.(Asp233Asn), что позволило установить диагноз МПС IVA. Начата ферментозаместительная терапия элосульфазой альфа согласно протоколу. Учитывая значительные изменения в опорно-двигательном аппарате, ожидаемый терапевтический эффект — стабилизация и отсутствие прогрессирования болезни — может быть достоверно зафиксирован не ранее чем через 8–12 мес. **Заключение.** Своевременная диагностика МПС позволяет использовать ферментозаместительную терапию в возможно более ранние сроки и тем самым избежать необратимых осложнений заболевания.

Ключевые слова: клинический случай мукополисахаридоза, лизосомные болезни накопления, синдром Моркио А, врожденный дефект метаболизма кератансульфата, хондроитин-6-сульфата, остеохондродистрофия, спондилоэпифизарная дисплазия, элосульфаза, ферментозаместительная терапия, дети раннего возраста

Для цитирования: Съемщикова Ю.П., Козлов Ю.А., Яковлев А.Б., Шинкарева В.М., Барзунова Т.В., Манькова Н.И., Балакирев Е.А. Редкий случай синдрома Моркио (мукополисахаридоз IVA типа): трудности диагностического поиска и лечения. *Педиатрическая фармакология.* 2022;19(1):39–44. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2352>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз IV типа (МПС IV) — один из самых редких в мире типов МПС. Частота встречаемости — 1 на 200 000–300 000 новорожденных, и эти данные неточны ввиду сложностей диагностики [1, 2]. Как известно, МПС IVA характеризуется преимущественным поражением костно-суставной системы без гепатоспленомегалии, выраженного помутнения роговицы и нарушений интеллекта.

Настоящий клинический случай интересен ранним дебютом с поражением в первую очередь позвоночника с последующим вовлечением тазобедренных суставов в отсутствие мультиорганности поражений и как модель естественного течения заболевания.

Данный пример должен быть важен не только для врачей практического здравоохранения, особенно педиатров, ортопедов, детских хирургов, генетиков, для возможно более ранней диагностики и назначения лечения, но и для преподавателей медицинских вузов с включенными в программу обучения циклами «орфанные болезни» [3]. Это позволит врачам, учитывая информированность, включать в дифференциально-диагностический ряд этот вид патологии и начинать терапию в ранние сроки.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка Н., 11 лет, поступила в отделение педиатрии с жалобами на изменение походки, деформацию стоп, утомляемость и мышечные боли при активных движениях (особенно при ходьбе), больше в нижних конечностях; боли в суставах и спине, кифотическую деформацию позвоночника, а также витилиго.

Из анамнеза жизни: от 5-й беременности, 2-х родов; настоящая беременность протекала физиологически до 8-го мес; на 8-м мес беременности появились артериальная гипертензия, преэклампсия, в связи с чем выполнено родоразрешение путем кесарева сечения по экстренным показаниям. Закричала сразу, по APGAR — 7–8 баллов, масса тела — 2800 г, длина тела — 53 см. Выписана из родильного дома на 5-е сут. Вскармливание естественное до 3,5 лет с введением прикорма в обычные сроки. Из особенностей физического развития — не ползала, начала сидеть в 7 мес, ходить — в 1 год 4 мес. Деформации конечностей в этом возрасте не наблюдалось. Прорезывание зубов в срок, патологии эмали не зафиксировано.

Из перенесенных заболеваний: ветряная оспа — неосложненное типичное течение, витилиго с 2,5 лет со значи-

тельным увеличением количества очагов гипопигментации с 5-летнего возраста. Ребенок редко болел респираторными заболеваниями. Гиперметропия диагностирована в 5 лет, увеличение аденоидов — с 2 лет (не оперирована).

Наследственный анамнез: у матери пробанда артериальная гипертензия, у отца пробанда кифоз. Всего у родителей четверо детей, остальные дети здоровы.

Из анамнеза болезни: нарушение осанки с искривлением позвоночника заметили в раннем возрасте. В год жизни ребенок консультирован ортопедом. При проведении рентгенографии позвоночника был выявлен патологический кифоз грудного отдела. В связи с нарастанием кифоза в 2 года жизни девочка обследована у генетика по месту жительства, МПС I, II и VI были исключены.

С 5-летнего возраста кифосколиоз нарастал, консервативные методы терапии — без должного эффекта. От оперативной коррекции родители отказались. В 6 лет происходит резкое нарастание кифоза, заподозрен диагноз «спондилоэпифизарная дисплазия», тогда же начинаются изменения походки по типу «утиной», к 7-летнему возрасту походка ребенка полностью изменена за счет ограничения объема активных и пассивных движений в тазобедренных суставах. По данным МРТ грудного отдела позвоночника выявлены диспластические изменения тел грудных позвонков с выраженными клиновидными деформациями, незначительный антелистез тела позвонка Th11. Нарушение походки, толерантность к физическим нагрузкам нарастали, к 10 годам сформировался коксартроз 2-й степени. При очередном осмотре врачом-ортопедом на основании фенотипических данных и прогрессирующих костных изменений был заподозрен МПС IV, и кровь пациента была направлена на дополнительное обследование в ФГБНУ МГНЦ, после чего ребенок стал наблюдаться и получать лечение в педиатрическом отделении областной больницы.

Физикальная диагностика

Возраст — 11 лет, вес — 50 кг, рост — 148 см, индекс массы тела — 22,8. Физическое развитие выше среднего, дисгармоничное, M_{10} , P_{10} , $A_{X_{10}}$.

Нервно-психическое развитие соответствует возрасту, интеллектуальный статус и когнитивные способности сохранены. Состояние ребенка к тяжелому по основному заболеванию, самочувствие страдает в связи с болевым синдромом в нижних конечностях и позвоночнике, утомляемостью, мышечной слабостью, ограничением подвижности в нижних конечностях. Витилиго на коже туловища и конечностей (планируется проведение дообследования).

Особенности фенотипа: лицо умеренно пастозное, рельеф уплощен, переносица широкая, челюсть ближе к квадратной, шея короткая, структура волос не изменена; гипертелоризм сосков.

Череп округлой формы, непропорциональное соотношение тела: короткое туловище относительно длины ног, грудная клетка широкая.

Асимметрия надплечий и треугольников талии. Килевидная деформация грудной клетки. Поясничный кифосколиоз с формированием гиббуса. Вальгусная деформация коленных суставов. Вальгусная деформация заднего отдела стоп, приведение и пронация переднего отдела (рис. 1–3).

Ходит вразвалочку, походка по типу «утиной», при ходьбе таз наклонен вперед.

Живот немного увеличен в размерах за счет изменения осанки. Кожа плотная, тонус не снижен, подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, больше на животе. Кожа с множественными большими очагами гипопигментации по всей поверхности. Со стороны внутренних органов определяется только умеренный функциональный шум на верхушке сердца, других изменений не зафиксировано.

При лабораторном обследовании показатели общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (АлТ, АсТ, ЛДГ, сахар, билирубин, холестерин, триглицериды, мочевины, креатинин, КФК, щелочная фосфатаза, белковые фракции, электролиты, показатели КЩС) — в пределах референсных значений.

По данным ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС = 79–95 уд./мин, (средняя ЧСС = 85 уд./мин), отмечаются синусовая арит-

Yulia P. Semschikova¹, Yurii A. Kozlov², Andrei B. Yakovlev³, Vera M. Shinkareva², Tatyana V. Barzunova¹, Natalia I. Manjkova¹, Evgenii A. Balakirev²

¹ Irkutsk State Medical University, Pediatrics Department, Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

³ Ivano-Matreninsky City Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

Rare Case of Morquio Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IVA): Difficulties of Diagnostic Search and Management

Background. This clinical case is of practical interest due to the lack of epidemiological and clinical data in Russian Federation and worldwide, difficulties in diagnosis at the disease onset, as well as little experience in enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type IVA (MPS IVA). **Clinical case description.** MPS IV (Morquio syndrome) diagnosis at the age of 11 was based on typical progressive external signs such as thoracolumbar scoliosis, coxarthrosis with restriction of both active and passive movements. Enzymodiagnosics in dried blood spots has shown dramatic decrease of N-acetylgalactosamine-6-sulfatase activity — 0.01 $\mu\text{M/l/h}$ specific to MPS IVA. Direct automatic sequencing of the GALNS gene has revealed pathogenic nucleotide variants in the compound heterozygous state: c.143T>G; p(Val48Gly) and c.697G>A; p.(Asp233Asn). That allowed us to establish MPS IVA diagnosis. Enzyme replacement therapy with elosulfase alpha was started according to the protocol. According to significant changes in the musculoskeletal system, the expected therapeutic effect (stabilization and no disease progression) can be achieved not earlier than after 8–12 months. **Conclusion.** Timely MPS diagnosis allows us to implement enzyme replacement therapy at the earliest possible time and thereby to avoid non-reversible complications of the disease itself.

Keywords: mucopolysaccharidosis clinical case, lysosomal storage diseases, Morquio syndrome A, congenital defect of keratan sulfate metabolism, chondroitin 6-sulphate, osteochondrodystrophy, spondiloepiphysial dysplasia, elosulfase, enzyme replacement therapy, infants.

For citation: Semschikova Yulia P., Kozlov Yurii A., Yakovlev Andrei B., Shinkareva Vera M., Barzunova Tatyana V., Manjkova Natalia I., Balakirev Evgenii A. Rare Case of Morquio Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IVA): Difficulties of Diagnostic Search and Management. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):39–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2352>

Рис. 1. Фото пациентки Н., нижние конечности

Fig. 1. Patient N. photo, lower limbs



Рис. 2. Фото пациентки Н., нижние конечности

Fig. 2. Patient N. photo, lower limbs



Рис. 3. Фото пациентки Н, 11 лет

Fig. 3. Patient N. photo, 11 years old



мия с дефицитом — 16 уд./мин (18%) и синдром ранней реполяризации желудочков.

При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости и почек патологические изменения не выявлены.

Результаты ЭхоКГ сердца — толщина миокарда межжелудочковой перегородки на 97-м перцентиле (z-score 2,00/1,94). Конечный диастолический размер левого желудочка на -3,27 по z-score; индексированный минутный сердечный выброс — 1,9 л/мин/м². Другие эхо- и доплерометрические показатели на момент осмотра соответствуют гендерно-весовой норме, патологии клапанов не выявлено.

По результатам рентгенограммы тазового отдела вертлужные впадины диспластично изменены в виде уплощения и расширения, с неполным покрытием головок бедренных костей; головки бедренных костей грибовидно деформированы в виде снижения и расширения; ямки головок расширены с неровным, узурированным узором (рис. 4).

Пациенту было проведено КТ позвоночника, описано нарушение формирования передней части тел позвонков Th12, L1 с задней угловой кифотической деформацией груднопоясничного перехода позвоночника и сужением позвоночного канала на уровне «вершины» искривления (рис. 5).

По результатам МСКТ позвоночника выявлены объемная реформация костных структур; платиспондилия позвонков грудного и поясничного отделов позво-

ночника в виде уплощения и расширения в размерах; нарушение формирования апофизов позвонков в виде неровностей и угловых дефектов лимбов (рис. 6).

Осмотрена неврологом, изменений в неврологическом статусе не зафиксировано. Однако, учитывая возможные риски развития компрессионной миелопатии, проведена электронейромиография, имеются следующие изменения: аксональное поражение малоберцового нерва справа; аксональное поражение срединного нерва слева; аксональное поражение локтевого нерва справа; аксональное поражение дистальных отделов лучевого нерва слева. Изменений при стимуляционных пробах остальных стандартных точек не зафиксировано. Таким образом, данную нейропатию следует рассматривать как начальные проявления компрессионного синдрома на фоне основного заболевания, что требует динамической оценки на фоне проводимой терапии и, возможно, ее коррекции. Запланировано проведение МРТ, в данный момент исследование отложено до улучшения эпидемиологической обстановки в регионе.

По лабораторным данным (ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова) выявлена низкая активность N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (0,01 мкМ/л/ч, пятно крови); методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена GALNS (OMIM #253000, NM_000512.4). В экзоне 2 гена обнаружен вариант нуклеотидной последовательности *c.143T>G*; *p.(Val48Gly)* в гетерозиготном состоянии, описанный в базе HGMD под номером *SM145573* как патогенный. В экзоне 7 гена обнаружен вариант нуклеотидной последовательности *c.697G>A*; *p.(Asp233Asn)* в гетерозиготном состоянии, описанный в базе HGMD под номером *SM041771* как патогенный.

Для окончательного установления диагноза и назначения специфической терапии проведен федеральный консилиум в составе врачей научно-исследовательского института медицинской генетики, медико-генетического центра Томского национального исследовательского медицинского центра РАН ФГБНУ, диагноз был подтвержден, назначена ферментозаместительная терапия препаратом элосульфаза альфа в разовой дозе 2 мг/кг в/в капельно в течение 4 ч 1 раз в неделю, еженедельно, пожизненно.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Мукополисахаридоз IVA типа (синдром Моркио), килевидная деформация грудной клет-

Рис. 4. Рентгенограмма таза пациентки Н.: расширение вертлужных впадин и уплощение головок тазобедренных суставов

Fig. 4. Pelvic X-ray of patient N.: enlargement of coxal cavities and flattening of femoral heads



Рис. 5. КТ-снимок пациентки Н.: нарушение формирования передней части тел позвонков Th12, L1 с задней угловой кифотической деформацией груднопоясничного перехода позвоночника и сужением позвоночного канала на уровне «вершины» искривления

Fig. 5. CT-scan of patient N.: abnormal development of anterior part of vertebral bodies (Th12, L1) with posterior angular kyphotic deformation of thoracolumbar passage of the spine and narrowing of vertebral canal at the level of curvature "apex"



ки, кифоз поясничного отдела позвоночника, двухсторонний диспластический коксартроз 2-й степени, вальгусная деформация нижних конечностей, начальные проявления миелопатии шейного отдела спинного мозга.

Сопутствующий диагноз: «Аденоиды 2–3-й степени. Гипертрофия миндалин 2–3-й степени. Витилиго. Гиперметропия слабой степени, сложный гиперметропический астигматизм обоих глаз».

Динамика и исходы

За период наблюдения и ферментозаместительной терапии (4 мес) состояние ребенка стабильное, без признаков прогрессирования болезни, без ухудшения самочувствия. Лечение препаратом элосульфаза альфа переносит хорошо. Со слов ребенка, после инфузии препарата элосульфаза альфа отмечается значительное снижение (вплоть до отсутствия) болезненности в нижних конечностях и спине, уменьшение усталости, и этот эффект длится около 6–8 ч. Считаем, что для стабилизации и улучшения состояния требуется время для достижения устойчивого фармацевтического эффекта.

В плане дальнейшей оценки состояния требуются динамическое наблюдение, включая функциональные тесты и инструментальные методы исследований (в том числе МРТ шейного отдела позвоночника, тазобедренных суставов, электромиография), консультация дерматолога.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный, требуются пожизненная ферментозаместительная терапия и программа наблюдения и реабилитации у ортопеда, невролога, кардиолога, ЛОР-врача, офтальмолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, МПС — довольно разнородная группа болезней, и одним из самых редких считается IV тип [4–6]. Разнообразию мутаций в гене *GALNS* приводит к изменению активности фермента по четырем различным механизмам, что обуславливает широкий спектр клинической тяжести болезни — от тяжелых форм до более легких фенотипов [7, 8].

Дефицит N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы ведет к накоплению в тканях, в основном в костных и хрящевых, гликозаминогликанов — кератансульфата и хондроитин-6-сульфата, что вызывает дисплазию скелета и, как следствие, низкий рост [9]. Поражение скелета и связок — наиболее узнаваемые характеристики синдрома Моркио [10].

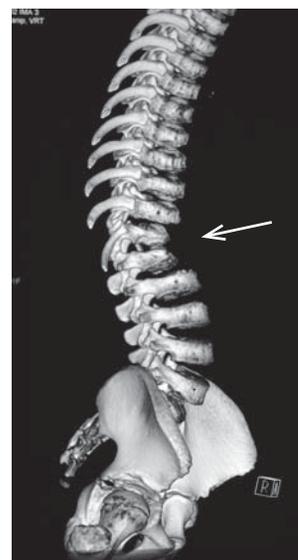
При рождении большинство пациентов выглядят здоровыми, деформации скелета обнаруживаются в течение первых лет жизни. У пациентов с тяжелым фенотипом болезни существенно замедлен рост, что отмечается уже после 24 мес жизни, рост прекращается в возрасте 7–8 лет [11, 12]. Характерными являются множественный дизостоз, нестабильность в краниоцервикальной области, стеноз позвоночного канала с развитием миелопатии, прогрессирующие контрактуры крупных суставов. При тяжелых формах быстро развиваются множественные костно-суставные поражения и инвалидизация. Одними из серьезных являются дисплазия зубовидного отростка 2-го шейного позвонка, шейная миелопатия, нестабильность шейного отдела, тетраплегия. Жизнеугрожающим — повреждение ствола мозга в результате смещения в атланта-окципитальном сочленении. Поскольку связочный аппарат также изменен, могут развиваться гиперподвижность суставов, контрактуры и подвывихи [2, 5, 13]. Также серьезными осложнениями при прогрессировании заболевания являются обструктивное апноэ во сне, стеноз и регургитация митрального и аортального клапанов [5].

Легкие формы характеризуются умеренными поражениями костей, реже — внутренних органов, пациенты могут иметь относительно хорошее качество жизни до 50–60 лет [7, 14].

В настоящее время для больных МПС IVA разработана ферментозаместительная терапия, но радикального способа воздействия на имеющиеся поражения костей и связок нет [12, 15].

Препарат для ферментозаместительной терапии при МПС IVA (элосульфаза альфа) был

Рис. 6. МСКТ-снимок пациентки Н.: объемная реформация костных структур; платиспондиллия позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника в виде уплощения и расширения в размерах; нарушение формирования апофизов позвонков в виде неровностей и угловых дефектов лимбов



одобрен для клинической практики в 2014 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). В России препарат получил регистрационное удостоверение в конце 2018 г., и в нашей стране уже есть положительный опыт терапии тяжелой формы синдрома Моркио с 2015 г. [4].

Элосульфаз альфа — это генно-инженерный фермент человека N-ацетилгалактозамин-6-сульфатаза (rhGALNS) с присоединенной концевой олигосахаридной цепью (маннозо-6-фосфат), благодаря чему фермент распознается и интернализуется клетками после внутривенной инфузии. Ферментозаместительная терапия основана на принципе перекрестной коррекции, согласно которому лизосомный фермент поглощается клетками-реципиентами и их лизосомами через маннозо-6-фосфатный рецептор. В итоге повышается удельная ферментативная активность и запускается катаболизм кератансульфата и хондроитин-6-сульфата, что позволяет избежать их дальнейшего накопления в клетках [11, 14]. Доказано, что под влиянием этой терапии снижается уровень кератансульфата в моче, улучшаются показатели в тестах с 6-минутной ходьбой и 3-минутным подъемом по лестнице, функциональные тесты легких, мышечный тонус и снижается уровень болевых ощущений у пациентов [11, 14, 15]. Есть данные, что проведение ферментозаместительной терапии даже в пожилом возрасте спустя 18 мес от ее старта приводило к увеличению подвижности суставов и двигательной активности в целом [16]. В случае ранней диагностики заболевания и старта лечения в первые годы жизни терапия более эффективна и мультисистемных необратимых поражений можно избежать. Поскольку к 7–8 годам жизни клиническая картина синдрома Моркио уже выражена, именно в этом возрасте пациенту устанавливается диагноз. К сожалению, в нашем случае имеет место поздняя диагностика заболевания.

В данном клиническом случае симптоматика заболевания до начала ферментозаместительной терапии соответствовала признакам промежуточной формы синдрома Моркио. Мы предполагаем, что уже имеющиеся субъективные изменения спустя 4 мес от начала терапии (улучшение самочувствия, уменьшение болезненности) являются примером стабилизации состояния.

МПС IVA характеризуется значительной дисплазией скелета, и поэтому наиболее ожидаемым терапевтическим эффектом представляется уменьшение степени патологических изменений костей и хрящей, что ведет к стабилизации неврологического и ортопедического статусов.

Нами не найдено в литературных источниках информации об обратном развитии костных изменений на фоне ферментозаместительной терапии у детей.

Однако даже если прогрессирование процесса будет только остановлено — это уже большая победа для данного ребенка и более оптимистичный прогноз для активной жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай интересен особенностями течения МПС в отсутствие ранней ферментозаместительной терапии.

Для каждого врача-педиатра и ортопеда характерный фенотип, прогрессирующая скелетная дисплазия должны служить абсолютным показанием для выполнения в кратчайшие сроки биохимического и генетического обследования на МПС, обязательно включая и редкий, IV тип.

Своевременная диагностика МПС должна быть доступной, поскольку максимально более раннее назначение ферментозаместительной терапии приводит к облегчению тяжести течения и улучшению прогноза болезни.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя — родителя пациента — получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, в том числе на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания 02.12.2021). От родителя пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 02.12.2021).

INFORMED CONSENT

Legal representative (patient's parent) has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description, including his medical data (diagnostics, treatment, and observation results) for scientific purposes (signed on 02.12.2021). Patient's parent has signed written voluntary informed consent on publication of photos in medical journal (on-line version included) (signed on 02.12.2021).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность законным представителям пациента за содействие, а также предоставление фотоматериалов.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank patient's legal representatives for the assistance and photo materials.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.П. Съемщикова — написание текста рукописи, концепция работы, сбор и анализ клинических, литературных данных, окончательное утверждение версии для публикации.

Ю.А. Козлов — итоговая переработка статьи и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

А.Б. Яковлев — участие в дифференциально-диагностическом поиске клинического случая, сбор материала, редактирование рукописи.

В.М. Шинкарева — участие в клиническом наблюдении, сборе материала.

Т.В. Барзунова — участие в написании статьи рукописи, сборе литературных материалов.

Н.И. Манькова — участие в клиническом наблюдении, сборе дополнительных материалов.

Е.А. Балакирев — участие в написании текста рукописи, описательная часть дополнительных методов исследований.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Yulia P. Semschikova — manuscript writing, work concept, collection and analysis of clinical, literature data, final approval for publication.

Yurii A. Kozlov — final revision of article and its final approval for publication.

Andrei B. Yakovlev — differential diagnosis, clinical case search, data collection, manuscript editing.

Vera M. Shinkareva — clinical observation, data collection.

Tatyana V. Barzunova — manuscript writing, literature data collection.

Natalia I. Manjkova — clinical observation, additional data collection.

Evgenii A. Balakirev — manuscript writing, narrative of additional research methods.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCINSOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID**Ю.П. Съемщикова**<https://orcid.org/0000-0001-9049-0450>**Ю.А. Козлов**<https://orcid.org/0000-0003-2313-897X>**Т.В. Барзунова**<https://orcid.org/0000-0002-2799-5680>**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Атлас редких болезней / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Педиатръ; 2016. — 420 с. [Atlas redkih boleznej. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, eds. 2nd ed., upd. Moscow: PEDIATR; 2016. 420 p. (In Russ).]
2. Montano AM, Tomatsu S, Gottesman GS, et al. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):165–174. doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-1-85-87>
3. Мартынович Н.Н., Барзунова Т.В., Съемщикова Ю.П. Опыт практической подготовки будущих врачей педиатров по дисциплине по выбору «Орфанные заболевания» // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2020. — № 1. — С.85–87. — doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-1-85-87> [Martynovich NN, Barzunova TV, Semschikova YuP. Experience of practical training of future pediatricians in academic discipline of choice “Orphan diseases”. *Pacific Medical Journal*. 2020;(1):85–87. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-1-85-87>]
4. Гуринова Е.Е., Сухомьясова А.Л., Семьячкина А.Н., Очирова П.В. Лечение препаратом Вимизайм (Vimizim) подростка с синдромом Моркио А (мукополисахаридозом IV A) // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 4. — С. 109–117. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-109-117> [Gurinova EE, Sukhomyasova AL, Semyachkina AN, Ochirova PV. Treating a teenager with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IV A) with Vimizim. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2021;66(4):109–117. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-109-117>]
5. Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: автореф дис. ... докт. мед. наук. — Екатеринбург; 2019. — 48 с. [Vashakmadze ND. *Mul'tidisciplinarnye principy vedeniya detej s mukopolisaharidozami v povyshenii jeffektivnosti ih diagnostiki i lechenija*. [abstract of dissertation]. Yekaterinburg; 2019. 48 p. (In Russ).]
6. Lyseng-Williamson KA. Elosulfase Alfa: a review of its use in patients with mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome). *BioDrugs*. 2014;28(5):465–475. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-014-0108-z>
7. Sukegawa K, Nakamura H, Kato Z, et al. Biochemical and structural analysis of missense mutations in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase causing mucopolysaccharidosis IVA phenotypes. *Hum Mol Genet*. 2000;9(9):1283–1290. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/9.9.1283>
8. Tuysuz B, Alkaya DU, Toksoy G, et al. Mutation spectrum and pivotal features for differential diagnosis of uropolysaccharidosis IV A patients with severe and attenuated phenotype. *Gene*. 2019; 704:59–67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.026>
9. Melbouci M, Mason RW, Suzuki Y, et al. Growth impairment in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2018;124(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.004>
10. Montano AM, Tomatsu S, Brusius A, et al. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(10): 1286–1295. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32281>
11. Lin HY, Chuang CK, Ke YY, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy for Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(3):342–343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.08.005>
12. Sawamoto K, Suzuki Y, Mackenzie WG, et al. Current therapies for Morquio A syndrome and their clinical outcomes. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2016;4(9):941–951. doi: <https://doi.org/10.1080/21678707.2016.1214572>
13. Tomatsu S, Montano AM, Oikawa H, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(6):931–945. doi: <https://doi.org/10.2174/138920111795542615>
14. Regier D.S., Tanpaiboon P. Role of elosulfase alfa in mucopolysaccharidosis IVA. *Appl Clin Genet*. 2016;9:67–74. doi: <https://doi.org/10.2147/TACG.S69080>
15. Tomatsu S, Sawamoto K, Shimada T, et al. Enzyme replacement therapy for treating mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome): effect and limitations. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015;3(11):1279–1290. doi: <https://doi.org/10.1517/21678707.2015.1086640>
16. Erazo-Narvaez AF, Munoz-Vidal JM, Rodriguez-Velez GH, Acosta-Aragón MA. Clinical outcomes in elderly patients with Morquio A syndrome receiving enzyme replacement therapy — experience in a Colombian center. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;25:100679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100679>

Статья поступила: 06.01.2022, принята к печати: 18.02.2022

The article was submitted 06.01.2022, accepted for publication 18.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Козлов Юрий Андреевич, д.м.н., профессор [Yurii A. Kozlov, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1 [address: 1, Krasnogo Vosstaniya Str., 664003, Irkutsk, Russian Federation]; **e-mail:** yu.kozlov@ismu.baikal.ru; **eLibrary SPIN:** 3682-0832

Яковлев Андрей Борисович [Andrei B. Yakovlev, MD]; **e-mail:** an.iakowlev2010@yandex.ru

Съемщикова Юлия Павловна, к.м.н. [Julia P. Semshchikova, MD, PhD]; **e-mail:** jsemshikova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1536-0612

Барзунова Татьяна Владимировна [Tatyana V. Barzunova, MD]; **e-mail:** barzunova_t@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5104-0481

Шинкарева Вера Михайловна [Vera M. Shinkareva]; **e-mail:** pulmon.dep@igodkb.ru; **eLibrary SPIN:** 7327-3587

Манькова Наталья Игоревна [Natalia I. Manjkova, MD]; **e-mail:** natalja_manjkova@mail.ru

Балакирев Евгений Алексеевич [Evgenii A. Balakirev, MD]; **e-mail:** igodkbobl@gmail.com

А.А. Баранов^{1, 2}, Н.А. Дайхес^{3, 4}, Р.С. Козлов⁵, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 4, 6},
И.В. Андреева⁵, И.В. Артемова⁷, М.Д. Бакрадзе⁷, Е.А. Вишнева^{1, 4}, М.С. Карасева¹,
О.В. Карнеева^{3, 4}, И.А. Ким^{3, 4}, О.П. Ковтун⁸, Т.В. Куличенко⁴, Ю.С. Лашкова^{4, 7},
И.В. Зеленкова¹, Г.А. Новик⁹, А.С. Полякова⁷, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, О.У. Стецюк⁵,
В.К. Таточенко⁷, М.В. Федосеенко^{1, 4}, С.Б. Якушин⁵

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

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России, Москва, Российская Федерация

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁵ Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

⁶ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁷ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁸ Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

⁹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Современные подходы к ведению детей с острым обструктивным ларингитом и эпиглоттитом

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, президент Союза педиатров России

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

Экспертами Союза педиатров России разработаны актуальные методические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым обструктивным ларингитом и эпиглоттитом. Круп — это наиболее частая причина острой обструкции верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет. Как правило, возбудителями заболевания являются респираторные вирусы. Этиологическим фактором эпиглоттита в подавляющем большинстве случаев выступает *Haemophilus influenzae* типа b (> 90%). Однако в настоящее время в странах с массовой иммунизацией против гемофильной инфекции эпиглоттит, вызванный данным возбудителем, чаще встречается у взрослых. В статье подробно рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, классификации. Особое внимание уделено диагностике, дифференциальной диагностике и терапии острого обструктивного ларингита у детей, основанным на принципах доказательности.

Ключевые слова: острый обструктивный ларингит, круп, эпиглоттит, дети

Для цитирования: Баранов А.А., Дайхес Н.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Артемова И.В., Бакрадзе М.Д., Вишнева Е.А., Карасева М.С., Карнеева О.В., Ким И.А., Ковтун О.П., Куличенко Т.В., Лашкова Ю.С., Зеленкова И.В., Новик Г.А., Полякова А.С., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У., Таточенко В.К., Федосеенко М.В., Якушин С.Б. Современные подходы к ведению детей с острым обструктивным ларингитом и эпиглоттитом. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(1):45–55. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2373>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Острый обструктивный ларингит (круп) — воспаление гортани и тканей подскладочного пространства с сужением просвета гортани. Ранее также использовался термин «стенозирующий ларинготрахеит».

Эпиглоттит — это остро возникшее бактериальное воспаление надгортанника и окружающих тканей, которое может привести к быстрому жизнеугрожающему нарушению проходимости дыхательных путей.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Наиболее часто причинно-значимыми возбудителями острого обструктивного ларингита являются респираторные вирусы, причем до 80% случаев крупа обусловлено вирусом парагриппа [1]. В числе прочих возбудителей болезни вирусы гриппа А и В, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, энтеровирусы, бокавирус, коронавирус, метапневмовирус. В крайне редких случаях круп может быть обусловлен бактериаль-

ными возбудителями, например *Mycoplasma pneumoniae* [2]. Несколько десятилетий назад значимое место в этиологической структуре обструктивного ларингита занимала дифтерийная палочка (*Corynebacterium diphtheriae*), доля которой критически сократилась после начала массовой иммунизации от дифтерии.

Этиологическим фактором эпиглоттита в подавляющем большинстве случаев является *Haemophilus influenzae* типа *b* (> 90%). В странах, где введена массовая иммунизация против гемофильной инфекции, у вакцинированных детей эпиглоттиты встречаются редко и могут быть вызваны другими этиологическими агентами [3]. В редких случаях эпиглоттит способны вызывать *Streptococcus pneumoniae*, стрептококки групп А и С, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria meningitidis* и др.

В настоящее время в странах с массовой иммунизацией против гемофильной инфекции эпиглоттит, вызванный данным возбудителем, чаще встречается у взрослых [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Круп — наиболее частая причина острой обструкции верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет. В структуре ежегодных обращений к педиатрам и в отделении неотложной помощи до 6% визитов приходится на долю детей с обструктивным ларингитом [5]. Обычно это быстрокупирующееся острое заболевание, разрешение симптомов наступает в течение 48 ч от начала адекватной терапии в 60% случаев, однако приблизительно 5% детей с крупом требуется госпитализация в стационар, причем 1–3% госпитализирован-

ных может понадобиться искусственная вентиляция легких [5, 6].

Эпиглоттит является редкой болезнью преимущественно детского возраста, однако встречается и у взрослых пациентов (чаще в пожилом возрасте). Заболеваемость эпиглоттитом значительно сократилась во многих странах, где была введена массовая иммунизация от инфекции *Haemophilus influenzae* типа *b*. До начала массовой вакцинации ежегодная заболеваемость составляла от 3 до 5 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет [7, 8].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В России принята классификация острого обструктивного ларингита по степени стеноза гортани (табл. 1).

В зарубежных странах также широко используется классификация крупа по степеням тяжести (табл. 2) [5].

Степень стеноза гортани — тяжесть крупа — можно также оценивать по шкале Westley. В настоящее время данная шкала имеет множество модификаций.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обструктивный ларингит (круп) обычно начинается с неспецифических симптомов острой респираторной вирусной инфекции: появляются ринорея, першение в горле, кашель. Чаще протекает на фоне невысокой температуры, редко — на фоне фебрильной лихорадки. Как правило, симптомам стеноза гортани предшествуют признаки ларингита: осиплость голоса и/или сухой грубый кашель. При прогрессировании воспалительного процесса в гортани осиплость может усиливаться,

Aleksander A. Baranov^{1, 2}, Nikolay A. Daikhes^{3, 4}, Roman S. Kozlov⁵, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 4, 6}, Irina V. Andreeva⁵, Inga V. Artemova⁷, Maiya D. Bakradze⁷, Elena A. Vishneva^{1, 4}, Mariya S. Karaseva¹, Olga V. Karneeva^{3, 4}, Irina A. Kim^{3, 4}, Olga P. Kovtun⁸, Tatiana V. Kulichenko⁴, Yulia S. Lashkova^{4, 7}, Irina V. Zelenkova⁴, Gennady A. Novik⁹, Anastasia S. Polyakova⁷, Lilia R. Selimzyanova^{1, 2}, Olga U. Stetsiuk⁵, Vladimir K. Tatochenko⁷, Marina V. Fedoseenko^{1, 4}, Sergey B. Yakushin⁵

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

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

³ The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

⁶ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁷ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁸ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Modern Approaches to the Management of Children with Acute Obstructive Laryngitis and Epiglottitis

Experts of the Union of Pediatricians of Russia have developed modern guidelines on the management of children with acute obstructive laryngitis and epiglottitis. Croup is the most common cause of acute upper respiratory obstruction in children aged from 6 months to 6 years. Usually respiratory viruses are the pathogenic agents of the disease. The etiological factor of epiglottitis is *Haemophilus influenzae* type *b* in the vast majority of cases (> 90%). However, nowadays, epiglottitis caused by this pathogen agent is more common in adults in countries with mass immunization against hemophilic infection. This article considers in detail etiology, pathogenesis, and classification issues. Special attention is given to diagnosis, differential diagnosis, and therapy (via evidence-based approach) of acute obstructive laryngitis in children.

Keywords: acute obstructive laryngitis, croup, epiglottitis, children

For citation: Baranov Aleksander A., Daikhes Nikolay A., Kozlov Roman S., Namazova-Baranova Leyla S., Andreeva Irina V., Artemova Inga V., Bakradze Maiya D., Vishneva Elena A., Karaseva Mariya S., Karneeva Olga V., Kim Irina A., Kovtun Olga P., Kulichenko Tatiana V., Lashkova Yulia S., Zelenkova Irina V., Novik Gennady A., Polyakova Anastasia S., Selimzyanova Lilia R., Stetsiuk Olga U., Tatochenko Vladimir K., Fedoseenko Marina V., Yakushin Sergey B. Modern Approaches to the Management of Children with Acute Obstructive Laryngitis and Epiglottitis. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):45–55. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2373>

Таблица 1. Степени стеноза гортани (по В.Ф. Ундрицу, 1969)**Table 1.** Laryngeal stenosis degree (according to V.F. Undrits, 1969)

Степень	Клинические проявления
1-я (стадия компенсации)	Осиплость, грубый навязчивый кашель, умеренная одышка
2-я (стадия неполной компенсации)	Осиплость, грубый навязчивый кашель, выраженная одышка, возбуждение, дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, втяжением податливых мест грудной клетки, раздуванием крыльев носа, цианоз носогубного треугольника, тахикардия
3-я (стадия декомпенсации)	Осиплость, грубый навязчивый кашель, беспокойство, страх, возможна апатия, резкая одышка с выраженным втяжением податливых мест грудной клетки, бледность, акроцианоз
4-я (терминальная стадия, асфиксия)	Сознание отсутствует, резкая бледность и цианоз, гипотермия, возможны судороги, мидриаз, дыхание частое, поверхностное, артериальная гипотензия, нитевидный пульс. Эта стадия предшествует остановке дыхания и сердца

Таблица 2. Классификация крупа по степеням тяжести**Table 2.** Classification of croup by its severity

Признаки	Степень тяжести			
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая	Терминальная
Лающий кашель	Редко	Часто	Часто	Редко в связи с апатией
Стридор	В покое отсутствует или имеет минимальные проявления	Легко слышен в покое	Постоянно слышен на вдохе и периодически на выдохе	Слышен в покое, но может быть тихим или почти неразличимым
Втяжение надключичных и/или межреберных промежутков	Отсутствует или выражено незначительно	Заметно в покое	Выраженное	Может быть незаметно
Дистресс, возбуждение или сонливость (гипоксия ЦНС)	Отсутствует	Отсутствует или незначительная	Может быть выраженная сонливость	Выраженная сонливость или нарушение сознания
Цианоз	Нет	Нет	Нет	Бледность и синюшность кожных покровов без дотации кислорода

кашель приобретает лающий характер, появляются шумное дыхание или шумный вдох (стридор). При нарастании степени стеноза гортани развивается инспираторная одышка, которую можно заметить по втяжению яремной ямки на вдохе. Симптомы обструктивного ларингита обычно развиваются вечером, ночью, нередко в предутренние часы.

Стеноз гортани 1-й степени сопровождается периодическим грубым лающим кашлем и осиплостью голоса; в покое стридор отсутствует и нарастает только при беспокойстве ребенка или при физической нагрузке. Может наблюдаться слабовыраженное втяжение надключичных ямок и межреберных промежутков при дыхании.

При стенозе гортани 2-й степени лающий кашель учащается, стридорозное дыхание сохраняется и в покое, отмечается выраженное втяжение уступчивых мест грудной клетки при дыхании в покое.

Стеноз гортани 3-й степени проявляется симптомами выраженной дыхательной недостаточности, сопровождается выраженным беспокойством или угнетением сознания. В этой стадии болезни ребенку требуется экстренная помощь.

В клинической практике более 2/3 пациентов обращаются к врачу с признаками стеноза гортани 1-й степени, тяжелый стеноз гортани развивается менее чем у 1% детей [5, 9]. Симптомы крупа, как правило, купируются в течение 48 ч, однако тяжелые инфекции редко,

но могут вызвать нарушения дыхания вплоть до его остановки [5, 10].

Эпиглоттит является тяжелой бактериальной инфекцией, заболевание обычно начинается остро с высокой температуры и нарушения общего состояния. Характерны боль в горле, тризм, слюнотечение, поза «треножника», приоткрытый рот, быстрое развитие стридора, западение надгортанника в положении на спине, типичного для крупа лающего кашля не отмечается.

ДИАГНОСТИКА

Физикальное обследование

Диагноз острого обструктивного ларингита (крупа) является клиническим и ставится, как правило, на основании анамнеза и симптомов осиплости голоса, лающего кашля, инспираторного стридора.

При осмотре необходимо:

- обратить внимание на наличие таких признаков респираторного дистресса, как:
 - цианоз;
 - участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания;
 - втяжения яремной ямки и межреберных промежутков при дыхании;
- оценить частоту дыхательных движений;
- измерить уровень сатурации (насыщения крови кислородом).

Аускультативно уточняют характер одышки. Для обструктивного ларингита характерна инспираторная, при сопутствующей бронхиальной обструкции может наблюдаться экспираторная, смешанная. Смешанная одышка также может отмечаться при выраженной обструкции верхних дыхательных путей на фоне тяжелого крупа.

Эпиглоттит диагностируется на основании характерных клинических признаков (см. раздел «Клиническая картина»).

Необходимо помнить, что осмотр ротоглотки ребенка с подозрением на эпиглоттит проводится **только в условиях операционной в полной готовности к интубации трахеи** в связи с высокой вероятностью развития рефлекторного спазма мышц гортани и, как следствие, асфиксии [11].

Лабораторная диагностика

Поскольку обструктивный ларингит является преимущественно вирусным заболеванием, лабораторные анализы (общий (клинический) анализ крови, при необходимости (в сомнительных случаях) — определение уровня С-реактивного белка) проводятся лишь в тех случаях, когда ребенок высоко лихорадит и есть необходимость исключить бактериальную инфекцию [1, 2, 5, 10, 12, 13]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)**

Общий (клинический) анализ крови следует проводить и в случае госпитализации.

Всем детям с подозрением на эпиглоттит и высокой лихорадкой рекомендовано проводить общий (клинический) анализ крови, при необходимости (в сомнительных случаях) — определение уровня С-реактивного белка для оценки воспалительной реакции [3, 7]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)**

Эпиглоттит, в отличие от крупа, является тяжелой бактериальной инфекцией, сопровождается высоким лейкоцитозом ($> 15 \times 10^9/\text{л}$), повышенным уровнем С-реактивного белка. При этом, учитывая высокую вероятность развития рефлекторного ларингоспазма при беспокойстве ребенка, лабораторные тесты рекомендуется проводить не ранее, чем врач будет убежден в их безопасности для пациента (в некоторых случаях — только после интубации трахеи).

Инструментальная диагностика

Пациентам с крупом и эпиглоттитом рекомендовано проведение пульсоксиметрии с целью оценки степени дыхательной недостаточности и необходимости назначения оксигенотерапии, а также для динамического контроля состояния [13–16]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.)**

В сомнительных случаях при установлении диагноза эпиглоттита у взрослых и детей при неярко выраженной симптоматике рекомендовано рассмотреть проведение рентгенографии шеи (рентгенография мягких тканей шеи) в боковой проекции [12, 17, 18]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.)**

При отсутствии соответствующей сопутствующей патологии или необходимости проведения дифференциальной диагностики не требуется.

Дифференциальная диагностика

Круп и эпиглоттит рекомендовано дифференцировать между собой и с другими заболеваниями, сопровождаю-

щимися стенозом или обструкцией верхних дыхательных путей с целью установления диагноза и назначения адекватной терапии [12, 18–21].

(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)

Прежде всего круп дифференцируется с эпиглоттитом, который все еще встречается в условиях отсутствия массовой вакцинации против гемофильной инфекции типа *b*. В отличие от вирусного крупа, эпиглоттиту несвойственны катаральные явления, кашель и осиплость голоса.

Также во время сбора анамнеза нужно обратить внимание на наличие атопии у ребенка, приступов бронхообструкции или стеноза гортани в анамнезе и симптомов, указывающих на возможность гастроэзофагеального рефлюкса, так как стеноз гортани может быть связан с воздействием аллергенов или быть обусловлен гастроэзофагеальным рефлюксом.

Состояния, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику острого обструктивного ларингита (крупа), представлены в табл. 3 [19]. Основные дифференциально-диагностические признаки крупа и эпиглоттита приведены в табл. 4.

Следует помнить, что при некоторых болезнях гортани (врожденный стридор, подскладочная гемангиома/неоплазия, парезы, ларингомалация) затруднение вдоха усиливается во время острой респираторной инфекции, создавая иллюзию острого стеноза.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Консервативное лечение обструктивного ларингита (крупа)

Антибактериальная терапия не рекомендуется к назначению при крупе, так как не имеет эффективности [13, 22]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)**

При крупе гриппозной этиологии рекомендуется применение ингибиторов нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) [23, 24]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 3.)** Этиотропных противовирусных средств, активных в отношении большинства вызывающих круп вирусов, не существует. Исключение составляют ингибиторы нейраминидазы, применяемые при лечении гриппа.

Применявшиеся ранее паровые ингаляции не рекомендуются к использованию, так как в контролируемых исследованиях показали невысокую эффективность [25–27]. **(Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.)**

Для терапии крупа рекомендуется применение глюкокортикоидов (для ингаляционного применения) и/или кортикостероидов системного действия (дексаметазон, преднизолон) всем пациентам [20, 28, 29, 31]. **(Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.)**

Согласно международному консенсусу, а также рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, основу лечения острого обструктивного ларингита составляют глюкокортикоиды (для ингаляционного применения) и/или кортикостероиды системного действия. Для купирования крупа эффективно ингаляционное введение суспензии будесонида через компрессорный небулайзер или мэш-небулайзер (ингаляционный прибор с емкостью для лекарства с генератором аэрозоля (mesh)) в дозе 2 мг/сут. Дозу препарата можно ингалировать за один раз (единовременно) или разделить ее

Таблица 3. Дифференциальная диагностика острого обструктивного ларингита (крупа) с другими клинически сходными состояниями

Table 3. Differential diagnosis of acute obstructive laryngitis (croup) with other clinically similar conditions

Заболевание	Наиболее частый возраст	Клинические проявления	Лабораторная и инструментальная диагностика
<i>Часто встречающиеся состояния</i>			
Круп	6 мес – 6 лет	Острое начало, лающий кашель, стридор, осиплость голоса	Не требуется
<i>Нечасто встречающиеся состояния</i>			
Паратонзиллярный абсцесс	6 мес – 3,5 года	Боль в горле, лихорадка, гнусавый голос, изменение речи (по типу «картошка во рту»). Смещение миндалин вниз и медиально, отклонение небного язычка, гиперемия и/или наложения на миндалинах, возможен тризм	Рентгенография мягких тканей шеи; компьютерная томография шеи (компьютерная томография верхних дыхательных путей и шеи); клинический анализ крови (лейкоцитоз)
Ретрофарингеальный (заглоточный) абсцесс	2–4 года	Лихорадка, слюнотечение, дисфагия, боль при глотании, боль в шее. Возможны тризм, отек шеи, вынужденное положение: голова запрокинута назад и повернута в ту сторону, где располагается заглоточный абсцесс	Рентгенография мягких тканей шеи; компьютерная томография шеи с внутривенным болюсным контрастированием; клинический анализ крови (лейкоцитоз)
Ангиоотек	В любом возрасте	Отек шеи и, возможно, лица. Возможны другие признаки аллергической (в т.ч. анафилактической) реакции. Возникновение после контакта с аллергеном или токсическим веществом	Аллергологическое обследование в дальнейшем (кожные тесты (накожные исследования реакции на аллергены) или специфические иммуноглобулины Е (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови))
Аспирация инородного тела	Чаще в возрасте < 3 лет	Эпизод «поперхивания», острое затруднение дыхания, слюнотечение	Рентгенография мягких тканей шеи; компьютерная томография шеи (компьютерная томография верхних дыхательных путей и шеи); трахеобронхоскопия
Химический и термический ожог верхних дыхательных путей	В любом возрасте	Контакт с химическими веществами, тепловое воздействие	Прямая ларингоскопия
Эпиглоттит	3–12 лет	Острое нарушение глотания, боль при глотании, слюнотечение, высокая лихорадка, беспокойство, приглушенный голос	Рентгенография мягких тканей шеи (утолщенный надгортанный хрящ); клинический анализ крови (лейкоцитоз)
Дифтерийный (истинный) круп	В любом возрасте	Развивается медленнее, на фоне субфебрильной температуры (за исключением токсической формы), интоксикации. Боль в шее и ее отек. Наложения на миндалинах грязно-серого цвета, трудноотделяемые	Посев на <i>Corynebacterium diphtheriae</i> ; молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на возбудителя дифтерии (<i>Corynebacterium diphtheriae</i>); определение антител к дифтерийному токсину
<i>Редкие состояния</i>			
Бактериальный трахеит	< 6 лет	Высокая лихорадка, лающий кашель, нарастающие симптомы дыхательной недостаточности	Клинический анализ крови (лейкоцитоз); рентгенография мягких тканей шеи (сужение просвета трахеи)
Гемангиома	< 6 мес	Усиление стридора на фоне беспокойства	Трахеобронхоскопия
Аномалии верхних дыхательных путей*	< 6 мес – 4,5 года	Рецидивирующие эпизоды лающего кашля и стридора	Трахеобронхоскопия

Таблица 3. Окончание

Table 3. Ending

Заболевание	Наиболее частый возраст	Клинические проявления	Лабораторная и инструментальная диагностика
Новообразования	В любом возрасте	Нарастающие симптомы изменения дыхания и голоса	Рентгенография мягких тканей шеи (в боковой проекции); компьютерная томография шеи (компьютерная томография верхних дыхательных путей и шеи)
Увулит	В любом возрасте	Отек и эритема увулы. Этиология: бактериальная или аллергическая. NB! Может сопутствовать эпиглоттиту	При аллергической этиологии — аллергологическое обследование в дальнейшем (кожные тесты (накожные исследования реакции на аллергены) или специфические иммуноглобулины E (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови))

Примечание. <*> — аномалии верхних дыхательных путей: трахеомалация, ларингомалация, расщелина гортани, стеноз подвязочного пространства.

Note. <*> — upper respiratory tract anomalies: tracheomalacia, laryngomalacia, laryngeal cleft, subglottic stenosis.

Таблица 4. Клинические различия между крупом и эпиглоттитом

Table 4. Clinical differences between croup and epiglottitis

Показатели	Круп	Эпиглоттит
Возраст	6 мес – 3 года	Старше 3 лет
Развитие стридора	Постепенное (24–72 ч)	Быстрое (8–12 ч)
Симптомы	Катаральные явления в продромальном периоде (признаки острой респираторной инфекции), грубый лающий кашель, осиплость голоса, грубый инспираторный стридор, редко — шум на выдохе. Отсутствие или умеренная боль в горле	Умеренно выраженный ринит, несильный кашель, приглушенный, но не осиплый голос, умеренный инспираторный стридор, усиливающийся в положении на спине, низкий звук на выдохе. Боль в горле. «Опасные» признаки: гиперсаливация, тризм
Лихорадка и интоксикация	Чаще субфебрилитет. Отсутствие интоксикации и нарушения общего состояния	Температура > 39 °С, выраженная интоксикация, выраженное недомогание
Рентгенография	Сужение дыхательных путей	Отек надгортанника (положительный симптом «большого пальца»: увеличенный в размерах надгортанник на рентгенограмме шеи в боковой проекции)

на две ингаляции по 1 мг с интервалом в 30 мин [32]. В 85% случаев (обычно при стенозе гортани 1-й степени) бывает достаточно одной процедуры. При необходимости возможно повторение ингаляций согласно инструкции.

Дексаметазон 0,15–0,6 мг/кг вводится внутримышечно (или внутривенно) детям со стенозом гортани 2-й степени или при неэффективности ингаляции суспензии будесонида при стенозе 1-й степени, а также детям младшего возраста при невозможности адекватного проведения ингаляции или чрезмерном беспокойстве ребенка при попытке ингаляции будесонидом.

При отсутствии дексаметазона пациенту может быть назначен преднизолон в эквивалентной дозе (1 или 2 мг/кг преднизолона соответствуют 0,15 и 0,6 мг/кг дексаметазона) [31], однако при сходной эффективности, особенно при крупе легкого и среднетяжелого течения, после терапии преднизолоном выше риск повторного возникновения симптомов крупа, что может потребовать повторного введения препарата [29].

Повторного введения кортикостероидов системного действия детям с обструктивным ларингитом в большинстве случаев не требуется [5, 28].

Применение перорально дексаметазона так же эффективно, как и ингаляция будесонидом, и может быть рекомендовано детям, которые очень негативно реагируют на ингаляционную терапию [5, 33]. **(Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.)**

Дексаметазон в дозе 0,15 мг/кг оказывает такой же эффект, что и в дозе 0,6 мг/кг [5]. В подавляющем большинстве случаев детям в возрасте до 3 лет может быть достаточным внутримышечное (внутривенное) введение не более 4 мг (1 мл) дексаметазона. Сочетание ингаляций будесонидом с пероральным приемом дексаметазона не имеет большего эффекта по сравнению с использованием каждого из этих препаратов по отдельности [5]. Применение перорального дексаметазона ограничивается отсутствием зарегистрированных детских лекар-

ственных форм препарата на территории Российской Федерации.

Эффективность парентерального и ингаляционно-го введения глюкокортикоидов сопоставима, однако у детей в возрасте до 2 лет обычно быстрее и легче купировать стеноз гортани парентеральным введением дексаметазона.

При тяжелом крупе или отсутствии глюкокортикоидов возможно рекомендовать ингаляционное применение эпинефрина [6]. **(Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.)**

Для лечения синдрома крупа может быть использован раствор эпинефрина 1 : 1000 — 5 мл раствора на одну ингаляцию независимо от возраста и физических параметров ребенка [30]. Исследований необходимости повторных ингаляций с эпинефрином и их эффективности не проводилось [34]. Следует помнить, что эпинефрин оказывает хотя и быстрый, но нестойкий эффект (в среднем не более 2 ч), в связи с чем его не следует применять в качестве монотерапии острого obstructивного ларингита [6].

Применение эпинефрина у детей в Российской Федерации относится к терапии off-label — вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, только с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия, подписанного родителями / законными представителями. Кроме того, эффективность и безопасность выпускаемого в России эпинефрина при крупе у детей не изучалась.

При снижении сатурации ниже 92% рекомендована оксигенотерапия с целью коррекции гипоксемии [2, 20]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)**

При стенозе гортани 3-й степени рекомендована неотложная интубация с целью обеспечения дыхательной функции [5, 13]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)**

Консервативное лечение эпиглоттита

Не рекомендуется укладывать ребенка, пациент должен находиться в положении сидя, в т.ч. при транспортировке в стационар, с целью предотвращения ухудшения состояния [7, 11, 21]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)**

Рекомендована ранняя интубация практически всем пациентам для профилактики внезапной асфиксии [7, 11, 20, 21, 35–38]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)**

Экстубация безопасна после нормализации температуры, прояснения сознания и стихания симптомов, обычно через 24–48 ч. Эпиглоттит часто сопровождается бактериемией, что увеличивает длительность лечения; в редких случаях при нетяжелом течении эпиглоттита интубация может быть не показана [12].

При эпиглоттите категорически не рекомендуется проводить ингаляции, применять снотворные и седативные средства, провоцировать беспокойство с целью предотвращения развития рефлекторного ларингоспазма [7, 11, 20, 21, 39]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)**

В обязательном порядке рекомендована антибактериальная терапия с целью эрадикации возбудителя

[7, 11, 20, 21, 36, 38, 40]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)**

Назначается внутривенно цефотаксим в дозе 100–200 мг/кг/сут или цефтриаксон в дозе по инструкции (20–80 мг/кг/сут), наиболее оправданной считается доза 75 мг/кг/сут (согласно зарубежным публикациям, дозировки цефтриаксона при эпиглоттите у детей находятся в диапазоне 50–100 мг/кг/сут) [7, 11, 20, 21, 38, 41].

При неэффективности терапии (если инфекция вызвана *S. aureus*!) внутривенно вводится клиндамицин в дозе 30 мг/кг/сут или ванкомицин в дозе 40 мг/кг/сут.

Взрослым пациентам рекомендованы те же препараты в соответствии с инструкциями по применению.

Длительность антибактериальной терапии должна составлять 7–10 дней. Лечение обычно начинают с парентерального (внутривенного) введения антибактериального препарата и после купирования лихорадки, нормализации состояния и восстановления приема жидкости через рот продолжают лечение пероральными антибиотиками. Учитывая, что преобладающим возбудителем эпиглоттита является *Haemophilus influenzae*, а также данные по ее резистентности к антибактериальным препаратам, полученные в российском многоцентровом исследовании «ПеГАС 2014–2017» [42, 43], препаратами выбора для перорального применения остаются бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины (амоксциллин + клавулановая кислота) и цефалоспорины 3-го поколения (цефиксим и др.).

Доказательства клинической эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных *Haemophilus influenzae*, противоречивы, поэтому данные препараты не следует применять при эпиглоттите.

При снижении сатурации ниже 92% рекомендована оксигенотерапия с целью коррекции гипоксемии [20, 39, 44]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)**

Хирургическое лечение

В неосложненных случаях крупа и эпиглоттита хирургическое лечение не требуется. Рекомендованы проведение трахеотомии и постановка временной трахеостомы или коникотомии (кониотомии) при асфиксии и невозможности интубации у детей с крупом и пациентов с эпиглоттитом [12, 18, 36, 44]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)**

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Рекомендуется проведение профилактических мероприятий, препятствующих распространению вирусов: тщательное мытье рук после контакта с больным, ношение масок, мытье поверхностей в окружении больного, в медицинских организациях — соблюдение санитарно-эпидемиологического режима, соответствующая обработка фонендоскопов, отоскопов, использование одноразовых полотенец, в детских учреждениях — быстрая изоляция заболевших детей, соблюдение режима проветривания [45]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 2.)**

Неспецифическая профилактика препятствует распространению респираторных вирусов, что может оказать влияние на снижение заболеваемости крупом.

Всем детям (за исключением имеющих медицинские противопоказания) рекомендована вакцинация от сезонного гриппа для профилактики данного заболевания и его осложнений [46, 47]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)**

Исследований, указывающих на вероятность снижения частоты крупов у вакцинированных от гриппа детей, нет, однако, в связи с тем что круп может развиваться на фоне гриппа, вакцинация окажет положительный эффект в плане профилактики крупа, вызванного вирусами гриппа.

Всем детям (за исключением имеющих медицинские противопоказания) рекомендована вакцинация против гемофильной инфекции для профилактики эпиглоттита с целью предотвращения развития данного заболевания или профилактики его тяжелого течения [48]. **(Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.)**

Диспансерное наблюдение при крупе и эпиглоттите не требуется.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Организация оказания медицинской помощи при остром обструктивном ларингите (крупе)

Достижение эффекта от ингаляций будесонида или инъекции дексаметазона (преднизолона) на дому или в амбулаторных условиях позволяет отказаться от госпитализации, поскольку повторное усиление стеноза возникает крайне редко [21].

Родителей детей с рецидивирующим крупом следует обучить и составить индивидуальный план действий. При появлении симптомов, подозрительных на новый эпизод стеноза гортани, показано проведение ингаляции будесонида или введение дексаметазона (преднизолона) внутримышечно.

Госпитализация проводится в инфекционный стационар или боксированное отделение. Стационарную помощь пациенту с крупом оказывают врач-педиатр или врач-инфекционист, при необходимости — врач-оториноларинголог, в случае наличия показаний, при оказании экстренной медицинской помощи — врач-анестезиолог-реаниматолог.

Госпитализация показана в следующих случаях:

- стеноз гортани 2–3-й степени;
- невозможность проведения адекватной терапии в домашних условиях;
- прогрессирующее ухудшение состояния.

Критерии выписки

В случае госпитализации пациент может быть выписан после купирования стеноза, нормализации температуры тела и сатурации [21]. Средняя длительность пребывания ребенка с крупом в стационаре составляет от 1 до 2 дней.

Организация оказания медицинской помощи при эпиглоттите

Пациент с эпиглоттитом обязательно госпитализируется в экстренном порядке в медицинскую организацию, где имеется отделение интенсивной терапии и есть возможность интубации трахеи (палата интенсивной терапии или отделение реанимации и интенсивной терапии, далее возможен перевод в отделение инфекционного стационара или боксированное отделение). Стационарную помощь пациенту с эпиглоттитом оказывают врач-педиатр/врач-терапевт или врач-инфекционист,

при необходимости — врач-оториноларинголог, в случае наличия показаний, для оказания экстренной медицинской помощи — врач-анестезиолог-реаниматолог.

Важно помнить, что любые болезненные или восприимчивые пациентом с эпиглоттитом негативно манипуляции (инъекции, инфузии, иногда даже ингаляции) могут привести к асфиксии.

Средняя длительность пребывания пациента с эпиглоттитом в стационаре составляет 3–5 дней.

Критерии выписки

Пациент может быть выписан после купирования стеноза, нормализации температуры тела и сатурации, возможности самостоятельного приема пищи и жидкости, восстановления аппетита.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ/СИНДРОМА

Исходы и прогноз

Исход крупа при своевременной диагностике и адекватном лечении всегда благоприятный. В случае поздней диагностики при стенозе гортани 3–4-й степени при невозможности интубации или трахеостомии возможна смерть от асфиксии.

Прогноз эпиглоттита всегда серьезный, хотя своевременное лечение обеспечивает выздоровление.

- Эпиглоттит важно в максимально короткие сроки исключить у больного со стенозом гортани.
- Острый обструктивный ларингит (круп) в большинстве случаев хорошо поддается лечению глюкокортикоидами (для ингаляционного применения) и/или кортикостероидами системного действия.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Н.А. Дайхес

<https://orcid.org/0000-0003-2674-4553>

Р.С. Козлов

<https://orcid.org/0000-0002-5686-4823>

Л.С. Намазова-Баранова

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

И.В. Андреева

<https://orcid.org/0000-0001-7916-1488>

И.В. Артемова

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

М.Д. Бакрадзе

<https://orcid.org/0000-0001-6474-6766>

Е.А. Вишнева

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

О.В. Карнеева

<https://orcid.org/0000-0002-2501-6389>

О.П. Ковтун

<https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Т.В. Куличенко

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

И.В. Зеленкова

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

Г.А. Новик

<https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

Л.Р. Селимзянова

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

О.У. Стецюк

<https://orcid.org/0000-0002-7316-9187>

В.К. Таточенко

<https://orcid.org/0000-0001-8085-4513>

М.В. Федосеенко

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wall SR, Wat D, Spiller OB, et al. The viral aetiology of croup and recurrent croup. *Arch Dis Child*. 2009;94(5):359–360. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.142984>
2. Worrall G. Croup. *Can Fam Physician*. 2008;54(4):573–574.
3. Aravapalli S, Sahai S. Haemophilus influenzae type b epiglottitis in a 3-year-old boy. *Consult Pediatr*. 2013;12(6):263–265.
4. Guardiani E, Bliss M, Harley E. Supraglottitis in the era following widespread immunization against Haemophilus influenzae type B: evolving principles in diagnosis and management. *Laryngoscope*. 2010;120(11):2183–2188. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.21083>
5. Bjornson CL, Johnson DW. Croup in children. *CMAJ*. 2013;185(15):1317–1323. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.121645>
6. Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, et al. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD006619. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006619.pub3>
7. Tovar Padua LJ, Cherry JD. Croup and Epiglottitis (Supraglottitis). In: *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. Cherry J, Harrison G, Kaplan S, et al., eds. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2019. pp. 175–190.
8. Takeuchi M, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K. The burden of epiglottitis among Japanese children before the Haemophilus influenzae type b vaccination era: an analysis using a nationwide administrative database. *J Infect Chemother*. 2013;19(5):876–879. doi: <https://doi.org/10.1007/s10156-013-0585-x>
9. Toward Optimized Practice Working Group for Croup. *Guideline for the diagnosis and management of croup*. Alberta, Canada; 2003. Revised 2008. Available online: www.topalbertadoctors.org/download/252/croup_guideline.pdf. Accessed on July 24, 2014.
10. Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f7027>
11. Sasidaran K, Bansal A, Singhi S. Acute upper airway obstruction. *Indian J Pediatr*. 2011;78(10):1256–1261. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-011-0414-0>
12. Woods CR. Croup: Clinical features, evaluation, and diagnosis. In: *UpToDate*®. Available online: <https://www.uptodate.com>. Accessed on December 17, 2021.
13. Defendi GL. Croup Workup. In: *Medscape*. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/962972-workup>. Accessed on December 17, 2021.
14. Stoney PJ, Chakrabarti MK. Experience of pulse oximetry in children with croup. *J Laryngol Otol*. 1991;105(4):295–298. doi: <https://doi.org/10.1017/s002221510011566x>
15. Schondelmeyer AC, Dewan ML, Brady PW, et al. Cardio-respiratory and Pulse Oximetry Monitoring in Hospitalized Children: A Delphi Process. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20193336. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3336>
16. Lee PK, Booth AWG, Vidhani K. Spontaneous Respiration Using Intravenous Anesthesia and High-Flow Nasal Oxygen (STRIVE Hi) Management of Acute Adult Epiglottitis: A Case Report. *A A Pract*. 2018;10(4):73–75. doi: <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000635>
17. Kim KH, Kim YH, Lee JH, et al. Accuracy of objective parameters in acute epiglottitis diagnosis. A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12256. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012256>
18. Petrocheilou A, Tanou K, Kalampouka E, et al. Viral croup: diagnosis and a treatment algorithm. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(5):421–429. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.22993>
19. Smith DK, Andrew Modermott J, Sullivan JF. Croup: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018;97(9):575–580.
20. Оказание стационарной помощи детям. *Руководство по лечению наиболее распространенных болезней у детей*: карманный справочник. — 2-е изд. — М.: Всемирная организация здравоохранения; 2013. — 452 с. [Okazanie statsionarnoi pomoshchi dety-
- am. *Rukovodstvo po lecheniyu naibolee rasprostranennykh boleznei u detei*: Pocket guide. 2nd ed. Moscow: World Health Organization; 2013. 452 p. (In Russ).]
21. *Руководство по амбулаторно-клинической педиатрии* / под ред. А.А. Баранов. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Rukovodstvo po ambulatorno-klinicheskoi pediatrii. Baranov AA, ed. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).]
22. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD000247. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000247.pub3>
23. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD008965. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub4>
24. Ruf BR, Szucs T. Reducing the burden of influenza-associated complications with antiviral therapy. *Infection*. 2009;37(3):186–196. doi: <https://doi.org/10.1007/s15010-009-8241-1>
25. Singh M, Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD001728. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001728.pub5>
26. Bouchier D, Dawson KP, Fergusson DM. Humidification in viral croup: a controlled trial. *Aust Paediatr J*. 1984;20(4):289–291. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1984.tb00096.x>
27. Neto GM, Kentab O, Klassen TP, Osmond MH. A randomized controlled trial of mist in the acute treatment of moderate croup. *Acad Emerg Med*. 2002;9(9):873–879.
28. Gates A, Gates M, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD001955. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001955.pub4>
29. Garbutt JM, Conlon B, Sterkel R, et al. The comparative effectiveness of prednisolone and dexamethasone for children with croup: a community-based randomized trial. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52(11):1014–1021. doi: <https://doi.org/10.1177/0009922813504823>
30. Bjornson CL, Johnson DW. Croup in the paediatric emergency department. *Paediatr Child Health*. 2007;12(6):473–477. doi: <https://doi.org/10.1093/pch/12.6.473>
31. Elliott AC, Williamson GR. A Systematic Review and Comprehensive Critical Analysis Examining the Use of Prednisolone for the Treatment of Mild to Moderate Croup. *Open Nurs J*. 2017;11:241–261. doi: <https://doi.org/10.2174/1874434601711010241>
32. Государственный реестр лекарственных средств. [State register of medicines. (In Russ).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 17.12.2021.
33. Geelhoed GC, Macdonald WB. Oral and inhaled steroids in croup: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20(6):355–361. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.1950200604>
34. Kawaguchi A, Joffe A. Evidence for Clinicians: Nebulized epinephrine for croup in children. *Paediatr Child Health*. 2015;20(1):19–20. doi: <https://doi.org/10.1093/pch/20.1.19>
35. Pineau PM, Gautier J, Pineau A, et al. Intubation decision criteria in adult epiglottitis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2021;138(5):329–332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.12.001>
36. Kivekäs I, Rautiainen M. Epiglottitis, Acute Laryngitis, and Croup. In: *Infections of the Ears, Nose, Throat, and Sinuses*. Durand ML, Deschler DG, eds. Cham: Springer; 2018. pp. 247–255. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-74835-1_20
37. Alamri NA, Alkhateeb MA, Aboalfaraj AT, et al. An Overview on Acute Epiglottitis Diagnosis and management in Primary Health Care Center: A Literature Review. *Pharmacophore*. 2020;11(5):141–144.
38. Woods CR. Epiglottitis (supraglottitis): Management In: *UpToDate*®. Available online: <https://www.uptodate.com>. Accessed on December 17, 2021.

39. Gompf SG. Epiglottitis Treatment & Management. In: *Medscape*. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/763612-treatment>. Accessed on December 17, 2021.
40. Gompf SG. Epiglottitis Medication. In: *Medscape*. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/763612-medication>. Accessed on December 17, 2021.
41. Ceftriaxone (Rx). In: *Medscape*. Available online: <https://reference.medscape.com/drug/rocephin-ceftriaxone-342510>. Accessed on December 17, 2021.
42. Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н. и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017» // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2019. — Т. 21. — № 4. — С. 317–323. [Ivanchik NV, Sukhorukova MV, Chagaryan AN, et al. Antimicrobial resistance of clinical *Haemophilus influenzae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014–2017». *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(4):317–323. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.4.317-323>
43. Sobol SE, Zapata S. Epiglottitis and croup. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(3):551–566, ix. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2008.01.012>
44. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(7):CD006207. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006207.pub4>
45. Eichner M, Schwehm M, Eichner L, Gerlier L. Direct and indirect effects of influenza vaccination. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):308. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2399-4>
46. Prutsky GJ, Domecq JP, Elraiyah T, et al. Influenza vaccines licensed in the United States in healthy children: a systematic review and network meta-analysis (Protocol). *Syst Rev*. 2012;1:65. doi: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-65>
47. Butler DF, Myers AL. Changing Epidemiology of *Haemophilus influenzae* in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):119–128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.10.005>
48. Cooper T, Kuruvilla G, Persad R, El-Hakim H. Atypical croup: association with airway lesions, atopy, and esophagitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147(2):209–204. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599812447758>

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 1. Levels of evidence (LOE) rating scale for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2. Levels of evidence (LOE) rating scale for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, and rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3. Grades of recommendation (GOR) rating scale for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, curative, and rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

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

Баранов Александр Александрович, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Aleksander A. Baranov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** baranov@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN:** 3570-1806

Дайхес Николай Аркадьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Nikolay A. Daikhes, MD, PhD, Professor, corresponding member of RAS]; **e-mail:** admin@otolar.ru; **eLibrary SPIN:** 6943-2426

Козлов Роман Сергеевич, д.м.н., член-корреспондент РАН [Roman S. Kozlov, MD, PhD, corresponding member of RAS]; **e-mail:** roman.kozlov@antibiotic.ru; **eLibrary SPIN:** 5108-3071

Андреева Ирина Вениаминовна, к.м.н. [Irina V. Andreeva, MD, PhD]; **e-mail:** Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Артемова Инга Витальевна [Inga V. Artemova, MD]; **e-mail:** sko-inga@yandex.ru

Бакрадзе Майя Джемаловна, д.м.н., профессор [Maiya D. Bakradze, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** bakradze.md@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 9552-3737

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор [Elena A. Vishneva, MD, PhD, Professor]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** vishneva.e@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Карасева Мария Сергеевна [Mariya S. Karaseva, MD]; **e-mail:** mariakuzubova12@mail.ru

Карнеева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор [Olga V. Karneeva, MD, PhD, Professor]; **eLibrary SPIN:** 5461-1031

Ким Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор [Irina A. Kim, MD, PhD, Professor]; **eLibrary SPIN:** 7493-1032

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Olga P. Kovtun, MD, PhD, Professor, corresponding member of RAS]; **e-mail:** usma@usma.ru; **eLibrary SPIN:** 9919-9048

Куличенко Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор Российской академии наук [Tatiana V. Kulichenko, MD, PhD, Professor of the RAS]; **e-mail:** tkulichenko@yandex.ru, **eLibrary SPIN:** 9054-4560

Лашкова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Lashkova, MD, PhD]; **e-mail:** yupatr@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 9522-5520

Зеленкова Ирина Валерьевна [Irina V. Zelenkova, MD]; **e-mail:** izelen@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6206-6040

Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., профессор [Gennady A. Novik, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ga_novik@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6289-0209

Полякова Анастасия Сергеевна, к.м.н. [Anastasia S. Polyakova, MD, PhD]; **e-mail:** ndarmanian@yahoo.com; **eLibrary SPIN:** 5619-5813

Селимзянова Лилия Робертовна, к.м.н. [Lilia R. Selimzyanova, MD, PhD]; **e-mail:** lilysir@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5508-1689

Стецюк Ольга Ульяновна, к.м.н. [Olga U. Stetsiouk, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 9998-9470

Таточенко Владимир Кириллович, д.м.н., профессор [Vladimir K. Tatochenko, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** tatovk@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 6025-9389

Федосеенко Марина Владиславовна, к.м.н. [Marina V. Fedoseenko, PhD]; **e-mail:** titovamarina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6339-5386

Якушин Сергей Борисович [Sergey B. Yakushin, MD]; **eLibrary SPIN:** 5821-4414

О.Г. Парфёнов¹, А.В. Копцева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3, 4}¹ Международный детский центр «Артек», Ялта, Республика Крым, Российская Федерация² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Проблемы нормативного правового обеспечения медицинской деятельности по отдыху и оздоровлению детей

Автор, ответственный за переписку:*Копцева Анна Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по педиатрии и детству медико-санитарной части Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Международный детский центр «Артек»***Адрес:** 298645, Республика Крым, Ялта, пгт. Гурзуф, ул. Ленинградская, д. 41, **тел.:** +7 (910) 841-14-44, **e-mail:** koptseva@list.ru

В статье описаны проблемы нормативного правового обеспечения медицинской деятельности в образовательных учреждениях, реализующих программы дополнительного общего образования. Сфера отдыха и оздоровления детей в части обеспечения медицинской деятельности испытывает нормативный дефицит и требует пристального внимания со стороны государственной системы регулирования. Проведен анализ утвержденного приказом Министерства здравоохранения РФ от 13 июня 2018 г. № 327н Порядка оказания медицинской помощи несовершеннолетним в период оздоровления и организованного отдыха с точки зрения деятельности детских центров международного и всероссийского уровней. Описаны особенности работы организаций отдыха и оздоровления детей в условиях риска распространения новой коронавирусной инфекции. Дана оценка ранее действовавшего и актуального на данный момент санитарного законодательства для нетиповых образовательных учреждений. Предложены пути совершенствования нормативного регулирования медицинской деятельности в сфере отдыха и оздоровления для полноценной реализации права детей на отдых, оздоровление, получение основного и дополнительного образования.

Ключевые слова: дети, здравоохранение, охрана здоровья детей, обзор, медицинская деятельность**Для цитирования:** Парфёнов О.Г., Копцева А.В., Намазова-Баранова Л.С. Проблемы нормативного правового обеспечения медицинской деятельности по отдыху и оздоровлению детей. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(1):56–60. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2374>**Oleg G. Parfenov¹, Anna V. Koptseva¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3, 4}**¹ International Child Centre “Artek”, Yalta, Republic of Crimea, Russian Federation² Research Institute of Pediatrics and Children’s Health in “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Moscow, Russian Federation³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁴ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

Issues of Legislative Environment for Medical Activities on Children Recovery and Rehabilitation

The article describes issues of legislative environment for medical activities in educational institutions implementing supplementary general education programs. The area of children recovery and rehabilitation (in terms of ensuring medical activities) is in regulatory deficit and requires special attention from the state system. The analysis of the procedure for providing medical care to minor children during the recovery period and organized leisure in terms of any activities in children’s centers at international and all-Russian levels (approved by the order of the Ministry of Health of Russian Federation dated June 13, 2018, № 327n) was carried out. Features of work in organizations of recreation and rehabilitation of children under conditions of new coronavirus infection are described. The assessment of previously existing and modern health legislation for atypical educational institutions is presented. Several ways on improvement of legislative environment for medical activities on recovery and rehabilitation for the full implementation of children rights on recovery, rehabilitation and supplementary education have been proposed.

Keywords: children, health care, children’s health, review, medical activities**For citation:** Parfenov Oleg G., Koptseva Anna V., Namazova-Baranova Leyla S. Issues of Legislative Environment for Medical Activities on Children Recovery and Rehabilitation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):56–60. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2374>

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Организация работы по охране здоровья детей, в том числе по их отдыху и оздоровлению, традиционно является приоритетным направлением деятельности российского государства. Российская Федерация — одно из немногих государств, которое исторически ведет большую работу в этом направлении, и наряду с загородными и палаточными сезонными лагерями в стране организована деятельность четырех крупных стационарных учреждений, таких как Международных детский центр (МДЦ) «Артек» и всероссийские детские центры (ВДЦ) «Орленок», «Океан» и «Смена» (далее — Центры).

Особенность функционирования Центров продиктована особыми целями и миссией, которые возложены Правительством РФ. Центры созданы для осуществления образовательных и социокультурных функций, выявления и поддержки лиц, проявивших выдающиеся способности, а также добившихся успехов в учебной, научной, творческой и физкультурно-спортивной деятельности. Во исполнение поставленных задач Центрам дано право самостоятельно формировать свою структуру в соответствии с федеральными законами.

Исследования в области здравоохранения и образования подчеркивают важность направления работы по отдыху и оздоровлению детей для государства и здоровья нации [1, 2]. Реализацию этого важного направления работы гарантирует Федеральный закон от 24 июля 1998 г. № 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации» (в ред. от 01.01.2022) [3]. Статья 12 этого закона посвящена основным вопросам обеспечения прав детей на отдых и оздоровление. В соответствии с п. 1 указанной статьи в целях повышения качества и безопасности отдыха и оздоровления детей федеральные органы исполнительной власти, органы исполнительной власти субъектов РФ, органы местного самоуправления в пределах своих полномочий осуществляют меры по принятию нормативных правовых актов, регулирующих деятельность учреждений отдыха детей и их оздоровления.

Актуальность проблем нормативного правового обеспечения отмечена в распоряжении Правительства РФ от 22 мая 2017 г. № 978-р «Об утверждении Основ государственного регулирования и государственного контроля организации отдыха и оздоровления детей» (далее — Распоряжение № 978-р). Распоряжением № 978-р обозначены и негативные факторы, повышающие риски учреждений отдыха и оздоровления детей, к которым отнесена в том числе необходимость совершенствования нормативной правовой базы [4]. Указанным нормативным актом закреплены цели, задачи, основные принципы государственного регулирования и контроля, которые предписывают федеральным органам исполнительной власти, органам исполнительной власти субъектов РФ и органам местного самоуправления в пределах своих полномочий принять нормативные правовые акты, регулирующие деятельность учреждений отдыха и оздоровления детей.

Для обеспечения медицинской деятельности в учреждениях отдыха детей и их оздоровления Министерством здравоохранения РФ (далее — Минздрав России) разработан Порядок оказания медицинской помощи несовершеннолетним в период оздоровления и организованного отдыха, утвержденный приказом Минздрава России от 13 июня 2018 г. № 327н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи несовершеннолетним в период оздоровления и организованного отдыха» (далее — Приказ № 327н) [5]. Приказ № 327н как осно-

ва организации всей системы обеспечения медицинской деятельности в учреждениях отдыха и оздоровления детей делает акцент прежде всего на привычные разделы деятельности медицинского персонала в детском лагере. В действующей редакции от 23 сентября 2019 г. в учреждения оздоровления и отдыха направляются несовершеннолетние, не имеющие установленных Приказом № 327н медицинских противопоказаний для пребывания.

Прием детей осуществляется при наличии медицинской справки о состоянии здоровья ребенка (учетная форма № 079/у), отъезжающего в организацию отдыха детей и их оздоровления (далее — медицинская справка № 079/у), и справки о санитарно-эпидемиологическом окружении [6].

Во время оздоровления и отдыха гарантируется оказание медицинской помощи в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, а также на основе стандартов медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в виде: первичной медико-санитарной помощи; специализированной медицинской помощи; скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи.

В учреждении отдыха и оздоровления создается медицинский пункт как структурное подразделение, который включает кабинет врача, пост медицинской сестры, процедурный кабинет, изолятор, помещения санитарно-гигиенического назначения. Приказом № 327н определены функции медицинского пункта, рекомендованы штатные нормативы, установлены стандарт оснащения и перечни лекарственных препаратов для медицинского применения и медицинских изделий, необходимых для оказания медицинской помощи.

Учреждение отдыха детей и их оздоровления обязано выполнять требования санитарного законодательства, и в настоящее время органы санитарного и эпидемиологического контроля и надзора проводят огромную работу в этом направлении.

До появления новой коронавирусной инфекции учреждения оздоровления и отдыха в своей деятельности руководствовались санитарными правилами и нормами (далее — СП), такими как СП 2.4.4.3155-13 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации работы стационарных организаций отдыха и оздоровления детей» и СП 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» в части соблюдения требований к медицинской деятельности [7, 8]. С учетом возросшего риска распространения COVID-19 в настоящее время усилены меры эпидемиологической безопасности во всех сферах жизни, в том числе ужесточились требования органов санитарно-эпидемиологического контроля к деятельности, направленной на отдых и оздоровление детей.

Действующими на данный момент являются следующие СП:

- 3.1/2.4.3598-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации работы образовательных организаций и других объектов социальной инфраструктуры для детей и молодежи в условиях распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19);
- 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг»;

- 2.4.3648-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям воспитания и обучения, отдыха и оздоровления детей и молодежи» [9–11].

Кроме того, разработаны и утверждены методические рекомендации МР 3.1/2.4.0239-21 «Рекомендации по организации работы организаций отдыха детей и их оздоровления в условиях сохранения рисков распространения COVID-19 в 2021 году» [12].

В 2020–2021 гг. вновь введенные санитарные нормы и правила существенно повлияли на работу учреждений отдыха и оздоровления детей, в особенности СП 3.1/2.4.3598-20 в период проведения летней оздоровительной кампании 2020 г. Прежде всего СП установлено, что отдых и оздоровление детей организуются в регионах, где они фактически проживают, за исключением детей, проживающих в Арктической зоне и городах федерального значения, — они могут отдохнуть в граничащих с городами регионах. СП также закреплены положения, касающиеся проживания всех сотрудников на территории лагеря на период проведения смены, ПЦР-тестирования работников перед началом каждой смены, проведения заключительной дезинфекции в промежутке между сменами и т.д. Количество детей в группах или отрядах не должно превышать 50% проектной вместимости. СП запрещали организацию детского отдыха в детских лагерях палаточного типа.

В результате летняя оздоровительная кампания 2020 г. проведена только в 59 субъектах РФ [13, 14]. По данным Министерства просвещения РФ, в 2020 г. было задействовано лишь 9137 учреждений, тогда как в 2019 г. оздоровление и отдых детей обеспечивали более 44,5 тыс. лагерей разных типов, как следствие, в 2020 г. отдохнула примерно 891 тыс. детей — в 6 раз меньше, чем летом 2019-го.

Действующие СП 3.1/2.4.3598-20 с изменениями и дополнениями несколько смягчили установленные требования в сравнении с первоначальной редакцией указанных правил. Так, Роспотребнадзор разрешил ВДЦ «Орленок», «Смена», «Океан» и МДЦ «Артек» принимать в 2021 г. детей из различных регионов РФ и заполнять 75% проектной мощности. Отменен запрет на работу палаточных детских лагерей, где дети большую часть времени могут находиться на свежем воздухе.

К безусловным достижениям реформы санитарного законодательства следует отнести «ушедшее в историю» требование по оценке эффективности оздоровления, ранее изложенное в МР 2.4.4.0011-10 «Методика оценки эффективности оздоровления в загородных стационарных учреждениях отдыха и оздоровления детей», которая представлялась крайне громоздкой с клинической точки зрения и трудновыполнимой в учреждениях с большим количеством детей [15]. В настоящее время оценка эффективности оздоровления не регламентирована санитарными нормами и не является обязанностью учреждения.

Помимо указанной нормативной базы федерального уровня, в целях обеспечения санитарного и эпидемиологического благополучия учреждения оздоровления и отдыха подчиняются указам, постановлениям, приказам глав субъектов РФ и главных санитарных врачей регионов, а также постановлениям, предписаниям должностных лиц, осуществляющих федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

ОБСУЖДЕНИЕ

В РФ в целом сложилась и действует система организации отдыха и оздоровления детей на федеральном, региональном и муниципальном уровнях. Значимое

и очень ответственное место в выстроенной системе занимают детские Центры всероссийского и международного уровней. Особо выстроенная система в работе Центров имеет глубокие исторические корни и сложившиеся традиции в системе общей организации основного вида деятельности.

Для реализации права несовершеннолетних не только на отдых и оздоровление, но и получение образования, а также с учетом накопленного опыта работы по охране здоровья и оказанию медицинской помощи в образовательном учреждении необходимо обсудить некоторые проблемные вопросы нормативного регулирования.

До пандемии COVID-19 совокупно в федеральных Центрах ежегодно получали образование до 100 тыс. детей. МДЦ «Артек» и ВДЦ «Орленок», «Смена» и «Океан» являются образовательными учреждениями с круглогодичным пребыванием детей из всех регионов РФ, а также ближнего и дальнего зарубежья. Основной вид деятельности указанных учреждений — реализация дополнительной и основной общеобразовательной программ, что требует соблюдения режима физических нагрузок, проведения спортивно-массовых мероприятий, апробации инновационных образовательных технологий с целью формирования новой модели детского отдыха.

В настоящее время в Центрах уже созданы условия для пребывания детей с различным уровнем здоровья, в том числе и детей с инвалидностью.

Центры «Артек» и «Орленок», равно как и ВДЦ «Смена» и «Океан», являются образовательными учреждениями с круглогодичным и круглосуточным пребыванием детей, что требует разработки соответствующих механизмов межведомственного взаимодействия, прежде всего медицинского обеспечения. Тогда как в п. 1 Приказа № 327н в «период оздоровления и организованного отдыха» и в «организациях отдыха детей и их оздоровления» не учитывается образовательный компонент, что в данной редакции для Центров не имеет однозначного толкования и значительно затрудняет реализацию программ дополнительного образования.

В п. 4 Приказа № 327н, как и в приказе Минздрава России от 15.12.2014 № 834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению», не оговорены сроки действия медицинской справки о состоянии здоровья ребенка, выезжающего в учреждение отдыха, что затрудняет объективную оценку состояния здоровья ребенка на момент заезда в Центры и требует дополнительного выяснения анамнеза. Кроме того, отсутствует перечень медицинской документации (учетных и отчетных форм) для оказания первичной медико-санитарной помощи детям в амбулаторных условиях с учетом их пребывания вдали от дома, а именно от территориальной детской поликлиники.

В положениях Приказа № 327н и СП не предусмотрены требования к перечню (набору) помещений медицинского назначения с учетом одномоментного пребывания большого количества детей (около 4 тыс.). Вместе с тем в летние смены Центры принимают 3500–4000 детей, а за год — более 40 тыс. несовершеннолетних, и главной «структурной» единицей Центра предполагается медицинский пункт, стандарт оснащения и перечень лекарственных средств которого требуют доработки в соответствии с перечнем медицинских показаний к пребыванию.

Так, отсутствуют приемные корпуса по типу санпропускника: душевые, санитарные комнаты, камеры хранения, склады для чистых и грязных детской формы,

белья и т.д. Строительство указанных объектов требует значительных финансовых, территориальных затрат и обоснования необходимости их наличия в дополнение к нормативным требованиям.

Целесообразно пересмотреть перечень подсобных и вспомогательных помещений для медицинского подразделения образовательного учреждения, которые необходимы для организации работы детских Центров с одномоментным пребыванием большого количества детей, таких как комнаты для хранения лекарственных средств, стерилизационные отделения, пункты неотложной помощи и т.д.

В то же время СП и Приказом № 327н установлено избыточное требование о необходимости иметь как отдельное помещение буфетную с двумя моечными раковинами для мойки посуды и не учтен вариант использования одноразовой посуды.

Перечень медицинских противопоказаний (п. 2 Приказа № 327н), а также ограничений (п. 3 Приказа № 327н) содержит значительное число заболеваний и состояний. Однако при условии внедрения современных инклюзивных технологий возможно обеспечить пребывание в образовательных учреждениях даже детей с нарушениями здоровья, обозначенными в Приказе № 327н. Так, в настоящее время МДЦ «Артек» обладает значительными возможностями для предоставления своевременной медицинской помощи по большинству нозологий. Уже созданы условия для пребывания детей с такими заболеваниями из перечня медицинских противопоказаний к пребыванию несовершеннолетних в организациях отдыха, как злокачественные заболевания крови, состояния после трансплантации органов, невроподобные расстройства, в том числе ночной и дневной энурез, детский церебральный паралич, пороки развития и нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, бронхиальная астма, иммунокомплексные заболевания в стадии ремиссии и пр.

Вместе с тем существуют следующие вопросы, требующие безотлагательного решения:

- обеспечение лечебным индивидуальным питанием, в частности, пациентов с ферментопатиями;
- повышение компетенций персонала в области сопровождения детей с нарушениями здоровья, в том числе ментального;
- имплементация мультидисциплинарного подхода и межведомственного взаимодействия в условиях образовательного учреждения.

Действующие СП и Порядок оказания медицинской помощи несовершеннолетним в период отдыха детей и их оздоровления не отражают требования Центра к приему детей иностранных государств, к привлечению иностранных волонтеров в летний сезон и не делегируют полномочия по принятию подобных решений образовательному учреждению, которое впоследствии несет серьезные репутационные риски.

Таким образом, проведенный анализ нормативной базы, регламентирующей медицинскую деятельность в образовательных Центрах, показал, что имеющиеся нормативные акты не в полной мере обеспечивают образовательные нужды Центров для организации полноценного современного отдыха и оздоровления детей.

Разработка и внедрение новых технологий в современных условиях нормативного регулирования со стороны органов контроля и надзора крайне затруднительны, а отдельные положения избыточны и вводят необоснованные ограничения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом изложенного считаем, что большей части замечаний и дополнений, касающихся учреждений отдыха и оздоровления значительного количества детей, можно избежать, если изложить требования к медицинской деятельности образовательных центров международного и всероссийского уровней в виде отдельного раздела Порядка оказания медицинской помощи несовершеннолетним в период оздоровления и организованного отдыха или установить возможность принятия решения на усмотрение образовательной организации (Центров) по согласованию с учредителем (Министерством просвещения РФ).

ВКЛАД АВТОРОВ

О.Г. Парфёнов — провел поисково-аналитическую работу по теме статьи и участвовал в написании отдельных разделов статьи, прочел и одобрил направление рукописи на публикацию.

А.В. Копцева — участвовала в проведении аналитической работы и написании статьи, прочла и одобрила направление рукописи на публикацию.

Л.С. Намазова-Баранова — участвовала в проведении аналитической работы, написании статьи, прочла и одобрила направление рукописи на публикацию.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Oleg G. Parfenov — conducted search and analysis on the topic and participated in the writing of the several parts of the manuscript, read and approved the manuscript for publication.

Anna V. Koptseva — participated in the analysis and writing of the article, read and approved the manuscript for publication.

Leyla S. Namazova Baranova — participated in the analysis, writing, read and approved the manuscript for publication.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

О.Г. Парфёнов

<https://orcid.org/0000-0002-4938-109X>

А.В. Копцева

<https://orcid.org/0000-0002-4198-921X>

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Дулина Г.С., Захарова А.Н. Проектирование инноваций в образовании // Кризис экономической системы как фактор нестабильности современного общества: материалы 3-й

Международной научно-практической конференции. — Саратов, 2014. — С. 58–60. [Dulina GS, Zaharova AN. Proektirovanie innovacij v obrazovanii. Krizis ekonomicheskoy sistemy kak

- фактор нестабильности современного обшчествa: материалы 3-й Междунaродной научно-пpактической конференции. Саратов; 2014. С. 58–60. (In Russ.)]
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления // *Казанский медицинский журнал*. — 2018. — Т. 99. — № 4. — С. 698–705. [Baranov AA, Al'bickij VYu. Sostoyanie zdorov'ya detej Rossii, priority ego sohraneniya i ukrepleniya. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2018;4(99);698–705. (In Russ.)]
3. Федеральный закон от 24 июля 1998 г. № 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation of July 24 1998 No. 124-FZ "Ob osnovnyh garantiyah prav rebenka v Rossijskoj Federacii". (In Russ.)] Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/12706> (accessed: 01.12.2021).
4. Распоряжение Правительства РФ от 22 мая 2017 г. № 978-р «Об утверждении Основ государственного регулирования и государственного контроля организации отдыха и оздоровления детей» [Order of the Government of the Russian Federation of May 22, 2017 No. 978-r "Ob utverzhenii Osnov gosudarstvennogo regulirovaniya i gosudarstvennogo kontrolya organizacii otdyha i ozdorovleniya detej"]. (In Russ.) Available from: <http://government.ru/docs/27873/> (accessed: 01.12.2021).
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 июня 2018 г. № 327н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи несовершеннолетним в период оздоровления и организованного отдыха» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 13, 2018 No. 327n "Ob utverzhenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi nesovershennoletnim v period ozdorovleniya i organizovannogo otdyha". (In Russ.)] Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71925778/> (accessed: 01.12.2021).
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 декабря 2014 г. № 834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 15, 2014 No. 834n "Ob utverzhenii unificirovannyh form medicinskoj dokumentacii, ispol'zuemyh v medicinskih organizacijah, okazyvayushchih medicinskuyu pomoshch' v ambulatornyh usloviyah, i poryadkov po ih zapolneniyu". (In Russ.)] Available from: <https://base.garant.ru/70877304/> (accessed: 01.12.2021).
7. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 27 декабря 2013 г. № 73 «Об утверждении СанПиН 2.4.4.3155-13 Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации работы стационарных организаций отдыха и оздоровления детей» [Sanitary and Epidemiological Rules SP 2.4.4.3155-13 "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k ustrojstvu, sodержaniyu i organizacii raboty stacionarnyh organizacij otdyha i ozdorovleniya detej"]. (In Russ.) Available from: http://10.rospotrebnadzor.ru/upload/medialibrary/34e/sanpin-2.4.4.3155_13.pdf (accessed: 01.02.2022).
8. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. № 58 «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» [Sanitary and Epidemiological Rules SP 2.1.3.2630-10 "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k organizacijam, osushchestvlyayushchim medicinskuyu deyatel'nost'"] (In Russ.)]
- Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12077989/> (accessed: 01.02.2022).
9. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1/2.4.3598-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации работы образовательных организаций и других объектов социальной инфраструктуры для детей и молодежи в условиях распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». [Sanitary and Epidemiological Rules SP 3.1/2.4.3598-20 "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k ustrojstvu, sodержaniyu i organizacii raboty obrazovatel'nyh organizacij i drugih ob'ektov social'noj infrastruktury dlya detej i molodezhi v usloviyah rasprostraneniya novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)". (In Russ.)] Available from: <http://03.rospotrebnadzor.ru/content/378/12134/> (accessed: 01.12.2021).
10. Санитарно-эпидемиологические правила СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг». [Sanitary and Epidemiological Rules SP 2.1.3678-20 "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k eksploatacii pomeshchenij, zdaniy, sooruzhenij, oborudovaniya i transporta, a takzhe usloviyam deyatel'nosti hozyajstvuyushchih sub"ektov, osushchestvlyayushchih prodazhu tovarov, vypolnenie rabot ili okazanie uslug". (In Russ.)] Available from: https://www.rospotrebnadzor.ru/files/news/SP2.1.3678-20_uslugi_preza.pdf (accessed: 01.12.2021).
11. Санитарно-эпидемиологические правила СП 2.4.3648-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям воспитания и обучения, отдыха и оздоровления детей и молодежи». [Sanitary and Epidemiological Rules SP 2.4.3648-20 "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k organizacijam vospitaniya i obucheniya, otdyha i ozdorovleniya detej i molodezhi". (In Russ.)] Available from: https://www.rospotrebnadzor.ru/files/news/SP2.4.3648-20_deti.pdf (accessed: 01.12.2021).
12. Методические рекомендации МР 3.1/2.4.0239-21 «Рекомендации по организации работы организаций отдыха детей и их оздоровления в условиях сохранения рисков распространения COVID-19 в 2021 году». [Methodical recommendations MR 3.1/2.4.0239-21 "Rekomendacii po organizacii raboty organizacij otdyha detej i ih ozdorovleniya v usloviyah sohraneniya riskov rasprostraneniya COVID-19 v 2021 godu". (In Russ.)] Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_380840/ (accessed: 01.12.2021).
13. edu.gov.ru // Министерство просвещения РФ (официальный сайт). Available from: <https://edu.gov.ru/press/3123/v-minprosvescheniya-rossii-podveli-itogi-letney-ozdorovitel'noy-kampanii-2020-goda> (accessed: 01.12.2021).
14. rospotrebnadzor.ru // Роспотребнадзор (официальный сайт). Available from: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=12696&sphrase_id=3848165 (accessed: 01.12.2021).
15. Методические рекомендации Роспотребнадзора МР 2.4.4.0011-10 «2.4.4. Гигиена детей и подростков. Летние оздоровительные учреждения. Методика оценки эффективности оздоровления в загородных стационарных учреждениях отдыха и оздоровления детей». [Methodical recommendations MR 2.4.4.0011-10 "2.4.4. Gigiena detej i podrostkov. Letnie ozdorovitel'ny'e uchrezhdeniya. Metodika ocenki e'ffektivnosti ozdorovleniya v zagorodny'x stacionarny'x uchrezhdeniyah otdy'xa i ozdorovleniya detej". (In Russ.)] Available from: http://10.rospotrebnadzor.ru/upload/medialibrary/17e/mr-2.4.4.0011_10.pdf (accessed: 02.02.2022).

Статья поступила: 24.12.2021, принята к печати: 03.02.2022

The article was submitted 24.12.2021, accepted for publication 03.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Копцева Анна Валерьевна, к.м.н., доцент [Anna V. Koptseva, MD, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, Республика Крым, Ялта, пгт. Гурзуф, ул. Ленинградская, д. 41 [address: 41 Leningradskaya Str., 298645, village Gurzuf, Yalta, Republic of Crimea, Russian Federation]; **e-mail:** AKoptseva@artek.org; **eLibrary SPIN:** 695405

Парфёнов Олег Георгиевич, к.м.н. [Oleg G. Parfenov, MD]; **e-mail:** OParfenov@artek.org; **eLibrary SPIN:** 404779

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Н.М.Я. Садеки², А.А. Баранов^{2, 4}

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

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Открытые вопросы клинических исследований с участием детей в качестве субъектов исследования: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:

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

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: nili42@msn.com

В данной обзорной статье приведены сведения о дефиците клинически доказанных данных по применению препаратов в педиатрической практике. Проанализированы вопросы, почему дети широко получают терапию препаратами, которые предназначены для применения у взрослых пациентов, без предварительной качественной оценки их безопасности и эффективности в ходе соответствующих клинических исследований (КИ) с участием детей.

Авторами рассмотрены вопросы проведения КИ с участием детей в качестве субъектов исследований — этические, регуляторные и психологические аспекты этой сложной задачи. По каждому из перечисленных пунктов приведены решения, которые, по мнению авторов проанализированных материалов и авторов данной статьи, могут помочь решить эти трудности и обойти неправильную оценку и интерпретацию исходных данных родителями детей и их усыновителями (законными представителями).

Отдельно рассмотрены вопросы по осторожности со стороны врачей и приведены информация и выдержки из нормативно-правовых актов, а также сведения из публикаций для повышения осведомленности и в поддержку врачам-исследователям.

Текущий литературный обзор проведен с целью решения проблемы недостатка информации по безопасности и эффективности препаратов, используемых в педиатрической практике. Раскрытие предмета обсуждения проведения КИ с участием детей в конечном счете поможет повысить качество оказываемой помощи детям в будущем и использовать у пациентов детского возраста возможности новейших технологий, применяемых в популяциях пациентов других возрастных групп.

Ключевые слова: клинические исследования, дети, психологические аспекты, off-label, педиатрические препараты

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Садеки Н.М.Я., Баранов А.А. Открытые вопросы клинических исследований с участием детей в качестве субъектов исследования: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(1):61–71. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2375>

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на развитие, прогресс в области клинических исследований (КИ) и весьма жесткие стандарты регуляторных органов в XXI в. в области доклинических исследований и КИ по безопасности и эффективности лекарственных средств (ЛС), все же имеется мало данных по препаратам, применяемым у детей. В результате детское население порой получает или неэффективные ЛС, или препараты с неизвестными нежелательными побочными эффектами. Неоспорим тот факт, что педиатрам насущно необходимы более качественные и актуальные КИ применения у детей ЛС с жесткими критериями оценки и отслеживанием фармакокинетических и фармакодинамических показателей, так же как и изучение безопасности и эффективности новых и уже известных препаратов. Эти сведения требуются

не только для расширения знаний о действии лекарств на момент использования, но и для прогнозирования и предотвращения отсроченных нежелательных явлений в будущем.

ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ ДЕТЕЙ В КАЧЕСТВЕ СУБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большинство ЛС, назначаемых при лечении детей, не лицензированы или не предназначены для использования в педиатрической практике. В статье о проведении КИ с участием детей как субъектов исследования, опубликованной в 2015 г. в «Британском журнале клинической фармакологии», было отмечено, что более чем у 50% препаратов, применяемых в педиатрической практике, на тот момент отсутствовали информация и резуль-

таты рандомизированных контролируемых исследований в детской популяции [1].

Назначение ЛС детям часто основывается на экстраполяции результатов испытаний, проведенных с участием взрослых, из-за отсутствия педиатрических данных КИ. Но дети — это не «маленькие взрослые», а выражено разнородная группа — от недоношенных новорожденных до подростков. Заболевания у этой гетерогенной группы пациентов могут иметь иное естественное течение, чем у взрослых, а также дети могут страдать от болезней, которые не встречаются или являются редкими у взрослых. Вдобавок дети обладают особенностями сложных физиологических, психологических и метаболических процессов организма, имеющих отличия от того, что происходит у взрослых. Кроме того, имеются серьезные отличия у детей, относящихся к разным возрастным группам (новорожденных, младенцев, дошкольников и подростков). С точки зрения фармакологии, фармакокинетика и фармакодинамика ЛС у каждой подгруппы данной гетерогенной группы пациентов также различны. Особенность детского организма метаболизировать определенные ЛС иначе, чем взрослые, приводит к неоптимальной терапии, неожиданным ответам и реакциям, нежелательным и побочным лекарственным явлениям. Необходимо также учитывать токсичность ЛС, которые могут повлиять на развитие этой группы пациентов и их будущие репродуктивные и когнитивные способности [2–4].

Использование ЛС не по назначению (off-label) в европейских странах, по различным данным, отмечается у 13–69% пациентов в стационарах и затрагивает от 2 до 100% рецептов, выписанных (не по прямому назначению) в учреждениях первичной медицинской помощи [5]. Применение лекарств off-label представляет собой более сложную проблему у недоношенных и доношенных новорожденных детей, у младенцев и детей в возрасте до 2 лет, а также у тяжелобольных детей с редкими или хроническими заболеваниями. В качестве примера: в 2018 г. были опубликованы данные,

собранные в отделении клинической фармакологии и токсикологии медицинского центра в Израиле, где в течение 2 мес отслеживались препараты, прописанные пациентам, поступившим в отделения интенсивной терапии новорожденных ($n = 134$) и педиатрические отделения интенсивной терапии ($n = 56$). За этот период наблюдения ЛС вышеуказанным пациентам регистрировались и классифицировались в соответствии с возрастом детей. Также учитывались статус лицензии, дозировка, частота и способ применения ЛС. Результаты текущего исследования сравнивались с предыдущими данными, полученными в 2002 г. в тех же отделениях медицинского центра. В итоге были получены сведения, сопоставимые с европейскими, приведенными выше: для тяжелобольных новорожденных 64,8% назначенных ЛС были использованы не по назначению. При этом количество педиатрических пациентов в критическом состоянии, получавших по крайней мере одно лекарство не по назначению, составило 88,7% [6].

Принимая во внимание вышеуказанные данные, можно отметить, что весьма трагические исторические события с талидомидом и диэтиленгликолем в виде сиропа сульфаниламида, когда ЛС попадали в широкий оборот без предварительной качественной оценки в ходе КИ, в первую очередь их безопасности, к сожалению, так и не научили человечество шире проводить КИ с участием детей [7, 8].

Помимо этих случаев, можно вспомнить и другие трагические примеры использования препаратов, фармакодинамика которых отличается при введении у детей и взрослых, и эти данные можно получить, лишь имея релевантную информацию, соответствующим образом документированную на определенной выборке пациентов. Так, применение тетрациклина у детей в период минерализации развивающихся зубов приводит к тяжелой дисплазии эмали [9]; у детей возможно проявление парадоксальной гиперактивности при приеме фенобарбитала, которая не возникает у взрослых из-за различий в фармакодинамике [10]. С марта 1958 по февраль

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Nilab Sadeqi², Alexander A. Baranov^{2, 4}

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

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Unanswered Questions in Pediatric Clinical Trials: Literature Review

This literature review provides information on the deficit of clinically proven data on the drugs use in pediatric practice. Issues on why children are widely administrated with drugs that are normally intended for use in adults without any prior qualitative estimation of their safety and efficacy in appropriate clinical studies involving children have been analyzed.

The authors considered the issues of carrying out clinical trials with the participation of children as study subjects: ethical, regulatory, and psychological aspects of this complex task. There are decisions for every of the listed aspect. The authors of analyzed sources and the authors of this article believe that these decisions may help to address all the challenges and evade the incorrect assessment and interpretation of initial data by children's parents and adoptive parents (legal representatives).

Issues of doctors' alertness were considered separately. Information and excerpts from regulatory acts were given, as well as information from publications on awareness raising and in support of doctors-researches.

This literature review has been carried out to solve problems of information gap in the field of drugs safety and efficacy in pediatric practice. The disclosure of discussion points for clinical trials with children will ultimately help to improve the quality of healthcare provided to children in the future and take advantage of recent technologies used in patients' cohorts of other age groups.

Keywords: clinical trials, children, psychologig aspects, off-label, pediatric drugs

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Sadeqi Nilab, Baranov Alexander A. Unanswered Questions in Pediatric Clinical Trials: Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):61–71. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2373>

1959 г. было проведено сравнительное исследование новорожденных, которым назначались антибиотики вскоре после рождения из-за предполагаемого контакта с инфекцией, для оценки роли антибактериальной терапии в повышении смертности этой категории детей. Было выявлено, что использование хлорамфеникола у новорожденных из-за незрелости печени и снижения клиренса ЛС приводило к развитию синдрома Грея [11].

Таким образом, наиболее острыми вопросами для педиатрической фармакологии являются следующие. Что этичнее и безопаснее для маленьких пациентов — планировать и проводить широкие КИ с участием детей или продолжать применять у них ЛС off-label ввиду отсутствия таких исследований? Безопасно ли широкое применение незарегистрированных для педиатрической популяции ЛС? Есть ли статистически достоверные данные о безопасности, эффективности и дозировке этих ЛС у детей? И рапортируются и учитываются ли все нежелательные и побочные явления, связанные с применением этих ЛС в реальной клинической практике в педиатрической популяции?

На сегодняшний день мы имеем больше вопросов, чем ответов. Почему же так мало данных и как это связано с проведением КИ с участием детей в качестве субъектов?

Проведение адекватных и тщательно контролируемых КИ в педиатрии всегда было трудным процессом по многим причинам, таким как, например, этические соображения, небольшая выборка детей по сравнению с группой взрослых пациентов, опасность необратимого повреждения развивающихся органов, физиологические изменения в период роста и развития ребенка, имеющиеся различное влияние на фармакологический ответ, и непредсказуемость этого ответа [12]. Столкнувшись с перечисленными трудностями, задаваясь вопросом, как эффективно лечить детей ЛС, предназначенными для взрослых, в 1963 г. врачебное сообщество и доктор Гарри Ширки, председатель комитета по лекарственным средствам Американской академии педиатрии, ввели для детей термин «терапевтические сироты» из-за серьезного недостатка информации по лекарственным препаратам для использования в педиатрической группе пациентов [13–15].

Соединенные Штаты были первыми, кто инициировал изменения на законодательном уровне в 1997 г. с целью стимулирования проведения КИ с участием детей, чтобы повысить качество доказательной базы для ЛС в педиатрической практике [16]. За этим последовало принятие Европейским парламентом и Советом ЕС Регламента № 1901/2006 от 12 декабря 2006 г. о медицинской продукции, предназначенной для использования в педиатрии, и об изменении Регламента 1768/92, Директивы 2001/20/ЕС, Директивы 2001/83/ЕС, Регламента (ЕС) 726/2004. Позже был издан Акт безопасности и инновации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов от 9 июля 2012 г. (FDASIA) [17, 18].

Путь от инициации и создания первых актов и до получения актуальных на сегодняшний день правовых документов, регулирующих проведение КИ с участием детей на международном уровне, — длительный процесс правовой эволюции данного вопроса.

Если вспомнить и подробно рассмотреть историю этого процесса, то началом длинного пути можно считать трагедию 1902 г., когда в США введение противодифтерийного антитоксина, загрязненного живыми столбнячными бактериями, привело к смерти 13 детей. На этом

этапе был принят закон США о контроле над биологическими препаратами (US Biologics Control Act) [19]. За этим актом последовал принятый в 1906 г. в США закон о чистых продуктах питания и лекарственных средствах (Pure Food and Drug Act). Первичной целью данного акта было введение обязательного требования наличия этикетки на упаковке ЛС или продукта с указанием состава активных ингредиентов (и показаний к применению лекарства). По-английски этикетка — label, отсюда off-label — без этикетки, то есть вне показания. Также акт требовал, чтобы уровни чистоты лекарственных средств не могли падать ниже установленных Фармакопеей США или Национальным формуляром. Это должно было обеспечить ограничение продажи небезопасных продуктов, содержащих яды, алкоголь и наркотики. После принятия данного закона в 1930 г. было создано Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA).

В 1938 г., после очередной трагедии, на этот раз связанной с применением антибиотика сульфаниламида в форме эликсира на основе диэтиленгликоля, которое привело к смерти 34 детей, Конгресс США принял, а президент Рузвельт 25 июня 1938 г. подписал закон о пищевых продуктах, косметических и лекарственных средствах (Federal Food, Drug and Cosmetic Act; FDCA). Тогда же был принят и так называемый раздел 21 главы 9 Свода федеральных законов США (Title 21, Chapter 9 of the United States Code (21 CFR, 21 USC 9)), который присвоил FDA право контролировать безопасность пищевых продуктов, косметических и лекарственных средств. Теперь для получения разрешения на продажу производители должны были проводить исследования безопасности ЛС, вносить полученные в ходе КИ данные по безопасности в инструкцию по применению (label) и подавать на проверку и одобрение в FDA [20].

После талидомидной катастрофы, когда широкое применение у беременных женщин ЛС, не прошедших обязательного исследования безопасности, привело к рождению более 10 000 детей с врожденными деформациями конечностей (фокомелиями) [8], Конгрессом США был принят законопроект Эстеса Кефопера, сенатора штата Теннесси, и Орена Харриса, представителя от штата Арканзас. Данный законопроект 10 октября 1962 г. был подписан президентом Кеннеди и стал поправкой Кефопера–Харриса к закону о пищевых продуктах, косметических и лекарственных средствах [21]. После этого ни одно новое ЛС не могло попасть в широкий оборот, не пройдя серьезного исследования, прежде всего безопасности, а также эффективности.

В 1983 г. в США были опубликованы Федеральные рекомендации по защите детей, участвующих в КИ, которые позже стали частью Свода федеральных законов США, в частности подраздел В, имеющий отношение к дополнительным мерам защиты для беременных женщин, внутриутробных детей и новорожденных, и подраздел D — о дополнительной защите детей [22]. Последнее обновление данного документа от 2018 г. не касалась подразделов педиатрической группы.

Неоднократно на законодательном уровне предпринимались попытки стимулировать производителей проводить КИ с участием детей гарантией продления срока эксклюзивности данных (срока действия патентов), которые оказывались все же неэффективными. И это понятно, ведь «рынок для детей» составляет в среднем лишь 20–25% от объема «рынка для взрослых», и потому он существенно менее интересен для производителей ЛС. Недостаток информации по применению препаратов

в педиатрической практике привел к тому, что FDA предложило в 1992 г., а затем в 1994 г. и 1998 г. приняло требование, чтобы все производители ЛС исследовали имеющиеся доступные данные о ЛС для взрослых и представили дополнительную информацию по ним в педиатрической группе (Педиатрическое правило Кесслера, затем Педиатрическое правило 1998 года).

Эти административные меры в сочетании с другими создали исторический фон для принятия в 1997 г. закона о модернизации и ответственности Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration Modernization and Accountability Act 1997 (FDAMA)).

Следующим этапом в поддержке и стимуляции проведения КИ с участием детей было подкрепление FDAMA так называемым педиатрическим правилом 1998 г. В результате принятия этого правила все производители должны были включать оценку безопасности и эффективности ЛС у детей в заявку на регистрацию новых ЛС, новых показаний и новых дозировок, других способов введения ЛС. Данное правило могло быть неприменимо только в том случае, если FDA предоставляло производителю разрешение не проводить или отложить проведение КИ с участием детей. Правило требовало производства детских лекарственных форм. Важно отметить, что правило 1998 г. было применимо ко всем ЛС, которые могли использоваться у детей, даже если производителем ЛС не предполагалось для регистрации у детей [20, 23, 24].

Помимо США, законодательные и регуляторные попытки принятия мер для улучшения ситуации с недостатком данных по педиатрическим препаратам и форме ЛС для детей были предприняты и другими странами и международными органами: в 1997 г. в Европе в Европейском агентстве лекарственных средств (ЕМА) европейской комиссией (ЕК) также был поднят вопрос о необходимости усиления законодательства, в частности, посредством экономических стимулов к проведению КИ с участием детей. В 1998 г. в ходе обсуждения проблем КИ с участием детей ЕК подняла данный вопрос на международном уровне. Впоследствии было принято руководство E11 «Клинические исследования лекарственных средств в педиатрической популяции», которое вступило в силу с 2002 г. Данный документ представляет собой детальное руководство по КИ с участием детей (последнее обновление состоялось в 2017 г.).

В Канаде производителям, предоставляющим доказательства в поддержку педиатрических данных на этикетке, гарантируется продление сроков эксклюзивности данных на 6 мес [25].

В 2007 г. ВОЗ выступила с инициативой «Создание лекарств по детскому размеру» [26].

В 2007 г. в Европе были изданы две ранее упомянутые директивы Европейского Союза (№ 1901/2006 и № 1902/2006), которые вступили в действие с 26 января 2007 г. В этом же году в США 27 сентября был подписан закон о поправках к закону о Федеральном управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов 2007 г. (FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA)), продлевающий действие двух основных законов, регулирующих КИ с участием детей, — закона о лучших лекарствах для детей 2007 г. (Best Pharmaceuticals for Children Act 2007) и закона о справедливости в области педиатрических исследований 2007 г. (Pediatric Research Equity Act 2007 и дополненный акт от 2016 г.). В 2012 г. издан вышеупомянутый FDASIA, который направлен на улучшение вопросов регулирова-

ния педиатрических клинических исследований, в том числе в когорте новорожденных [20, 27].

Следующим нормативно-правовым актом был Регламент (EU) № 536/2014 Европейского парламента и Совета от 16 апреля 2014 г. о клинических исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения, отменяющий Директиву 2001/20/ЕС. Данный регламент был дополнен делегированным Регламентом Комиссии (EU) 2017/1569 от 23 мая 2017 г. Рекомендации в данном регламенте касались различных этических аспектов КИ, проводимых на несовершеннолетних от рождения до достижения возраста дееспособности давать информированное согласие. Основная цель регламента — защитить всех детей, не достигших совершеннолетия, но участвующих в КИ, при этом не лишая их преимуществ исследований с точки зрения как участия в КИ, так и доступа к лекарственным препаратам, имеющим доказательную базу.

Ожидания по введению всех этих законодательных актов и сводов заключались в том, что фармацевтическая промышленность должна оценить безопасность и эффективность лекарств, используемых при лечении детей, а именно во всех соответствующих возрастных группах детей, и гарантировать, что этикетки (labels) ЛС содержат хорошо изученные, документированные в ходе КИ данные. Также предполагалось, что необходимо разработать соответствующие педиатрические формы ЛС.

В стремлении еще каким-то образом урегулировать, найти и отследить ответы на эти вопросы было решено составить сопоставимый с критериями Бирса, основанный на доказательной базе данных список ЛС, которые связаны с непреднамеренными, но заранее предостережимыми нежелательными реакциями. Предполагается, что этот список повысит безопасность ЛС, применяемых в педиатрической популяции. Критерии Бирса Американского гериатрического общества — это список потенциально не рекомендованных лекарственных средств, широко используемых клиницистами, применения которых у пожилых пациентов в большинстве случаев или в конкретных клинических ситуациях безопаснее избегать. Критерии Бирса представляют собой стандарт медицинской помощи, который позволил повысить безопасность назначения и использования лекарств у пожилых людей [28].

Был проведен ретроспективный анализ (в 2017 г. — первичный и в 2020 г. — повторный) рекомендаций практикующих врачей, опубликованных в статьях базы PubMed, сведений по безопасности в педиатрии Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA Pediatric Safety Communications), а также базы данных Lexicomp. По результатам были определены 67 препаратов, потенциально не подходящих для использования в педиатрической популяции, включенные в список под названием «Список KIDs» (Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics). Наиболее часто упоминаемые группы включали препараты, используемые против инфекций, нейролептики, антагонисты дофамина и препараты, назначаемые при симптомах, возникающих со стороны желудочно-кишечного тракта. Большинство лекарств (85%) из данного списка требуют рецепта. Значительная часть лекарств этого списка была доступна в различных формах, включая пероральные, парентеральные и наружные. Список KIDs создан как инструмент контроля качества применения ЛС и не заменяет клиническую оценку состояния пациента, поскольку могут встречаться определенные группы пациентов или заболевания,

для которых требуется лечение любым из ЛС, включенных в этот список [29].

Несмотря на ретроспективные данные, анализ мнения практикующих врачей, результаты исследований, опубликованные в статьях, описывающих те или иные побочные эффекты ЛС, остается вопрос о недостаточности проведения КИ. На сегодняшний день из возможных способов оценки безопасности и эффективности применения ЛС и расчета оптимальной дозы самым надежным методом можно считать только проведение международных многоцентровых рандомизированных КИ, в которых будут учитываться и строго отслеживаться все фармакокинетические данные ЛС, оцениваться и документироваться все нежелательные явления, реакции и побочные эффекты вводимой молекулы или состава.

В качестве примера: согласно данным литературы, достигнут значительный прогресс в лечении детей, больных раком, с тех пор как в 1940-х и 1950-х гг. были проведены первые КИ химиотерапии лейкемии. Сегодня, по некоторым оценкам, более 80% детей, у которых диагностирован рак, могут быть излечены. Эти результаты получены в значительной степени благодаря совместным многоцентровым клиническим испытаниям, проведенным международными ассоциациями экспертов в детской онкологии [30].

Мотивирование к проведению КИ с участием детей вместе с этими выгодами даст возможность разработать новые методы лечения для педиатрической популяции на основе уже существующих или разрабатываемых инновационных технологий для взрослых (экспериментальных методов лечения рака, инфекций и астмы у взрослых), таких как, например, терапия с использованием наночастиц, новые системы доставки лекарств на основе полимеров, применение новых молекул (дендримеров) и устройств дистанционного запуска [31].

Что же служит основным фактором недостатка информации по использованию ЛС в педиатрической группе?

Обсуждение любого КИ всегда начинается с информированного согласия (ИС). На данный момент одним из краеугольных камней в вопросе о проведении КИ с участием детей является процедура получения ИС. Родителям/усыновителям (законным представителям) предлагается взять на себя двойную ответственность: защитить своих детей и в то же время дать им возможность становиться независимыми лицами, принимающими решения. К этому вопросу еще необходимо будет вернуться с точки зрения психологических аспектов проблемы. Процесс выдачи разрешения на лечение своих детей или отказ в нем не означает, что сами дети не должны играть никакой роли в процессе принятия этих решений. Данный вопрос широко обсуждается на международном уровне и определяется термином *decision-making process*.

Принятие решений и процедура получения ИС — это процесс, тесно связанный с конкретным статусом психологического созревания участника исследования. Несовершеннолетний должен быть проинформирован соответствующим образом в любом возрасте, на соответствующем языке, который должен быть адаптирован к его потребностям и способностям. Ребенок имеет право, чтобы его мнение было выслушано, а сам он был приглашен высказать свое мнение. Это мнение необходимо принимать во внимание и уважать всегда [32–34].

Уважение и совместное принятие решений остаются важными в контексте несовершеннолетних. Таким образом, со стороны исследователей и спонсоров КИ должна быть проведена четкая оценка популяции паци-

ентов в отношении возможности понимания рисков и преимуществ предлагаемого лечения/вмешательства и осуществлена соответствующая адаптация раскрытия информации.

Исторически процедура получения ИС в КИ с участием детей в качестве субъектов претерпела значимые изменения. Эволюцию этого процесса необходимо рассмотреть более детально.

В международном и российском нормативно-правовом законодательстве процедура получения информированного согласия в КИ с участием данной категории граждан регламентируется и регулируется множеством актов, основными из которых являются нижеперечисленные:

- ICH E6 (Руководство по надлежащей клинической практике, ICH GCP);
- ICH E11 (Руководство по клиническим исследованиям лекарственных средств в детской популяции);
- Европейское руководство по этическим принципам проведения клинических исследований лекарственных средств в детской популяции;
- Регламент (EU) № 536/2014 Европейского парламента и Совета от 16 апреля 2014 г. о клинических исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения, отменяющий Директиву 2001/20/ЕС;
- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ (в редакции от 11 июня 2021 г.) «Об обращении лекарственных средств»;
- п. 5 ст. 19 Федерального закона № 323-ФЗ, в котором определены общие права несовершеннолетнего в сфере охраны здоровья граждан, имущественного и личного неимущественного характера;
- Информация Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 29 февраля 2012 г. «Стандартная операционная процедура № 3 (СОПЗ) «Клинические исследования с участием детей. Требования к информированию ребенка, а также родителей/усыновителей» (рассмотрена и принята на заседании Совета по этике 29 февраля 2012 г., протокол № 35);
- Информация Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 29 февраля 2012 г. «Стандартная операционная процедура № 4 «О порядке рассмотрения документов, содержащих изменения в протокол разрешенного клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» (рассмотрена и принята на заседании Совета по этике 29 февраля 2012 г., протокол № 35).

В вопросе регуляции ИС несовершеннолетних в Российской Федерации есть некоторые особенности, которые необходимо раскрыть. Например, в п. 5 СОПЗ отмечено: «В соответствии со ст. 43 п. 6 Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» запрещается проведение клинического исследования лекарственного средства для медицинского применения с участием в качестве пациентов детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, в связи с этим в Информированном согласии не должно быть подписи официального опекуна — только родителей либо усыновителей».

Необходимо обратить внимание, что чаще всего в педиатрической практике мы встречаемся с информированным добровольным согласием на медицинское вмешательство, которое регулируется ст. 20 и 54 Федерального закона № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. Согласно ст. 54 этого закона, данный вид ИС ребенок

имеет право подписывать с 15 лет, а именно: «...несовершеннолетние в возрасте старше 15 лет имеют право на добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство». Необходимо отметить, что ИС в КИ регулируются другими пунктами Федерального закона и международными правовыми актами и имеют другие возрастные категории.

Согласно локальному законодательству Российской Федерации в отношении детей, участвующих к КИ, в п. 3 СОПЗ отмечено: «Отдельный “Информационный листок пациента с формой информированного согласия” выдается несовершеннолетнему ребенку с 14 лет. Эту форму информированного согласия дети подписывают наряду с родителями/усыновителями. Ребенок должен получить полную и необходимую информацию для принятия осознанного решения об участии в исследовании. При этом содержание документа должно быть максимально адаптировано к пониманию ребенка». В п. 4 СОПЗ указано: «Условия о необходимости обеспечения контрацепции несовершеннолетних должны быть включены в Информационный листок для ребенка в возрасте 14–18 лет и в Информационный листок родителей/усыновителей». В связи с этим при переводе информации в дальнейшем в тексте все законные представители ребенка будут указаны, согласно законодательству Российской Федерации, только усыновителями, имеющими право на принятие решения об участии ребенка в КИ.

В руководствах ICH E6, ICH E11 и Регламенте (EU) № 536/2014 (далее — Регламент о клинических исследованиях) выделены два понятия относительно согласия ребенка на участие в КИ: информированное согласие (Informed Consent) и согласие ребенка или позволение ребенка на участие в исследовании (Assent) [35, 36]. В Регламенте о клинических исследованиях информированное согласие (Informed Consent) определяется как «свободное и добровольное волеизъявление субъекта о своем желании участвовать в конкретном клиническом исследовании после получения сведений обо всех аспектах такого клинического исследования, значимых для принятия субъектом решения об участии, или — в случае несовершеннолетних и недееспособных субъектов — разрешение или согласие его законного представителя на включение его в клиническое исследование».

Термин Assent был впервые употреблен в Хельсинкской декларации, где согласие или разрешение дается «в том случае, когда субъект, признанный юридически недееспособным, способен дать согласие на участие в исследовании, исследователь должен получить это согласие или позволение (Assent) в дополнение к согласию его законного представителя». В Регламенте о клинических исследованиях данный термин описан следующим утверждением: «Настоящий регламент не ограничивает положения национального законодательства, предусматривающего, в дополнение к данному законным представителем информированному согласию, необходимость дачи одобрения своего участия в клиническом исследовании несовершеннолетним, способным выражать мнение и оценивать предоставленные ему сведения».

Согласие и позволение/одобрение сообразно возрастным группам и степени зрелости. Выделены следующие группы несовершеннолетних, к которым можно применить оценку дачи согласия или позволения на участие в КИ.

Новорожденные и младенцы (с рождения до 2-летнего возраста). От данной возрастной группы невозможно получить позволение и от данной категории детей

не ожидается понимания исследования. В этом возрасте предоставление информации в большей степени нацелено на подготовку ребенка к предстоящим процедурам. Необходимо обратить внимание на любые признаки сопротивления или протеста со стороны ребенка данного возраста и обсудить их с родителями/усыновителями с целью продолжения исследования.

Дошкольники (2–5 лет). Согласно регламенту, в этом возрасте появляется способность выражать позволение. Информация, соответствующая возрасту и зрелости ребенка, должна быть предоставлена данной категории детей, каким бы ни оказался конечный результат принятия или отказа согласия ребенка на участие в КИ. В связи с невозможностью использования текстовой информации для большинства детей этой категории необходимо рассмотреть другие разновидности визуальной информации для обеспечения надлежащего информирования, например видео, пиктограммы, мультфильмы или рисунки, которые можно забрать домой и обсудить с родителями/усыновителями.

Школьники (6–9 лет). Несмотря на способность данной категории детей читать и писать, понимание вопросов КИ можно повысить за счет использования визуализации, такой как видео, пиктограммы, мультфильмы и рисунки. Дети этой возрастной группы должны быть хорошо информированы, а согласие или позволение необходимо получить предпочтительно в письменной форме. Возражение и отказ от участия в КИ необходимо уважать, поскольку такие дети способны формировать собственное мнение.

Подростки (10–17 лет). Отношение к данной группе детей между государствами различается. Некоторые считают, что подростки старше определенного возраста больше не являются несовершеннолетними и обладают дееспособностью давать ИС на участие в исследовании, в других национальное законодательство требует получения согласия или позволения у всех детей данной группы.

Необходимо помнить, что подростки, соглашаясь на участие в КИ, подписывая ИС, изъявляют свое мнение, которое они уже способны сформировать, и данное мнение должно быть принято с уважением, но это не отменяет необходимость дачи информированного согласия родителями/усыновителями — согласно статье 32 Регламента о клинических исследованиях и согласно законодательству Российской Федерации (Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ (в редакции от 11 июня 2021 г.) «Об обращении лекарственных средств»).

Защита конфиденциальной информации, особенно информации, касающейся применения наркотиков, сексуальных вопросов и насилия, является дополнительным поводом опасений при проведении КИ с участием подростков. Согласно Рекомендации экспертной группы по клиническим исследованиям для исполнения Регламента (EU) № 536/2014 о клинических исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения, если несовершеннолетний ребенок хочет участвовать, а родители/усыновители против, волю и мотивы несовершеннолетнего необходимо принимать seriously. Исследователь должен стараться разрешить расхождения во мнениях, чтобы добиться справедливости в отношении (возрастающей) способности ребенка принимать самостоятельно решения, подобно взрослому. Если после приложенных разумных усилий по достижению консенсуса несовершеннолетний и родители/усыновители не приходят к согласию относительно

участия, возражение любой из этих сторон является решающим. Согласия или позволения несовершеннолетнего недостаточно для участия, поскольку оно всегда должно сопровождаться информированным согласием родителей/усыновителей [32].

В Российской Федерации нижний возрастной предел, с которого ребенку можно или необходимо предоставлять информацию о состоянии его здоровья, законодательством не установлен. Однако, согласно литературе, специалисты полагают, что она, по аналогии с законом, может быть предоставлена ребенку с 10 лет — в соответствии с положением статьи 57 Семейного кодекса Российской Федерации «ребенок вправе выражать свое мнение при решении в семье любого вопроса, затрагивающего его интересы, а также быть заслушанным в ходе любого судебного или административного разбирательства. Учет мнения ребенка, достигшего возраста десяти лет, обязателен, за исключением случаев, когда это противоречит его интересам...» [37–39].

Как уже отмечалось, КИ с участием детей — трудный процесс по многим причинам, в том числе по причине особенностей процедуры получения ИС, описанной выше. В обсуждении проблематики проведения КИ с участием детей важно рассмотреть также психологические аспекты, связанные с этим процессом.

Процедура получения ИС в педиатрических исследованиях отличается от таковой в исследованиях с участием взрослых, поскольку согласие предоставляется родителями или усыновителями, которые обязаны защищать благополучие ребенка. Родителям/усыновителям тяжело взять на себя такую ответственность, принимая решение за своего ребенка.

Если рассматривать эмоции и переживания родителей/усыновителей с точки зрения психологии и нейробиологии, то испытываемый ими страх — это базовая эмоция, то есть врожденный эмоциональный процесс. Данная эмоция развилась для решения основных жизненных задач и может помочь выживанию, заставляя либо бежать в поисках безопасности, либо бороться, чтобы защитить себя. Страх возникает в ответ на угрозу [40, 41]. Родители/усыновители, испытывая страх за состояние своих детей, в первую очередь из лучших побуждений пытаются защитить их от нанесения ущерба их здоровью.

Данные обзора, опубликованного в 2009 г., показали, что у родителей/усыновителей при принятии решения об участии в КИ возникает дилемма: сделать все возможное для своих детей и использовать любые шансы, чтобы защитить их, однако сложность медицинского и исследовательского контекста в ИС может затруднить выполнение ими этой роли. При этом вторая часть дилеммы — опасение принятия «неправильного» решения, а именно страх угрозы здоровью ребенка, а также рисков, связанных с КИ. Важнейшую роль на этом этапе можно отвести правильности и доступности информации, внесенной в ИС, взаимодействию с врачом-исследователем, его компетентности, в т.ч. и в вопросах методологии КИ. По опубликованным результатам этого обзора родители/усыновители на основании доступной им информации делают заключение об угрозе здоровью ребенка, а также о рисках, связанных с КИ, но их интерпретации часто отличаются от таковых медицинских экспертов и экспертов-исследователей [42]. Также, по нашему мнению, в этом вопросе имеют большое значение содержание, полнота и доступность информации в ИС о безопасности и эффективности ЛС согласно данным, полученным в ходе ранее проведенных КИ. Обсуждение этой информации

с родителями/усыновителями — важный этап получения ИС, который поможет исключить неверную интерпретацию последними представленной в ИС информации. При этом крайне важно обеспечить родителям/усыновителям уверенность в том, что они поступили правильно в отношении здоровья и безопасности своего ребенка, каким бы ни было принятое ими решение. Несогласие детей также следует уважать, даже если его выражение отличается от их обычной реакции на ту же процедуру, проводимую при обычной, или рутинной, клинической помощи.

Врачам-исследователям для данного этапа взаимодействия с родителями/усыновителями может быть полезным напоминание некоторых пунктов относительно поведения КИ.

КИ строго регулируются международными стандартами, к которым дополнительно примыкают законы и подзаконные акты каждой страны. КИ представляют собой получение надежных доказательств безопасности и эффективности лечения определенным лекарственным препаратом / еще не зарегистрированной молекулой путем сбора информации в ходе тщательно контролируемого тестирования любых вмешательств и дополнительных методов лечения на субъектах в лице людей.

Международным стандартом, положившим начало текущим сводам правил по проведению КИ, принято считать Хельсинкскую декларацию (ХД) Всемирной медицинской ассоциации, которая представляет собой этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта [43]. ХД была принята в 1964 г., ее основополагающим принципом является уважение личности и ее права на самостоятельное решение об участии в КИ.

В ХД отмечается, что «долг врача — поддерживать и охранять здоровье, благополучие и права пациентов, в том числе тех, которые участвуют в медицинском исследовании».

Основная цель КИ, согласно ХД, состоит в том, «чтобы понять причины, механизмы развития и последствия заболеваний и совершенствовать профилактические, диагностические и терапевтические вмешательства (методы, процедуры и виды терапии). Даже лучшие из проверенных вмешательств должны постоянно посредством исследований подвергаться оценке на предмет их безопасности, эффективности, действенности, доступности и качества». При этом также отмечено, что «в то время как основная цель медицинских исследований — получение новых знаний, эта цель никогда не должна превалировать над правами и интересами отдельных субъектов исследования». Этот пункт очень важен в коммуникации с родителями/усыновителями и, возможно, поможет в правильной интерпретации целей проведения КИ. Результаты всех проведенных ранее КИ по данному ЛС, представленные в ИС, должны быть тщательно обсуждены с родителями/усыновителями детей, если возникают вопросы по данному пункту, чтобы обеспечить правильное понимание описанных данных.

Еще одним из регуляторных документов при проведении КИ является Национальный стандарт Российской Федерации (ГОСТ Р 52379-2005) «Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP)». Данный документ представляет собой международный этический и научный стандарт, предполагающий планирование и проведение КИ, которые могут оказать влияние на безопасность и благополучие человека, выступающего в качестве субъекта этих КИ. Также данным стан-

дартом регламентируется документальное оформление и представление результатов этих исследований.

В этом своде правил в п. 2.2 можно найти следующую информацию: «До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск». Это подразумевает не только обеспечение безопасности и отслеживание этого критерия по отношению к субъектам КИ, но и оценку и отслеживание любых рисков и дискомфорта у участников исследований [44].

Чтобы повысить темпы набора детей в КИ, было проведено исследование, результаты которого опубликованы в 2013 г. Авторы данной публикации рекомендовали предоставлять индивидуализированную информацию о КИ по аспектам, которые родители/усыновители считали важными при принятии решения для своего ребенка, участвующего в испытании. То есть определить те важные вопросы, которые являются критическими для принятия решения, и обсудить их отдельно. В этой публикации при принятии решения о включении в исследование родители/усыновители учитывали пользу, безопасность детей, практические аспекты участия, вопросы КИ для общего блага, доступ к лекарствам и рандомизацию. В рамках этих приоритетных вопросов у родителей/усыновителей были определенные недопонимания, которые могли повлиять на их решение. Хотя у родителей/усыновителей было много вопросов, которые могли повлиять на их решение, они редко высказывали их во время обсуждений КИ с врачами [45]. Данные этого исследования вновь указывают на критичность предоставления информации о КИ, которая должна быть адаптированной к самым важным для родителей/усыновителей аспектам в отношении их ребенка.

Родителей также может беспокоить вопрос забора крови, объемов и последствий этой процедуры для здоровья. Особенно это значимо для фармакокинетических исследований. Данные вопросы могут беспокоить участников как в начале исследования, при принятии решения об участии, так и уже в ходе КИ. Согласно литературе и руководствам, рекомендуются следующие пределы объема крови для забора образцов на практике: потеря крови, связанная с исследованием, не должна превышать 3% от расчетного общего объема крови в течение 4 нед и не должна превышать 1% за один раз. Общий объем крови оценивается от 80 до 90 мл/кг массы тела; 3% составляют 2,4 мл крови на килограмм массы тела [46, 47].

В ходе КИ также могут возникнуть проблемы со стороны участников при приеме ЛС. Необходимо понимать, что для детей важный момент при приеме ЛС — это запах, вкус и текстура лекарственного препарата. Данные критерии также могут служить причиной раннего выхода участника из исследования [48].

Особняком стоит вопрос о проведении КИ с новорожденными в качестве субъектов исследований.

Неонатальные КИ являются этической необходимостью для эффективного использования существующих и новых методов лечения в период новорожденности. Клиницисты должны согласиться с тем, что текущая практика по терапии новорожденных преимущественно не основана на доказательствах, и сведения о ЛС, применяемых при лечении детей этой возрастной категории, — экстраполированные данные, полученные из КИ и практики использования их у взрослых. Поэтому необходимы и оправданы тщательные исследования

в данной популяции пациентов. Также важно требование адекватно финансируемого и хорошо организованного последующего наблюдения, которое обеспечит правильную долгосрочную оценку состояния ребенка и влияния проведенного вмешательства на его последующие рост и развитие, учебу [49].

Сложности проведения КИ с участием новорожденных, помимо других факторов, обусловлены также особенностями по следующим параметрам: отличные от взрослых патомеханизмы неонатального сепсиса, судорог; уникальность некоторых заболеваний — резус-конфликт и межгрупповые иммунологические конфликты по системе АВ0; открытый артериальный проток; врожденная ВИЧ-инфекция и цитомегаловирусная инфекция и др. Также у новорожденных сложно оценить безопасность введенных ЛС, ввиду того что данная категория пациентов не предъявляет никаких жалоб, а выявление таких классических побочных эффектов, как тошнота и рвота, головная боль, ориентировано именно на предъявление жалоб со стороны пациента. У детей периода новорожденности, требующих проведения интервенционных мер и лечения, чаще присутствуют несколько патологических состояний одновременно (внутрижелудочковое кровотечение, значимые изменения лабораторных показателей, судороги, симптомокомплексы, связанные с травматичными родами, другие патологии), что также может создавать сложности для проведения КИ, подбора критериев включения/исключения и оценки состояния пациента.

Проблемы, которые необходимо решить для данной возрастной категории пациентов, очень разнообразны, некоторые из них — коммуникация с родителями, решение об участии в КИ, сведение к минимуму боли и стресса, кровопотеря при повторном взятии проб, тонкости и возможность перорального приема ЛС без потери биодоступности.

Открытым вопросом будет оставаться заинтересованность спонсоров и производителей в проведении подобных КИ, так как имеют место следующие критерии: явно небольшая популяция пациентов по сравнению с другими возрастными категориями, наиболее уязвимый возраст, сложности с проведением учебных мероприятий, сложности фармакокинетических исследований и др.

Мировое сообщество врачей и регуляторные представители, объединив усилия, предпринимают попытки решения данных проблем проведения КИ с участием новорожденных. Например, FDA в 2019 г. подготовило проект руководства в помощь спонсорам для исследования новых лекарственных средств и биопрепаратов. Данный проект пока находится в стадии разработки и доступен онлайн в виде черновой версии, в которую можно вносить свои комментарии, но, тем не менее, все вышеописанные задачи в нем уже перечислены, и коллегиальная работа помогла бы получить результаты в их решении [50].

Нежелание и страх участвовать в педиатрических КИ присущ не только субъектам КИ и их представителям. Для врачей данный вопрос также имеет множество сложностей и ограничений.

Согласно проведенному в Соединенных Штатах исследованию, результаты которого были опубликованы в 2017 г., одним из критериев сложности ведения педиатрических КИ является отсутствие должным образом подготовленных педиатров-исследователей [51].

В 2018 г. были опубликованы результаты исследования на основе опросника по желанию присое-

диниться к сообществу практических исследователей (practice-based research network; PBRN) в рамках группы по защите интересов педиатрической фармацевтики (Pediatric Pharmacy Advocacy Group; PPAG). Миссия PPAG заключается в содействии безопасному и эффективному использованию ЛС у детей посредством сотрудничества, защиты, проведения исследований и образования участников [52]. Из 177 респондентов — членов PPAG, проживающих в различных странах, заполнивших опросник, 145 (16%) были учтены в статистике, так как 31 участник из 177 на вопрос относительно желания присоединиться к сообществу практических исследователей (PBRN) не ответил. Всего 92 из 145 в ответ на указанный вопрос ответили «да» [53]. Данное исследование и возможность участия были предоставлены уже зарегистрированным членам PPAG, и хотя само исследование предполагало в дальнейшем создание образовательной платформы для врачей и участие в ретроспективных исследованиях, тем не менее, доля положительно ответивших респондентов составила всего лишь 63%. Если учесть, что участие в КИ предполагает большую ответственность перед родителями/усыновителями, а использование ЛС в рамках КИ ведет к дополнительной нагрузке на исследователей в виде подбора дозировки, проведения фармакокинетических исследований и строгого учета нежелательных явлений, то можно предположить, что врачей, желающих участвовать, в этой выборке окажется еще меньше.

Помимо нежелания и опасения участия в КИ со стороны врачей и родителей/усыновителей пациентов, также есть другая сторона проблемы с недостатком данных по ЛС в педиатрической группе.

Несмотря на необходимость и мотивацию для проведения КИ, примерно одно из каждых пяти успешно начатых педиатрических КИ терпит неудачу и преждевременно останавливается из-за несоответствующего дизайна исследования, неоптимального планирования процедур или недостаточного набора участников [54]. Таким образом, дети получают ненужные вмешательства в ходе исследования, которое в дальнейшем прекращается без статистически полной информации для получения выводов и результатов. Для того чтобы предупредить такого рода негативные результаты, необходимо на этапе подготовки исследований, особенно тех, что запускаются по инициативе исследователей, тщательнейшим образом оценить все вопросы: дизайн исследования, план набора участников, планирование процедур, длительность проведения каждого визита, особенно для фармакокинетических исследований, форму введения ЛС и пр. [48].

Последней точкой в ходе КИ является его завершение и длительное наблюдение с целью отслеживания отдаленных последствий в отношении жизни и здоровья субъектов КИ. Все КИ должны иметь четкий план отслеживания, обеспечения безопасности и мониторинга данных. Эта информация собирается согласно четкому регулярному плану в определенные промежутки времени для оценки целостности данных, отклонений/нарушений протокола [1, 55]. Зная эти параметры и жесткость контроля, врач-исследователь лучше понимает алгоритм

действия и безопасность введения того же ЛС в рамках КИ, чем назначение его off-label.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты КИ — ключевой фактор эффективно и безопасно применения лекарственных средств. Данные КИ — основание для принятия решения о регистрации ЛС регуляторными органами. Именно тщательное планирование и проведение КИ служат гарантией высокой достоверности полученных результатов.

Разработка и проведение педиатрических КИ продолжает быть сложной задачей. В результате дети все еще остаются относительными терапевтическими сиротами. Вовлечение педиатров как врачей, имеющих первый контакт с детским населением, имеет решающее значение для успеха педиатрических КИ. Чтобы обеспечить эффективное функционирование данного звена многоуровневой сложной системы, необходимо обеспечение информацией как по текущим КИ, так и по общим регуляторным вопросам проведения КИ в целом. Только так можно гарантировать высокий уровень осведомленности врачей для коммуникации с родителями/усыновителями и предоставление ими наиболее полной информации для решения вопроса об участии в исследовании со стороны субъектов исследований и их представителей.

Это поможет в конечном итоге сделать педиатрическую помощь научно обоснованной, эффективной и безопасной для детей разных возрастов.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

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

А.А. Баранов — соавтор, написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — primary author, data collection, manuscript writing.

Nilab Sadeqi — coauthor, data collection, manuscript writing.

Alexander A. Baranov — coauthor, manuscript writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

Н.М.Я. Садеки

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

А.А. Баранов

<http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Joseph PD, Craig JC, Caldwell PH. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):357–369. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.12305>
- Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Children versus Adults. In: *Rational Therapeutics for Infants and Children: Workshop*

Summary. Institute of Medicine (US) Roundtable on Research and Development of Drugs, Biologics, and Medical Devices; Yaffe S, ed. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225507>. Accessed on November 25, 2021.

3. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(Suppl 10):S10–S25. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1284>
4. Germovsek E, Barker CIS, Sharland M, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling in Pediatric Drug Development, and the Importance of Standardized Scaling of Clearance. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(1):39–52. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0659-0>
5. Schrier L, Hadjipanayis A, Stiris T, et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur J Pediatr*. 2020;179(5):839–847. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03556-9>
6. Nir-Neuman H, Abu-Kishk I, Toledano M, et al. Unlicensed and Off-Label Medication Use in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: No Change Over a Decade. *Adv Ther*. 2018;35(7):1122–1132. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0732-y>
7. Ballentine C. Sulfanilamide Disaster. *FDA Consumer magazine*. June 1981. Available online: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/The-Sulfanilamide-Disaster.pdf>. Accessed on November 25, 2021.
8. Curran WJ. The thalidomide tragedy in Germany: the end of a historic medicolegal trial. *N Engl J Med*. 1971;284(9):481–482. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197103042840906>
9. Ackerman TF. The ethics of drug research in children. *Paediatr Drugs*. 2001;3(1):29–41. doi: <https://doi.org/10.2165/00128072-200103010-00003>
10. Institute of Medicines of the National Academies: Committee on Clinical Research Involving Children. *The Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children*. Washington, DC: The National Academies Press; 2004.
11. Burns LE, Hodgman JE, Cass AB. Fatal Circulatory Collapse in Premature Infants Receiving Chloramphenicol. *N Engl J Med*. 1959;261:1318–1321. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM195912242612604>
12. Vanchieri C, Butler AS, Knutsen A. *Addressing the Barriers to Pediatric Drug Development: Workshop Summary*. Washington, DC: The National Academies Press; 2008.
13. Shirkey HC. Therapeutic orphans — everybody's business. *Ann Pharmacother*. 2006;40(6):1174. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.140023>
14. Shirkey HC. Therapeutic orphans 1970. *J Infect Dis*. 1970;121(3):348–350. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/121.3.348>
15. Burckart GJ, Kim C. The Revolution in Pediatric Drug Development and Drug Use: Therapeutic Orphans No More. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(7):565–573. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.7.565>
16. Christensen ML, Helms RA, Chesney RW. Is pediatric labeling really necessary? *Pediatrics*. 1999;104(Suppl 3):593–597.
17. European Medicines Agency. *Human regulatory. Paediatric Regulation*. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation>. Accessed on November 25, 2021.
18. Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive No. 2001/20/EC, Directive No. 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004. Available online: <https://wipo.lex.wipo.int/ru/legislation/details/5940>. Accessed on November 25, 2021.
19. Bren L. The Road to the Biotech Revolution — Highlights of 100 Years of Biologics Regulation. *FDA Consumer magazine*. Centennial Edition (Jan.-Feb. 2006). Available online: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/The-Road-to-the-Biotech-Revolution-Highlights-of-100-Years-of-Biologics-Regulation.pdf>. Accessed on December 12, 2021.
20. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. — Т. 7. — № 1. — С. 6–14. [Zavidova SS, Namazova-Baranova LS, Topolyanskaya SV. Clinical trials of drugs in pediatrics: problems and achievements. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2010;7(1):6–14. (In Russ.)]
21. Peltzman S. An Evaluation of Consumer Protection Legislation: The 1962 Drug Amendments. *The Journal of Political Economy*. 1973;81(5):1051. doi: <https://doi.org/10.1086/260107>
22. *Code of Federal Regulation: A point in time eCFR system*. Available online: <https://www.ecfr.gov/current/title-45/subtitle-A/subchapter-A/part-46?toc=1>. Accessed on December 12, 2021.
23. Labson MS. Pediatric Priorities: Legislative and Regulatory Initiatives to Expand Research on the Use of Medicines in Pediatric Patients. *J Health Care Law Policy*. 2002;6(1):34–72.
24. Frakking NJ, van der Lee JH, Klassen TP, Offringa M. *Survey of current guidance for child health clinical trials. The StaR Child Health Project: Standards for Research with Children*. Available online: <https://www.who.int/childmedicines/publications/GUIDANCECHILDHEALTH.pdf?ua=1>. Accessed on December 12, 2021.
25. *Food and Drug Regulations*, CRC c 870. C.08.004.1(4).
26. Watts G. WHO launches campaign to make drugs safer for childrens. *BMJ*. 2007;335(7632):1227. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39423.581042.DB>
27. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. *Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act. July 2016 Status Report to Congress*. Available online: <https://www.fda.gov/media/99184/download>. Accessed on December 20, 2021.
28. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–694. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
29. Meyers RS, Thackray J, Matson KL, et al. Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDs List. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(3):175–191. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.175>
30. Butler E, Ludwig K, Pacentia HL, et al. Recent progress in the treatment of cancer in children. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(4):315–332. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21665>
31. Ivanovska V, Rademaker CM, van Dijk L, et al. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*. 2014;134(2):361–372. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3225>
32. AMA. *Pediatric Decision Making*. Available online: <https://www.ama-assn.org/delivering-care/ethics/pediatric-decision-making>. Accessed on December 14, 2021.
33. Neyro V, Elie V, Thiele N, Jacqz-Aigrain E. Clinical trials in neonates: How to optimise informed consent and decision making? A European Delphi survey of parent representatives and clinicians. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0198097. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198097>
34. Pace RA, Ciruzzi S, Ferreres AR. The Pediatric Patient as a Self-Individual and Decision-Maker. In: *Surgical Ethics*. Ferreres A, ed. Cham: Springer; 2019. pp. 231–238. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-05964-4_21
35. *Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use Revision 1 18 September 2017*. Available online: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors.pdf. Accessed on December 13, 2021.
36. *Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC*. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02014R0536-20140527&from=EN>. Accessed on December 12, 2021.
37. Незнанов Н.Г., Никитин Е.Н., Мирошников П.В. Биомедицинские исследования в педиатрии // *Качественная клиническая практика*. — 2002. — № 2. — С. 40–48. [Neznanov NG, Nikitin EN, Miroshenkov PV. Biomeditsinskie issledovaniya v pediatrii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2002;(2):40–48. (In Russ.)]
38. Семейный кодекс РФ (СК РФ) от 29 декабря 1995 г. № 223-ФЗ. [Family Code of the Russian Federation dated December 29, 1995 N 223-FZ. (In Russ.)]
39. Тополянская С.В. Этические аспекты проведения клинических исследований у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. — № 3. — С. 6–11. [Topolyanskaya SV. Ethical aspects of

clinical investigations in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2010;(3):6–11. (In Russ.)

40. Gu S, Wang F, Patel Nitesh P, et al. A Model for Basic Emotions Using Observations of Behavior in *Drosophila*. *Front Psychol*. 2019;10:781. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00781>
41. Izard CE. *The Psychology of Emotions*, Springer Science & Business Media. Springer US; 1991. 452 p.
42. Shilling V, Young B. How do parents experience being asked to enter a child in a randomised controlled trial? *BMC Med Ethics*. 2009;10:1. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6939-10-1>
43. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
44. ГОСТ Р 52379-2005 «Национальный стандарт Российской Федерации Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP)». Дата введения 01.04.2006. [All Union State Standard Р 52379-2005 “Natsional’nyi standart Rossiiskoi Federatsii Nadlezhashchaya klinicheskaya praktika. Good Clinical Practice (GCP)”. Date of validity April 01, 2006. (In Russ).] Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200041147>. Ссылка активна на 25.11.2021.
45. Woolfall K, Shilling V, Hickey H, et al. Parents’ agendas in paediatric clinical trial recruitment are different from researchers’ and often remain unvoiced: a qualitative study. *PLoS One*. 2013;8(7):e67352. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067352>
46. European Union. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the pediatric population. *Eur J Health Law*. 2008;15(2):223–250. doi: <https://doi.org/10.1163/157180908x333228>
47. de Wildt SN, Ito S, Koren G. Challenges for drug studies in children: CYP3A phenotyping as

example. *Drug Discov Today*. 2009;14(1–2):6–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.07.007>

48. Shakhnovich V, Hornik CP, Kearns GL, et al. How to Conduct Clinical Trials in Children: A Tutorial. *Clin Transl Sci*. 2019;12(3):218–230. doi: <https://doi.org/10.1111/cts.12615>
49. Turner MA. Clinical trials of medicines in neonates: the influence of ethical and practical issues on design and conduct. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):370–378. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.12467>
50. *General Clinical Pharmacology Considerations for Neonatal Studies 2 for Drugs and Biological Products Guidance for Industry, draft version*. Available online: <https://www.fda.gov/media/129532/download>. Accessed on December 14, 2021.
51. Greenberg RG, Corneli A, Bradley J, et al. Perceived barriers to pediatrician and family practitioner participation in pediatric clinical trials: Findings from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017;9:7–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2017.11.006>
52. PPA. *The mission of the Pediatric Pharmacy Association*. Available online: <https://www.ppag.org/?pg=Mission>. Accessed on November 25, 2021.
53. Stultz JS, Knoderer CA, Manasco KB, et al. Identification of Factors Associated With the Desire to Participate in a Pediatric Pharmacy Practice-Based Research Network. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018;23(6):479–485. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-23.6.479>
54. Pica N, Bourgeois F. Discontinuation and non-publication of randomized clinical trials conducted in children. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20160223. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0223>
55. Glasser SP, Howard G. Clinical trial design issues: at least 10 things you should look for in clinical trials. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(10):1106–1115. doi: <https://doi.org/10.1177/0091270006290336>

Статья поступила: 21.11.2021, принята к печати: 10.02.2022
The article was submitted 21.11.2021, accepted for publication 10.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

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

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Баранов Александр Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН [Alexander A. Baranov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** baranov@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN:** 3570-1806

Р.А. Шукенбаева¹, Т.В. Турти^{1, 2}¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Современные принципы лечения детей с первичной интестинальной лимфангиэктазией: систематический обзор обсервационных исследований

Автор, ответственный за переписку:Шукенбаева Регина Айратовна, ординатор 1-го года обучения кафедры факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (926) 996-87-61, e-mail: Shukenbaeva@mail.ru

Обоснование. Первичная интестинальная лимфангиэктазия (ПИЛ) — это тяжелое, редкое заболевание с неблагоприятным прогнозом. Его лечение представляет сложность в связи с отсутствием клинических рекомендаций — как отечественных, так и зарубежных. Поэтому рассмотрение существующих современных принципов лечения данной патологии является актуальным, так как может позволить улучшить качество и продолжительность жизни таких пациентов. **Цель исследования** — систематизировать и обобщить актуальные данные о случаях ПИЛ за последние 10 лет, определить современные принципы лечения для оказания своевременной медицинской помощи. **Методы.** Был проведен систематический обзор публикаций в электронной базе данных PubMed с 2011 по 2021 г. Включены клинические случаи, наблюдательные исследования, обзоры литературы. **Результаты.** Диетотерапия при лечении ПИЛ имеет множество преимуществ и является терапией первой линии. Однако при недостаточности коррекции питания современная медицина позволяет помогать детям с данной патологией при помощи препаратов из группы аналогов соматостатина, иммунодепрессантов и оперативного вмешательства. **Заключение.** Первичная интестинальная лимфангиэктазия представляет научный интерес в практике педиатров, гастроэнтерологов. Знание болезни, раннее установление диагноза и локализации распространения патологического процесса позволяют подобрать правильную диету, определить необходимость оперативного вмешательства и назначить целенаправленную медикаментозную терапию.

Ключевые слова: первичная интестинальная лимфангиэктазия, болезнь Вальдманна, диета со среднецепочечными триглицеридами, октреотид, сиролимус, эверолимус

Для цитирования: Шукенбаева Р.А., Турти Т.В. Современные принципы лечения детей с первичной интестинальной лимфангиэктазией: систематический обзор обсервационных исследований. *Педиатрическая фармакология.* 2022;19(1):72–77. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2377>

Regina A. Shukenbaeva¹, Tatiana V. Turti^{1, 2}¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

Modern Treatment Principles for Children with Primary Intestinal Lymphangiectasia: Observational Studies Systematic Review

Background. Primary intestinal lymphangiectasia (PIL) is severe and rare disease with poor prognosis. Its management is complex due to the lack of clinical guidelines (both Russian and international). Therefore, consideration of modern principles of this pathology treatment is still crucial, it also can improve the quality and life expectancy in these patients. **Objective. The aim of the study is** to schematize and unify all relevant data on PIL cases over the past 10 years, to identify modern treatment principles for provision of timely medical care. **Methods.** Systematic review of publications from 2011 to 2021 in PubMed database was performed. Clinical cases, observational studies, and literature reviews were included. **Results.** Nutrition therapy in the treatment of PIL has many advantages and it is the first-line therapy. However, modern medicine allows to help children with this pathology via somatostatin group drugs, immunosuppressants, and surgery in case of insufficient nutrition correction. **Conclusion.** Primary intestinal lymphangiectasia has certain scientific interest in pediatricians and gastroenterologists' practice. Understanding of the disease, its early diagnosis and pathological process localization allow us to choose the correct diet, to determine the need for surgical intervention, and to prescribe targeted drug therapy.

Keywords: primary intestinal lymphangiectasia, Waldmann disease, diet with medium-chain triglycerides, octreotide, sirolimus, everolimus

For citation: Shukenbaeva Regina A., Turti Tatiana V. Modern Treatment Principles for Children with Primary Intestinal Lymphangiectasia: Observational Studies Systematic Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(1):72–77. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2377>

ОБОСНОВАНИЕ

Первичная интестинальная лимфангиэктазия (ПИЛ), или болезнь Вальдманна — это тяжелое, редкое заболевание, характеризующееся дилатацией лимфатических сосудов слизистой оболочки тонкой кишки, приводящее к развитию экссудативной энтеропатии со значительной потерей белка в просвете кишечника [1, 2]. При данной патологии развиваются упорная диарея, нарушения белкового (отеки, дефицит массы тела, гидроторакс, гидроперикард, асцит), жирового (снижение массы тела, подкожно-жировой клетчатки, стеаторея, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов) обменов, нарушения всасывания Ca, витамина D (остеопения, остеопороз, судороги). Лабораторно отмечаются гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гипогаммаглобулинемия, лимфоцитопения, нарушения электролитного баланса, инструментально при эндоскопическом и гистологическом исследовании выявляется дилатация лимфатических сосудов кишечника (рис. 1) [1–3]. Существует несколько форм ПИЛ: локализованная (поражается часть тонкого кишечника), диффузная (патологический процесс распространяется на большую часть тонкого кишечника), распространенная (поражение выходит за пределы кишечника). Распространенность заболевания не более 10 случаев на 100 000 человек [1, 2]. Предположительный этиопатогенез заключается в мутации гена, регулирующего лимфангиогенез, что приводит к обструкции лимфоточка, повышению давления и выходу лимфы в просвет кишечника. Лечение болезни Вальдманна представляет сложность в связи с отсутствием клинических рекомендаций — как отечественных, так и зарубежных [1–3].

Цель исследования

Систематизировать и обобщить актуальные данные о случаях ПИЛ за последние 10 лет, определить современные принципы лечения для оказания своевременной медицинской помощи.

МЕТОДЫ

Был проведен систематический обзор публикаций в электронной базе данных PubMed с 2011 по 2021 г. в соответствии с критериями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Поиск осуществлялся по терминам «Primary intestinal lymphangiectasia» (первичная интестинальная лимфангиэктазия), «Waldmann's disease» (болезнь Вальдманна). Были включены обзоры литературы, клинические случаи, наблюдательные исследования. В обзор вошли все случаи диагностики и лечения ПИЛ у детей в возрасте от 0 до 18 лет вне зависимости от их пола, расы и национальности. Поиск литературы и анализ конкретных случаев были проведены в ноябре 2021 г. и включали статьи, написанные только на русском и английском языках.

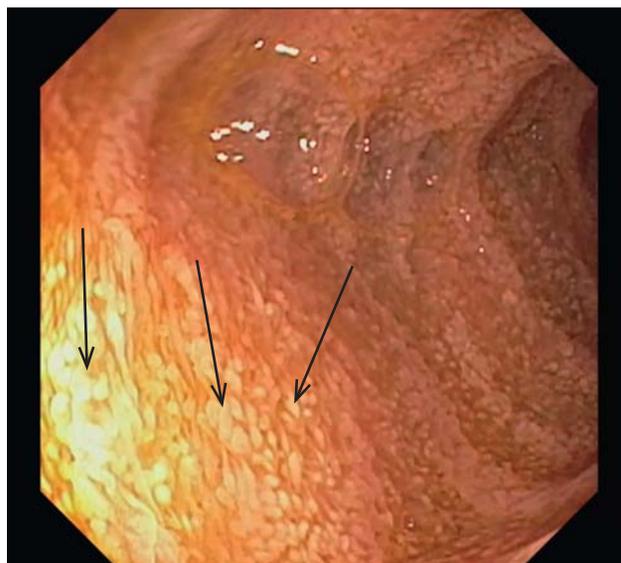
РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было найдено 77 публикаций по теме, 64 осталось после удаления дубликатов. По названию и аннотации на реферат было исключено 42. Остальные были полностью прочитаны (22 публикации), и 17 — окончательно включены в обзор (рис. 2). Исследования были из разных стран мира. Отобранные публикации включали 45 клинических случаев, которые описывали выявление и лечение ПИЛ у детей.

По результатам анализа выявлено, что высокобелковая низкожировая диета со среднепечочными триглицеридами, которая применялась у 80% (36/45) пациентов, облегчала симптоматику в 100% (36/36) случаев. При недостаточности диетотерапии дополни-

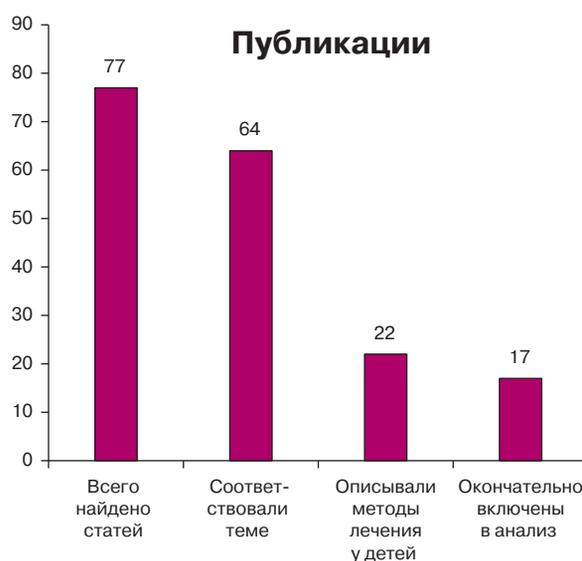
Рис. 1. При эндоскопическом исследовании визуализируются белесоватые участки — лимфангиэктазы по типу «манной крупы», выступающие над слизистой оболочкой (данные деперсонализированы)

Fig. 1. White areas were visualised during endoscopic examination: lymphangiectases like semolina emerging the mucosa (data was depersonalized)



тельно назначались другие методы лечения заболевания в зависимости от распространенности патологического процесса [4]. При локализованной форме ПИЛ проводилась резекция пораженной части кишечника или эмболизация лимфатических сосудов. Данные методы применялись у 22% (10/45) пациентов с положительным эффектом [5–7]. При диффузном поражении и распространенной форме в дополнение к диете назначали препараты из группы аналогов соматостатина (октреотид) или иммунодепрессантов (сиролимус). Терапия соматостатин-подобными препаратами использовалась у 6% (3/45) обследуемых, однако у 4% (2/45) купирование симптоматики было временным, и далее потребовалась смена на препарат сиरोлимус. Иммуноподавляющая терапия применялась у 4% (2/45) пациентов [5, 8].

Рис. 2. Обзор публикации в соответствии с критериями PRISMA
Fig. 2. Publication review according to PRISMA criteria



ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анализа 45 клинических случаев диагностики ПИЛ у детей были определены проводимая терапия для каждого пациента и ее влияние на течение заболевания (см. таблицу). Выявлены основные методы лечения данной патологии, которые применяются на сегодняшний день.

Таким образом, современная тактика лечения ПИЛ зависит от распространенности патологического процесса [4] (рис. 3). Но терапией первой линии при любой форме заболевания является высокобелковая низкожировая диета со среднепочечными триглицеридами [9, 10]. При отсутствии положительного эффекта от диетотерапии в случае локализованной формы заболевания применяют оперативные методы лечения: резекцию пораженной части кишки, эмболизацию лимфатических сосудов [5–7]. При недостаточности диетотерапии в случаях диффузной

и распространенной форм заболевания применяют препараты аналогов соматостатина и иммунодепрессанты (сиролимус, эверолимус). Данные лекарственные средства имеют возрастные ограничения, назначаются по жизненным показаниям и требуют алгоритма процедуры разрешения: проведения врачебной комиссии, разрешения этического комитета, подписания законным представителем информированного согласия. Другие ингибиторы кальциневрина не были упомянуты ни в одной статье.

ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ

Диетотерапия

Высокобелковая низкожировая диета при ПИЛ должна замещать до 80% жирового компонента среднепочечными триглицеридами. Существуют специализированные продукты питания, которые подходят детям с данной патологией. К ним относится не имеющая

Таблица. Анализ клинических случаев

Table. Clinical cases analysis

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Возраст	Форма заболевания	Диета	Терапия 2-й линии	Комментарии
Aroor S. и соавт. [11]	2017	1	5 лет	н/д	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое, улучшение физического развития
El Haddar Z. и соавт. [8]	2021	1	13 лет	н/д	СЦТ	октреотид	Улучшение клиническое, лабораторных показателей
Surampalli V. и соавт. [12]	2017	1	15 лет	н/д	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое
Xinias I. и соавт. [13]	2013	2	20 мес	диффузная	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое
			26 мес	локализованная	СЦТ	н/д	Ремиссия, переведен на диету здорового человека
Kwon Y. и соавт. [5]	2021	7	1 год жизни	локализованная	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое, лабораторных показателей
			от 3 до 13 лет	локализованная	СЦТ	резекция	Улучшение лабораторных показателей
			от 3 до 13 лет	локализованная	СЦТ	эмболизация	Улучшение лабораторных показателей
			подросток	распространенная	СЦТ	октреотид →сиролимус	Ремиссия
			1 мес жизни	распространенная	СЦТ	октреотид →сиролимус	Улучшение лабораторных показателей
			1 мес жизни	диффузная	СЦТ	сиролимус	Улучшение клиническое, лабораторных показателей
			от 3 до 13 лет	диффузная	СЦТ	сиролимус	Улучшение клиническое, лабораторных показателей

Таблица. Окончание

Table. Ending

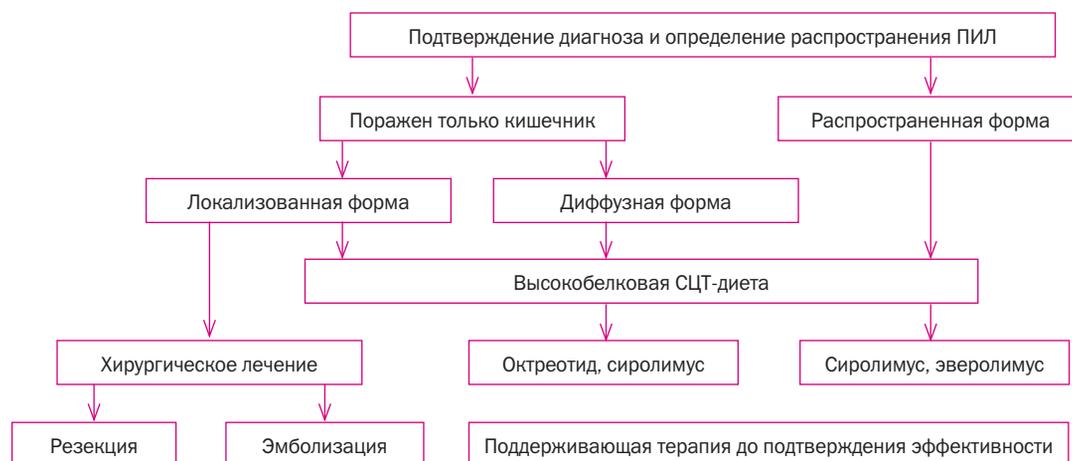
Автор	Год публикации	Количество пациентов	Возраст	Форма заболевания	Диета	Терапия 2-й линии	Комментарии
Mohammad L. и соавт. [14]	2019	1	23 мес	н/д	СЦТ	н/д	Ремиссия
Khayat A.A. [15]	2021	1	4 года	н/д	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое, лабораторных показателей
Lai Y. и соавт. [16]	2013	1	17 лет	локализованная	СЦТ	н/д	Ремиссия
Niu Y. и соавт. [9]	2021	10	6 лет	локализованная	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое, лабораторных показателей
			20 мес	локализованная	СЦТ	н/д	
			25 мес	н/д	низкожировая диета	н/д	
			12 лет	н/д	диета здорового человека	н/д	
			8 лет	диффузная	СЦТ	н/д	
			5 лет	н/д	СЦТ	н/д	
			14 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			10 лет	диффузная	СЦТ	н/д	
			20 мес	н/д	СЦТ	н/д	
7 лет	н/д	СЦТ	н/д				
Wang X. и соавт. [17]	2016	1	17 лет	н/д	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое, лабораторных показателей
Li S. и соавт. [10]	2017	9	2 мес	н/д	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое, лабораторных показателей, физического развития
			1.5 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			3 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			14 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			1 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			3 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			3 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			8 мес	н/д	СЦТ	н/д	
5 мес	н/д	СЦТ	н/д				
Kwon Y. и соавт. [7]	2021	1	8 лет	локализованная	н/д	эмболизация	Ремиссия
Mari J. и соавт. [6]	2019	7	10 лет	н/д	н/д	резекция	Ремиссия
			14 лет	н/д	н/д	резекция	Ремиссия
			7 лет	н/д	СЦТ	резекция	Ремиссия
			6 мес	н/д	н/д	резекция	Ремиссия
			8 лет	н/д	н/д	резекция	Ремиссия
			1 мес	н/д	н/д	резекция	Ремиссия
			10 лет	н/д	н/д	резекция	Ремиссия
Isa H.M. и соавт. [18]	2016	2	2 мес	н/д	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое
			12 лет	распространенная	СЦТ	н/д	

Примечание. н/д — нет данных. СЦТ — высокобелковая диета со среднецепочечными триглицеридами.

Note. N/A (н/д) — no data available. MCT (СЦТ) — high protein diet with medium-chain triglycerides.

Рис. 3. Алгоритм лечения при различных формах первичной интестинальной лимфангиэктазии [4]

Fig. 3. Treatment algorithms for different forms of primary intestinal lymphangiectasia [4]



аналогов, полноценная по составу сухая смесь Monogen («Моноген») (производитель/импортер — Milupa GmbH, Германия / ООО «Нутриция», Россия) для детей с рождения, содержащая сывороточные белки и соотношение среднецепочечных триглицеридов к длинноцепочечным 84,4% к 15,6%. Также детям назначают высококалорийные эмульсии с содержанием среднецепочечных триглицеридов от 90%. Из рациона пациентов исключают потребление растительного и сливочного масел, сметаны, сливок, обычного (в т.ч. детского) творога, жирных видов мяса и рыбы, обычных молочных смесей, молока, яичного желтка, сдобного (в т.ч. детского) печенья. При длительной ремиссии на диетотерапии есть возможность постепенно переводить пациентов на диету здорового человека с регулярным контролем состояния, лабораторных и эндоскопических данных [9].

Механизм действия диетотерапии: значительное содержание жира в потребляемой пище приводит к переполнению лимфатических сосудов тонкой кишки и их разрыву с потерей белка и лимфоцитов, поэтому постоянное ограничение приема липидов способствует снижению давления в лимфатических сосудах слизистой оболочки тонкой кишки. Замена жиров на коротко- и среднецепочечные триглицериды связана с тем, что они абсорбируются непосредственно в кровь (в воротную вену), минуя лимфу, что снижает перегрузку дилатированных лимфатических сосудов кишечника [10].

Медикаментозное лечение

Октреотид является аналогом соматостатина, который уменьшает спланхничный кровоток (в органах желудочно-кишечного тракта), перистальтику кишечника и всасывание триглицеридов [4, 5]. Таким образом, он может быть оптимально использован пациентами только с поражением лимфатических сосудов кишечника. Обзор случаев, в которых сообщалось о применении октреотида у детей с распространенной формой заболевания, не показал длительного терапевтического эффекта [5].

Сиролimus влияет непосредственно на лимфатические сосуды, но не путем контроля лимфотока, а действием на лимфатические эндотелиальные клетки. Препарат ингибирует mTOR, что приводит к блокаде передачи сигнала, подавляющего лимфатический рост и пролиферацию [4, 5].

Эверолимус является производным сиролимуса второго поколения с улучшенными фармакокинетическими свойствами. Его период полувыведения относительно короткий, а биодоступность выше по сравнению с сиролимусом.

Однако назначение препарата ограничено недостаточным опытом его применения в лечении ПИЛ [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании систематизации и обобщения актуальных данных за последние 10 лет определены современные принципы лечения, заключающиеся в подборе правильной диетотерапии, определении необходимости оперативного вмешательства и назначении целенаправленной медикаментозной терапии. Данные методы позволяют минимизировать осложнения и снизить зависимость пациентов от инфузионной терапии, переводить больных с парентерального на энтеральное питание, что значительно улучшает качество и продолжительность их жизни.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шукенбаева Регина Айратовна — концепция работы, сбор данных, изучение и анализ информации, систематизация полученных результатов, составление статьи, итоговая переработка статьи.

Турти Татьяна Владимировна — концепция работы, составление статьи, итоговая переработка статьи, окончательное утверждение версии для публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION:

Regina A. Shukenbaeva: manuscript concept, data collection, information study and analysis, results systematization, manuscript composition, manuscript final revision.

Tatiana V. Turti: manuscript concept, manuscript composition, manuscript final revision, final approval for publication.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCINSOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Р.А. Шукенбаева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-028X>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Атлас редких болезней / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 420 с. [Atlas redkih boleznej. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, eds. 2nd ed., upd. Moscow: PEDIATR; 2016. 420 p. (In Russ).]
2. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:5. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-5>
3. Ingle SB, Hinge Ingle CR. Primary intestinal lymphangiectasia: Minireview. *World J Clin Cases.* 2014;2(10):528–533. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i10.528>
4. Kwon Y, Kim MJ. The Update of Treatment of Primary Intestinal Lymphangiectasia. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2021;24(5):413–422. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2021.24.5.413>
5. Kwon Y, Kim ES, Choe YH, Kim MJ. Individual approach for treatment of primary intestinal lymphangiectasia in children: single-center experience and review of the literature. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):21. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02447-5>
6. Mari J, Kovacs T, Pasztor G, et al. Pediatric localized intestinal lymphangiectasia treated with resection. *Int Med Case Rep J.* 2019;12:23–27. doi: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S192940>
7. Kwon Y, Kim ES, Choe YH, et al. Therapeutic Lymphatic Embolization in Pediatric Primary Intestinal Lymphangiectasia. *Yonsei Med J.* 2021;62(5):470–473. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.5.470>
8. El Haddar Z, Sbia Y, Rkain M, et al. Complicated primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease) in a child successfully treated with octreotide: A case report from a low-resource setting. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;68:102588. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102588>
9. Niu Y, Wu Q, Wang Y, et al. Primary intestinal lymphangiectasia in children: Twelve years of experience in the diagnosis and management. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2021;30(3):358–364. doi: [https://doi.org/10.6133/apjcn.202109_30\(3\).0002](https://doi.org/10.6133/apjcn.202109_30(3).0002)
10. Li S, Liu X, He Y, et al. Nutritional therapy and effect assessment of infants with primary intestinal lymphangiectasia: Case reports. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51):e9240. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009240>
11. Aroor S, Mundkur S, Kanaparthi S, Kumar S. Waldmann's Disease (Primary Intestinal Lymphangiectasia) with Atrial Septal Defect. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(4):SD03–SD04. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24989.9742>
12. Surampalli V, Ramaswamy S, Surendran D, et al. Primary Intestinal Lymphangiectasia (Waldmann's Disease) Presenting with Chylous Effusions in a 15-Year-Old. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(8):OD17–OD18. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/29055.10522>
13. Xinias I, Mavroudi A, Sapountzi E, et al. Primary intestinal lymphangiectasia: is it always bad? Two cases with different outcome. *Case Rep Gastroenterol.* 2013;7(1):153–163. doi: <https://doi.org/10.1159/000348763>
14. Mohammad L, Omran R, Ibrahim A, et al. Primary intestinal lymphangiectasia in a 23-month-old girl. *Oxf Med Case Reports.* 2019;2019(7):omz065. doi: <https://doi.org/10.1093/omcr/omz065>
15. Khayat AA. Primary intestinal lymphangiectasia presenting as limb hemihyperplasia: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):225. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01813-6>
16. Lai Y, Yu T, Qiao XY, et al. Primary intestinal lymphangiectasia diagnosed by double-balloon enteroscopy and treated by medium-chain triglycerides: a case report. *J Med Case Rep.* 2013;7:19. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-7-19>
17. Wang X, Jin H, Wu W. Primary Intestinal Lymphangiectasia Manifested as Unusual Edemas and Effusions: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):e2849. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002849>
18. Isa HM, Al-Arayedh GG, Mohamed AM. Intestinal lymphangiectasia in children. A favorable response to dietary modifications. *Saudi Med J.* 2016;37(2):199–204. doi: <https://doi.org/10.15537/smj.2016.2.13232>

Статья поступила: 20.01.2021, принята к печати: 18.02.2022

The article was submitted 20.01.2021, accepted for publication 18.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шукенбаева Регина Айратовна [Regina A. Shukenbaeva]; адрес: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; телефон: +7 (499) 400-47-33; e-mail: Shukenbaevar@mail.ru; eLibrary-SPIN: 8731-3023

Турти Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatyana V. Turti, MD, PhD, Professor]; e-mail: turtit@mail.ru; eLibrary-SPIN: 5536-2226

Е.А. Кобзева¹, Ю.Г. Левина^{1, 2}¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Заболееваемость COVID-19 у детей с астмой и аллергией

Автор, ответственный за переписку:Кобзева Елизавета Анатольевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 7, **тел.:** +7 (916) 744-21-53, **e-mail:** kea-01@list.ru

Обоснование. Заболееваемость новой коронавирусной инфекцией остается на высоком уровне, в том числе среди детей. Дети с бронхиальной астмой, по результатам ранее проведенных исследований, не находятся в группе риска по заболеванию и тяжелому течению COVID-19. **Цель исследования** — сравнить уровень заболееваемости COVID-19 среди детей с бронхиальной астмой и без астмы в период с мая 2020 по октябрь 2021 г. с результатами, полученными в начале пандемии. **Методы.** Разработаны онлайн-опросники с использованием Google-формы и разосланы родителям 83 пациентов в возрастной группе от 7 до 17 лет, проходившим опрос в начале пандемии. В основную группу включены 49 пациентов с диагнозом «бронхиальная астма», а в контрольную — 25 детей без диагностированной астмы. **Результаты.** В основной группе COVID-19 болели 45% (22), в контрольной — 32% (8) пациентов ($p = 0,636$). В основной группе легкое течение коронавирусной болезни отметили 80%, средней тяжести — 20%, в контрольной — 62 и 37% пациентов соответственно. Фебрильная лихорадка отмечалась у 40% ответивших пациентов в основной и у 33% — в контрольной группе; потеря обоняния — у 35% в основной и у 14% — в контрольной группе; пульсоксиметрию использовали 44% пациентов в основной (SpO_2 — 94–98%) и 42% — в контрольной группе (SpO_2 — 98–99%); в основной группе базисную терапию применяли 66%, препараты скорой помощи — 6% детей. В обеих группах ни один пациент не был госпитализирован. **Заключение.** Пациенты детского возраста — как с бронхиальной астмой, так и без астмы — стали чаще болеть COVID-19 по сравнению с началом пандемии. Болезнь у большинства протекала в легкой форме, не требовала госпитализации, обострения бронхиальной астмы отмечались редко, а значения сатурации не снижались < 94%.

Ключевые слова: COVID-19, бронхиальная астма, аллергия, дети**Для цитирования:** Кобзева Е.А., Левина Ю.Г. Заболееваемость COVID-19 у детей с астмой и аллергией. Педиатрическая фармакология. 2022;19(1):78–81. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2378>

ОБОСНОВАНИЕ

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, с эпицентром

в городе Ухань, которая в течение года распространилась по всему миру. Согласно мировой статистике, на данный момент заболееваемость COVID-19 остается на высоком уровне, в том числе среди детей [1]. В начале пандемии

Elizaveta A. Kobzeva¹, Yulia G. Levina^{1, 2}¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

COVID-19 Morbidity in Children with Bronchial Asthma and Allergies

Background. The morbidity of new coronavirus infection remains high (in children as well). Children with bronchial asthma are not at risk this disease development and severe course of COVID-19 according to the previous studies results. **Objective. The aim of the study is** to compare the morbidity rate of COVID-19 among children with and without bronchial asthma between May 2020 and October 2021 with the results from the beginning of pandemics. **Methods.** Online questionnaires in Google form have been developed and sent to parents of 83 patients aged from 7 to 17 years who have been interviewed at the beginning of the pandemics. The main group includes 49 patients diagnosed with bronchial asthma, and the control group includes 25 children without bronchial asthma. **Results.** 45% (22) of patients had COVID-19 in the main group and 32% (8) — in the control group ($p = 0.636$). 80% of patients had mild course of disease and 20% — moderate in the main group, and 62% and 37% in the control group respectively. Febrile fever was observed in 40% of respondents in the main group and in 33% — in the control group; anosmia — in 35% in the main and in 14% — in the control group; pulse oximetry was used by 44% of patients in the main group (SpO_2 94–98%) and 42% in the control group (SpO_2 98–99%); 66% of patients had baseline therapy and 6% had rescue medications in the main group. No one from both groups has been hospitalized. **Conclusion.** Pediatric patients both with and without bronchial asthma have COVID-19 more often compared to the pandemics beginning. The disease in most cases had mild course and did not require hospitalization, aggravations of bronchial asthma were rare, and saturation values did not decrease below 94%.

Keywords: COVID-19, Bronchial Asthma, allergy, children**For citation:** Kobzeva Elizaveta A., Levina Yulia G. COVID-19 Morbidity in Children with Bronchial Asthma and Allergies. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):78–81. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2378>

считалось, что дети болеют значительно реже и легче взрослых [2–4]. Ранее проведенные исследования свидетельствуют, что дети с бронхиальной астмой не находятся в группе риска по заболеванию и тяжелому течению коронавирусной инфекции [5, 6]. Предполагалось, что это может быть связано с особенностями экспрессии рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (ACE2). Более высокая экспрессия ACE2 увеличивает восприимчивость *in vitro* к SARS-CoV-2 [7]. В исследованиях было показано, что экспрессия ACE2 снижается у пациентов с аллергической астмой и у тех, кто получает ингаляционные кортикостероиды [8]. В настоящее время нет достаточного количества исследований на данную тему и требуется дальнейшее изучение проблемы для окончательного вывода о тяжести течения коронавирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой. В начале пандемии введение ограничительных мер способствовало сдерживанию распространения новой коронавирусной инфекции. С марта 2020 г. на территории Российской Федерации дети обучались с помощью дистанционных технологий, многие родители находились на удаленной работе из дома, все массовые мероприятия были отменены, не работали музеи, театры и галереи. С 29 марта 2020 г. в Москве ввели домашний режим самоизоляции. С сентября 2020 г. дети вновь стали ходить школы и детские сады, что вызвало увеличение заболеваемости COVID-19 среди них.

Цель исследования

Провести анализ заболеваемости COVID-19 среди детей с бронхиальной астмой и без астмы в период с мая 2020 по октябрь 2021 г. и сравнить с результатами, полученными в начале пандемии.

Задачи

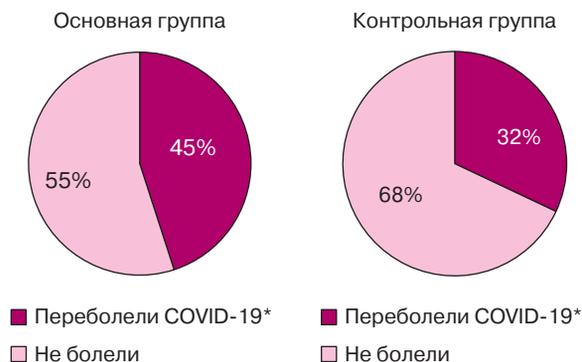
Выяснить уровень заболеваемости новой коронавирусной инфекцией среди детей с бронхиальной астмой и без астмы. Установить, изменилась ли частота заболеваемости COVID-19 среди детей по сравнению с началом пандемии, в период которой были введены ограничительные меры. Проанализировать особенности течения болезни у пациентов с бронхиальной астмой и аллергией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были разработаны онлайн-опросники с использованием Google-формы (см. приложение) и разосланы родителям 83 пациентов в возрастной группе от 7 до 17 лет, проходившим опрос в начале пандемии, в результате которого выяснилось, что с января по май 2020 г. COVID-19 никто не болел. Эти данные были опубликованы ранее [8]. Проанализированы ответы 74 пациентов, заполнивших опросник. В основную группу включены 49 пациентов с диагнозом «бронхиальная астма», а в контрольную — 25 детей без диагностированной бронхиальной астмы. В каждой группе проводилась оценка количества заболевших и тяжести течения болезни, даты заболевания, наличия обоняния, фебрильной лихорадки и максимального значения температуры, использования пульсоксиметрии и показателей сатурации. В основной группе уточнялись применение базисной терапии и потребность в препаратах скорой помощи. Статистический анализ проводился посредством Microsoft Excel 365 и RStudio версии 4.1.2. Анализ различий между группами проводился при помощи теста хи-квадрат на таблицах сопряженности. Уровень значимости принимался равным 0,05.

Рис. 1. Распределение переболевших COVID-19 в основной и контрольной группах

Fig. 1. Distribution COVID-19 patients in the main and control groups



Примечание. <*> — $p = 0,636$.
Note. <*> — $p = 0.636$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

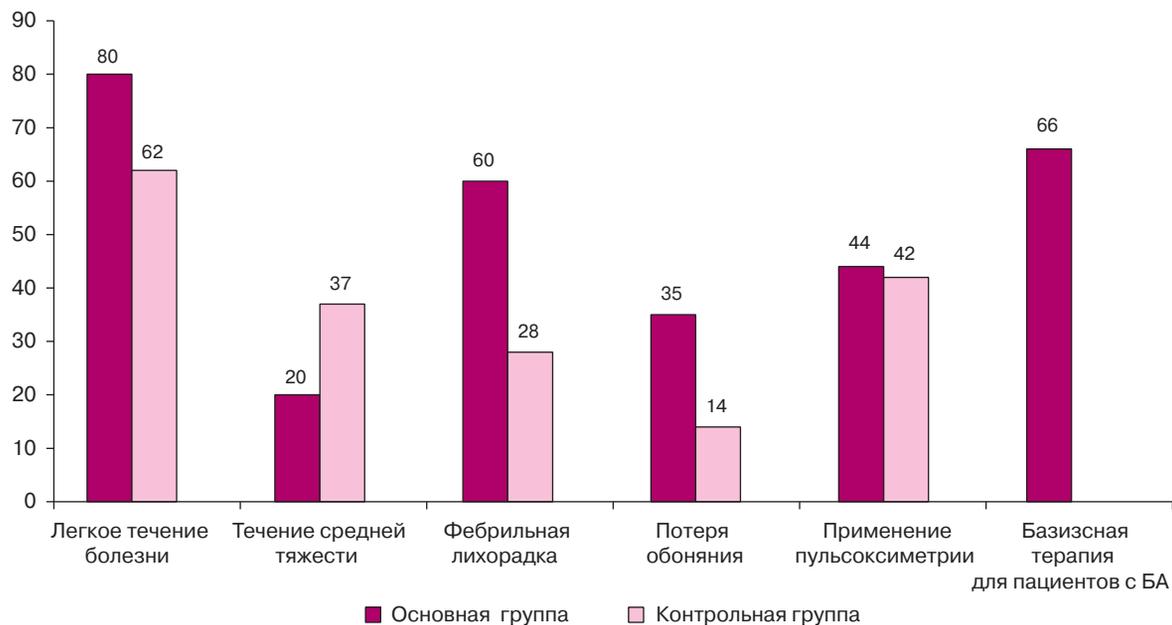
По результатам ответов родителей было выявлено, что в период с мая 2020 по октябрь 2021 г. в основной группе COVID-19 болели 22 пациента, у 3 было бессимптомное течение, у 7 детей заболевание было подтверждено положительным ПЦР-тестом, 17 пациентов болели после октября 2020 г. В контрольной группе коронавирусной инфекцией болели 8 детей, у 7 детей заболевание было подтверждено положительным ПЦР-тестом, 6 пациентов болели позднее октября 2020 г. В обеих группах ни один пациент не был госпитализирован. Значимых различий в количестве заболевших COVID-19 в основной группе детей с астмой и в контрольной группе детей без астмы выявлено не было ($p = 0,636$) (рис. 1).

На вопросы о течении болезни, наличии фебрильной лихорадки и применении базисной терапии в основной группе ответили 15 пациентов. Из них легкое течение болезни отметили 80% (12), средней тяжести — 20% (3), фебрильная лихорадка отмечалась у 60% (9) детей с максимальным значением $39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ у 3, базисную терапию получали 66% (10) пациентов. Потеря обоняния отмечалась у 35% (6) пациентов (из 17 ответивших на вопрос). На вопрос о применении пульсоксиметрии и препаратов скорой помощи ответили 16 человек, 44% (7) измеряли сатурацию (SpO_2 94–98%) и 1 пациент применял препараты скорой помощи. В контрольной группе на вопрос о течении болезни ответили 8 пациентов, на остальные вопросы — 7 человек. Из 8 пациентов легкое течение болезни отметили 62% (5), средней тяжести — 37% (3), фебрильная лихорадка отмечалась у 28% (2) детей с максимальным значением $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ у 1 пациента, потеря обоняния наблюдалась у 1 пациента, пульсоксиметрию применяли 42% (3) детей (SpO_2 98–99%) (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты детского возраста — как с бронхиальной астмой, так и без астмы — стали чаще болеть COVID-19 по сравнению с началом пандемии, когда соблюдался режим самоизоляции. Болезнь у большинства протекала в легкой форме, не требовала госпитализации, обострения бронхиальной астмы отмечалась редко, а значения сатурации не снижались < 94%. Можно отметить, что в основной группе чаще наблюдалась фебрильная лихорадка и чаще пропадало обоняние по сравнению с контрольной группой. Значимой разницы между коли-

Рис. 2. Результаты исследования в основной и контрольной группах
Fig. 2. Study results in the main and control groups



Примечание. БА — бронхиальная астма.
 Note. БА — bronchial asthma.

чеством заболевших в основной и контрольной группах выявлено не было.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Кобзева — планирование исследования, разработка онлайн-опросника, сбор и анализ данных, написание статьи, подбор литературных источников.

Ю.Г. Левина — планирование исследования, разработка онлайн-опросника, статистическая обработка данных, редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elizaveta A. Kobzeva — study planning, online questionnaire development, data collection and analysis, manuscript writing, literature review.

Yulia G. Levina — study planning, online questionnaire development, data statistical processing, manuscript editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е.А. Кобзева

<https://orcid.org/0000-0002-4705-7771>

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Подробная статистика по коронавирусу // *Coronavirus (COVID-19)*. [Detailed statistics on coronavirus. In: *Coronavirus (COVID-19)*. (In Russ).] Доступно по: <https://coronavirus-monitor.ru/statistika>. Ссылка активна на 14.02.2022.
2. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12 – April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(14):422–426. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>
3. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088–1095. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
4. Евсева Г.П., Телепнева Р.С., Книжникова Е.В. и др. COVID-19 в педиатрической популяции // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2021. — Вып. 80. — С. 100–114. —

- doi: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-100-114> [Evseeva GP, Telepneva RS, Knizhnikova EV, et al. COVID19 in pediatric population. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2021;(80): 100–114. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-100-114>]
5. Han X, Li X, Xiao Y, et al. Distinct Characteristics of COVID-19 Infection in Children. *Front Pediatr.* 2021;9:619738. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.619738>
6. Carr TF, Kraft M. Asthma and Atopy in COVID-19: 2021 Updates. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(2):562–564. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.762>
7. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. Особенности течения бронхиальной астмы и респираторной заболеваемости у детей в период пандемии COVID-19: результа-

ты ретроспективного сравнительного наблюдательного исследования // Вестник РАМН. — 2020. — Т. 75. — № 55. — С. 455–464. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1448> [Levina JG, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Asthma Activity and Respiratory Morbidity in Children During the COVID-19 Pandemic: Results of a Retrospective Comparative Observational Study.

Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(5S): 455–464. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1448> 8. Licari A, Votto M, Brambilla I, et al. Allergy and asthma in children and adolescents during the COVID outbreak: What we know and how we could prevent allergy and asthma flares. *Allergy.* 2020;75(9):2402–2405. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14369>

Статья поступила: 20.12.2021, принята к печати: 18.02.2022
The article was submitted 20.12.2021, accepted for publication 18.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Кобзева Елизавета Анатольевна [Elizaveta A. Kobzeva]; адрес: Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [address: 1, b. 7, Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russian Federation]; e-mail: kea-01@list.ru
Левина Юлия Григорьевна, к.м.н. [Julia G. Levina, MD, PhD]; e-mail: julia.levina@mail.ru; eLibrary SPIN: 4626-2800

ПРИЛОЖЕНИЕ

Онлайн-опросник с использованием Google-формы для основной группы:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSc1MTA_n_uGez1RFeyzmismoGLado8gDBNZmzw-aAstfSBVmg/viewform

COVID-19. Болел ли ваш ребенок COVID-19?

1. Фамилия
2. Болел ли ваш ребенок COVID-19?
Да/Нет
3. Был ли подтвержден COVID-19 методом ПЦР?
Да/Нет
4. Выявлены ли антитела к SARS-CoV-2 (коронавирусной инфекции)?
Да / Нет — далее опрос закончен / Не проверяли
5. Дата заболевания
6. Длительность заболевания
7. Какое было течение болезни?
Легкое/Среднее/Тяжелое
8. Была ли госпитализация?
Да/Нет
9. Пропадало ли обоняние?
Да/Нет
10. Была ли повышенная температура тела и ее максимальное значение?
11. Использовали ли пульсоксиметр (насыщение крови кислородом), если да — какие были показатели?
12. Было ли обострение бронхиальной астмы во время болезни?
Да/Нет
13. Получал ли ребенок базисную терапию астмы во время болезни?
Да/Нет
14. Применяли ли препараты скорой помощи (сальбутамол, Вентолин, Беродуал), если да — как долго?

Онлайн-опросник с использованием Google-формы для контрольной группы:

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScJgJVj4V7RPPPIQwrealX0FeOjBPqxyH38J-cuzvmBtxiuA/viewform>

COVID-19. Болел ли ваш ребенок COVID-19?

1. Фамилия
2. Болел ли ваш ребенок COVID-19?
Да/Нет
3. Был ли подтвержден COVID-19 методом ПЦР?
Да/Нет
4. Выявлены ли антитела к SARS-CoV-2 (коронавирусной инфекции)?
Да / Нет — далее опрос закончен / Не проверяли
5. Дата заболевания
6. Длительность заболевания
7. Какое было течение болезни?
Легкое/Среднее/Тяжелое
8. Была ли госпитализация?
Да/Нет
9. Пропадало ли обоняние?
Да/Нет
10. Была ли повышенная температура тела и ее максимальное значение?
11. Использовали ли пульсоксиметр (насыщение крови кислородом), если да — какие были показатели?

Частые симптомы редких болезней

4 декабря 2021 г. состоялся вебинар Союза педиатров России на тему «О детях, которые не как все» с участием врачей — экспертов в области редких болезней. Врачи обсуждали вопросы диагностики и лечения редких заболеваний на симпозиуме «Частые симптомы редких болезней».

С сообщением «Пациент с болезнью Помпе на приеме у врача-педиатра. На что обратить внимание?» выступила Е.В. Левитина, невролог высшей категории, главный детский невролог департамента здравоохранения Тюменской области, д.м.н., профессор кафедры неврологических болезней ТюмГМУ, заслуженный врач Российской Федерации. Во время лекции были освещены ключевые аспекты диагностики болезни Помпе.

Болезнь Помпе (БП) вызвана дефицитом лизосомного фермента кислой альфа-глюкозидазы (GAA), который приводит к генерализованному отложению гликогена, преимущественно в сердечной мышце, нервных клетках, скелетных мышцах, печени. Остаточная активность фермента находится в обратной зависимости от тяжести клинических проявлений. Ген GAA, кодирующий кислотную альфа-глюкозидазу, локализован на длинном плече 17-й хромосомы (17q25.2-q25.3). В настоящее время идентифицировано более 580 мутаций гена. Болезнь характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Распространенность различается в зависимости от этнической принадлежности и встречается в среднем 1 на 40 000 живорожденных, инфантильная форма заболевания — 1 на 138 000.

БП характеризуется биохимической и фенотипической гетерогенностью. В зависимости от времени манифестации клинической картины выделяют БП с ранним началом (инфантильная, манифестирующая в период новорожденности или младенческом возрасте) и поздним началом.

Пациенты с классическим инфантильным фенотипом могут иметь кардиомегалию, гипертрофическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность, генерализованную мышечную слабость и задержку моторного развития. Поражение легких характеризуется рецидивирующими респираторными инфекциями и дыхательной недостаточностью. С раннего возраста дети отстают в физическом развитии, имеются трудности с кормлением, гипотония, слабость мышц проксимальных отделов конечностей, обращают на себя внимание макроглоссия, гепатомегалия. В биохимическом анализе крови наблюдается повышение трансаминаз, в частности креатинфосфокиназы (КФК). Тяжелое поражение сердца, характерное для классической инфантильной формы, может быть выявлено с помощью рентгенографии грудной клетки, ЭхоКГ, ЭКГ.

Патология сердечно-сосудистой системы менее характерна для пациентов с поздним дебютом заболевания. БП с поздним началом может манифестировать в любом возрасте и характеризуется прогрессирующим поражением мышц, миопатическим синдромом, миалгией,

снижением двигательной активности. У пациентов выявляются крыловидные лопатки, ригидность позвоночника, сколиоз, гепатомегалия. Часто развивается дыхательная недостаточность в результате слабости диафрагмы и межреберных мышц. Мышцы нижних конечностей и тазового пояса поражаются чаще, чем мышцы плечевого пояса. У части больных имеются слабость мимических мышц, ассиметричный птоз. У пациентов с подозрением на БП желательна детально собрать анамнез с выяснением особенностей двигательного развития.

Диагноз устанавливается на основании клинической картины заболевания, определением активности кислой альфа-глюкозидазы (в настоящее время в пятнах высушенной крови с помощью тандемной масс-спектрометрии) и подтверждается молекулярно-генетически (поиск мутаций в гене GAA).

Ведение пациентов с БП осуществляется мультидисциплинарной командой. Лечение может включать проведение ферментозаместительной (аглокозидазой альфа) и симптоматической терапии. ФЗТ приводит к стабилизации и/или восстановлению функции скелетных мышц (включая дыхательные мышцы) и сердечно-сосудистой системы. Препарат хорошо переносится и назначается всем пациентам с БП.

В своей презентации «МПС I типа: жизнь после трансплантации костного мозга» Н.Д. Вашакмадзе, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая отделом орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, обратила внимание на то, что при мукополисахаридозе I типа (МПС I) «золотым стандартом» лечения являются методы терапии, направленные на коррекцию недостающего лизосомного фермента: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ФЗТ. Согласно российским и международным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с МПС I, ФЗТ применяется как до, так и после ТГСК до нормализации уровня эндогенного фермента. Учитывая данные о положительном влиянии ФЗТ на сердечно-сосудистую, дыхательную, суставную функции, комбинированный вариант лечения с возобновлением ФЗТ после ТГСК может быть рассмотрен для ряда пациентов.

МПС I — редкое наследственное заболевание, возникающее в результате недостаточности фермента альфа-L-идуронидазы вследствие мутаций в гене IDUA. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах гликозаминогликанов (ГАГ) — гепарансульфата и дерматансульфата. Для МПС I характерна широкая вариабель-

ность клинических проявлений — от тяжелой формы (синдром Гурлер) до стертых вариантов, которые диагностируются у взрослых (синдром Шейе). Течение заболевания, как правило, носит прогрессирующий характер из-за постоянного накопления ГАГ в органах и тканях верхних отделов дыхательных путей и легких, костях и суставах, центральной и периферической нервной системе, сердечно-сосудистой системе, печени, органах зрения и слуха.

Осуществляя мониторинг пациентов с МПС I после ТГСК, в реальной клинической практике сталкиваются с прогрессированием болезни. В настоящее время проведен масштабный ретроспективный анализ 217 больных МПС I с синдромом Гурлер после ТГСК с включением данных 10 центров США и Европы за 1985–2011 гг. с целью выявления предикторов долгосрочного исхода после успешной ТГСК. Проанализированы когнитивный статус, ортопедические, кардиологические, респираторные, офтальмологические, отоларингологические и эндокринологические исходы. Выводы данного анализа сводятся к тому, что клинические проявления / тяжесть симптомов заболевания у пациентов с МПС I в целом заметно улучшаются после ТГСК, выживаемость увеличивается до 23 лет, но прогрессирование болезни продолжается. Между тем возраст на момент ТГСК, уровень фермента после ТГСК и исходный клинический статус были важными предикторами для прогноза пациентов с МПС IН после ТГСК (при этом у 26% больных после ТГСК уровень ферментов был ниже нижней границы нормы). ТГСК не является излечивающим методом, и, возможно, применение комбинированных методов терапии может способствовать улучшению прогноза заболевания МПС I.

Учитывая данные о положительном влиянии ФЗТ на сердечно-сосудистую, дыхательную, суставную функции, комбинированный вариант лечения с возобновлением ФЗТ после ТГСК может быть рассмотрен для ряда пациентов. Несмотря на успехи в достижении определенного контроля над заболеванием МПС I при использовании ТГСК и ФЗТ, некоторые вопросы остаются открытыми. ТГСК обеспечивает постоянный, физиологический, но невысокий уровень непрерывной доставки фермента в ткани и плазму крови. В отличие от этого, еженедельная внутривенная инфузия ларонидазы обеспечивает прерывистый, но высокий (выше физиологического) уровень фермента в плазме. Таким образом, разные подходы к терапии МПС I демонстрируют различную фармакокинетику. В настоящее время появляется все больше данных о комбинированном лечении пациентов с синдромом Гурлер, у которых демонстрируется значимое улучшение после ТГСК со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и костно-суставной систем.

В лекции «Дефицит кислой сфингомиелиназы — на пороге новых возможностей в диагностике и терапии редких болезней» А.И. Рыкунова, научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, детально рассказала об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях дефицита кислой сфингомиелиназы (известного как болезнь Ниманна–Пика типов А, В). Необъяснимая гепатоспленомегалия — ведущий синдром, с которым

может столкнуться врач любой специальности, что диктует актуальность проблематики. Борьба с низкой осведомленностью о заболевании также крайне необходима вследствие ожидаемого внедрения патогенетической терапии.

При болезни Ниманна–Пика (БНП) у пациентов наблюдаются различная степень накопления липидов (сфингомиелина-церамида-фосфохолина) и инфильтрация тканей пенстыми клетками, а также совпадающие клинические признаки, включая гепатоспленомегалию, легочную недостаточность и/или поражение центральной нервной системы (ЦНС).

У пациентов с БНП типа А отмечается гепатоспленомегалия в течение первого года жизни. Постепенно к клинической симптоматике присоединяются мышечная гипотония, прогрессирующая задержка психомоторного развития. У большинства пациентов так и не развивается способность самостоятельно сидеть. В этот период усугубляется гипотония, и младенцы становятся менее интерактивными. Синдром «вишневой косточки» встречается у каждого второго младенца. Заболевание характеризуется быстро прогрессирующим нейродегенеративным течением, глубокой гипотонией и задержкой развития. Большинство младенцев с БНП типа А не доживают до 3-летнего возраста. Основная причина летального исхода — присоединение респираторной инфекции.

У пациентов с БНП типа В, напротив, нет явных признаков поражения ЦНС, но гепатоспленомегалия может быть выраженной и сопровождаться признаками печеночной недостаточности. У части больных отмечается спленомегалия. Пациенты жалуются на усталость, боль в костях, суставах и остеопению, дыхательные нарушения в виде респираторных заболеваний. Тромбоцитопения и лейкопения со временем прогрессируют, как и дыхательные осложнения. Отмечается задержка роста. Больные с вариантной формой типа В имеют неврологические особенности, такие как атаксия, трудности в обучении и задержка развития грубой моторики; у этих пациентов обычно наблюдаются и более тяжелые системные проявления.

Триглицериды и ЛПНП-холестерин в сыворотке крови часто повышены, а ЛПВП-холестерин снижен. У части больных поражаются дыхательная система и зрительный анализатор. Описаны пациенты с проявлениями, промежуточными между БНП типов А и В.

Поскольку недостаточная активность фермента является отличительным признаком БНП типов А и В, количественное определение активности этого фермента в некоторых клетках, таких как циркулирующие лейкоциты или культивируемые фибробласты кожи, является стандартной подтверждающей диагностической процедурой. Секвенирование гена *SMPD*, расположенного в хромосомной области 11p15.4, необходимо для подтверждения диагноза, но не должно использоваться в качестве диагностического показателя первой линии. На сегодняшний день в гене *SMPD1* обнаружено более 180 мутаций, вызывающих БНП типов А и В. Дифференциальная диагностика БНП типов А и В должна включать болезнь Гоше и БНП типа С.

Крупные, содержащие липиды пенистые клетки присутствуют в печени, селезенке, лимфатических узлах, коре надпочечников, дыхательных путях легких и костном мозге при БНП типов А и В.

Таким образом, с момента описания первых пациентов с БНП более 100 лет назад достигнут огромный прогресс в расшифровке патофизиологии этого заболевания и разработке методов лечения. Вероятно, ФЗТ станет доступной для пациентов с БНП в ближайшем будущем.

Про «Болезнь Фабри в практике детского кардиолога» рассказала Е.С. Васичкина, д.м.н., научный руководитель отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования Центра Алмазова, главный внештатный специалист детский кардиолог Северо-Западного федерального округа Минздрава России. Доклад был посвящен клиническим признакам редкого заболевания — болезни Фабри. Эксперт разъяснила, как не пропустить значимые особенности симптомы у ребенка со стороны сердца и своевременно поставить корректный диагноз.

Болезнь Фабри — редкая мультисистемная лизосомная болезнь накопления. Обусловлена мутациями в гене *GLA*, который кодирует фермент альфа-галактозидазу А. В результате происходит прогрессирующее накопление гликофинголипидов, в частности глоботриаозилцерамида (GL3), по всему организму, включая клетки эндотелия, почек и нейронов сердца и дорсальных корневых ганглиев. Болезнь Фабри может быть вызвана различными мутациями, делециями или вставками внутри гена *GLA*, расположенного на Xq22. В настоящее время выявлено более 600 патогенных мутаций.

К характерным ранним клиническим признакам болезни Фабри относятся акропарестезии, ангиокератома, гипогидроз, мутовчатое помутнение роговицы, желудочно-кишечные расстройства. При прогрессировании болезни возникают почечная недостаточность, гипертрофическая кардиомиопатия, цереброваскулярные заболевания, и все это приводит к выраженному снижению качества и продолжительности жизни. Болезнь Фабри встречается среди всех этнических, расовых и демографических групп. Среди мужчин распространенность в среднем 1 : 50 000 (от 1 : 40 000 до 1 : 117 000).

У мальчиков симптомы заболевания проявляются в более раннем возрасте и чаще, чем у девочек. Обзор данных Регистра Фабри показал, что средний возраст появления первых симптомов у мальчиков составляет 6 лет, у девочек — 9 лет. Первым клиническим симптомом являются акропарестезии (в среднем в 7 лет). Желудочно-кишечные симптомы в виде эпизодических

больей в животе, тошноты, рвоты, вздутия живота, диареи встречаются у 27% мальчиков в 5 лет и у девочек в 9,5 лет. Гипогидроз и непереносимость жары также распространены на ранней стадии заболевания.

Поражение сердца часто встречается при болезни Фабри, как у гемизиготных мужчин, так и у гетерозиготных женщин, и является одной из трех основных причин заболеваемости и смертности. Накопление глоботриаозилцерамида происходит в кардиомиоцитах, клетках проводящей системы, фибробластах клапанов, эндотелиальных клетках всех типов сосудов и гладкомышечных клетках сосудов. Дебют заболевания может проявляться различными сердечными симптомами: стенокардией, диспноэ, болевым синдромом в области сердца, учащенным сердцебиением и синкопальными состояниями.

Клиническая симптоматика со стороны сердца преимущественно обусловлена развитием прогрессирующей гипертрофии мышцы сердца. Ранняя стадия заболевания характеризуется концентрическим ремоделированием левого желудочка, а на более поздних стадиях происходит его выраженная гипертрофия. Гипертрофическая кардиомиопатия возникает раньше у мужчин, чем у женщин. Повышение артериального давления не играет существенной роли в развитии заболевания. Систолическая функция сердца обычно не нарушена, но может снижаться в результате ухудшения диастолической функции. Исследования показали, что у 6% больных мужчин с необъяснимой левожелудочковой гипертрофией и у 12% женщин с поздним дебютом гипертрофической кардиомиопатии причиной является болезнь Фабри.

Учащенное сердцебиение и аритмии — нередкие жалобы у пациентов с болезнью Фабри. Наиболее часто встречаются нарушения ритма, которые включают наджелудочковую тахикардию, фибрилляцию и трепетание предсердий. Желудочковые аритмии отмечаются в основном на очень поздних стадиях заболевания. Кроме того, наблюдается поражение клапанов. Заболевание клапанов у пациентов с болезнью Фабри частично связано с инфильтративными изменениями в фибробластах клапанов. Преимущественно поражаются митральный и аортальный клапаны.

У пациентов с атипичным «кардиальным вариантом» проявления заболевания могут ограничиваться сердцем. ФЗТ в настоящее время является методом выбора для пациентов с болезнью Фабри, и результаты свидетельствуют о благоприятном воздействии не только на почечные и неврологические проявления болезни, но и на кардиальные.

Александру Григорьевичу Румянцеву — 75 лет



12 февраля 2022 г. исполнилось 75 лет выдающемуся ученому-педиатру, государственному и общественному деятелю, лауреату премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, почетному члену Союза педиатров России, академику РАН, профессору Александру Григорьевичу Румянцеву.

Родившись в украинском городе Новогеоргиевске в семье отца-фронтовика, он следует по стопам матери — детского врача: поступает на педиатрический факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. Окончив его с отличием в 1971 г., проходит в альма-матер путь от клинического ординатора до профессора, заведующего созданной им в 1987 г. кафедрой поликлинической педиатрии.

А.Г. Румянцев по праву считается основоположником службы детской гематологии и онкологии в России. В 1991 г. он организовал научно-исследовательский институт Минздрава России — Институт детской гематологии (с 2005 г. — Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, с 2016 г. — Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева), который возглавлял 27 лет, в 2018 г. став его президентом и научным руководителем Российской детской клинической больницы. НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева в течение трех десятилетий остается головным учреждением в Российской Федерации

по разработке программ диагностики и лечения гематологических и онкологических заболеваний у детей и подростков, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, клинической иммунологии, трансфузионной и генной терапии.

В том же 1991 г. на возглавляемой Александром Григорьевичем кафедре впервые в стране создается курс детской гематологии/онкологии для факультета усовершенствования врачей в целях подготовки и сертификации профильных специалистов-педиатров в области гематологии и онкологии, который в 2004 г. преобразуется в кафедру клинической гематологии, онкологии и иммунопатологии. Основным научным направлением кафедры стала организация кооперированных исследований в лечении гемобластозов и опухолей головного мозга у детей, гемобластозов у подростков и молодых взрослых.

В течение 42 лет (!) — с 1978 по 2021 г. — Александр Григорьевич являлся главным внештатным специалистом — детским гематологом/онкологом Минздрава России.

А.Г. Румянцев — автор более 1000 научных работ, в т.ч. 75 монографий и руководств, подготовил 75 докторов и 134 кандидата медицинских наук. В 2004 г. избран членом-корреспондентом, в 2011 г. — академиком Российской академии медицинских наук, в 2013 г. — академиком Российской академии наук, в 2017 г. — членом Президиума РАН.

Широкую известность в России и за рубежом А.Г. Румянцеву принесли его фундаментальные и прикладные исследования в области детской гематологии и иммунологии, медицинской экологии, клинической иммунологии, физиологии и патофизиологии крови, регуляции кроветворения и иммунного ответа, патогенеза и лечения наследственных и приобретенных заболеваний крови у детей, интенсивной полихимиотерапии и иммунотерапии лейкозов.

Александр Григорьевич разработал методы диагностики и лечения болезней крови у детей, функциональные методы оценки клеток крови и костного мозга в норме и патологии. Он создал и внедрил в практику адъювантные методы иммунотерапии лейкемии и рака мочевого пузыря. Под его руководством впервые в России выполнены трансплантации стволовых пуповинных клеток детям с первичными иммунодефицитами, гематологическими и онкологическими заболеваниями и организованы системные исследования материнского и детского микрохимеризма. А.Г. Румянцев — автор руководств по клинической детской трансфузиологии и трансплантации гемопоэтических клеток у детей, он и его сотрудники внедрили диагностику и мониторинг онкологических заболеваний с помощью молекулярных зондов нуклеиновых кислот и их продуктов в сыворотке крови.

Широка и многообразна общественная деятельность Александра Григорьевича. Он депутат Государственной Думы Российской Федерации VIII созыва. Является вице-президентом Национальной медицинской палаты России, членом Общественной палаты г. Москвы, Попечительского совета благотворительного фонда «Подари жизнь», Национального совета экспертов по редким заболеваниям, почетным президентом Национального общества детских гематологов/онкологов, членом научного совета и руководителем научной платформы «Онкология» Минздрава России, главным редактором журналов «Педиатрия» и «Вестник службы крови России», членом редакционных коллегий ряда медицинских журналов. В 2021 г. Правительством России он назначен председателем экспертного Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями «Круг добра».

Научно-педагогическая и общественная деятельность А.Г. Румянцев отмечена государственными наградами Российской Федерации: орденом Дружбы народов (1994), медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2003), орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2019) и целым рядом общественных наград и поощрений, в числе которых благодарственные письма Президента России, почетные грамоты Федерального Собрания Российской Федерации и Московской городской Думы. Получило признание научное творчество юбиляра и за рубежом, о чем свидетельствуют почетная медаль Университета

г. Монпелье (Франция, 1990), международная премия Клавдия Галена (Prix Galien, 2013), орден Восходящего солнца с шейной лентой (Япония, 2018).

Особо подчеркнем: профессиональная судьба А.Г. Румянцева тесно связана с деятельностью Союза педиатров России (СПР). Еще в далеком январе 1994 г. он был членом Президиума учредительной конференции Союза и в своем выступлении поддержал идею его создания, осветил значение этой организации для педиатрической науки и практики и был избран заместителем председателя Исполнительного комитета СПР. С того времени Александр Григорьевич — постоянный член правления, активный участник съездов и конгрессов СПР, который отметил заслуги юбиляра избранием своим почетным членом и награждением медалью Г. Сперанского.

Может, о том, что медицина и педиатрия стали для А.Г. Румянцева счастьем, смыслом, необходимо, наиболее ярко говорит следующий факт: в семье Румянцевых 18 врачей (дети, внуки, племянники).

За спиной три четверти века, до ста лет — шагать и шагать. Да будет этот Ваш путь, глубокоуважаемый Александр Григорьевич, отмечен здоровьем, благополучием родных и близких, новыми достижениями в священном, благородном деле сохранения и укрепления здоровья детей России.

*Союз педиатров России,
коллектив НИИ педиатрии и охраны
здоровья детей ЦКБ РАН*



Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2022 г.*

<https://www.pediatr-russia.ru/information/events/>

Название мероприятия	Дата проведения	Организаторы	Место и формат 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, онлайн	orgkomitet@pediatr-russia.ru
XIX Съезд педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»	5–7 марта	Союз педиатров России	Москва, гибридный	congress2022@pediatr-russia.ru
Конференция «Педиатр — педиатру: амбулаторная педиатрия от “А до Я”»	17 марта	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Конференция «Физическое развитие детей: современные подходы к оценке»	14 апреля	Удмуртское республиканское региональное отделение Союза педиатров России	Ижевск, гибридный	Вихарева Елена Геннадьевна avihareva@yandex.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	15–16 апреля	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	21 апреля	ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Региональная общественная организация по развитию педиатрии «Республиканское общество педиатров Башкортостана», Союз педиатров России	Уфа, онлайн	Яковлева Людмила Викторовна fock20051@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы вакцинопрофилактики у детей»	21–22 апреля	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск, гибридный	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com
Республиканская научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и оказания реанимационной помощи недоношенным новорожденным при заболеваниях перинатального периода»	25 апреля	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, гибридный	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	27 апреля	Тюменское областное региональное отделение Союза педиатров России	Тюмень, гибридный	Ушакова Светлана Анатольевна ushakova_tgma@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция врачей-педиатров «Новые клинические рекомендации в практике участкового педиатра»	28 апреля	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, гибридный	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru

Междисциплинарная конференция «Акушер и педиатр — ключевые точки взаимодействия»	15 мая	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Научно-практическая школа «Актуальные вопросы педиатрии в реальной клинической практике» совместно с IV Всероссийской мультимедийной конференцией «Редкий случай»	16–17 мая	Чеченское республиканское региональное отделение Союза педиатров России	Грозный, гибридный	conference2022@pediatr-russia.ru
Научно-практическая конференция с международным участием «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей»	31 мая	Министерство здравоохранения Кемеровской области, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Региональное отделение Союза педиатров по Кемеровской области	Кемерово, гибридный	Вавилова Вера Петровна vavilovavp@mail.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	июнь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
VIII Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить»	26 августа	Союз педиатров России	Москва, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru
Конференция «Дни педиатрии на Смоленской земле» совместно с III научно-практической конференцией «Медико-социальные аспекты охраны материнства и детства»	16–17 сентября	Смоленское региональное отделение Союза педиатров России	Смоленск, гибридный	Козлова Людмила Вячеславовна milkozlova@yandex.ru
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	23–24 сентября	Союз педиатров России	Ростов-на-Дону, гибридный	conference2022@pediatr-russia.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	октябрь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Образовательная и научно-практическая конференция «Некоторые вопросы практической педиатрии»	19 октября	ГБУЗ «Областная детская больница», г. Южно-Сахалинск, Министерство здравоохранения Сахалинской области, Союз педиатров России	Южно-Сахалинск, онлайн	Фатеева Лариса Юрьевна l.fateeva@sakhalin.gov.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Инфекционные заболевания у детей»	20 октября	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск, гибридный	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com
Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	ноябрь	Тюменское областное региональное отделение Союза педиатров России	Тюмень, гибридный	Ушакова Светлана Анатольевна ushakova_tgma@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция врачей-педиатров «Рациональное питание в формировании и поддержании здоровья детей»	24 ноября	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, гибридный	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
V Всероссийская мультимедийная конференция «Редкий случай»	6 декабря	Союз педиатров России	Москва, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	декабрь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru



Уважаемые читатели!

Союз педиатров России объединил ведущих практических врачей и ученых страны для написания данной энциклопедии.

В книге представлена информация для будущих мам и пап, даны рекомендации по подготовке к появлению в семье младенца, подробно освещаются советы по уходу за ребенком, рекомендации по питанию, болезням детского возраста и их лечению.

Вы научитесь определять, когда можно обойтись без помощи доктора, а когда требуется врачебная помощь. Найдете информацию о том, как помочь ребенку в неотложной ситуации и как распознать, что такая ситуация сложилась. Помимо этого, в книге изложены практические приемы психологической поддержки ребенка в трудной ситуации.

Интернет-зависимость, вредные привычки, половое воспитание — это только малая часть актуальных проблем, затронутых авторами. Энциклопедия будет полезна не только настоящим и будущим родителям, но и врачам-педиатрам, а также студентам медицинских вузов.

Книгу можно приобрести на сайте
www.spr-journal.ru



РАСШИФРУЙ КОД МПС I



МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ

ТУГОПОДВИЖНОСТЬ СУСТАВОВ – ТИПИЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ МПС I ТИПА¹



**БЕЗ
ОТЕКА**



**БЕЗ
ВОСПАЛЕНИЯ**



**БЕЗ
ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ**

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ МЯГКИХ ФОРМ МПС I³

ОГРУБЕНИЕ ЧЕРТ ЛИЦА		69-73%
ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ		59-68%
ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИЯ		28-67%
ГРЫЖИ		54-60%
КИФОСКОЛИОЗ		21-34%

РАСШИФРУЙ КОД МПС

УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ НА
DOCSFERA.RU



ТУГОПОДВИЖНОСТЬ
СУСТАВОВ

+

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ
СИМПТОМЫ

ВОЗМОЖНОСТИ БЕСПЛАТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПО НОМЕРУ: **8-800-100-24-94**

В СЛУЧАЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА МПС I ТИПА
НАПРАВЬТЕ ПАЦИЕНТА НА КОНСУЛЬТАЦИЮ К ГЕНЕТИКУ⁶

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

1. ROL ANDO CMAZ, GIOVANNI VALENTINO COPPA, ISABELLE KONÉ-PAUT, BIANCA LINK, GREGORY M PASTORES, MARIA RUA ELDRIDY, CHARLES SPENCER, CARTER THORNE, NICO WULFFRAAT AND BERNHARD MANGER. JOINT CONTRACTURES IN THE ABSENCE OF INFLAMMATION MAY INDICATE MUCOPOLYSACCHARIDOSIS. PEDIATRIC RHEUMATOLOGY 2009; 7:18

2. MANDER B. RHEUMATOLOGICAL MANIFESTATIONS ARE KEY IN THE EARLY DIAGNOSIS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I (EUROPEAN MUSCULOSKELETAL REVIEW, 2008, PP. 1-6)

3. MICHAEL BECK ET AL. THE NATURAL HISTORY OF MPS I: GLOBAL PERSPECTIVES FROM THE MPS I REGISTRY. GENETICS IN MEDICINE | VOLUME 16 | NUMBER 10 | OCTOBER 2014

4. KAKKIS ED, MUEJNER J, TILLER GE, ET AL. ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I. N ENGL J MED 2001;344:182-8

5. MUEJNER J, WRAITH JE, CLARKE LA. MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I: MANAGEMENT AND TREATMENT GUIDELINES. PEDIATRICS 2009;123:19-29

6. SBRINI ET AL. THE DIAGNOSTIC JOURNEY OF PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I: A REAL-WORLD SURVEY OF PATIENT AND PHYSICIAN EXPERIENCES. MOL GENET METAB REP 2016 SEP; 8: 67-73.