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 / № 6

2022

Online-версия журнала
www.pedpharma.ru

Педиатрическая фармакология

Союз педиатров России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.
Выходит один раз в два месяца
ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)
www.pedpharma.ru

Учредитель
Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

Главный редактор
Намазова-Баранова Л.С. (Москва, Россия), д.м.н., проф., акад. РАН
Заместитель главного редактора
Сайгитов Р.Т. (Москва, Россия), д.м.н.
Научные редакторы
Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.
Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.
Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.
Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН
Ответственный редактор
Панкова А.Р.
Дизайн
Архутик А.Б.
Выпускающий редактор
Ткачева Н.И., 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 (499) 132-02-07

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., проф.
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., акад. 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., проф.
Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.
Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.
Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.
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
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), д.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 в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»
115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2,
тел.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

Знаком информационной продукции не маркируется.
Дата выхода в свет 30.12.2022
Тираж 3000 экземпляров.
Подписной индекс в каталоге ООО «Урал-Пресс Округ» — 88005. Свободная цена.

CC BY NC

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 19 / № 6 / 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

436 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

437 Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Губанова, Е.А. Вишнева, И.В. Зеленкова, В.А. Ганковский, М.В. Егорова, Ю.Г. Левина, В.Е. Кайтукова, К.Е. Эфендиева
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ. ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

448 Е.А. Беседина, С.Г. Пискунова, А.С. Бадьян, Э.В. Дудникова, Г.Ю. Барковская
РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

459 Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазова-Баранова, Л.М. Яцык, О.Б. Гордеева, Е.А. Вишнева, Эфендиева К.Е., Е.В. Кайтукова, Н.В. Суханова, Н.С. Сергиенко, Ю.В. Нестерова, С.Э. Кондратова, М.Т. Фатахова, А.В. Пашков, И.В. Наумова, И.В. Зеленкова, В.А. Ганковский, С.Г. Губанова, Е.В. Леонова, А.Р. Панкова, А.А. Алексеева, Д.А. Бушуева, Т.Ю. Гогберашвили, Д.С. Кратько, С.Х. Садиллоева, Н.Е. Сергеева, М.А. Куракина, Т.А. Константиниди, И.А. Поваляева, М.А. Солошенко, М.И. Слипка, В.В. Алтунин, А.И. Рыкунова, Т.А. Салимгареева, П.А. Прудников, Н.А. Улькина, А.И. Фирумянц, Н.С. Шилко, Ю.Е. Казанцева
СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ, МАРКЕРОВ НЕЙРОМЕССЕНДЖЕРА И НЕЙРОРЕЦЕПТОРА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С ВАРИАТИВНЫМИ СЕНСОРНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ЛЕГКИМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ И ДРУГОЙ НЕЙРОПАТОЛОГИЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

479 М.А. Леонова, Н.Н. Мурашкин
ПРУРИГИНОЗНАЯ ФОРМА ДИСТРОФИЧЕСКОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

484 Л.С. Гордеев, Е.К. Кульбачинская, В.В. Березницкая
ВЛИЯНИЕ КАРБАМАЗЕПИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

492 Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, Т.А. Калюжная, Ф.Ч. Шахтахтинская, С.В. Толстова, А.М. Сельвян
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. ОБЗОР ПРОФИЛЯ ИННОВАЦИОННОЙ РОТАВИРУСНОЙ ВАКЦИНЫ

503 К.О. Кузнецов Л.Р. Тукбаева, В.В. Казакова, К.Р. Мирзоева, Е.А. Богомолова, А.И. Салахутдинова, Д.Ю. Пономарева, А.Р. Гарипова, М.С.-М. Муцольгова, А.Г. Галимханов, М.И. Сахибгареев, Э.Р. Гужвиева
ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

514 Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, Ф.Ч. Шахтахтинская, К.Е. Эфендиева, Е.В. Кайтукова, Е.А. Вишнева, Т.А. Калюжная, С.В. Толстова, М.А. Солошенко, А.М. Сельвян, Е.В. Леонова, С.Д. Тимошкова
ОЦЕНКА ДОКУМЕНТИРОВАННОЙ ПРИВИТОСТИ ПОДРОСТКОВ-ШКОЛЬНИКОВ В РАЗЛИЧНЫХ ГОРОДАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НОВОСТИ

525 **НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНЫМ ВИРУСОМ**

525 **ПРЕЗИДЕНТ В.В. ПУТИН ПОДПИСАЛ ЗАКОН О ЗАКУПКЕ «КРУГОМ ДОБРА» ПРЕПАРАТОВ ПО ПРОГРАММЕ «14 ВЫСОКОЗАТРАТНЫХ НОЗОЛОГИЙ»**

525 **ТРИ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ ПРЕПАРАТА В СПИСКЕ РИСКОВ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Pediatric Pharmacology

The Union of Pediatricians of Russia

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003
Issued once in two months
ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)
www.pedpharma.ru

Founder
The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief
Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor, academician of RAS
Deputy editors-in-chief
Saygitov R.T., MD, PhD
Research editors
McIntosh E.D.G., MD, PhD
Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor
Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD, professor
Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign member of RAS
Associate Editor
Pankova A.R.
Art director
Arkhutik A.B.
Publishing editor
Tkacheva N.I.,
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 (499) 132-02-07

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, academician of RAS
Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, professor, corresponding member of RAS
Kruglova L.S. (Moscow), PhD, professor
Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor
Mestrovic J. (Split, Croatia), PhD, professor
Murashkin N.N. (Moscow), PhD, 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. (Vashington, USA), MD, PhD, professor
Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor
Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS
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, 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 LLC United Printing Complex
7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow,
tel.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

Signed for printing 30/12/2022
Circulation 3000 copies.
Subscription indices are in catalogue
Ural-Press Okrug — 88005. Free price.

PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2022;19(6)

CONTENT

EDITOR'S NOTE

436 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

437 Leyla S. Namazova-Baranova, Svetlana G. Gubanova, Elena A. Vishneva, Irina V. Zelenkova, Viktor A. Gankovsky, Marina V. Yegorova, Julia G. Levina, Elena V. Kaytukova, Kamilla E. Efendieva
MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO RECURRENT UPPER RESPIRATORY TRACT DISEASES IN CHILDREN. INTERMEDIATE STUDY RESULTS

448 Elena A. Besedina, Svetlana G. Piskunova, Alexandra S. Badyan, Eleonora V. Dudnikova, Galina Yu. Barkovskaya
REGIONAL EXPERIENCE IN IMPROVING THE QUALITY AND COST-EFFECTIVENESS OF MEDICAL CARE FOR CHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY PATHOLOGY IN THE ROSTOV REGION

459 George A. Karkashadze, Leyla S. Namazova-Baranova, Leonid M. Yatsik, Olga B. Gordeeva, Elena A. Vishneva, Kamilla E. Efendieva, Elena V. Kaytukova, Natella V. Sukhanova, Natalia S. Sergienko, Julia V. Nesterova, Svetlana E. Kondratova, Madina T. Fatakhova, Alexandr V. Pashkov, Irina V. Naumova, Irina V. Zelenkova, Viktor A. Gankovskiy, Svetlana G. Gubanova, Elizaveta V. Leonova, Alina R. Pankova, Anna A. Alexeeva, Daria A. Bushueva, Tinatin Yu. Gogberashvili, Dmitriy S. Kratko, Safarbegim H. Sadilloeva, Natalia E. Sergeeva, Marina A. Kurakina, Tatiana A. Konstantinidi, Inessa A. Povalyaeva, Margarita A. Soloshenko, Mariya I. Slipka, Viktor V. Altunin, Anastasiya I. Rykunova, Tatiana A. Salimgareeva, Pavel A. Prudnikov, Nadezhda A. Ulkina, Alexey I. Firumyantc, Nikita S. Shilko, Julia E. Kazanceva
LEVELS OF NEUROSPECIFIC PEPTIDES, NEUROTRANSMITTERS AND NEURORECEPTOR MARKERS IN THE SERUM OF CHILDREN WITH VARIOUS SENSORY DISORDERS, MILD COGNITIVE IMPAIRMENTS AND OTHER NEUROPATHOLOGY

CLINICAL CASE

479 Maria A. Leonova, Nikolay N. Murashkin
PRURIGINOSA PATTERN OF DYSTROPHIC EPIDERMOLISYS BULLOSA: CLINICAL CASE

REVIEW

484 Leonid S. Gordeev, Ekaterina K. Kulbachinskaya, Vera V. Bereznitskaya
EFFECTS OF CARBAMAZEPINE ON CARDIOVASCULAR SYSTEM: LITERATURE REVIEW

492 Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Tatiana A. Kalyuzhnaia, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya, Svetlana V. Tolstova, Arevaluis M. Selvyan
NEW POSSIBILITIES OF PREVENTIVE IMMUNIZATION FOR ROTAVIRUS INFECTION IN RUSSIAN FEDERATION. OVERVIEW OF THE INNOVATIVE ROTAVIRUS VACCINE PROFILE

503 Kirill O. Kuznetsov, Laysan R. Tukbaeva, Valeriya V. Kazakova, Kamilla R. Mirzoeva, Ekaterina A. Bogomolova, Adelina I. Salakhutdinova, Darya Yu. Ponomareva, Aigul R. Garipova, Marina S.-M. Mutsolgova, Arslan G. Galimkhanov, Marsel I. Sakhibgareev, Elina R. Guzhvieva
THE ROLE OF COVID-19 IN ANTIBIOTIC RESISTANCE IN PEDIATRIC POPULATION

FOR PEDIATRICIAN'S PRACTICE

514 Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Firuza Ch. Shakhtatinskaya, Kamilla E. Efendieva, Elena V. Kaytukova, Elena A. Vishneva, Tatiana A. Kaliuzhnaia, Svetlana V. Tolstova, Margarita A. Soloshenko, Arevaluis M. Selvyan, Elizaveta V. Leonova, Snezhana D. Timoshkova
ASSESSMENT OF DOCUMENTED VACCINATION OF ADOLESCENT SCHOOLCHILDREN IN VARIOUS CITIES OF RUSSIAN FEDERATION

NEWS

525 **A NEW DRUG FOR THE PREVENTION OF DISEASES CAUSED BY RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS**

525 **PRESIDENT VLADIMIR PUTIN HAS SIGNED A LAW ON THE PURCHASE OF "CIRCLE OF GOOD" DRUGS UNDER THE PROGRAM "14 HIGH-COST NOSOLOGIES"**

525 **THREE ANTICONVULSANT DRUGS IN THE LIST OF RISKS FOR NEWBORNS**

Обращение к читателям

Зима в нынешнем году выдалась непростая. Погода не балует нас устойчивыми морозами и белым снегом, а все по большей части капризничает: то дожди проливные-ледяные накроют, то давление атмосферное обрушится, то снега выпадет на три месячные нормы… А инфекции так и не отступили, только теперь вместо COVID-19 мучаются люди от тридемии или даже тетрадемии, когда одновременно широкое распространение имеют не только новая коронавирусная инфекция, но и грипп с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, а иногда еще и пневмококковой или гемофильной…

Но мы стоим на страже детского здоровья и должны быть сильными, чтобы справиться с валом проблем. А выстоять в этой борьбе нам, безусловно, помогают знания — та новая информация, достоверная и проверенная, которая позволяет выбрать верные диагностические и лечебные интервенции, но удержаться от ненужных назначений, ставить правильные диагнозы и своевременно оказывать помощь и самому ребенку, и всей семье, а главное — чувствовать себя на своем месте и получать удовольствие от своей работы!

В этом финальном номере 2022 года мы приготовили для вас много очень нужной информации.

В первую очередь, про вечно актуальную для педиатрии проблему респираторной заболеваемости, в частности про новые подходы к ведению детей с банальными болезнями верхних дыхательных путей (с. 437–447), про то, как делать это правильно не только с медицинской, но и с экономической точки зрения (с. 448–458), и про то, как ситуация с COVID-19 изменила проблему антибиотикорезистентности в мировой педиатрии (с. 503–513).

Обязательно обратите внимание на невероятно интересные результаты нового фундаментального исследования состояния системы нейромаркеров, пептидов и рецепторов у детей с нейропатологией и различного рода сенсорными расстройствами (с. 459–478).

Будут вам также, несомненно, интересны клинический пример редкой формы дистрофического буллезного эпидермолиза (с. 479–483), новости педиатрии (с. 525) и обзор о влиянии карбамазепина на сердечно-сосудистую систему (с. 484–491). Ну и как же без нашей самой чувствительной темы — вакцинации! Читайте два материала в текущем номере — о новой ротавирусной вакцине (с. 492–502) и о ситуации с привитостью российских старших подростков (с. 514–524). Комментарии приветствуются!

От редакции, от Союза педиатров России, от издательского дома «ПедиатрЪ» сердечно поздравляем всех наших читателей с Новым, 2023 годом! Искренне желаем здоровья и благополучия, мира и гармонии в ваших душах, процветания вашим коллективам, успехов и достижений российской педиатрии и простого человеческого счастья!

С уважением и любовью,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
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

This winter year was the harsh one. The weather does not give us stable frosts and white snow, and for the most part it shows temperament. First, we had poured icy rains, then atmospheric pressure drops, or even three-monthly means of snow… Thus, infections didn't budge, only now, people are suffering from tripledemic or even quadridemic instead of single COVID-19. Now we have not only a new coronavirus infection, but also influenza with respiratory syncytial viral infection, or sometimes even with pneumococcal or hemophilic…

Though, we stand on guard of children health, and we must be strong to deal with all these challenges. Knowledge, for sure, helps us to survive in this battle. This new information is reliable and verified, it keeps us from unnecessary appointments, allows us to choose the right diagnostic and therapeutic interventions, to make the right diagnoses and provide timely help to the child and his family, and, moreover, to feel in place and enjoy your work!

We have prepared lots of very necessary information for you in this final issue of 2022.

First of all, information about the issue of respiratory morbidity that is always relevant for pediatricians, particularly about new approaches in the management of children with common diseases of the upper respiratory tract (p. 437–447), about how to perform it correctly not only from medical, but also from economic point of view (p. 448–458), and how COVID-19 has changed antibiotic resistance in the world of pediatrics (p. 503–513).

We recommend you pay attention to the incredibly interesting results of the new fundamental study of the system of neurospecific peptides, neurotransmitters and neuroreceptor state in children with neuropathology and various sensory disorders (p. 459–478).

You will also undoubtedly be interested in the clinical case of rare form of dystrophic epidermolisys bullosa (p. 479–483), pediatrics news (p. 525), and review on the carbamazepine effect on cardiovascular system (p. 484–491). Well, how about our most sensible area — vaccination! Read two materials in the current issue: about the new rotavirus vaccine (p. 492–502) and about the situation with Russian older adolescents' vaccination (p. 514–524). All comments are welcome!

Our editorial office, the Union of Pediatricians of Russia, publishing house «Pediatr», we all sincerely extend congratulations on all our readers with the New Year 2023! We sincerely wish health and wellbeing, peace and harmony in your souls, prosperity to your teams, success and achievements of Russian pediatrics, and simple human happiness!

Kind regards and lots of love,
Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Head of the Ped iatric Department of Pediatric Faculty of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Head of Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery,
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

https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2472

Check for updates

Л.С. Намазова-Баранова[1, 2], С.Г. Губанова[1], Е.А. Вишнева[1, 2], И.В. Зеленкова[1], В.А. Ганковский[1], М.В. Егорова[1], Ю.Г. Левина[1, 2], В.Е. Кайтукова[1, 2], К.Е. Эфендиева[1, 2]

[1] НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
[2] РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Мультидисциплинарный подход к проблеме рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Промежуточные результаты исследования

Автор, ответственный за переписку:
Губанова Светлана Геннадьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** svetlanagub@gmail.com

Проблема рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей у детей является распространенной и актуальной. Зачастую данная патология сочетается с другими заболеваниями, способствующими затяжному, осложненному или хроническому течению воспалительного процесса в области верхних дыхательных путей. ***Цель исследования*** *— усовершенствование принципов ведения детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей на основании научно-обоснованного мультидисциплинарного персонализированного подхода — комплекса современных методов диагностики и контроля состояния — для достижения длительной ремиссии.* ***Методы исследования.*** *В исследование включены 65 детей в возрасте от 3 до 17 лет 11 мес с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей. Методика обследования: эндоскопия полости носа, носоглотки и гортани, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости с водно-сифонной пробой, тимпанометрия и лабораторные исследования (клинический анализ крови, определение уровней общего и специфических IgE, АСЛ-О, микробиологическое исследование отделяемого носоглотки и ротоглотки, иммуноферментный анализ кала на Helicobacter pylori).* ***Результаты.*** *По данным исследования, у 88% от общего числа обследованных детей выявлена аллергическая патология. У детей с хронической воспалительной патологией ротоглотки в 30% случаев диагностированы клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а у 8,7% пациентов с данной патологией признаки ГЭРБ выявлены как при УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой, так и при фиброларингоскопии и впоследствии подтверждены данными эзофагогастроскопии. Анализ полученных данных свидетельствует о высокой распространенности аллергических болезней и патологии ЖКТ у детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей.* ***Заключение.*** *Полученные результаты позволяют научно обосновать мультидисциплинарный персонализированный подход к ведению детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей, включающий ключевые диагностические методики, необходимые для улучшения выявляемости коморбидных состояний, достижения и поддержания контроля над симптомами болезни. В настоящий момент исследование продолжается.*

Ключевые слова*: рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей, эндоскопия носоглотки, фиброларингоскопия, аллергический ринит, гастроэзофагеальный рефлюкс*

Для цитирования*:* Намазова-Баранова Л.С., Губанова С.Г., Вишнева Е.А., Зеленкова И.В., Ганковский В.А., Егорова М.В., Левина Ю.Г., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е. Мультидисциплинарный подход к проблеме рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Промежуточные результаты исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(6):437–447. doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2472

ОБОСНОВАНИЕ

Рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей у детей — частая проблема в педиатрической практике. Повторные респираторные инфекции сами по себе и особенно на фоне сопутствующих болезней могут приводить к хронической патологии полости носа, околоносовых пазух, носоглотки, а также к хроническим воспалительным заболеваниям глотки и среднего уха. В каждом конкретном случае требуется не только тщательный подход к диагностике воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, но и исключение сопутствующих патологических состояний, которые могут способствовать затяжному, рецидивирующему или осложненному течению респираторных инфекций.

Рецидивирующие респираторные инфекции у детей часто сочетаются с повторными аденоидитами, что, в свою очередь, приводит к гипертрофии лимфоидной ткани аденоидов с выраженным затруднением носового дыхания вплоть до обструктивного апноэ сна [1].

Анатомическое расположение аденоидов вблизи глоточных устьев слуховых труб способствует развитию как острых, так и хронических заболеваний среднего уха, таких как воспаление слуховых труб, острые средние отиты, экссудативные средние отиты.

Особенности иммунного ответа у детей с аллергией обусловливают более длительное, а часто и рецидивирующее течение респираторных инфекций. В свою очередь, наличие аллергического ринита у ребенка влечет за собой затруднение носового дыхания. Известно, что в ответ на воздействие значимых аллергенов у пациентов с аллергическим ринитом развивается IgE-опосредованное аллергическое воспаление не только полости носа, но и слизистой оболочки носоглотки и околоносовых пазух, что приводит к развитию аденоидита, риносинусита, дисфункции слуховой трубы. Доказано, что терапия аллергического ринита, осложненного аденоидитом, эффективно предупреждает стойкую гипертрофию аденоидов, тем самым снижая избыточную частоту хирургических вмешательств в области носоглотки у детей [2]. Поэтому так важно вовремя диагностировать аллергический ринит и назначить ребенку адекватную терапию.

Кроме аллергической патологии, существуют и другие состояния, влияющие на течение заболеваний верхних дыхательных путей. К такой патологии относится гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Как и аллергический ринит, ГЭРБ является распространенным заболеванием во всем мире с тенденцией к росту. Согласно данным систематического обзора [3], распространенность ГЭРБ в странах Европы достигает 15,2%, оценки распространенности на Ближнем Востоке варьируют от 8,7 до 33,1%. Результаты этого систематического обзора показывают, что ГЭРБ остается распространенным заболеванием во всем мире, и только в Восточной Азии ее частота неизменно ниже 10%. Высокая распространенность этого заболевания имеет потенциально серьезные социальные последствия, поскольку боль и дискомфорт, вызываемые ГЭРБ, негативно влияют на многие аспекты жизни пациентов, включая их производительность в процессе обучения или профессиональной деятельности. Также известно, что ГЭРБ является фактором риска развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода во взрослой популяции. Распространенность ГЭРБ в детском возрасте неизвестна, что обусловлено как многообразием клинико-морфологических вариантов заболевания, так и отсутствием единого системного подхода к вопросам диагностики и лечения.

Основным проявлением ГЭРБ является рефлюкс (заброс) желудочного содержимого в пищевод. Известно, что гастроэзофагеальный рефлюкс — нормальный, физиологический процесс, обычно возникающий у людей любого возраста после приема пищи. Однако хронический гастроэзофагеальный рефлюкс в результате анатомических и функциональных взаимодействий, вовлекающих желудок, зону желудочно-пищеводного перехода, несостоятельный нижний пищеводный сфинктер и нервную систему, приводит к развитию ГЭРБ. ГЭРБ как заболевание характеризуется симптомами или осложнениями, которые возникают в результате заброса желудочного содержимого в пищевод или за его пределы, в полость рта (включая гортань) или в нижние дыхательные пути. Необходимо учитывать тот факт, что рефлюкс кислотного содержимого из желудка может присутствовать у пациентов, не предъявляющих никаких жалоб для типичной рефлюксной болезни. Тем не менее, если вовремя не диагностировать данную патологию, это может в дальнейшем стать триггером развития таких серьезных заболеваний, как бронхиальная астма, а также инфекционных процессов в дыхательной системе [4].

Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2], Svetlana G. Gubanova[1], Elena A. Vishneva[1, 2], Irina V. Zelenkova[1], Viktor A. Gankovsky[1], Marina V. Yegorova[1], Julia G. Levina[1, 2], Elena V. Kaytukova[1, 2], Kamilla E. Efendieva[1, 2]

[1] Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

Multidisciplinary Approach to Recurrent Upper Respiratory Tract Diseases in Children. Intermediate Study Results

The issue of recurrent upper respiratory tract diseases in children is common and relevant. Commonly this pathology is associated with other diseases that lead to the prolonged, complicated, or chronic course of the inflammatory process in the upper respiratory tract. ***Objective. The aim of the study is*** *to improve management principles for children with recurrent upper respiratory tract diseases according to the developed multidisciplinary and personalized approach (modern methods of diagnosis and health monitoring) for achieving long-term remission.* ***Methods.*** *The study included 65 children aged from 3 to 17 years 11 months with recurrent upper respiratory tract diseases. Examination: nasal, nasopharynx and larynx endoscopy, abdominal ultrasound with aqueous-siphon test, tympanometry, and laboratory tests (complete blood count, evaluation of total and specific IgE levels, antistreptolysin O, nasopharynx and oropharynx microbiological study, enzyme-linked immunosorbent fecal analysis for Helicobacter pylori).* ***Results.*** *88% of examined children showed allergic pathology according to our study results. Clinical signs of gastroesophageal reflux disease (GERD) were revealed in 30% of children with chronic oropharynx inflammation. GERD signs were revealed both via abdominal ultrasound with aqueous-siphon test and via fiberoptic laryngoscopy and later confirmed by esophagogastroscopy in 8.7% of patients. Obtained data indicates high prevalence of allergic and gastroenterological pathology in children with recurrent upper respiratory tract diseases.* ***Conclusion.*** *Obtained results allow us to establish scientifically multidisciplinary and personalized approach for the management of children with recurrent upper respiratory tract disease. This approach shall include key diagnostic methods required for improvement of comorbid conditions revealing, and achieving and maintaining control over the disease symptoms. The study is currently ongoing.*

Keywords*: recurrent upper respiratory tract disease, nasopharynx endoscopy, fiberoptic laryngoscopy, allergic rhinitis, gastroesophageal reflux*

For citation*:* Namazova-Baranova Leyla S., Gubanova Sverlana G., Vishneva Elena A., Zelenkova Irina V., Gankovsky Viktor A., Yegorova Marina V., Levina Julia G., Kaytukova Elena V., Efendieva Kamilla E. Multidisciplinary Approach to Recurrent Upper Respiratory Tract Diseases in Children. Intermediate Study Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(6):437–447. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2472

Некоторые из хорошо известных внепищеводных проявлений ГЭРБ — это вызванный рефлюксом кашель, ларингит, эрозия эмали зубов. Предполагается, что такие заболевания, как синусит, фарингит, рецидивирующий острый средний отит, возможно, также связаны с ГЭРБ, хотя значимость ГЭРБ для указанных патологических состояний все еще обсуждается [5]. Тем не менее, недавнее международное консенсусное заявление по аллергическому риниту подтвердило связь между хроническим риносинуситом и ГЭРБ [6]. Два европейских исследования продемонстрировали, что показатель SNOT (Sino-Nasal Outcome Test) значительно выше у пациентов с сопутствующей ГЭРБ, что свидетельствует о прямой ее роли в развитии хронического риносинусита [7, 8].

Помимо вагусно-опосредованных нейровоспалительных изменений с развитием рефлекторного отека синоназальной области, патогенез воздействия соляной кислоты при гастроэзофагеальном рефлюксе на слизистую оболочку верхних дыхательных путей заключается в снижении мукоцилиарного клиренса, затруднении эвакуации отделяемого из носа и, как следствие, усилении воспалительного отека с обструкцией устьев околоносовых пазух, что приводит к развитию риносинусита [9, 10].

Доказана роль ГЭРБ в патогенезе неаллергического ринита как одной из частых причин рецидивирующей патологии верхних дыхательных путей [11]. На основании данных исследования, у пациентов с неаллергическим ринитом обнаруживался высокий уровень пепсина (в сравнении с контрольной группой здоровых пациентов) как в образцах слюны, так и в составе промывной жидкости носа, особенно в постпрандиальный период.

В последнее время также обсуждается роль *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в патогенезе рецидивирующей патологии верхних дыхательных путей. Микроорганизм был обнаружен не только в желудке, но и в слизистой оболочке полости рта и носа, в частности в полипах носа, а также у пациентов, страдающих как ГЭРБ, так и хроническим риносинуситом. Более того, *H. Pylori* вызывает не только гастрит, но и системное воспаление, которое может поражать также слизистую оболочку полости носа [12].

В литературе имеются подтверждения изменения состава нормальной микрофлоры у пациентов на фоне острых респираторных вирусных инфекций в виде достоверного значительного снижения альфа-разнообразия микробиоты носоглотки, снижения количества нормальной микрофлоры и присоединения патогенных бактерий, включая *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и др. Частое совместное обнаружение вирусов и бактерий ставит вопрос о стратегии профилактики бактериальных заболеваний, акцентируя внимание на предотвращении колонизации носоглотки патогенными штаммами [13] с целью недопущения осложнений и перехода воспаления в хроническую стадию.

Согласно современным представлениям, патогенез хронического воспаления небных миндалин является сложным многокомпонентным процессом, реализация которого обусловлена микробной контаминацией лимфоидной ткани небных миндалин, уровнем функциональной активности врожденного и адаптивного иммунитета, эффективностью механизмов элиминации патогенов и продуктов их жизнедеятельности, функциональным состоянием органов дыхательной системы и пищеварительного тракта. Исходя из клинической практики, санация небных миндалин позволяет достичь временной клинической ремиссии. Тем не менее, коморбидный фон может оказывать отрицательное влияние на течение хронического тонзиллита. К самым распространенным коморбидным состояниям при хроническом тонзиллите относят ГЭРБ и аллергическую патологию.

Необходимо отметить, что сложившийся стандартный подход к ведению детей с заболеваниями верхних дыхательных путей подразумевает диагностику лишь основной нозологии, без учета влияния коморбидных состояний на течение заболевания, частоту рецидивов и развитие хронического воспалительного процесса. Такой подход становится причиной несвоевременных диагностики и лечения сопутствующей патологии, что зачастую является ключевым фактором рецидивирования заболеваний верхних дыхательных путей.

Таким образом, актуальность разработки мультидисциплинарного персонализированного подхода к ведению детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей с использованием современных высокоинформативных методов диагностики не вызывает сомнений.

Цель исследования

Усовершенствовать принципы ведения детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей на основании разработанного мультидисциплинарного персонализированного подхода, комплекса современных методов диагностики и контроля состояния для достижения длительной ремиссии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В одномоментное исследование были включены 65 детей в возрасте от 3 до 17 лет 11 мес с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Комплексное мультидисиплинарное обследование включало:

- клинический осмотр врача-оториноларинголога, аллерголога, педиатра;
- консультацию гастроэнтеролога;
- диагностическую эндоскопию полости носа, носоглотки и гортани;
- тимпанометрию;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости с водно-сифонной пробой;
- общий клинический анализ крови;
- определение уровня общего IgE и sIgE в сыворотке крови;
- микробиологическое исследование отделяемого из зева и носоглотки;
- иммуноферментный экспресс-тест кала на *H. pylori*.

Микробиологическое исследование отделяемого из зева и носоглотки проводилось персонализированно на основании клинической картины ЛОР-заболевания.

Некоторым пациентам при подозрении на наличие ассоциированных с *H. pylori* заболеваний гастроэнтерологом назначался иммуноферментный экспресс-тест кала на *H. pylori*.

Критерии соответствия:

- возраст от 3 до 17 лет 11 мес;
- наличие в анамнезе рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей;
- подписанное родителями или самим участником старше 15 лет добровольное информированное согласие на обработку данных.

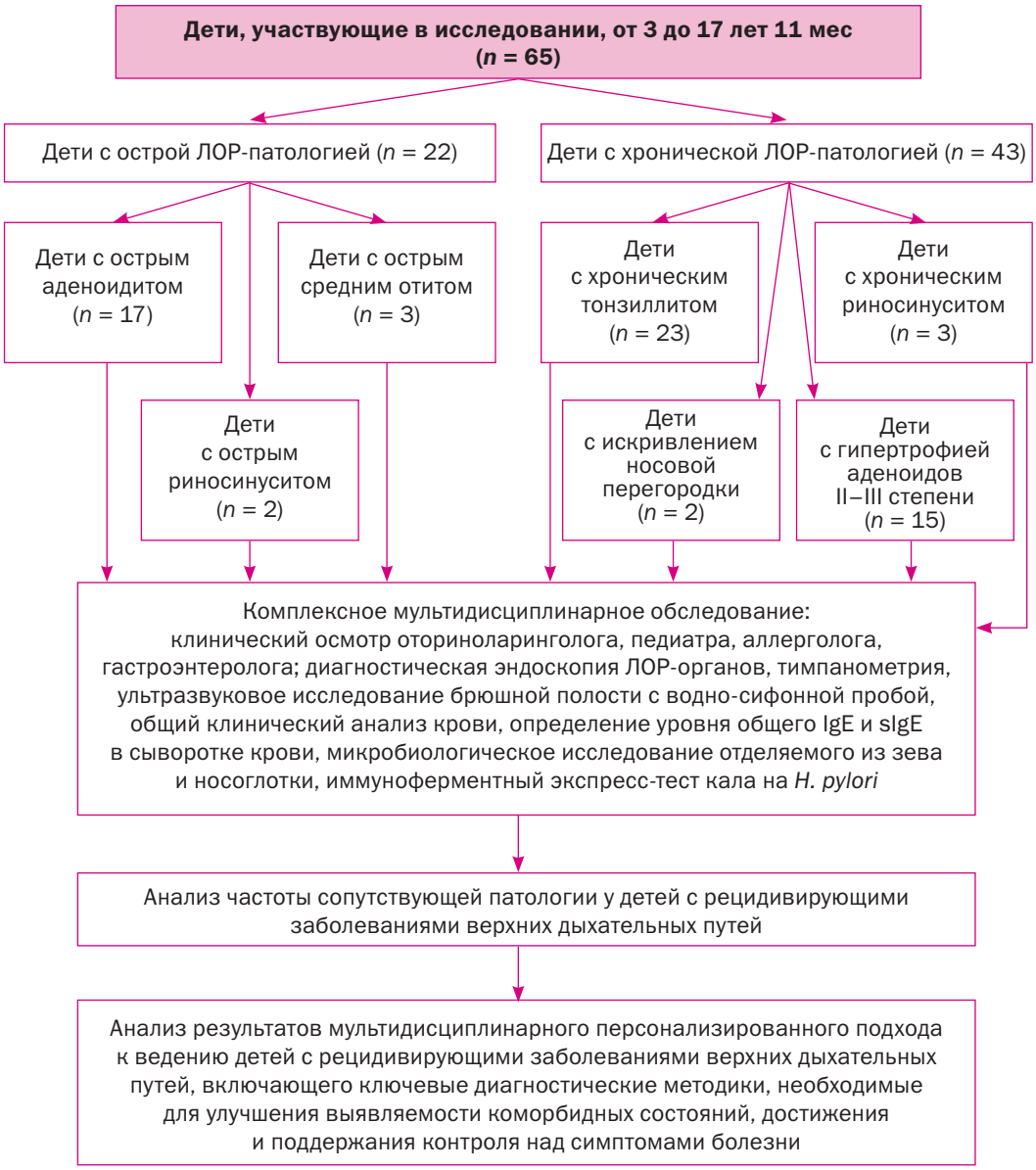

Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Критерии исключения:

- отказ от продолжения исследования по причине технических сложностей, например обстоятельств, не позволяющих родителям сопровождать ребенка в исследовательский центр.

Условия проведения

Работа проводится в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» с 2021 по 2023 г. Период проведения промежуточного этапа исследования — 2021–2022 гг.

Основной исход исследования:

- анализ результатов разработанного научно обоснованного мультидисциплинарного персонализированного алгоритма ведения детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей, включающего ключевые диагностические методики, необходимые для улучшения выявляемости коморбидных состояний, достижения и поддержания контроля над симптомами болезни.

Дополнительные исходы:

- анализ частоты и спектра сопутствующей патологии у детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей.

Методы исследования

Для разработки мультидисциплинарного персонализированного алгоритма обследования и ведения детей были проанализированы особенности проведения и результаты инструментальных и лабораторных диагностических методов.

Эндоскопия полости носа, носоглотки и гортани

На современном этапе развития оториноларингологии эндоскопическое исследование ЛОР-органов является неотъемлемой частью обследования пациентов с жалобами на затруднение носового дыхания и осиплость [14]. Этот метод дает достаточно информации для постановки предварительного, а зачастую и окончательного клинического диагноза. Преимуществами данного вида обследования являются отсутствие лучевой нагрузки, высокая информативность, а также воз-

можность фото-/видеодокументирования выявленных изменений.

Тимпанометрия

Патология носа и носоглотки часто сочетается с нарушением вентиляции полости среднего уха, что ведет к развитию среднего экссудативного и острого среднего отитов. Ряд исследований выявили связь респираторной аллергии [15], черепно-лицевого дисморфизма и ГЭРБ с экссудативным средним отитом [16]. Учитывая корреляцию коморбидной патологии с патологией среднего уха, требуется объективный, безопасный и информативный скрининговый метод диагностики для исключения средних экссудативных отитов у детей с сопутствующей патологией. Таким диагностическим инструментом является тимпанометрия. Суть данного метода заключается в регистрации акустического сопротивления или акустической податливости при изменении давления воздуха в наружном слуховом проходе. Результаты тимпанометрии используются как для диагностики, так и для мониторинга терапии средних отитов у детей. Учитывая безопасность и информативность данной методики, тимпанометрия широко применима в педиа-трии в качестве скринингового метода диагностики патологии среднего уха, особенно у детей с хроническим ринитом, гипертрофией носовых раковин, гипертрофией аденоидов, астмой и респираторной аллергией [17].

Ультразвуковое исследование брюшной полости с водно-сифонной пробой

В качестве скрининговой диагностической неинвазивной методики для выявления гастроэзофагеального рефлюкса в нашем исследовании применялось УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой. УЗИ органов брюшной полости, и в частности желудка и зоны кардии, широко используется при подозрении на ГЭРБ в комплексе с другими лучевыми и эндоскопическими методиками. Неоспоримые преимущества метода, его неинвазивность, безопасность и безболезненность проведения процедуры наряду с высокой информативностью позволили широко внедрить данную методику в педиатрическую практику [18].

Помимо трансабдоминального осмотра органов брюшной полости, для оценки функционального состояния пищевода выполнялась водно-сифонная проба. Ребенку предлагалось выпить воду или другую жидкость (компот, молочную смесь) через соломинку или из бутылочки. Положение ребенка в момент исследования лежа на спине с приподнятой головой. Данная методика позволяет оценить динамику пассажа жидкости во взаимосвязи с клиническими симптомами (изжога, отрыжка, поперхивание, покашливание, охриплость, ощущение инородного тела в области гортаноглотки). Выявление ультразвуковых признаков изменения нормальной анатомии (расширение диаметра пищевода, изменение угла между осью пищевода и малой кривизной желудка), сопровождаемых повторными эпизодами ретроградного движения эхочастиц из желудка в пищевод, позволяет сделать вывод о недостаточности кардии (халазии). Дети с подозрением на ГЭРБ консультированы гастроэнтерологом для обсуждения дальнейшей тактики обследования и лечения.

Лабораторные методы обследования

Пациентам с острыми воспалительными состояниями (острый аденоидит, острый синусит, острый средний отит) выполнялся клинический анализ крови для оценки степени выраженности воспалительного процесса.

С учетом широкой распространенности аллергических заболеваний в группе детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей всех пациентов консультировал врач аллерголог-иммунолог. После сбора анамнеза и предварительного осмотра пациента данным специалистом в качестве диагностической методики у детей с подозрением на наличие аллергии назначалось исследование уровня общего и специфических IgE в сыворотке крови. При повторной консультации результаты обследования интерпретировались специалистом вместе с оценкой клинических симптомов.

Пациенты с выявленными при УЗИ органов брюшной полости изменениями были проконсультированы гастроэнтерологом. При наличии показаний (клинические симптомы гастрита, гастродуоденита) в дополнение к проведенному ультразвуковому обследованию детям с сопутствующей ЖКТ патологией назначался экспресс-тест кала на *H. pylori*. Данная диагностическая методика является информативным, неинвазивным, достаточно недорогим способом скрининга инфекции *H. pylori*.

Пациентам с рецидивирующими и хроническими заболеваниями ЛОР-органов микробиологическое исследование микробиоты рото- и носоглотки выполнялось выборочно с целью идентификации патогенной микрофлоры.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Тема научно-исследовательской работы одобрена Локальным этическим комитетом (протокол № 148 от 15.01.2021) в рамках утверждения плана научных работ научно-техническим советом ЦКБ РАН. Включение в исследование проводили при получении подписанного информированного добровольного согласия на обследование от родителя или законного представителя ребенка либо от ребенка, достигшего возраста 15 лет.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для статистической обработки данных применялся пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Размер выборки изначально определялся в пределах 65 пациентов, удовлетворяющих критериям включения во временном интервале, которым был ограничен данный этап исследования. Анализ соответствия вида распределения признаку закона нормального распределения проводился с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные переменные с нормальным распределением величин описаны с использованием двух параметров — среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Данные совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение данных из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, проводилось с применением критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки исследования

В исследование были включены 65 детей в возрасте от 3 до 17 лет 11 мес с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

В результате комплексного обследования у 22 пациентов (33,8%) диагностированы острые состояния (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Study participants characteristics

	Количество	%	Средний возраст, годы
Мальчики	38	58	11,13 ± 3,4
Девочки	27	42	10,41 ± 3,2
Всего	65	100	10,84 ± 3,3

Таблица 2. Характеристика пациентов с острой ЛОР-патологией

Table 2. Characteristics of patients with acute ENT-organs pathology

Диагноз	Количество	% от общего количества	Средний возраст, годы
Острый аденоидит	17	26,2	6,21 ± 3,2
Острый риносинусит	2	3,1	8,5 ± 3,5
Острый средний отит	3	4,6	4,3 ± 1,2

В структуре выявленной сопутствующей патологии в группе детей с диагнозом «острый аденоидит» преобладала аллергическая патология (рис. 2): аллергический ринит (30%), пищевая аллергия (18%), атопический дерматит (12%) и бронхиальная астма (6%). При этом у 3 детей выявлен только аллергический ринит, у 2 пациентов — пищевая аллергия, у 1 ребенка — бронхиальная астма и аллергический ринит, у 1 пациента диагностирован атопический дерматит в сочетании с пищевой аллергией и аллергическим ринитом.

У 6 детей (34%) с острым аденоидитом аллергической патологии не выявлено. При обследовании этих пациентов диагностирована патология, характерная для стадии острого воспаления глоточной миндалины и гипертрофии лимфоглоточного кольца в целом:

- гипертрофия небных миндалин (3 ребенка);
- дисфункция слуховых труб (2 ребенка);
- экссудативный средний отит (1 ребенок).

При эндоскопическом исследовании носоглотки данной группы пациентов определялась гипертрофия аденоидов преимущественно II и II–III степени (рис. 3).

Патологии гортани при фиброларингоскопии в группе пациентов с острым аденоидитом выявлено не было. УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой у детей с острым аденоидитом патологии не выявило.

Данные микробиологического исследования отделяемого носоглотки в группе детей с острым аденоидитом представлены на рис. 4.

Как видно из диаграммы, преимущественно определялись ассоциации микроорганизмов в виде *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae* (58% случаев), при этом *Moraxella catarrhalis* идентифицирована более чем в половине случаев выявленных ассоциаций (53%), *Haemophilus influenzae* — в 21%, а *Haemophilus parainfluenzae* — в 26% случаев. Также в группе детей с острым аденоидитом определялся *Staphylococcus aureus* (27%), другая патогенная флора выделена в единичных случаях. По данным общего клинического анализа крови у детей с аденоидитом значимых изменений не выявлено.

У 2 (3,2%) пациентов с острым риносинуситом коморбидной патологией был аллергический ринит, при этом в одном случае диагностирована сенсибилизация только к плесневым грибам, а в другом случае подтверждены поллиноз и сенсибилизация к шерсти животных. При эндоскопическом осмотре полости носа, носоглот-

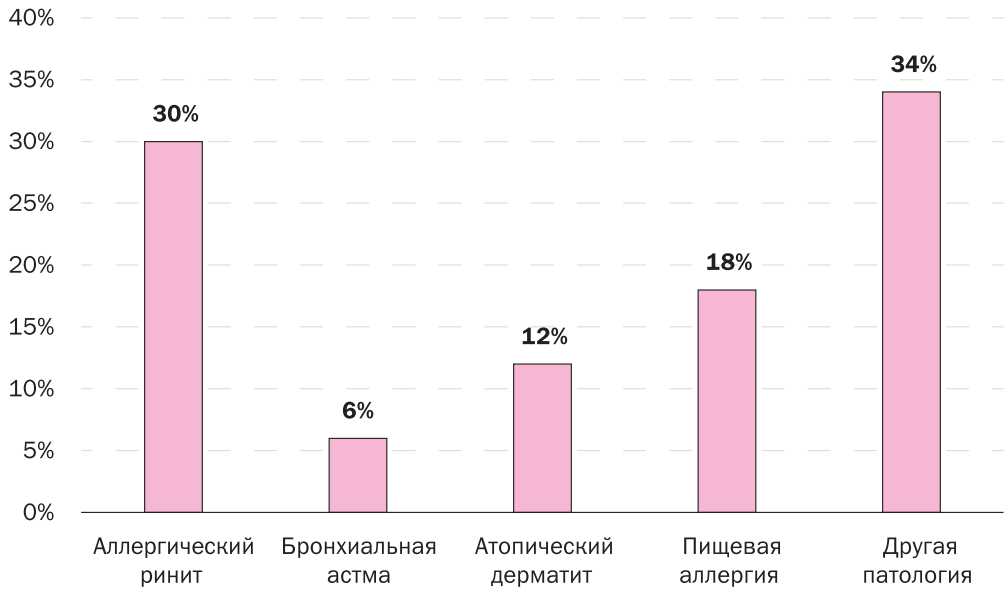

Рис. 2. Частота сопутствующей патологии у детей с острым аденоидитом

Fig. 2. Incidence of comorbidity in children with acute adenoiditis

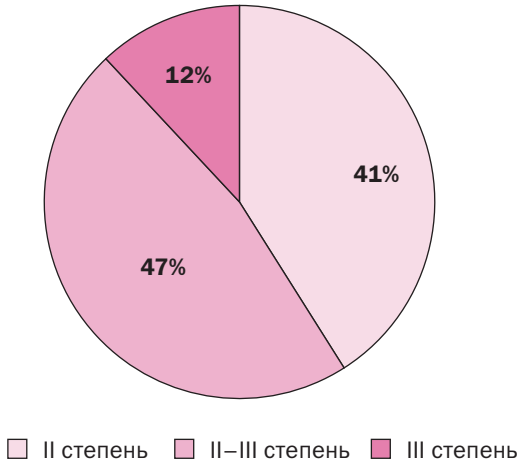

Рис. 3. Степень гипертрофии глоточной миндалины у детей с острым аденоидитом

Fig. 3. Degree of pharyngeal tonsil hypertrophy in children with acute adenoiditis

ки и гортани у пациентов с острыми риносинуситами патологии не выявлено. По результатам УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой патологии не определялось. По результатам клинического анализа крови патологии не отмечалось.

Острые средние отиты диагностированы в 3 (4,6%) случаях. Средний возраст детей составил 4,3 ± 1,2 года. У всех детей сопутствующей патологией был аллергический ринит, у 1 ребенка выявлен атопический дерматит. При эндоскопии носоглотки у этих пациентов выявлена гипертрофия аденоидов II степени, при фиброларингоскопии патологии не выявлено. По данным УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой у детей с острыми средними отитами отклонений выявлено не было. В одном из 3 случаев острого среднего отита при микробиологическом исследовании отделяемого из носоглотки выделена *Haemophilus influenzae*. В клиническом анализе крови отмечался умеренный лейкоцитоз (до 17 × 10^9/л) у одного ребенка. У 43 (66,2%) пациентов острой патологии не момент обследования не выявлено и диагностированы заболевания, представленные в табл. 3.

Хронический тонзиллит диагностирован у 23 пациентов (35% от общего количества обследованных), из них 10 девочек (43,5%) и 13 мальчиков (56,5%). По данным эндоскопического исследования ЛОР-органов пациентов с диагнозом «хронический тонзиллит», у 5 (21,7%) из них выявлена гипертрофия аденоидов II степени. У 2 (8,7%) пациентов при фиброларингоскопии отмечались косвенные признаки гастроэзофагеального рефлюкса (гиперемия и отек слизистой оболочки задних отделов гортани, в частности межчерпаловидной и постперстневидной областей). При УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой у этих пациентов фиксировался гастроэзофагеальный рефлюкс. Гастроэнтерологом рекомендована эзофагогастроскопия, по результатам которой диагноз ГЭРБ был подтвержден. В целом по данным УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой у 7 (30%) пациентов с диагнозом «хронический тонзиллит» выявлены признаки гастроэзофагеального рефлюкса.

У 9 из 23 (39,1%) пациентов с хроническим тонзиллитом диагностирована коморбидная патология в виде аллергических заболеваний. У всех 9 пациентов диагностирован аллергический ринит, который сочетался с пищевой аллергией (в 3 случаях), атопическим дерматитом (в 3 случаях) и с бронхиальной астмой (в 3 случаях).

По данным лабораторного исследования выявлено незначительное повышение АСЛ-О (от 209 до 305 МЕ/мл при норме до 200 МЕ/мл) у 4 (17,3%) пациентов. Патологической микрофлоры при микробиологическом исследовании мазков из зева не идентифицировано. В посевах выделены подтипы факультативно-анаэробных бактерий из семейства *Streptococcaceae* (*Streptococcus mitis* и *Streptococcus viridans*), что соответствует нормальной микробиоты ротоглотки. По результатам клинических анализов крови у детей с хроническим тонзиллитом патологических отклонений не выявлено.

У пациентов с хроническим риносинуситом диагностирована следующая патология:

- аллергический ринит — 1 пациент;
- признаки ГЭРБ (по данным УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой) — 2 пациента;
- искривление носовой перегородки —1 пациент.

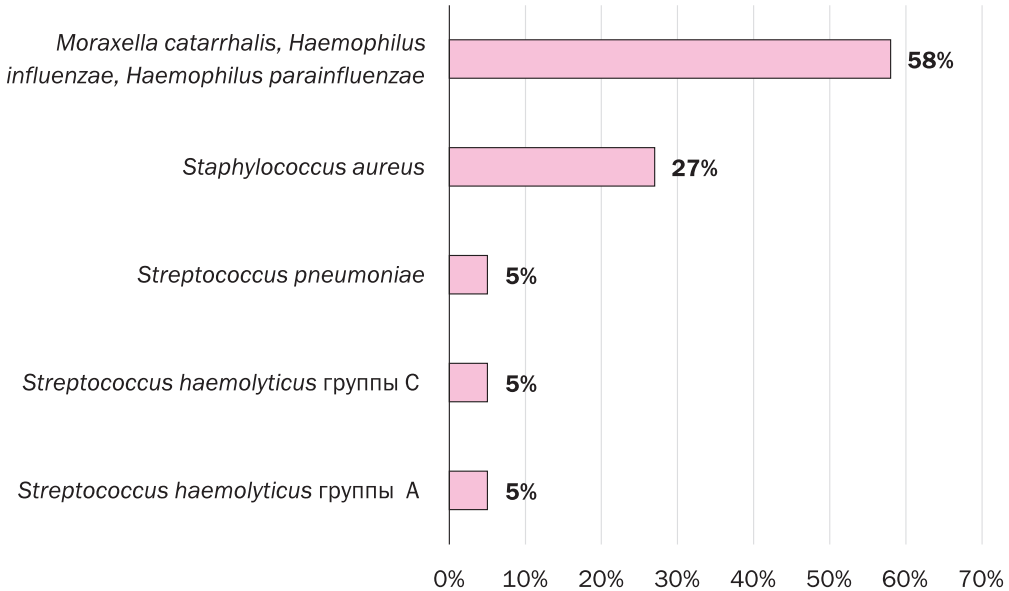

Рис. 4. Характеристика микрофлоры носоглотки у пациентов с острым аденоидитом

Fig. 4. Characteristics of nasopharyngeal microflora in patients with acute adenoiditis

Таблица 3. Характеристика пациентов с хронической ЛОР-патологией

Table 3. Characteristics of patients with chronic ENT-organs pathology

Диагноз	Количество пациентов	% от общего количества	Средний возраст, годы
Хронический тонзиллит	23	35,4	10,47 ± 3,34
Хронический риносинусит	3	4,6	13,7 ± 3,6
Искривление носовой перегородки	2	3,1	12,2 ± 3,34
Гипертрофия аденоидов II–III степени	15	23	5,6 ± 3,3

При эндоскопическом осмотре полости носа, носоглотки и гортани у пациентов с риносинуситами патологии не выявлено. По данным клинического анализа крови патологии не отмечалось.

У пациентов с диагнозом «искривление носовой перегородки» выявлена следующая патология:

- полип желчного пузыря и вазомоторный ринит (1 пациент);
- аллергический ринит (1 пациент).

Другие выполненные исследования у пациентов с искривлением носовой перегородки отклонений не выявили.

Гипертрофия аденоидов II–III степени диагностирована в 15 случаях (23% от общего количества обследованных детей).

У 8 (53,3%) пациентов с гипертрофией аденоидов II–III степени выявлена коморбидная патология:

- аллергический ринит — в 5 (33,3%) случаях, в 1 случае — сочетающийся с пищевой аллергией;
- у 2 (13,3%) детей по данным УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой диагностированы признаки ГЭРБ;
- у 1 (6,7%) ребенка на фоне гипертрофии аденоидов II–III степени диагностирована дисфункция слуховых труб.

Анализ результатов эндоскопического осмотра носоглотки выявил следующую тенденцию: чем младше пациенты, тем выше степень гипертрофии аденоидов, что согласуется с данными литературы [19].

В целом, анализируя выявленную сопутствующую патологию у обследованных детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей, следует отметить, что аллергические заболевания превалировали — аллергическая патология выявлена у 57 из 65 пациентов (88% от общего числа обследованных детей). Структура аллергической патологии представлена на рис. 5.

Необходимо подчеркнуть, что благодаря мультидисциплинарному персонализированному подходу к обследованию и ведению пациентов с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей подтверждена не только высокая частота аллергической патологии у детей, но и достаточно частая недооценка клинических симптомов аллергических заболеваний. Так, по данным нашего исследования, у 2 детей впервые диагностирована бронхиальная астма. Аллергический ринит был диагностирован у 35 (54% от всех обследованных) детей, из них впервые диагноз установлен у 12 (18%) пациентов. Сенсибилизация к пищевым аллергенам выявлялась в 2 раза чаще, чем была прогнозируема исходя из жалоб, что, возможно, свидетельствует о наличии латентной формы пищевой аллергии у детей.

Подобная тенденция прослеживается и в отношении ГЭРБ. У трети пациентов с хроническим тонзиллитом выявлены признаки ГЭРБ, что для данной патологии является фактором риска рецидивирующего характера воспаления ротоглотки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование выполнено с целью усовершенствования принципов ведения детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей на основании мультидисциплинарного персонализированного подхода, комплекса современных методов диагностики и контроля состояния для достижения длительной ремиссии. Данное исследование — одно из первых подобных комплексных исследований в педиатрии.

В ходе исследования подтверждена высокая частота аллергической патологии, способствующей рецидивированию различных заболеваний верхних дыхательных путей. В частности, гипертрофия глоточной миндалины на фоне повторных аденоидитов наиболее часто диагностирована у детей с аллергическим ринитом. Также аллергическая патология у пациентов с хроническим тонзиллитом, по результатам нашего исследования, выявлена в 39,1% случаев. Поэтому детям с патологией носоглотки, хронической воспалительной патологией глотки, учитывая данные анамнеза, целесообразно рекомендовать аллергообследование. Своевременная диагностика аллергии необходима для выбора стратегии терапии и дальнейшего прогноза аллергического заболевания у конкретного пациента. Необходимо также учитывать тот факт, что, помимо общепризнанных методов профилактики рецидивирующих воспалений верхних дыхательных путей путем вакцинации, терапия коморбидных состояний также положительно влияет на благоприятный прогноз заболеваний верхних дыхательных путей.

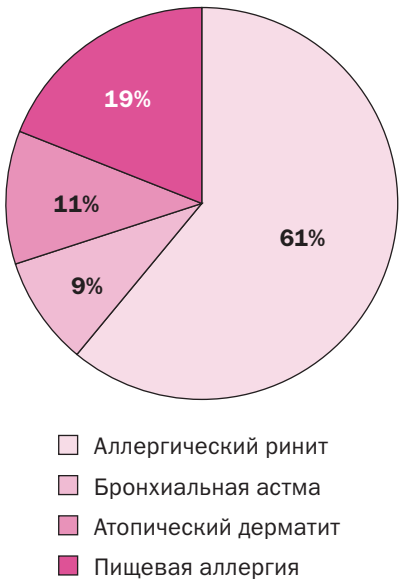

Рис. 5. Структура выявленной аллергической патологии у детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей

Fig. 5. Structure of revealed allergic pathologies in children with recurrent upper respiratory tract diseases

Следует отметить, что, по данным из различных публикаций, определение уровня общего IgE в сыворотке крови довольно часто непоказательно [20]. По результатам нашего исследования, у пациентов с подтвержденной аллергией лишь в 7% случаев определялся повышенный уровень IgE. В связи с этим при диагностике аллергической патологии лабораторный метод определения специфических IgE в сыворотке крови представляется более целесообразным. С учетом диагностики впервые выявленной бронхиальной астмы у пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями необходимость обследования ребенка аллергологом становится очевидной.

Учитывая результаты других лабораторных методов диагностики, на основании данных нашего исследования можно сделать следующие предварительные выводы:

- клинический анализ крови в случае рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей следует рассматривать в комплексе с клинической картиной и результатами эндоскопического обследования, что дает возможность выбрать тактику терапии для конкретного пациента;
- результаты микробиологического исследования отделяемого из носоглотки в случае рецидивирующей патологии могут дать полезную информацию о наличии носительства патогенной микробиоты как фактора, влияющего на частоту рецидивов;
- в случае хронического тонзиллита вне обострения микробиологическое исследование отделяемого с небных миндалин и задней стенки глотки не является обязательным.

Результатами нашего исследования у детей с хроническим тонзиллитом, помимо аллергических заболеваний, подтверждено наличие патологии ЖКТ. Признаки гастроэзофагеального рефлюкса у данной группы пациентов выявлены в 30% случаев. Учитывая детский возраст пациентов, представляется важным применять безопасные скрининговые диагностические методики. Такой методикой является УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой. Известно, что выявленные во время УЗИ изолированные признаки рефлюкса не являются единственным основанием для диагноза ГЭРБ, однако дают ценную информацию об анатомии и функциональном состоянии зоны верхнего эпигастрия.

Несмотря на то, что УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой в настоящее время не считается методом выбора при ГЭРБ, данная методика позволяет оценить динамику пассажа жидкости из желудка в пищевод в корреляции с клиническими симптомами. Данные зарубежных и отечественных исследований [21, 22] подтверждают, что УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой играет определенную роль при обследовании ребенка с подозрением на заболевание верхних отделов желудочно-кишечного тракта и может рассматриваться как начальный метод визуализации вместо рентгеноскопии, тем самым позволяя избежать или ограничить использование ионизирующего излучения. В отличие от других диагностических методик, УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой не требует введения инородных предметов (эндоскоп, датчик ph-метрии), провоцирующих рефлекторные волны антиперистальтики, а время наблюдения ограничено только терпением пациента и врача.

Сочетание клинических признаков ГЭРБ, выявленных при УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой, и косвенных признаков ГЭРБ при фиброларингоскопии в нашем исследовании составило 8,7% случаев у пациентов с хроническим тонзиллитом. Диагноз ГЭРБ у этих пациентов был подтвержден при эзофагогастроскопии. Это дает нам возможность сделать предварительные выводы о наличии высокой вероятности ГЭРБ у пациентов в случае сочетания выявленных клинических признаков данной патологии при УЗИ с водно-сифонной пробой и при фиброларингоскопии. В продолжении нашего исследования мы проанализируем данную тенденцию на бóльшем объеме выборки с целью обоснования применения этих безлучевых скрининговых диагностических методик при подозрении на ГЭРБ у детей.

Существующие на данный момент подходы к ведению детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей не подразумевают дифференциальную диагностику коморбидных состояний. В комплекс обследования данной категории пациентов не включены консультации специалистов — аллерголога-иммунолога, гастроэнтеролога, исследования на причинно-значимые аллергены.

Тем не менее, результаты, полученные нами при использовании мультидисциплинарного обследования, подтверждают необходимость тщательной оценки каждого показателя состояния здоровья пациента и данных анамнеза. Персонализированный подход к обследованию и ведению пациентов позволил, применив только необходимые конкретному ребенку инструментальные и лабораторные методы, диагностировать основную и сопутствующую патологию, назначить адекватную терапию и достичь контроля над болезнью.

Интерпретация результатов исследования ограничивается относительно небольшим размером выборки. Представленные результаты являются предварительными. Исследование в настоящее время продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе представлены промежуточные результаты комплексного подхода к ведению детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей. Включение в алгоритм обследования консультаций педиатра, аллерголога-иммунолога и гастроэнтеролога, диагностической эндоскопии ЛОР-органов, УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой и лабораторных методов обследования необходимо для своевременной диагностики коморбидных состояний как основной причины рецидивов заболеваний верхних дыхательных путей у детей.

Мультидисциплинарный подход к диагностике патологии верхних дыхательных путей дает полное понимание клинической картины патологического состояния конкретного пациента. Такой комплексный подход обеспечивает полноценную диагностику основного и сопутствующего заболеваний, персонализированная терапия которых предупреждает развитие хронической патологии, что в результате приводит к достижению стойкой ремиссии и улучшает прогноз течения заболевания.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова — научное руководство, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов.

С.Г. Губанова — сбор данных, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов, написание текста рукописи.

Е.А. Вишнева — проведение критического анализа материалов и формирование выводов.

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

В.А. Ганковский — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

М.В. Егорова — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

Ю.Г. Левина — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

Е.В. Кайтукова — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

К.Е. Эфендиева — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — scientific counseling, study design, critical analysis of materials, drawing conclusions.

Svetlana G. Gubanova — data collection, study design, critical analysis of materials, drawing conclusions, manuscript writing.

Elena A. Vishneva — critical analysis of materials, drawing conclusions.

Irina V. Zelenkova — data collection, review and selection of publications on the topic of the manuscript.

Viktor A. Gankovsky — data collection, review and selection of publications on the topic of the manuscript.

Marina V. Yegorova — data collection, review and selection of publications on the topic of the manuscript.

Julia G. Levina — data collection, review and selection of publications on the topic of the manuscript.

Elena V. Kaytukova — data collection, review and selection of publications on the topic of the manuscript.

Kamilla E. Efendieva — data collection, review and selection of publications on the topic of the manuscript.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

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
С.Г. Губанова
https://orcid.org/0000-0001-7649-5933
Е.А. Вишнева
https://orcid.org/0000-0001-7398-0562
И.В. Зеленкова
https://orcid.org/0000-0001-6158-9064
В.А. Ганковский
https://orcid.org/0000-0003-4962-6998
М.В. Егорова
https://orcid.org/0000-0001-9805-1938
Ю.Г. Левина
https://orcid.org/0000-0002-2460-7718
Е.В. Кайтукова
https://orcid.org/0000-0002-8936-3590
К.Е. Эфендиева
https://orcid.org/0000-0003-0317-2425

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gulotta G, Iannella G, Vicini C, et al. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: State of the Art. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(18):3235. doi: https://doi.org/10.3390/ijerph16183235
2. Lou Z. Adenoid hypertrophy in children and allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(3):831–832. doi: https://doi.org/10.1007/s00405-017-4737-y
3. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63(6):871–880. doi: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269
4. Ledford DK, Lockey RF. Asthma and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(1):78–86. doi: https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32835c16b6
5. Formanek M, Zelenik K, Kominek P, Matousek P. Diagnosis of extraesophageal reflux in children with chronic otitis media with effusion using PEPTEST. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(5):677–679. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.02.013
6. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(Suppl 1):S22–S209. doi: https://doi.org/10.1002/alr.21695
7. Katle EJ, Hart H, Kjaergaard T, et al. Nose-and sinus-related quality of life and GERD. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(1):121–125. doi: https://doi.org/10.1007/s00405-011-1675-y
8. Bohnhorst I, Jawad S, Lange B, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in a population of patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(3):e70–e74. doi: https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4167
9. Rosen N, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the north American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (NASPGHAN) and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastronetrol Nutr.* 2018;66(3):516–554. doi: https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889
10. Loehrl TA, Samuels TL, Poetker DM, et al. The role of extraesophageal reflux in medically and surgically refractory rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012;122(7):1425–1430. doi: https://doi.org/10.1002/lary.23283
11. Wang Q, Lenham RK, Wang X, et al. A pilot study demonstrating the evidence for reflux disease in patients presenting with non-allergic rhinitis (NAR) — reflux disease in association with non-allergic rhinitis. *Ann Esophagus.* 2019;2:6. doi: https://doi.org/ https://doi.org/10.21037/aoe.2019.03.02
12. Kurtaran H, Uyar ME, Kasapoglu B, et al. Role of Helicobacter Pylori in pathogenesis of upper respiratory system diseases. *J Nat Med Assoc.* 2008;100(10):1224–1230. doi: https://doi.org/10.1016/s0027-9684(15)31471-1
13. Edouard S, Million M, Bachar D, et al. The nasopharyngeal microbiota in patients with viral respiratory tract infections is enriched in bacterial pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(9):1725–1733. doi: https://doi.org/10.1007/s10096-018-3305-8
14. Shargorodsky J, Bhattacharyya N. What is the role of nasal endoscopy in the diagnosis of chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope*. 2013;123(1):4–6. doi: https://doi.org/10.1002/lary.23385
15. Pau BC, Ng DK. Prevalence of otitis media with effusion in children with allergic rhinitis, a cross sectional study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;84:156–160. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.03.008
16. Dogru M, Kuran G, Haytoglu S, et al. Role of laryngopharyngeal reflux in the pathogenesis of otitis media with effusion. *J Int Adv Otol.* 2015;11(1):66–71. doi: https://doi.org/10.5152/iao.2015.642
17. Mold JW, Fox C, Wisniewski A, et al. Implementing asthma guidelines using practice facilitation and local learning collaboratives: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2014;12(3):233–240. doi: https://doi.org/10.1370/afm.1624
18. *Детская ультразвуковая диагностика*: учебник. Т. 1. Гастроэнтерология / М.И. Пыков, А.И. Гуревич, И.М. Османов; под ред. М.И. Пыкова. — М.: Издательский дом Видар;

2014. — 256 с. [*Detskaya ul'trazvukovaya diagnostika*: Textbook. Vol. 1. Gastroenterologiya. Pykov MI, Gurevich AI, Osmanov IM; Pykov MI, ed. Moscow: Publishing House Vidar; 2014. 256 p. (In Russ).]
19. Ishida T, Manabe A, Yang SS, et al. Patterns of adenoid and tonsil growth in Japanese children and adolescents: A longitudinal study. *Sci Rep*. 2018;8(1):17088. doi: https://doi.org/10.1038/s41598-018-35272-z
20. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100080. doi: https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100080
21. Winter HS. Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux in children and adolescents. In: *UpToDate*. Available online: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gastroesophageal-reflux-disease-in-children-and-adolescents. Accessed on December 09, 2022.
22. Ахпаров Н.Н., Т.К. Немилова, А.В. Каган, С.Б. Сулейманова. Современные подходы к диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // *Российский педиатрический журнал*. — 2015. — Т. 18. — № 5. — С. 15–20. [Akhparov NN, Nemilova TK, Kagan AV, Suleymanova SB. Modern approaches to the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in children. *Russian Pediatric Journal*. 2015;18(5):15–20. (In Russ).]

Статья поступила: 23.10.2022, **принята к печати:** 16.12.2022
The article was submitted 23.10.2022, **accepted for publication** 16.12.2022

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**: 113999, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [**address**: 10, Fotievoi str., building 1, Moscow, 113999, Russian Federation]; **e-mail**: leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 1312-2147

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

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

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

Ганковский Виктор Анатольевич, к.м.н. [***Viktor A. Gankovskii***, MD, PhD]; **e-mail**: s.slon2012@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 2745-7739

Егорова Марина Владимировна, к.м.н. [***Marina V. Egorova***, MD, PhD]; **e-mail**: Asegor@rambler.ru; **eLibrary SPIN**: 4758-1553

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

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [***Elena V. Kaytukova***, MD, PhD]; **e-mail**: sunrise_ok@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 1272-7036

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

https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2480

Е.А. Беседина[1], С.Г. Пискунова[2], А.С. Бадьян[1], Э.В. Дудникова[1], Г.Ю. Барковская[2]

[1] Ростовский ГМУ, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
[2] Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Региональный опыт повышения качества и экономической эффективности оказания медицинской помощи детям с острой респираторной патологией в Ростовской области

Автор, ответственный за переписку:
Елена Алексеевна Беседина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, **e-mail:** besedina-dasha@yandex.ru

Одной из приоритетных задач современного мирового медицинского сообщества является непрерывное многогранное улучшение качества медицинской помощи. Проведены оценка качества оказания медицинской помощи и уровня материальных затрат одной из городских медицинских организаций на ведение пациентов с острой респираторной патологией (ОРП), а также анализ экономической эффективности проекта «Улучшение качества оказания медицинской помощи детям Ростовской области». Первый шаг настоящего исследования представлял собой ретроспективный аудит первичной медицинской документации (n = 154) детской больницы с использованием адаптированного опросника Всемирной организации здравоохранения «Оценка качества оказания стационарной помощи детям», рекомендованного для Европы, пересмотра 2015 г. Критерии включения: госпитализация пациентов с острыми состояниями; исход — выздоровление без осложнений; наличие одного из клинических случаев (острый назофарингит, острый простой бронхит, острый обструктивный бронхит, острый обструктивный ларингит, острая внебольничная пневмония). Оценка экономической эффективности проводилась с учетом суммы прямых затрат на лечение и коэффициента экономических расходов в пересчете на конкретного пациента (Кэркп). Анализ первого этапа исследования выявил дефекты качества оказания медицинской помощи, значительные необоснованные материальные затраты медицинского учреждения на всех этапах оказания лечебно-диагностической помощи детям с ОРП. Обращали на себя внимание пиковые показатели Кэркп во всех группах наблюдения за счет значительных трат на медикаменты, в том числе не входящие в клинические протоколы лечения, высокое число необоснованных госпитализаций и диагностических процедур, затраты на физиотерапевтическое лечение (ФТЛ) и др. Второй этап анализа медицинской документации (n = 146) пациентов с ОРП проходил после первичного аудита с последующим ежеквартальным мониторингом и обучением персонала больницы (конечная точка — 12 мес). Было показано значительное повышение качества и экономической эффективности оказания медицинской помощи детям с ОРП.

***Ключевые слова**: качество оказания медицинской помощи, экономическая эффективность, дети, острая респираторная патология, аудит*

***Для цитирования**:* Беседина Е.А., Пискунова С.Г., Бадьян А.С., Дудникова Э.В., Барковская Г.Ю. Региональный опыт повышения качества и экономической эффективности оказания медицинской помощи детям с острой респираторной патологией в Ростовской области. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(6):448–458. doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2480

ВВЕДЕНИЕ

Приоритетным направлением европейской политики Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ключевым вектором стратегического развития современной медицины является гарантия долженствующего качества медицинской помощи как взрослому, так и детскому населению [1–3]. В педиатрической практике возможность снижения детской смертности, а также повышения качества жизни может быть реализована за счет двух путей, а именно повышения доступности медицинской помощи и совершенствования ее качества [4]. Неоспоримым является факт, что недостаточный уровень медицинской помощи, с одной стороны, приводит к снижению показателей здоровья населения, а с другой — влечет за собой значительные материальные затраты (прямые и косвенные) медицинских учреждений [5–7]. Анализ литературы показал наличие различных методологий, направленных на оценку качества оказания медицинской помощи [6], в том числе с использованием технологий ВОЗ [8–10].

В Российской Федерации впервые подобный анализ был проведен в 2006 г., результаты опубликованы в The Lancet [11]. На сегодняшний день в нашей стране утверждены стандарты медицинской помощи, которые должны применяться в ежедневной клинической практике [12]. Использование протоколов и клинических рекомендаций, утвержденных Минздравом России, а также принципов доказательной медицины позволяют максимально эффективно оказывать медицинскую помощь детям с учетом

всех граней профессиональной компетенции педиатра, таких как эффективность, безопасность, реализация прав пациента, а также экономическая результативность [13]. С другой стороны, для всего международного сообщества важным и актуальным остается вопрос контроля качества оказания педиатрической помощи как одного из наиболее важных факторов в сохранении и укреплении здоровья как матери, так и ребенка [14]. Поиск путей решения данной проблемы предопределил развитие инновационных подходов в указанном направлении, а именно формирование трехуровневой системы оказания медицинской помощи детям, внедрение порядков и клинических стандартов, а также создание системы мониторинга качества диагностики и лечения пациентов [4].

В рамках проекта Минздрава России «Улучшение качества оказания медицинской помощи детям Ростовской области» был издан приказ № 706 от 26 мая 2015 г. «О проведении аудита детских больниц и детских отделений МБУЗ «ЦРБ» Ростовской области». Во исполнение вышеуказанного документа разработана программа «Оценка технологий оказания стационарной медицинской помощи детям в Ростовской области», целью которой являлась оптимизация работы детских стационаров всех уровней с помощью аудита и последующего поддерживающего мониторинга для повышения качества медицинской помощи детскому населению и рационального использования финансовых средств.

Высокая экономическая эффективность оказания медицинской помощи предопределяет рациональное использование материальных ресурсов системы здравоохранения [15]. В свою очередь, это позволяет использовать сэкономленные средства на другие отрасли медицины. Кроме того, экономическая результативность тесно связана с повышением клинического эффекта, сохранением высокого качества жизни пациента при адекватном использовании материальных ресурсов [16]. С другой стороны, неправильно составленный алгоритм диагностики и лечения приводит к полипрагмазии, снижению комплаентности терапии, а также необоснованным избыточным расходам [17].

Цель исследования

Целью настоящего исследования является анализ клинической и экономической составляющей реализации проекта за счет проведения комплексной оценки качества оказания медицинской помощи и уровня материальных затрат на ведение пациентов с острой респираторной патологией (ОРП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа представляет собой двухэтапное исследование с одинаковым набором статистических компонентов. На первом этапе был проведен ретроспективный аудит одной из детских больниц Ростовской области с использованием адаптированного опросника ВОЗ «Оценка качества оказания стационарной помощи детям», рекомендованного для Европы, пересмотра 2015 г., который определяет систематический анализ всех сфер оказания медицинской помощи. В данной работе были выделены лишь сегмент клинической практики лечения пациентов с ОРП и его экономическая составляющая, изучение которых проводилось путем анализа первичной медицинской документации, листов назначений в медицинских картах стационарного больного (форма № 003/у) в течение последних 3 мес, предшествовавших аудиту. Всего было проанализировано 154 случая оказания медицинской помощи детям с ОРП на первом этапе, 146 — на втором. Для клинической

Elena A. Besedina[1], Svetlana G. Piskunova[2], Alexandra S. Badyan[1], Eleonora V. Dudnikova[1], Galina Yu. Barkovskaya[2]

[1] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
[2] Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

Regional Experience in Improving the Quality and Cost-Effectiveness of Medical Care for Children with Acute Respiratory Pathology in the Rostov Region

One of the priorities of the modern world medical community is the continuous comprehensive improvement of medical care quality. Evaluation of medical care quality and material costs level for the management of patients with acute respiratory pathology (ARP) was performed in one city medical facility, as well as cost-effectiveness analysis of the project "Improvement of medical care quality for children of the Rostov region". The first step of this study was retrospective audit of source medical records (n = 154) of Children's hospital via the adapted World Health Organization questionnaire "Evaluation of in-patient care quality for children" recommended for Europe and revised in 2015. Inclusion criteria: hospitalization of patients with acute conditions; outcome — recovery with no complications; presence of one of the clinical manifestations (acute nasopharyngitis, acute non-obstructive bronchitis, acute obstructive bronchitis, acute obstructive laryngitis, acute community-acquired pneumonia). The cost-effectiveness evaluation was performed considering the direct treatment costs and the coefficient of economic costs per patient (CECPP). Analysis of the study's first stage has revealed defects in medical care quality, significant and irrational material costs of the medical facility at all stages of medical and diagnostic care for children with ARP. CECPP peak indicators came under notice in all observation groups due to high expenses on medications and specifically those not included in clinical practice guidelines, vast amount of unreasonable hospitalizations and diagnostic procedures, expenses on physical therapy (PT), etc. Analysis of the study's second stage medical records (n = 146) of patients with ARP took place after the initial audit followed by quarterly monitoring and hospital staff training (endpoint — 12 months). Significant improvements in the health care quality and cost-effectiveness for children with ARP have been shown.

***Keywords**: quality of the medical care, cost-effectiveness, children, acute respiratory pathology, audit*

***For citation**:* Besedina Elena A., Piskunova Svetlana G., Badyan Alexandra S., Dudnikova Eleonora V., Barkovskaya Galina Yu. Regional Experience in Improving the Quality and Cost-Effectiveness of Medical Care for Children with Acute Respiratory Pathology in the Rostov Region. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(6):448–458. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2480

оценки применяли 7 индикаторов, входящих в инструментарий ВОЗ (2015):

1) необоснованная госпитализация (несоблюдение показаний к госпитализации, указанных нормативами ВОЗ и утвержденными стандартами);
2) неправильные постановка диагноза и оценка тяжести, а также выбранная тактика лечения в последующем;
3) полипрагмазия в виде назначения двух или более лекарственных средств, не отвечающих требованиям ВОЗ и национальным стандартам, включая препараты с низкой доказательной базой и высоким количеством побочных эффектов;
4) не соответствующий нормативам мониторинг за состоянием пациента;
5) отсутствие оценки физического развития ребенка;
6) необоснованные внутривенные инфузии;
7) причинение неоправданной и излишней боли за счет назначения инвазивных процедур.

Кроме того, использовали 2 дополнительных критерия, значимых для российской педиатрической практики:

1) нерациональная антибиотикотерапия;
2) неправильное применение системных глюкокортикостероидов (использование указанных препаратов при отсутствии показаний с учетом рекомендаций ВОЗ и национальных стандартов) [18, 19].

Итоговый анализ ведения пациентов с ОРП представлен с помощью балльной шкалы от 0 до 3, при этом 3 баллам соответствует оказание помощи согласно международным стандартам, не требующее улучшений; 2 баллам — оказание помощи, не отвечающее стандартам ВОЗ, однако не представляющее опасности для здоровья пациента и не нарушающее его права (требуется незначительное улучшение); 1 баллу — оказание помощи, не отвечающее стандартам ВОЗ и влекущее за собой опасность для здоровья и нарушение прав ребенка; 0 баллов — очень низкое качество оказания помощи, приводящее к развитию тяжелых последствий для здоровья детского населения. Согласно балльной системе оценивали каждый критерий адаптированного опросника ВОЗ с последующей суммацией всех баллов и вычислением среднего значения.

С целью возможности проведения адекватного статистического анализа, унификации данного исследования и объективности оценки экономических затрат были отобраны клинические случаи, соответствующие определенным критериям:

1) все пациенты госпитализированы с острыми состояниями;
2) исход — выздоровление без осложнений;
3) клинические случаи: острый назофарингит, острый обструктивный ларингит, острый простой бронхит, острый обструктивный бронхит, острая внебольничная пневмония.

Далее была проведена интегральная оценка экономической эффективности с учетом суммы прямых затрат на лечение. При этом использовались средние стандартизированные тарифы на оплату медицинской помощи согласно Приложению 1 к Тарифному соглашению Ростовской области от 26 декабря 2014 г. с внесенными изменениями и дополнениями, утвержденными Комиссией ОМС, а также средняя цена медикаментов сети розничных аптек. По причине разнообразия лекарственных средств, назначаемых в стационаре, не представилось возможным посчитать каждый клинический случай по препаратам отдельно на первом этапе исследования. В связи с этим были проанализированы общие затраты на 1 событие оказания медицинской помощи, а также оценен коэффициент экономических расходов в пересчете на одного пациента по формуле:

$$Кэркп = \sum здл / n,$$

где Кэркп — фактическое значение экономических расходов на диагностику и лечение в пересчете на конкретного пациента, руб., $\sum$здл — общая сумма прямых затрат на диагностику и лечение, руб., n — количество случаев оказания медицинской помощи по оцениваемому заболеванию (количество пациентов).

Изучение коэффициента расходов позволяет сделать вывод, что низкие значения данного показателя при одинаковом исходе (в данном исследовании — выздоровление без осложнений) свидетельствуют о высокой экономической эффективности оказания медицинской помощи детям в стационаре.

Вторым этапом исследования стал повторный анализ первичной медицинской документации через 12 мес от начальной точки исследования после поддерживающего ежеквартального мониторинга с выездом в медицинскую организацию и проведенного обучения сертифицированными экспертами медицинского персонала с учетом выявленных проблем и недостатков.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 25, а также программного комплекса «1С: Бухгалтерия 8.2» для реализации экономической оценки.

Характер распределения экономических затрат, а также количество проведенных койко-дней оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова. Так как в исследовании выявили только распределения, отличные от нормального, результаты выборок были представлены медианой (*Me*) и 25-м и 75-м перцентилями. Достоверность различий количественных показателей между группами определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевых гипотез — $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ экономических затрат лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) на лечение детей с ОРП показал результаты, представленные в табл. 1.

На первом этапе исследования медиана длительности пребывания в стационаре с диагнозом «острый назофарингит» ($n = 40$) составила 8,09 койко-дня [Q_1–Q_3; 6,38–10,89]. Уровень экономических расходов на диагностику и лечение одного пациента определялся общей суммой 4245,17 руб. [Q_1–Q_3; 3642,86–6012,34], включая затраты на медикаменты, физиотерапевтическое лечение (ФТЛ) и диагностику.

Анализ лечебно-диагностического алгоритма, применявшегося у пациентов с острым назофарингитом, выявил необоснованное назначение антибактериальных препаратов в 96% случаев; при этом в 74% — в виде инъекционных форм, что указывает на излишнее использование инвазивных методик и предопределяет высокую частоту причинения боли пациентам. Обращали на себя внимание полипрагмазия — в 100% случаев, а также частое использование лекарственных средств, не имеющих доказательной базы, в виде применения интерферонов как ректальных, так и пероральных форм, антигистаминных препаратов, пробиотиков. Каждому второму пациенту с насморком назначалась рентгенография органов грудной клетки.

Таблица 1. Уровень экономических расходов по нозологическим формам (1-й этап)

Table 1. Economic costs level by specific diseases (Stage 1)

Нозологии	Койко-дни		Расходы на диагностику и лечение одного пациента					
			Медикаменты, руб.		ФТЛ, руб.		Диагностика, руб.	
	Me	Q_1–Q_3	*Me*	Q_1–Q_3	*Me*	Q_1–Q_3	*Me*	Q_1–Q_3
Острый назофарингит, *n* = 40	8,09	6,38–10,89	1272,32	890,45–1700,56	124,09	69,9–189,18	3014,55	69,9–189,18
Острый обструктивный ларингит, *n* = 26	9,27	4,12–12,00	1108,11	902,72–1234,16	367,73	221,17–476,56	6035,00	6000,36–6278,18
Острый простой бронхит, *n* = 38	8,67	6,68–14,27	1509,78	800,06–1706,58	661,11	50,00–816,86	3446,67	2834,12–4116,29
Острый обструктивный бронхит, *n* = 32	10,11	9,07–14,00	1326,38	978,56–1788,43	508,33	244,56–621,33	7195,56	6878,56–10290,14
Острая внебольничная пневмония, *n* = 18	15,7	13,2–19,6	5377,81	4998,15–5874,36	752,0	438,16–797,87	7080,75	6456,16–7432,78

Примечание. ФТЛ — физиотерапевтическое лечение.

Note. PT (ФТЛ) — physical therapy.

Общая стоимость одного случая острого обструктивного ларингита (*n* = 26) составила 7510,84 руб. [Q_1–Q_3; 6962,14–8112,56], медиана длительности пребывания — 9,27 койко-дня [Q_1–Q_3; 4,12–12,00]. Изучение особенностей клинического ведения пациентов показало 100% проведение исследования мазка из зева и носа для определения микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам, необоснованное назначение парентеральных антибиотиков при поступлении в 52% случаев, введение системных глюкокортикостероидов без показаний каждому пятому пациенту. Полипрагмазия в данной группе пациентов составила 93%.

Медиана количества койко-дней, проведенных пациентами в стационаре с диагнозом «острый простой бронхит» (*n* = 38), — 8,67 дня [Q_1–Q_3; 6,68–14,27] при общем Кэркп на уровне 5617,55 руб. [Q_1–Q_3; 4123,02–6200,00]. При ведении пациентов обращает на себя внимание большое количество диагностических процедур (не менее 9), при этом в 100% случаев пациентам выполнялась рентгенография грудной клетки.

Общие затраты ЛПУ на пациента с диагнозом «острый обструктивный бронхит» (*n* = 32) составили 9030,28 руб. [Q_1–Q_3; 7889,12–9846,87]. Медиана продолжительности стационарного лечения — 10,11 койко-дня [Q_1–Q_3; 9,07–14,00], что превышает длительность госпитализации при прочих установленных диагнозах. Превалирующим дефектом качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов являлось назначение иммунологического обследования, однако истинные показания для выполнения данной диагностической процедуры оценить не представлялось возможным. Полипрагмазия определялась на уровне 76%.

Медиана продолжительности госпитализации с диагнозом «острая внебольничная пневмония» (*n* = 18) составила 15,7 дня [Q_1–Q_3; 13,2–19,6] при Кэркп = 13210,56 руб. [Q_1–Q_3; 9987,16–14128,24] на одного пациента. Медиана диагностических процедур, включающих в себя в том числе мазок из зева с последующим определением антибиотикочувствительности, имеющий сомнительную диагностическую ценность в качестве детекции этиологического фактора пневмонии, составила 23,2. Рентгенограмма грудной клетки практически у всех пациентов выполнялась только в прямой проекции, имели место некорректные случаи трактовки результатов обследования, что являлось причиной неправильной постановки диагноза в виде гипердиагностики пневмонии. Стоит подчеркнуть, что в 87% случаев пациентам назначалось не менее двух антибиотиков одновременно.

После изучения материала первого этапа исследования были проведены оценка и последующий анализ изучаемых индикаторов качества оказания медицинской помощи детям по балльной системе (0–1–2–3). Средний балл (шкала от 0 до 3 инструментария ВОЗ, версия 2015) по критерию «Ведение пациентов с острой респираторной патологией» составил 1,3.

К общим недочетам ведения пациентов при всех нозологических единицах можно отнести полипрагмазию, необоснованную антибиотикотерапию, в том числе инъекционными формами, что причиняет значительную боль ребенку, назначение препаратов и диагностических процедур, не входящих в клинические протоколы ведения пациентов с острыми респираторными инфекциями и не отвечающих принципам доказательной медицины, например интерферонов, антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов в отсутствие показаний к их назначению, а также необоснованное назначение ингаляций (рис. 1).

Согласно дальнейшей реализации программы «Улучшение качества оказания медицинской помощи детям Ростовской области» было проведено не менее четырех поддерживающих мониторингов в медицинских организациях, включавших в себя обучение персонала медицинских организаций на месте, а также 5-дневные тренинги для врачей с участием специалистов НЦЗД, ОДКБ, РостГМУ в виде теоретических лекций и практических семинаров с формированием положительной мотивации и отработкой навыков оказания неотложной помощи в педиатрической практике. Повторный анализ качества оказания медицинской помощи пациентам

Рис. 1. Результаты анализа медицинских карт стационарного больного с острой респираторной патологией — 1-й этап (*n* = 154)
Fig. 1. Results of medical records analysis of in-patient with acute respiratory pathology — Stage 1 (*n* = 154)
Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды.
Note. GCS (ГКС) — glucocorticosteroids

с ОРП и оценка экономической эффективности работы были проведены через 12 мес (*n* = 146).

Далее провели оценку достоверности различий между показателями первого и второго этапов исследования по каждой нозологии и выявили значительное повышение качества оказания медицинской помощи детям с ОРП (рис. 2), в том числе экономической составляющей.

Средний балл (шкала от 0 до 3 инструментария ВОЗ, версия 2015) по индикатору «Ведение пациентов с ОРП» составил 2,0.

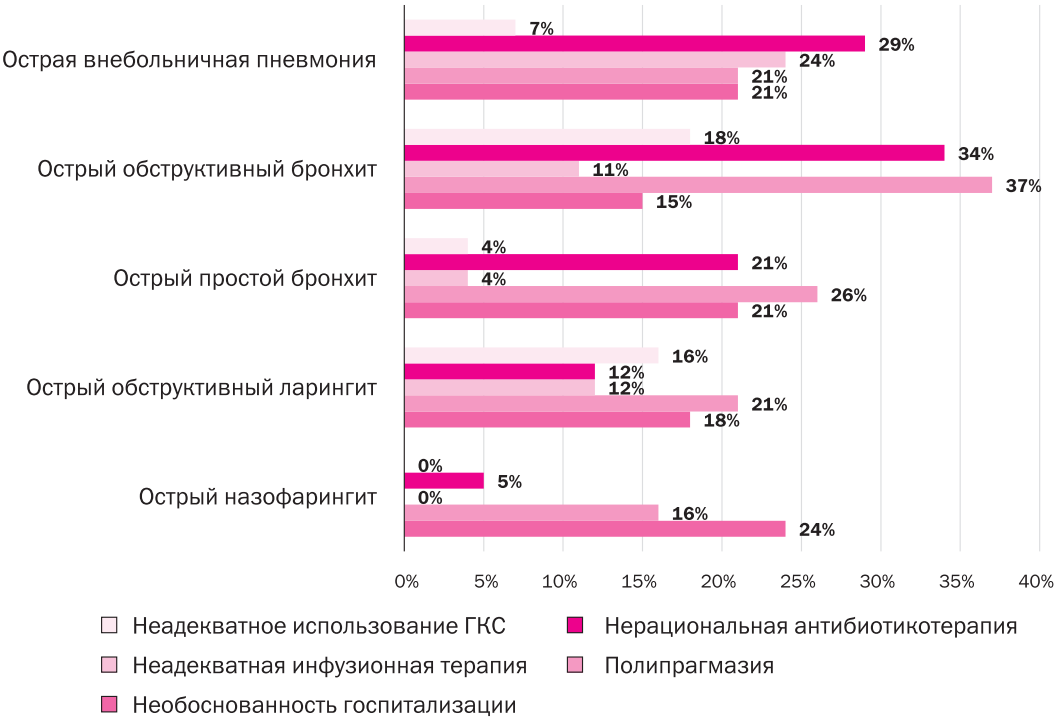

Рис. 2. Результаты анализа медицинских карт стационарного больного с острой респираторной патологией — 2-й этап (*n* = 146)
Fig. 2. Results of medical records analysis of in-patient with acute respiratory pathology — Stage 2 (*n* = 146)
Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды.
Note. GCS (ГКС) — glucocorticosteroids.

Таблица 2. Уровень экономических расходов по нозологическим формам (2-й этап)

Table 2. Economic costs level by specific diseases (Stage 2)

Нозология	Койко-дни		Расходы на диагностику и лечение одного пациента					
			Медикаменты, руб.		ФТЛ, руб.		Диагностика, руб.	
	Me	Q_1–Q_3	*Me*	Q_1–Q_3	*Me*	Q_1–Q_3	*Me*	Q_1–Q_3
Острый назофарингит, *n* = 38	3,0	3,0–4,0	207,10	168,18–224,56	0	0	1540,0	1234,16–1736,78
Острый обструктивный ларингит, *n* = 29	3,94	3,0–5,4	266,65	244,15–478,36	86,47	46,23–112,48	3093,53	2678,06–3655,78
Острый простой бронхит, *n* = 32	3,91	3,0–6,4	354,37	312,78–387,08	190,91	60,16–210,78	1422,27	1289,15–1678,89
Острый обструктивный бронхит, *n* = 32	3,55	3,00–6,55	567,98	546,78–612,18	178,18	24,12–182,56	1725,0	1636,98–1798,16
Острая внебольничная пневмония, *n* = 18	6	5,8–10,2	540	566,0–612,78	385,0	208,16–398,76	3744,25	3452,56–4012,12

Примечание. ФТЛ — физиотерапевтическое лечение.

Note. PT (ФТЛ) — physical therapy.

Расчет экономических затрат ЛПУ на лечение детей с ОРП на втором этапе показал результаты, приведенные в табл. 2.

Изучение экономической составляющей первичной медицинской документации пациентов (второй этап) с диагнозом «острый назофарингит» (*n* = 38) показало достоверное снижение длительности пребывания на 62,92%, медиана которого составила 3 койко-дня [Q_1–Q_3; 3,0–4,0] (*p* = 0,0056), а также сокращение затрат на медикаменты на 83,73% (*p* < 0,001) и диагностику — на 48,91% (*p* = 0,012). Стоит отметить отсутствие назначения, а следовательно, и затрат на физиолечение. Как следствие, расходы (Кэркп) снизились на 58,85% и составили 1747,10 руб. [Q_1–Q_3; 1458,12–1986,34] (*p* < 0,001) (рис. 3).

Уменьшение общих затрат на 1 случай при постановке диагноза «острый обструктивный ларингит» (*n* = 29) составило 52,99%: Кэркп второго этапа = 3531,10 руб. [Q_1–Q_3; 2987,08–4016,56] (*p* < 0,001). Снижение расходов на лекарственные препараты составило 76% (*p* = 0,0027), на диагностику — 48,74% (*p* = 0,01), на ФТЛ — 76,49% (*p* < 0,001). Снижение длительности пребывания ребенка в стационаре составило 57,5% (*Me* — 3,94 дня [Q_1–Q_3; 3,0–5,4]) (*p* = 0,013) (рис. 4).

Снижение общих затрат на 1 случай при постановке диагноза «острый простой бронхит» (*n* = 32) составило 77,39%: Кэркп второго этапа = 2042,09 руб. [Q_1–Q_3; 2002,18–2218,14] (*p* < 0,001). Расходы на лекарственные препараты снизились на 73,3% (*p* = 0,001), диагностику — на 80,23% (*p* < 0,001), ФТЛ — на 62,44%

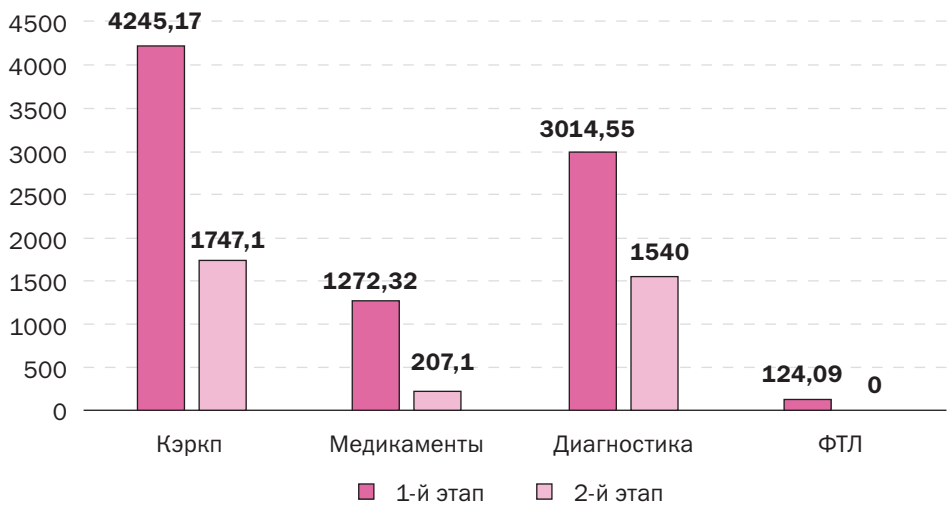

Рис. 3. Анализ экономической эффективности оказания медицинской помощи детям с острым назофарингитом на 1-м и 2-м этапах исследования

Fig. 3. Cost-effectiveness analysis of medical care for children with acute nasopharyngitis on Stages 1 and 2

Примечание. Кэркп — коэффициент экономических расходов в пересчете на конкретного пациента; ФТЛ — физиотерапевтическое лечение.

Note. CECPP (Кэркп) — coefficient of economic costs per patient; PT (ФТЛ) — physical therapy.

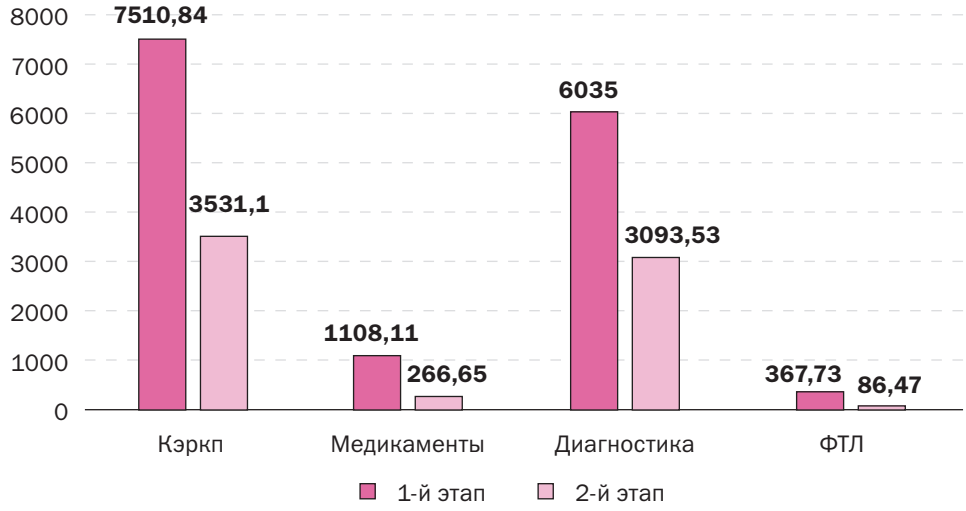

Рис. 4. Анализ экономической эффективности оказания медицинской помощи детям с острым обструктивным ларингитом на 1-м и 2-м этапах исследования

Fig. 4. Cost-effectiveness analysis of medical care for children with acute obstructive laryngitis on Stages 1 and 2

Примечание. Кэркп — коэффициент экономических расходов в пересчете на конкретного пациента; ФТЛ — физиотерапевтическое лечение.

Note. CECPP (Кэркп) — coefficient of economic costs per patient; PT (ФТЛ) — physical therapy.

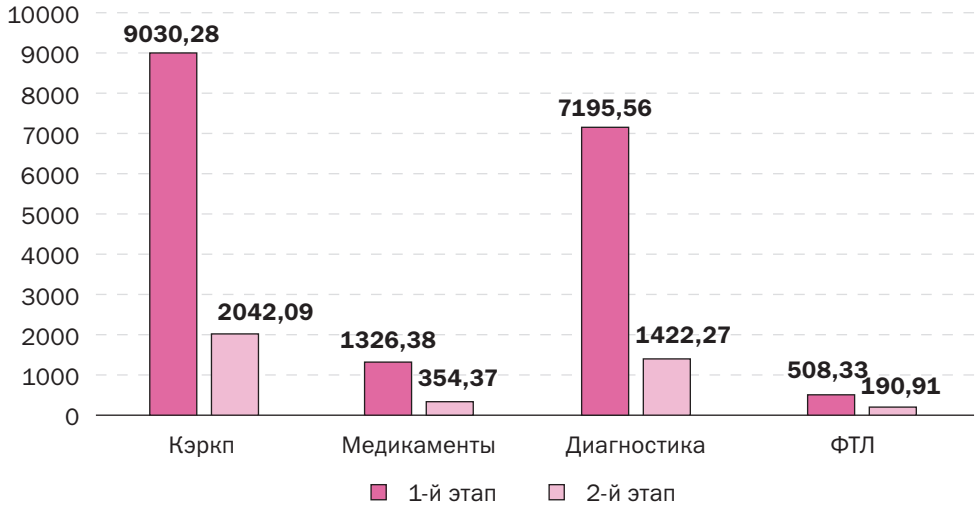

Рис. 5. Анализ экономической эффективности оказания медицинской помощи детям с острым обструктивным бронхитом на 1-м и 2-м этапах исследования

Fig. 5. Cost-effectiveness analysis of medical care for children with acute obstructive bronchitis on Stages 1 and 2

Примечание. Кэркп — коэффициент экономических расходов в пересчете на конкретного пациента; ФТЛ — физиотерапевтическое лечение.

Note. CECPP (Кэркп) — coefficient of economic costs per patient; PT (ФТЛ) — physical therapy.

($p = 0{,}0037$). Медиана длительности пребывания ребенка в стационаре — 3,91 дня [Q_1–Q_3; 3,0–6,4]) ($p = 0{,}0013$), снижение показателя в сравнении с первым этапом — 61,34% (рис. 5).

Сходные изменения определялись и в группе пациентов с острым обструктивным бронхитом ($n = 29$) со снижением проведенных койко-дней на 59,05% (*Me* — 3,55 койко-дня [Q_1–Q_3; 3,00–6,55]) ($p = 0{,}017$), затрат на медикаменты — на 62,4% ($p = 0{,}0187$), диагностику — на 50% ($p = 0{,}01$), ФТЛ — на 73% ($p < 0{,}001$). Общее снижение Кэркп составило 56% и обозначалось суммой 2471,16 руб. [Q_1–Q_3; 2221,36–2810,18] ($p < 0{,}001$) (рис. 6).

Определение экономической компоненты при анализе оказания медицинской помощи пациентам с диагнозом «острая пневмония» ($n = 18$) также выявило снижение длительности пребывания на 61,78%, при этом медиана составила 6 койко-дней [Q_1–Q_3; 5,8–10,2] ($p = 0{,}0012$), затраты на медикаменты снизились на 51,4% ($p < 0{,}001$), диагностику — на 47,12% ($p = 0{,}0067$), ФТЛ — на 48,8% ($p = 0{,}0043$). Общее снижение Кэркп составило 64,65% и обозначалось суммой 4669,25 руб. [Q_1–Q_3; 4118,48–5687,98] ($p < 0{,}001$) (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследований, посвященных анализу материальных затрат на ведение пациентов с той или иной патологией, крайне мало. При этом на сегодняшний день в научной литературе приводятся лишь приблизительные оценки экономических затрат при оказании медицинской помо-

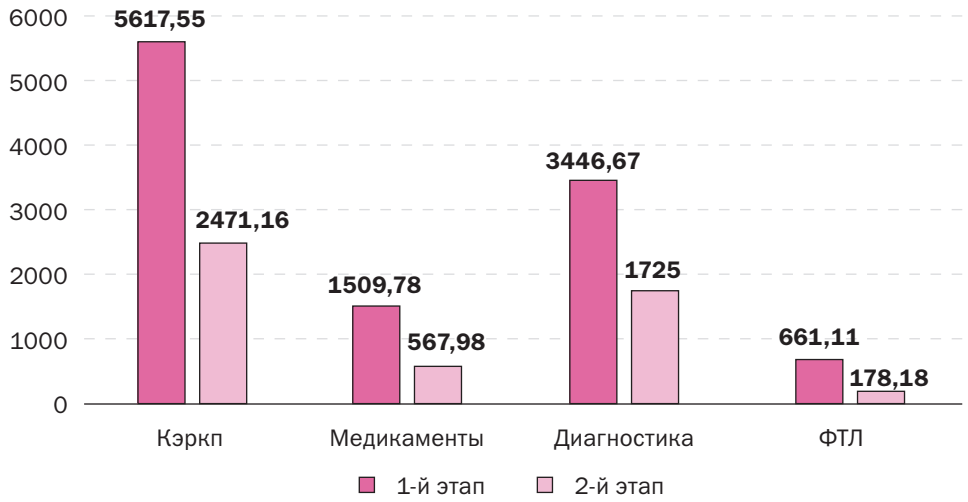

Рис. 6. Анализ экономической эффективности оказания медицинской помощи детям с острым простым бронхитом на 1-м и 2-м этапах исследования

Fig. 6. Cost-effectiveness analysis of medical care for children with non-obstructive bronchitis on Stages 1 and 2

Примечание. Кэркп — коэффициент экономических расходов в пересчете на конкретного пациента; ФТЛ — физиотерапевтическое лечение.

Note. CECPP (Кэркп) — coefficient of economic costs per patient; PT (ФТЛ) — physical therapy.

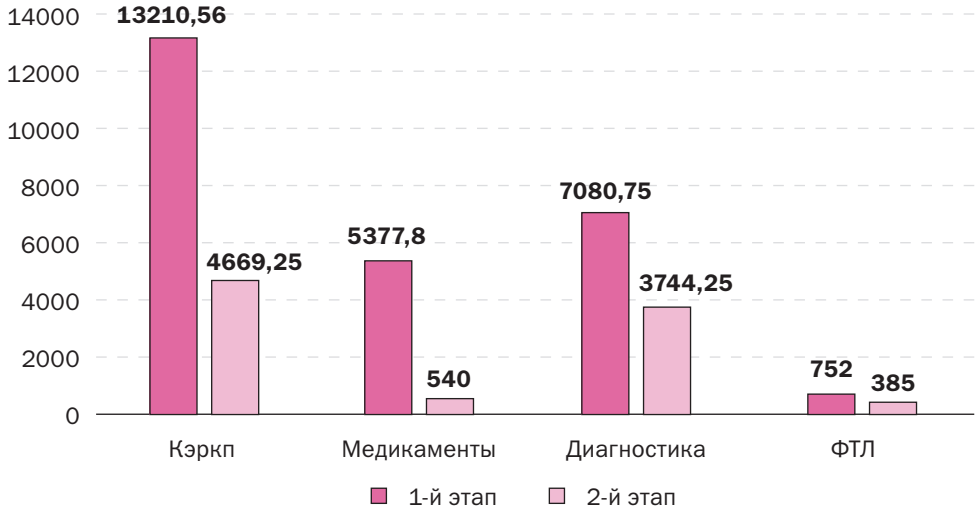

Рис. 7. Анализ экономической эффективности оказания медицинской помощи детям с острой внебольничной пневмонией на 1-м и 2-м этапах исследования

Fig. 7. Cost-effectiveness analysis of medical care for children with acute community-acquired pneumonia on Stages 1 and 2

Примечание. Кэркп — коэффициент экономических расходов в пересчете на конкретного пациента; ФТЛ — физиотерапевтическое лечение.

Note. CECPP (Кэркп) — coefficient of economic costs per patient; PT (ФТЛ) — physical therapy.

щи ненадлежащего качества, особенно в педиатрической практике [20].

С другой стороны, ОРП — это та патология, с которой педиатр постоянно сталкивается в своей ежедневной практике ввиду ее высокой распространенности [20–23]. ОРП можно определить как «рутину» клинической работы врача. В связи с чем, по нашему мнению, именно анализ ведения пациентов с данной патологией является максимально простым и доступным, но при этом наиболее объективным показателем уровня оказания медицинской помощи детскому населению. В свою очередь, использование в качестве экономической составляющей расчета прямых затрат на 1 пациента также предельно эффективно отражает истинные расходы медицинской организации при той или иной патологии. Анализ излишних материальных затрат, наблюдаемых при наличии дефектов ведения пациентов с ОРП, предоставляет возможность выявления нерационального использования ресурсов в больнице, непосредственно влияет на эффективность лечения и снижение летальности [19]. В структуре выявленных недостатков обращали на себя внимание неадекватная оценка показаний к госпитализации, несоответствие программы диагностики пациентов утвержденным стандартам, в том числе избыточная рентгенодиагностика, несоблюдение принципов дифференциальной диагностики при построении алгоритма лечения вирусной и бактериальной инфекции, неправильный подход к назначению антибактериальных и глюкокортикостероидных препаратов при острой внебольничной пневмонии. Нерациональное ведение

детей с бронхообструкцией, а также обструктивным ларингитом определено неадекватным подходом к проведению оксигенотерапии, высокой частотой полипрагмазии, необоснованным назначением иммуномодуляторов, противовирусных и антигистаминных препаратов. Необходимость анализа вышеуказанных факторов обоснована прямым их влиянием на общую эффективность лечебных мероприятий пациентам с ОРП, занимающей первое ранговое место в структуре заболеваний детского возраста [4, 23–25].

Проведение аудита, использование его неотъемлемых составляющих в виде поддерживающего мониторинга и образовательного блока позволили добиться значительного улучшения экономической эффективности оказания медицинской помощи детям в виде уменьшения как стоимости медикаментозного лечения, так и расходов на диагностические процедуры [24, 26, 27]. Повышение экономической эффективности отмечалось за счет снижения частоты назначения избыточных лекарственных препаратов, не входящих в клинические рекомендации и не отвечающих принципам доказательной медицины, в том числе инъекционных форм, применение которых причиняет необоснованную боль пациенту. Анализ медицинских карт стационарного больного в динамике показал снижение частоты необоснованных госпитализаций и уменьшение длительности пребывания детей в стационаре по всему нозологическому спектру ОРП. Сокращение расходов на лекарства, не обладающие доказательной базой, а также уменьшение объема дополнительного обследования и бесполезных физиотерапевтических процедур, не входящих в стандарты, сделало возможным без дополнительного финансирования перераспределить бюджет медицинской организации для обеспечения отделений необходимым оборудованием для оказания неотложной помощи.

Таким образом, выбранная методика анализа общих затрат на 1 событие оказания медицинской помощи в стационарных условиях, а также оценка коэффициента расходов в пересчете на конкретного пациента в сопоставлении с динамикой индикаторов клинической практики позволили оценить аудит, с одной стороны, как инструмент повышения качества оказания медицинской помощи детям с респираторной патологией, с другой — как механизм повышения экономической составляющей деятельности медицинских организаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенное позволяет заключить, что анализ экономической эффективности оказания медицинской помощи детям показал, с одной стороны, к сожалению, значительное количество дефектов при ведении пациентов с ОРП, что предопределяет в том числе избыточные и необоснованные материальные затраты лечебных учреждений [27–30]. С другой стороны, значительное снижение Кэркп и его составляющих во всех группах сравнения согласно нозологической номенклатуре после первичного аудита и последующих поддерживающих мониторингов, включающих образовательную программу для медицинского персонала, свидетельствует о значительной эффективности программы «Улучшение качества оказания медицинской помощи детям Ростовской области» [4, 24–26]. Универсальность и многогранность данного инструмента предоставляет возможность экстраполировать полученные данные на другие регионы и предопределяет необходимость повсеместного внедрения подобных аудитов с обязательным поддерживающим мониторингом с учетом особенностей нашей страны [4, 24–27, 29–30].

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Беседина — ретроспективный аудит первичной медицинской документации, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

С.Г. Пискунова — инициатор проекта, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, утверждение окончательного варианта для публикации.

А.С. Бадьян — обзор научных публикаций, анализ и статистическая обработка полученных данных, работа со списком литературы.

Э.В. Дудникова — участие в редактировании рукописи, разработка дизайна исследования.

Г.Ю. Барковская — расчет и анализ экономических затрат, статистическая обработка полученных данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena A. Besedina — retrospective audit of source medical records, analysis of the obtained data, development of the study design, manuscript writing.

Svetlana G. Piskunova — project initiator, development of the study design, analysis of the obtained data, final approval for publication.

Alexandra S. Badyan — review of scientific publications, obtained data analysis and statistical processing, reference list preparation.

Eleonora V. Dudnikova — manuscript editing, development of the study design.

Galina Yu. Barkovskaya — economic costs calculation and analysis, obtained data statistical processing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Е.А. Беседина
https://orcid.org/0000-0001-7043-9789
С.Г. Пискунова
https://orcid.org/0000-0002-4636-7612
А.С. Бадьян
https://orcid.org/0000-0003-4754-8156
Е.В. Дудникова
https://orcid.org/0000-0003-3205-5148
Г.Ю. Барковская
https://orcid.org/0000-0002-1580-6467

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Инструментарий для оценки качества стационарного лечения детей: систематический стандартизированный обзор с учетом всех сторон*. — 2-е изд. — Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015. [*Hospital care for children: quality*

assessment and improvement tool: A systematic standard based participatory approach. 2nd ed. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015. (In Russ).] Доступно по: https://apps.who.int/iris/handle/10665/350141?locale-attribute=ru&. Ссылка активна на 07.12.2022.
2. Мурашко М.А. Качество медицинской помощи: пора меняться // *Вестник Росздравнадзора*. — 2017. — № 1. — С. 10–21. [Murashko MA. Quality of medical care: time to change. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2017;(1):10–21. (In Russ).]
3. Jakab Z, Tsouros A.D. Health 2020 — achieving health and development in today's Europe. *Cent Eur J Public Health*. 2014;22(2):133–138. doi: https://doi.org/10.21101/cejph.a4045
4. Куличенко Т.В., Байбарина Е.Н., Баранов А.А. и др. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации // *Вестник РАМН*. — 2016. — Т. 71. — № 3. — С. 214–223. — doi: https://doi.org/10.15690/vramn688 [Kulichenko TV, Baybarina EN, Baranov AA, et al. Pediatric Health Quality Assessment in Different Regions of Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):214–223. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vramn688]
5. Шарабчиев Ю.Т. Врачебные ошибки и дефекты оказания медицинской помощи: социально-экономические аспекты и потери общественного здоровья // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. — 2013. — № 6. — С. 14–31. [Sharabchiev YuT. Vrachebnye oshibki i defekty okazaniya meditsinskoi pomoshchi: sotsial'no-ekonomicheskie aspekty i poteri obshchestvennogo zdorov'ya. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2013;(6):14–31. (In Russ).]
6. Лукъянцева Д.В., Сухоруких О.А., Омельяновский В.В. Обзор мирового опыта разработки показателей оценки качества медицинской помощи для амбулаторного этапа ее оказания // *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2018.— Т. 11. — № 1. — С. 45–49. — doi: https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.1.045-049 [Lukyantseva DV, Sukhorukikh OA, Omelyanovsky VV. Medical care of ambulatory patients and its assessment: a review of international experience. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology = FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2018;11(1):45–49. (In Russ). doi: https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.1.045-049]
7. Stoyanova RG, Raycheva RD, Dimova TZ. Economic aspects of medical errors. *Folia Medica*. 2012;54(1):58–64. doi: https://doi.org/10.2478/v10153-011-0079-5
8. Lazzerini M, Shukurova V, Davletbaeva M, et al. Improving the quality of hospital care for children by supportive supervision: a cluster randomized trial, Kyrgyzstan. *Bull World Health Organ*. 2017;95(6):397–407. doi: https://doi.org/10.2471/BLT.16.176982
9. Nair M, Yoshida S, Lambrechts T, et al. Facilitators and barriers to quality of care in maternal, newborn and child health: a global situational analysis through metareview. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004749. doi: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004749
10. Dettrick Z, Firth S, Jimenez Soto E. Do strategies to improve quality of maternal and child health care in lower and middle income countries lead to improved outcomes? A review of the evidence. *PLoS One*. 2013;8(12):e83070. doi: https://doi.org/10.1371/journal. pone.0083070
11. Duke T, Keshishiyan E, Kuttumuratova A, et al. Quality of hospital care for children in Kazakhstan, Republic of Moldova, and Russia: systematic observational assessment. *Lancet*. 2006;367(9514):919–925. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68382-7
12. Общественное здоровье и здравоохранение: национальное руководство / под ред. В.И. Стародубова, О.П. Щепина, Н.Ф. Герасименко и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. — 624 с. [Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie: national guidelines. Starodubov VI, Shchepin OP, Gerasimenko NF, et al., eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 624 p. (In Russ).]
13. Серёгина И.Ф., Мартыненко В.Ф. Системные основы организации мониторинга доступности и качества медицинской помощи // *Вестник Росздравнадзора*.— 2010. — № S1. — С. 38–43. [Seregina IF, Martynenko VF. Sistemnye osnovy organizatsii monitoringa dostupnosti i kachestva meditsinskoi pomoshchi. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2010;(S1):38–43. (In Russ).]
14. Munn Z, Scarborough A, Pearce S, et al. The implementation of best practice in medication administration across a health network: a multisite evidence-based audit and feedback project. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2015;13(8):338–352. doi: https://doi.org/http://doi.org/10.11124/ jbisrir-2015-2315
15. Кадыров Ф.Н. *Экономические методы оценки эффективности деятельности медицинских учреждений*. — 2-е изд. — М.: Менеджер здравоохранения; 2016. — 224 с. [Kadyrov FN. *Ekonomicheskie metody otsenki effektivnosti deyatel'nosti meditsinskikh uchrezhdenii*. 2nd ed. Moscow: Menedzher zdravookhraneniya; 2016. 224 p. (In Russ).]
16. Белова Л.А., Гизей Е.В. Управление ресурсным потенциалом как фактор инновационного развития отрасли здравоохранения // *Психология. Экономика. Право*. — 2012. — № 1. — С. 95–101. [Belova LA, Gizey EV. Resource potential control as a factor of innovation development of health care industry. *Law. Economy. Psychology*. 2012;(1):95–101. (In Russ).]
17. Morden NE, Goodman D. Pediatric polypharmacy: time to lock the medicine cabinet? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(1):91–92. doi: https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.162
18. Ильина С.В. Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 6. — С. 508–514. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1834 [Ilyina SV. Irrational Use of Antibiotics in Medicine: Crisis of Antibiotic Resistance and what We Can Do. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):508–514. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1834]
19. Задворная О.Л., Восканян Ю.Э., Шикина И.Б., Борисов К.Н. Социально-экономические аспекты последствий медицинских ошибок в медицинских организациях // *МИР (Модернизация. Инновации. Развитие)*. — 2019. — Т. 10. — № 1. — С. 99–113. — doi: https://doi.org/10.18184/2079-4665.2019.10.1.99-113 [Zadvornaya OL, Voskanyan YuE, Shikina IB, Borisov KN. Socio-economic aspects of medical errors and their consequences in medical organizations. *MIR (Modernizatsiia. Innovatsii. Razvitie) = MIR (Modernization. Innovation. Research)*. 2019;10(1):99–113. (In Russ). doi: https://doi.org/10.18184/2079–4665.2019.10.1.99–113]
20. Зайцева О.В., Зайцева С.В. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // *Лечащий врач*. — 2008. — № 8. — С. 53–57. [Zaitseva OV, Zaitseva SV. Lechenie i profilaktika ostrykh respiratornykh infektsii u chasto boleyushchikh detei. *Lechaschi vrach*. 2008;(8):53–57. (In Russ).]
21. Бабаян М.Л. Часто болеющие дети: проблемы терапии острых респираторных инфекций у детей // *Медицинский совет*. — 2014. — № 14. — С. 11–13. — doi: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-14-11-13 [Babayan ML. Sickly children: problems of treatment of acute respiratory infections in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(14):11–13. (In Russ). doi: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-14-11-13]
22. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В. и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 14. — № 2. — С. 100–108. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724 [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Lobzin YuV, et al. Acute Respiratory Viral Infection in Children: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(2):100–108. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724]
23. Мизерницкий Ю.Л., Дартау Л.А. Управление здоровьем населения с позиции системного подхода // *Вестник СурГУ. Медицина*. — 2017. — № 2. — С. 39–44. [Mizernitsky YuL, Dartau LA. System approach to public health management. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2017;(2):39–44. (In Russ).]
24. Мухортова С.А., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Аудит качества медицинской помощи как способ повышения эффективности работы медицинских организаций // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 4. — С. 242–247. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1755 [Mukhortova SA, Kulichenko TV, Namazova-Baranova LS, et al. Audit of the quality of medical care as a way to improve the efficiency of medical organizations. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(4):242–247. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1755]

25. Беседина Е.А., Пискунова С.Г., Куличенко Т.В., Моисеенко Н.В. Экспертная оценка качества оказания стационарной медицинской помощи детям с респираторной патологией в Ростовской области // *Фарматека*. — 2017. — № 11. — С. 83–90. [Besedina EA, Piskunova SG, Kulichenko TB, Moiseyenko NV. Expert evaluation of quality of inpatient medical care for children with respiratory pathology in Rostov Region. *Farmateka*. 2017;(11):83–90. (In Russ).]
26. Куличенко Т.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Влияние аудита и поддерживающего мониторинга на качество медицинской помощи в детских стационарах муниципального уровня здравоохранения (на примере Ростовской области) // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 4. — С. 229–241. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1754 [Kulichenko TV, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. The Influence of Quality Assurance and Supportive Supervision on the Quality of Medical Care in Children's Hospitals of the Municipal Level of the Rostov Region. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(4):229–241. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1754]
27. Брынза Н.С., Княжева Н.Н., Решетникова Ю.С. и др. Применение аудита для оценки качества стационарной медицинской помощи детям // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 238–244. [Brynza NS, Kniazheva NN, Reshetnikova YuS, et al. Use auditing to assess the quality of hospital care for children. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(4):238–244. (In Russ).]
28. Агранович Н.В., Андросова Т.А., Ермолаева Н.Ю. Организация оказания медицинской помощи в условиях дневного стационара: медико-социальная и экономическая эффективность // *Заместитель главного врача*. — 2013. — № 10. — С. 20–25. [Agranovich NV, Androsova TA, Ermolaeva NYu. Organizatsiya okazaniya meditsinskoi pomoshchi v usloviyakh dnevnogo statsionara: mediko-sotsial'naya i ekonomicheskaya effektivnost'. *Zamestitel' glavnogo vracha*. 2013;(10):20–25. (In Russ).]
29. Зурнаджьянц Ю.А., Кашкарова И.А., Шаповалова Д.А. Экономическая оценка эффективности оказания медицинской помощи с учетом качества лечения // *Наука Красноярья*. — 2019. — Т. 8. — № 5. — С. 36–49. — doi: https://doi.org/10.12731/2070-7568-2019-5-36-49 [Zurnadzhyants YuA, Kashkarova IA, Shapovalova DA. Economic evaluation of the effectiveness of medical care, taking into account the quality of treatment. *Krasnoyarsk Science*. 2019;8(5):36–49. (In Russ). doi: https://doi.org/10.12731/2070-7568-2019-5-36-49]
30. Шигаев Н.Н. Медико-социальный мониторинг и удовлетворенность качеством медицинской помощи (региональный аспект) // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 4. — С. 181. [Shigaev NN. Mediko-sotsial'nyi monitoring i udovletvorennost' kachestvom meditsinskoi pomoshchi (regional'nyi aspekt). *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2021;66(4):181. (In Russ).]

Статья поступила: 10.11.2022, **принята к печати:** 16.12.2022
The article was submitted 10.11.2022, **accepted for publication** 16.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Беседина Елена Алексеевна, к.м.н. [***Elena A. Besedina***, MD, PhD]; **адрес**: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; [**adress**: 29 Nakhichevanskiy Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation]; **e-mail**: besedina-dasha@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 1724-2271

Пискунова Светлана Геннадьевна, к.м.н. [***Svetlana G. Piskunova***, MD, PhD]; **e-mail**: svetapiskunova@icloud.com; **eLibrary SPIN**: 5665-6697

Бадьян Александра Сергеевна, к.м.н. [***Alexandra S Badyan***, MD, PhD]; **e-mail**: alex.badyan@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 9963-2416

Дудникова Элеонора Васильевна, д.м.н., профессор [***Eleonora V. Dudnikova***, MD, PhD, Professor]; **e-mail**: kaf.det.bol.1@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 1137-3959

Барковская Галина Юрьевна, к.э.н. [***Galina Yu. Barkovskaya***, PhD]; **e-mail**: bark@odbro.ru; **eLibrary SPIN**: 5135-0708

https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2486

Г.А. Каркашадзе[1], Л.С. Намазова-Баранова[1, 2], Л.М. Яцык[1], О.Б. Гордеева[1, 2], Е.А. Вишнева[1, 2], Эфендиева К.Е.[1, 2], Е.В. Кайтукова[1, 2], Н.В. Суханова[1], Н.С. Сергиенко[1], Ю.В. Нестерова[1], С.Э. Кондратова[1], М.Т. Фатахова[1], А.В. Пашков[1], И.В. Наумова[1], И.В. Зеленкова[1], В.А. Ганковский[1], С.Г. Губанова[1], Е.В. Леонова[1, 2], А.Р. Панкова[1, 2], А.А. Алексеева[1], Д.А. Бушуева[1], Т.Ю. Гогберашвили[1], Д.С. Кратько[1], С.Х. Садиллоева[1], Н.Е. Сергеева[1], М.А. Куракина[1], Т.А. Константиниди[1], И.А. Поваляева[1], М.А. Солошенко[1], М.И. Слипка[1], В.В. Алтунин[1], А.И. Рыкунова[1], Т.А. Салимгареева[1], П.А. Прудников[1], Н.А. Улькина[1], А.И. Фирумянц[1], Н.С. Шилко[1], Ю.Е. Казанцева[1]

[1] НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

[2] РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Содержание нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с вариативными сенсорными расстройствами, легкими когнитивными нарушениями и другой нейропатологией

Автор, ответственный за переписку:
Каркашадзе Георгий Арчилович, кандидат медицинских наук, руководитель отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (903) 673-94-52, **e-mail:** karkga@mail.ru

Обоснование. *В последние десятилетия активно исследуются вклад недавно открытых нейроспецифических пептидов в патогенез ряда острых и прогрессирующих заболеваний нервной системы, их нейропротективные свойства и возможности их использования для маркирования течения и прогноза некоторых заболеваний. При этом нейроспецифические пептиды почти не изучаются при хронических резидуальных состояниях. В нашем исследовании мы использовали определение уровней нейроспецифических пептидов и некоторых других маркеров для достижения понимания генеральных нейрофизиологических тенденций при врожденной и приобретенной хронической непрогрессирующей патологии мозга на основании подбора соответствующих групп — объектов исследования.* ***Цель исследования*** *— изучить закономерности распределения комплекса нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с различными патогенетическими вариантами хронической нейропатологии. Методы. В исследование были включены дети с различной патологией в возрасте от 3 до 16 лет. Выборка была поделена на группы по типу патологии: отсутствие сенсорных и неврологических нарушений, врожденный сенсорный дефицит вследствие мутации генов, экспрессируемых и не экспрессируемых в мозге, рано приобретенный сенсорный дефицит полиэтиологической природы, врожденные легкие и тяжелые органические нарушения функций центральной нервной системы (ЦНС) в резидуальной стадии без исходного сенсорного дефицита, приобретенные функциональные расстройства ЦНС без исходного органического дефекта и сенсорного дефицита. В батарею измеряемых лабораторно в крови нейрофизиологических компонентов включили фактор роста нервов, нейротрофический фактор мозга, нейротрофин-3, нейротрофин-4, нейрегулин-1-бета-1, бета-секретазу, сиртуин-1, синаптофизин, нейрональную синтазу оксида азота и антитела к глутаматному рецептору NR2. Также оценивались параметры когнитивной деятельности, зрения, обоняния и слухового восприятия.* ***Результаты.*** *В исследование включены 274 участника. Установлено, что нейропептиды и маркеры показали вариативную степень и широту по групповому спектру отличий от нормы. Наиболее изменчивой в обследуемой выборке показала себя NO-синтаза, также часто различались уровни обоих нейротрофинов, бета-секретазы и маркера рецептора глутамата. При любых дефицитах зрения с большой достоверностью был повышен уровень NO-синтазы ($p < 0,001$). При всех патологических состояниях активировались пептиды нейропластичности — бета-секретаза, нейротрофины-3 и -4. При легких органических поражениях ЦНС (легкие когнитивные нарушения) специфично активировались фактор роста нервов и мозговой нейротрофический фактор, а при врожденных генетически детерминированных зрительных дефицитах специфично активировался нейрегулин. При тяжелых поражениях ЦНС специфической активации нейропептидов не определялось, а уровень NO-синтазы демонстрировал тенденцию к снижению по сравнению с нормой.* ***Заключение.*** *Результаты исследования позволяют предположить, что при всех типах раннего слабовидения происходит повышенная напряженность физиологической нейрональной деятельности, а при неорганических неврологических функциональных расстройствах — преимущественно повышение физиологической синаптической активности. При всех дефицитах зрения активированы процессы общей нейропластичности, но более специфические и изученные из них активируются при легких органических поражениях ЦНС, при тяжелых же органических поражениях ЦНС процессы нейропластичности недостаточно активны, вероятно, вследствие ограниченности нейрональных и синаптических ресурсов.*

Ключевые слова*: фактор роста нервов, BDNF, NO-синтаза, синаптофизин, нейрегулин, антитела к глутаматным рецепторам, аниридия, глазокожная форма альбинизма, легкие когнитивные нарушения, дети*

Для цитирования*:* Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Л.М., Гордеева О.Б., Вишнева Е.А., Ефендиева К.Е., Кайтукова Е.В., Суханова Н.В., Сергиенко Н.С., Нестерова Ю.В., Кондратова С.Э., Фатахова М.Т., Пашков А.В., Наумова И.В., Зеленкова И.В., Ганковский В.А., Губанова С.Г., Леонова Е.В., Панкова А.Р., Алексеева А.А., Бушуева Д.А., Гогберашвили Т.Ю., Кратько Д.С., Садиллоева С.Х., Сергеева Н.Е., Куракина М.А., Константиниди Т.А., Поваляева И.А., Солошенко М.А., Слипка М.И., Алтунин В.В., Рыкунова А.И., Салимгареева Т.А., Прудников П.А., Улькина Н.А., Фирумянц А.И., Шилко Н.С., Казанцева Ю.Е. Содержание нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с вариативными сенсорными расстройствами, легкими когнитивными нарушениями и другой нейропатологией. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(6):459–478. doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2486

ОБОСНОВАНИЕ

По мере эволюции нейронаук все сложнее становится объединение этих знаний в систематизированное понимание основных патогенетических закономерностей возникновения отклонений мозгового развития в детстве при врожденной полиэтиологической патологии. Накоплен внушительный объем сведений о генетической и эпигенетической регуляции мозгового онтогенеза, нейроиммунологических факторах, нейромедиации, топической нейровизуализации множества различных мозговых функций в норме и патологии. Но, несмотря на это, прорывов в предотвращении когнитивных и следом за ними социально-личностных осложнений врожденной патологии мозга не происходит.

Основной причиной этого нами видится обедненность новыми концептами представлений о развитии мозга в клинической норме и при нейропатологии, стагнация патогенетических позиций, их оторванность от достижений фундаментальных нейронаук. Во многом этому способствуют трудности трансляции наработок фундаментальных нейронаук в практико-ориентированные исследования. Например, имеются единичные обзоры по обобщению данных нейровизуализации при патоло-

George A. Karkashadze[1], Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2], Leonid M. Yatsik[1], Olga B. Gordeeva[1, 2], Elena A. Vishneva[1, 2], Kamilla E. Efendieva [1, 2], Elena V. Kaytukova[1, 2], Natella V. Sukhanova[1], Natalia S. Sergienko[1], Julia V. Nesterova[1], Svetlana E. Kondratova[1], Madina T. Fatakhova[1], Alexandr V. Pashkov[1], Irina V. Naumova[1], Irina V. Zelenkova[1], Viktor A. Gankovskiy[1], Svetlana G. Gubanova[1], Elizaveta V. Leonova[1,2], Alina R. Pankova[1, 2], Anna A. Alexeeva[1], Daria A. Bushueva[1], Tinatin Yu. Gogberashvili[1], Dmitriy S. Kratko[1], Safarbegim H. Sadilloeva[1], Natalia E. Sergeeva[1], Marina A. Kurakina[1], Tatiana A. Konstantinidi[1], Inessa A. Povalyaeva[1], Margarita A. Soloshenko[1], Mariya I. Slipka[1], Viktor V. Altunin[1], Anastasiya I. Rykunova[1], Tatiana A. Salimgareeva[1], Pavel A. Prudnikov[1], Nadezhda A. Ulkina[1], Alexey I. Firumyantc[1], Nikita S. Shilko[1], Julia E. Kazanceva[1]

[1] Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

Levels of Neurospecific Peptides, Neurotransmitters and Neuroreceptor Markers in the Serum of Children with Various Sensory Disorders, Mild Cognitive Impairments and Other Neuropathology

Background. *The role of recently discovered neurospecific peptides in the pathogenesis of acute and progressive neurologic disorders, their neuroprotective features, and possibilities to use them as markers for the course and prognosis of certain diseases have been actively studied in recent decades. However, neurospecific peptides are almost not studied in chronic residual diseases. In our study we measured the levels of neurospecific peptides and some other markers to achieve understanding of general neurophysiological trends in congenital and acquired chronic non-progressive brain pathology with reference to the selection of relevant groups — study objects.* ***Objective. The aim of the study is*** *to study patterns of neurospecific peptides, neurotransmitters and neuroreceptor markers distribution in the serum of children with various pathogenetic variants of chronic neuropathology.* ***Methods.*** *The study included children from 3 to 16 years old with different pathologies. The sample was divided into groups by pathology type: no sensory and neurological disorders, congenital sensory deficit due to mutation of genes expressed and not expressed in the brain, early acquired sensory deficit of multifactorial nature, congenital mild and severe organic disorders of central nervous system (CNS) in residual stage without baseline sensory deficit, acquired functional CNS disorders without baseline organic defect and sensory deficit. The following laboratory data (neurophysiological components) was studied: nerve growth factor, brain-derived neurotropic factor, neurotrophin-3, neurotrophin-4, neuregulin-1-beta-1, beta-secretase, sirtuin-1, synaptophysin, neuronal nitric oxide synthase, and anti-NR2 glutamate receptor antibodies. The parameters of cognitive activity, sense of vision, sense of smell, and acoustic sense were also evaluated.* ***Results.*** *The study included 274 participants. Neuropeptides and markers have shown a variable degree and range in the group spectrum of differences from normal levels. The most variable in the examined sample was NO-synthase, as well as levels of both neurotrophins, beta-secretase, and glutamate receptor marker. All visual deficits were associated with increased NO-synthase levels ($p < 0.001$). Neuroplasticity peptides (beta-secretase, neurotrophin-3 and 4) have been activated in all pathological conditions. Nerve growth factor and brain-derived neurotropic factor were specifically activated in mild organic CNS lesions (mild cognitive impairments), while neuregulin — in congenital genetically determined visual deficits. There was no specific activation of neuropeptides and NO-synthase level tended to decrease in cases of severe CNS lesions.* ***Conclusion.*** *The study results suggest that all types of early visual impairment are associated with increased physiological neuronal activity, and non-organic neurological functional disorders — mainly with increased physiological synaptic activity. General neuroplasticity processes were activated in all cases of visual deficits but more specific. However, more specific and well-studied processes were activated in mild organic CNS lesions, and neuroplasticity processes did not activate adequately in severe organic CNS lesions probably due to the limited neuronal and synaptic resources.*

Keywords*: nerve growth factor, BDNF, NO-synthase, synaptophysin, neuregulin, anti-glutamate receptor antibodies, aniridia, oculocutaneous albinism, mild cognitive impairments, children*

For citation*:* Karkashadze George A., Namazova-Baranova Leyla S., Yatsik Leonid M., Gordeeva Olga B., Vishneva Elena A., Efendieva Kamilla E., Kaytukova Elena V., Sukhanova Natella V., Sergienko Natalia S., Nesterova Julia V., Kondratova Svetlana E., Fatakhova Madina T., Pashkov Alexandr V., Naumova Irina V., Zelenkova Irina V., Gankovskiy Viktor A., Gubanova Svetlana G., Leonova Elizaveta V., Pankova Alina R., Alexeeva Anna A., Bushueva Daria A., Gogberashvili Tinatin Yu., Kratko Dmitriy S., Sadilloeva Safarbegim H., Sergeeva Natalia E., Kurakina Marina A., Konstantinidi Tatiana A., Povalyaeva Inessa A., Soloshenko Margarita A., Slipka Mariya I., Altunin Viktor V., Rykunova Anastasiya I., Salimgareeva Tatiana A., Prudnikov Pavel A., Ulkina Nadezhda A., Firumyantc Alexey I., Shilko Nikita S., Kazanceva Julia E. Levels of Neurospecific Peptides, Neurotransmitters and Neuroreceptor Markers in the Serum of Children with Various Sensory Disorders, Mild Cognitive Impairments and Other Neuropathology. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(6):459–478. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2486

гии зрения у детей, что полезно для выводов о деталях организации и реорганизации в развивающемся мозге и определения паттернов неправильного развития или поражения головного мозга [1], но отсутствуют исследования, запланированные для получения в качестве результата цельных концептов развития мозга при данной патологии. С другой стороны, обширная база фундаментальных знаний о постнатальном онтогенезе пополняется данными исследований с применением утонченных методов регистрации нейрофизиологических, цитогенетических, микронейроанатомических, нейроиммунологических процессов, но в основном — на экспериментальных моделях с животными. Это предполагает объективные трудности экстраполяции этих знаний на область развития мозга и когнитивных функций здорового или отклоняющегося в развитии ребенка. Таким образом, возникает незавершенность, нереализованность фундаментальных знаний в финализированные научные концепты.

В запланированном фундаментальном исследовании были использованы отдельные прогрессивные нейронаучные исследовательские методы на группах патогенетически вариативной нейропатологии у детей. Такой подход позволяет рассчитывать на результаты, которые помогут в генерации новых концепций развития патологии в постнатальном мозговом онтогенезе. В данной публикации речь идет о части исследования, в которой в качестве изучающего инструментария использовалось определение содержания нейроактивных пептидов, а также маркеров нейрорецепторов и нейромессенджеров в сыворотке крови. В качестве объекта исследования назначено несколько типов развития нервной системы: в нормальных условиях, при врожденном сенсорном дефиците вследствие мутации генов, экспрессируемых и не экспрессируемых в мозге, при рано приобретенном сенсорном дефиците полиэтиологической природы, при врожденных легких и тяжелых органических нарушениях функций центральной нервной системы (ЦНС) в резидуальной стадии без исходного сенсорного дефицита, при приобретенных функциональных расстройствах ЦНС без исходного органического дефекта и сенсорного дефицита. В качестве образца врожденных легких органических поражений мозга в резидуальной стадии без сенсорного дефицита определены легкие когнитивные нарушения. Данные состояния являются полиэтиологическими [2], легкие когнитивные нарушения рассматриваются в качестве самых очевидных отдаленных последствий перинатальных поражений ЦНС [3, 4], что подтверждается появившимися данными о морфометрических изменениях мозга при этих состояниях [5, 6], хотя в используемой по настоящее время МКБ-10 зафиксированы устаревшие позиции, согласно которым, например, специфические расстройства речи детского возраста «непосредственно не соотносятся с нарушениями неврологических или речевых механизмов». Легкие когнитивные нарушения относятся к распространенным состояниям, поэтому это гарантировало набор большого количества участников с легким поражением ЦНС. В качестве образца врожденных тяжелых поражений ЦНС в резидуальной стадии без исходного сенсорного дефицита рассматривали выраженные нарушения когнитивных функций (задержка психического развития в возрасте 5 лет, интеллектуальная недостаточность старше 5 лет) в сочетании с нарушениями крупной и мелкой моторики, детский церебральный паралич (ДЦП). ДЦП и умственная отсталость относятся к наиболее частым последствиям умеренно-тяжелых перинатальных поражений ЦНС [4, 7, 8]. Эта группа в контексте исследования значима тотальным и выраженным врожденным органическим поражением ЦНС в условиях отсутствия первичного сенсорного дефицита. В качестве приобретенных неорганических (так называемых функциональных нарушений) определили комбинированную группу нарушений, не сопровождающихся когнитивными и моторными расстройствами: тики, цефалгии сосудистого генеза, обмороки, церебрастении. Для изучения врожденного сенсорного дефицита выбраны две редкие нозологии: аниридии и глазокожная форма альбинизма. Эти состояния генетически детерминированы и обладают схожими офтальмологическими проявлениями: врожденным слабовидением и нистагмом. Однако они имеют генетически обусловленные различия. Аниридии встречаются с распространенностью 1 : 50 000–100 000 живорожденных и связаны с мутациями в гене *PAX6,* который управляет эмбриональным развитием нескольких тканей и органов, включая глаза, поджелудочную железу и ЦНС [9, 10]. При врожденных аниридиях главной, но не единственной причиной слабовидения и нистагма является отсутствие радужной оболочки, хотя часто также встречается гипоплазия фовеа (центральной ямки сетчатки). Выделяются изолированные и синдромальные врожденные аниридии. Изолированные аниридии являются наиболее распространенным вариантом. Имеются данные о когнитивных нарушениях, нарушениях центральной обработки слухового восприятия и сна при врожденной аниридии [10, 11]. Синдромальные формы врожденных аниридий являются крайне редкими заболеваниями, среди них чаще выявляется синдром WAGR (опухоль Вильмса, аниридия, аномалии мочеполовой системы и умственная отсталость), представляющий собой редкий синдром делеции смежных генов, характеризующийся делецией *de novo* хромосомы 11p13, включая ген *WT1* (опухоль Вильмса и аномалии мочеполовой системы) и ген *PAX6* (аниридия) [10]. К развитию умственной отсталости и ожирения при синдроме WAGR считают причастным ген *BDNF* [10, 12], но также рассматриваются и гены *SLC1A2* и *PRRG4* [13]. Глазокожная форма альбинизма также относится к редким генетическим состояниям; известно, что распространенность всех форм альбинизма в западных странах составляет от 1 : 14 000 до 1 : 17 000 [14], соответственно, глазокожная форма встречается реже. Помимо гипопигментации кожи и волос, гипопигментации радужной оболочки и глазного дна, имеются офтальмологические проявления: слабовидение, аномалии рефракции, фовеальная гипоплазия, врожденный нистагм и аномалия перекреста зрительных путей [15]. Глазокожная форма альбинизма связана с мутациями группы генов, вовлеченных в синтез меланина и не экспрессируемых в ЦНС [14, 15]. Ничего не сообщается о неврологических и нейрокогнитивных нарушениях у этих детей. Таким образом, изолированные врожденные аниридии и глазокожная форма альбинизма представляют в связке группы врожденного сенсорного дефицита генетической природы, связанные в одном случае с геном, экспрессируемым в глазах и ЦНС, в другом случае — с геном, экспрессируемым только в глазах. Каждое из этих состояний в исследовании представляло отдельную группу. Учитывая функционирование на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» аниридийного центра (в котором проходят обследование и лечение пациенты с аниридиями и глазокожным альбинизмом), мы рассчитывали на активное включение в исследование участников с этими редкими состояниями. Также с учетом

большой редкости состояний мы посчитали необходимым включить в исследование в качестве отдельной группы небольшое количество пациентов с синдромом WAGR. С целью сравнения групп врожденного дефицита зрения была предложена к отдельному изучению группа приобретенного дефицита зрения, в которую определили рано приобретенное слабовидение вследствие миопий. Миопии относятся к полиэтиологическим сложным состояниям, а генетическая составляющая этиологии неопределенная, как это бывает при полигенной патологии [16].

В батарею измеряемых лабораторно в крови нейрофизиологических компонентов включили 10 кандидатов: фактор роста нервов, нейротрофический фактор мозга, нейротрофин-3, нейротрофин-4, нейрегулин-1-бета-1, бета-секретазу, сиртуин, синаптофизин, синтазу оксида азота и антитела к глутаматному рецептору NR2.

Фактор роста нервов и нейротрофический фактор мозга относятся к наиболее широко изученным нейропептидам из группы нейротрофических факторов роста. Оба они плейотропны, но различаются по своим функциям [17]. Фактор роста нервов (β-NGF) участвует в поддержании, пролиферации и выживании преимущественно симпатических и сенсорных нейронов, холинергических нейронов базального переднего мозга [18–20]. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) меньше влияет на выживаемость нейронов, но способствует нейрогенезу, синаптогенезу, дифференциации нейронов и синапсов, мезенцефальных дофаминергических нейронов, поддерживая процессы обучения и памяти [21–23]. Оба этих нейропептида играют роль в патогенезе нейродегенеративных и нейропсихиатрических заболеваний [21]. Нейротрофин-3 и нейротрофин-4 (NT-3 и NT-4) также входят в группу нейротрофических факторов мозга, но гораздо менее изучены, хотя появляются данные, что они также участвуют в поддержании, пролиферации и выживании нейронов, росте аксонов, воздействии на моноаминовые нейротрансмиттеры [23–25] и могут участвовать в развитии некоторых нейродегенеративных заболеваний [25]. При этом, как показал обзор ограниченных доступных данных, пока точной информации о дифференцированных эффектах этих двух нейротрофинов нет. Нейрегулин-1 (NRG1-beta 1) является членом другого семейства нейрегулиновых факторов роста и развития нервной системы. Показана роль сети нейрегулина-1 в миграции и дифференцировке нейронов, в образовании синапсов и нервно-мышечных соединений, взаимодействии возбуждающих и тормозных нейронов [26, 27]. Известна ведущая роль нейрегулина-1 в развитии, выживании и миелинизации шванновских клеток [28]. В последнее время активно обсуждается роль нейрегулина в модуляции глиальных и иммунных реакций и его способность содействовать нейропротекции и ремиелинизации при повреждении ЦНС [26, 29]. Бета-секретаза 1 (BACE1) участвует в миелинизации нейронов, расщепляет белок-предшественник амилоид-бета пептида, основные ее эффекты связывают с расщеплением и регуляцией нейрегулина-1 [30, 31]. Бета-секретазу рассматривают в качестве биомаркера болезни Альцгеймера, однако попытки использовать ее ингибиторы в лечении данного заболевания у людей приводят к прекращению испытаний ввиду появления легких когнитивных нарушений [32, 33]. Это свидетельствует о том, что эффекты бета-секретазы гораздо масштабнее миелинизации или расщепления белка-предшественника амилоида и могут охватывать весь спектр действия нейрегулина-1. Синаптофизин (SYP) является распространенным белком мембраны синаптических пузырьков, его функции еще недостаточно изучены, известно, что он участвует в регуляции высвобождения и поглощения синаптических везикул [34]. По последним данным, он поддерживает оптимальный трафик самого распространенного белка синаптических везикул — синаптобревина-2 (непосредственно отвечающего за высвобождение везикул) — для поддержания работы синапса во время всплесков интенсивной нейронной активности [35]. Таким образом, SYP может отражать синаптическую активность, но по отдельным данным не отражает процессы синаптогенеза и нейропластичности [36]. Сиртуин-1 (SIRT1) является глобальным метаболическим игроком, он ингибирует апоптоз, синтезирует НАД и участвует в клеточном метаболизме, стимулирует глюконеогенез и кетогенез, защищает нейроны при окислительном стрессе, но также участвует в поддержании эндотелиального гликокаликса и потенцирует эндотелиальную синтазу оксида азота [37–39]. Рассматриваются кардиотропные эффекты сиртуина, его вклад в кальцификацию сосудов и диабетические нефропатии, но вклад в патогенез неврологических состояний не изучен [38–40]. Синтаза-1 оксида азота (NOS1) является нейрональной изоформой фермента, который, превращая аргинин в цитруллин, высвобождает оксид азота (NO) и выступает, таким образом, основным источником NO в ЦНС [41]. В свою очередь, NO является мессенджером, который опосредует межнейрональное взаимодействие, глутаматергическую и ГАМКергическую нейротрансмиссию, действуя как пресинаптически, так и постсинаптически, обеспечивая синаптическую пластичность [41, 42]. Фермент NOS1 контролирует флуктуацию уровня NO для выполнения нормальных физиологических функций в нейронах [43]. Накопилось достаточно много работ, подтверждающих вклад NO через фермент NOS1 или кодирующий его ген в патогенез психиатрических заболеваний (шизофрений [42, 44], депрессий [45], посттравматического стрессового расстройства и тревоги [46]), СДВГ [47], предрасположенности к инсультам, парксинсонизму, болезни Альцгеймера у взрослых [43, 48], но данные по детям остаются крайне ограниченными [49]. Антитела к NR2-субъединице NMDA-рецептора глутамата (NR2A) вырабатываются в ответ на выход в кровяное русло через гематоэнцефалический барьер фрагментов разрушенного глутаматного рецептора NR2 [50]. Соответственно, повышенное содержание антител к глутаматным рецепторам свидетельствует о сверхнормативной деструкции глутаматных рецепторов либо о повреждении гематоэнцефалического барьера. Поэтому высокие показатели антител к глутаматным рецепторам NR2 относят к маркерам ишемического повреждения мозга как в интранатальный период (перинатальные поражения ЦНС [51, 52]), так и у взрослых, что подтверждается в том числе российскими исследованиями [50]. Также рассматривают биомаркирование исходов черепно-мозговой травмы [53]. Особый интерес вызывает повышение уровня антител к NR2-рецептору при психотических обострениях [54], что некоторые ученые связывают с повреждением гематоэнцефалического барьера [55]. Вместе с тем в ряде случаев рассматривается роль антител к глутаматному рецептору NR2 как патогенетического фактора развития эпилепсии, психиатрических проявлений системной красной волчанки [56], а относительно недавно была идентифицирована тяжелая форма энцефалита, связанная с антителами к глутаматным рецепторам NR1-NR2 NMDA [54]. Необходимо добавить, что лишь некоторые из перечисленных нейропептидов используются для маркиро-

вания отдельных острых неврологических состояний. Поэтому называть их нейромаркерами в широком понимании — неверно. По функционалу их можно назвать нейроспецифическими пептидами (β-NGF, BDNF, NT-3, NT-4, NRG1-beta 1, BACE1, SIRT1, SYP), маркерами нейромессенджера (NO Synthase-1) и нейрорецептора (NR2A). Активное изучение роли нейропептидов и нейромаркеров привело в последние годы к волне экспериментальных и клинических исследований с использованием препаратов, обладающих сродством, потенцирующим либо ингибирующим действием на синтез фактора роста нервов [57–59], мозгового нейротрофического фактора [60], бета-секретазы [61, 33], оксида азота [62, 63], в лечении острых неврологических, психиатрических и нейродегенеративных заболеваний у взрослых.

Таким образом, определенный нами к лабораторной диагностике комплекс нейроспецифических компонентов отражает широкий спектр и уровни нейрональных процессов: выживаемость, нейрональную дифференцировку, рост и развитие, миелинизацию, синаптогенез, нейрогенез, апоптоз, межнейрональное взаимодействие, глутаматергическую и ГАМКергическую нейротрансмиссию, поддержание синаптической активности, внутриклеточный метаболизм. Применение данного лабораторно-диагностического инструментария на объектах исследования в виде вариативных этиопатогенетических групп детской нейропатологии способно обеспечить данными, которые будут востребованы для формирования понимания дифференцированных механизмов развития врожденной патологии мозга. Но также необходимо отметить, что эффекты большей части перечисленных нейроактивных компонентов еще недостаточно изучены. В этом аспекте результаты данного исследования могут поставить вопросы о ранее не описанных эффектах представленных нейроактивных компонентов.

Цель исследования

Цель исследования — изучить закономерности распределения комплекса нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с различными патогенетическими вариантами хронической нейропатологии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва, с 01.09.2019 по 01.07.2022. В исследование включали детей, родители которых обращались за специализированной помощью к детскому неврологу в консультативно-диагностический центр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва. Процедуры обследования каждого участника осуществлялись в формате амбулаторных визитов и были ограничены 30-дневным сроком.

Критерии соответствия

Критерии включения

- Для всех участников: возраст от 3 до 16 лет включительно, наличие добровольного информированного согласия, подписанного официальным представителем ребенка или самим ребенком в возрасте от 16 лет.
- Для включения в группы:
  1) группа N (нормальные неврологические функции и зрение) — сочетание отсутствия психоневрологического заболевания, дезадаптивных эмоциональных/поведенческих реакций и слабовидения;
  2) группа M (mild disorder, легкие резидуальные органические неврологические нарушения без дефицита зрения) — заболевание из группы легких нейрокогнитивных нарушений: дисфазия развития, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (форма с преимущественным дефицитом внимания), легкое когнитивное расстройство, смешанное специфическое расстройство психологического развития; отмечаемые первые симптомы когнитивного неблагополучия наблюдались как минимум не позднее первых двух лет жизни; перинатальное поражение ЦНС в анамнезе;
  3) группа S (severe disorder, тяжелые резидуальные органические неврологические нарушения без дефицита зрения) — задержка психического развития или умственная отсталость в сочетании с моторными нарушениями либо ДЦП; отмечаемые первые симптомы наблюдались как минимум не позднее первых двух лет жизни; перинатальное поражение ЦНС в анамнезе;
  4) группа F (functional disorder, приобретенные функциональные неорганические расстройства нервной системы без дефицита зрения) — заболевания из группы нейрофункциональных и нейроперцептивных расстройств: церебрастения, синкопальные состояния нейрогенного генеза, хронические негенерализованные тики, мигренозные головные боли; первые симптомы-предвестники наблюдались не ранее трех лет жизни;
  5) группа An (anirydia, врожденное слабовидение, связанное с экспрессируемым в глазах и головном мозге геном) — врожденная изолированная аниридия (несиндромальная форма);
  6) группа AI (albinism, врожденное слабовидение, связанное с экспрессируемым только в глазах геном) — альбинизм (глазокожная форма).
  7) группа V (acquired visual impairment, приобретенное умеренное/выраженное слабовидение) — приобретенное умеренное/выраженное слабовидение вследствие миопии, первые симптомы появились или диагноз слабовидения был выставлен в возрасте до 5 лет;
  8) группа W (WAGR) — WAGR-синдром.

Критерий включения в группу N «сочетание отсутствия психоневрологического заболевания, дезадаптивных эмоциональных/поведенческих реакций» устанавливался неврологом на основании результатов неврологического осмотра и клинико-психологического консультирования. Критерий включения «отсутствие слабовидения» устанавливался офтальмологом на основании результатов офтальмологического осмотра. Критерии включения «заболевание из группы легких нейрокогнитивных нарушений», «детский церебральный паралич», «церебрастения», «синкопальные состояния нейрогенного генеза», «хронические негенерализованные тики», «мигренозные головные боли» в группы M, S, F устанавливались неврологом по результатам неврологического осмотра и нейропсихологической диагностики по Лурия. Критерии «отмечаемые первые симптомы наблюдались как минимум не позднее первых двух лет жизни», «перинатальное поражение ЦНС в анамнезе» для включения в группы M, S определялись неврологом на основании выписки из амбу-

латорной карты либо по данным, содержащимся в самой амбулаторной карте. Критерий включения «умственная отсталость в сочетании с моторными нарушениями» в группу S устанавливался неврологом на основании результатов осмотров психиатра, невролога и при наличии показателя общего интеллекта < 70 по результатам тестирования интеллекта методикой WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) у детей старше 5 лет. Критерий включения «задержка психического развития в сочетании с моторными нарушениями» в группу S устанавливался неврологом на основании результатов осмотров невролога и при наличии показателя познавательно-речевого развития < 24 по результатам психолого-педагогической диагностики по Стребелевой у детей младше 5 лет. Критерии включения «врожденная изолированная аниридия», «альбинизм (глазокожная форма)», «WAGR-синдром» в группы An, Al и W устанавливались офтальмологом на основании задокументированного генетически верифицированного диагноза, подтвержденного данными офтальмологического осмотра. Критерий включения в группу V «приобретенное умеренное/выраженное слабовидение вследствие миопии» устанавливался офтальмологом на основании результатов офтальмологического осмотра — по этому критерию острота зрения лучше видящего глаза составляла < 0,3. Критерий включения в группу V «первые симптомы появились или диагноз слабовидения был выставлен в возрасте до 5 лет» устанавливался офтальмологом на основании сбора анамнестических сведений или выписки из амбулаторной карты / по данным, содержащимся в самой амбулаторной карте.

Критерии невключения

- Для всех участников: 1) эпилепсия; 2) генерализованные тики; 3) острая стадия неврологического заболевания (черепно-мозговая травма, острое нарушение мозгового кровообращения, нейроинфекция, острая нейропатия); 4) нейродегенеративное заболевание; 5) нейрометаболическое заболевание; 6) обострение хронического заболевания ЦНС; 7) расстройство аутистического спектра; 8) другое психиатрическое заболевание (шизофрения, биполярное аффективное расстройство, депрессия); 9) острое инфекционно-воспалительное заболевание, включая недельный период после выздоровления); 10) обострение аллергического заболевания, включая недельный период после выздоровления; 11) обострение хронического соматического заболевания, включая недельный период после выздоровления. Критерии 1, 2, 3, 4, 5, 6 определялись на основании результатов осмотра невролога, критерии 7, 8 — на основании результатов осмотра психиатра, критерии 9, 10, 11 — на основании результатов осмотра педиатра.
- Для групп M, S, F — слабовидение любой степени (острота зрения ≤ 0,5), критерий определялся офтальмологом по результатам офтальмологического обследования.
- Для групп N, M, S, F, V — наличие перенесенного острого неврологического заболевания после рождения в анамнезе. Критерий определялся по данным выписки из амбулаторной карты либо по данным, содержащимся в самой амбулаторной карте.
- Для групп N, F и V — отсутствие перинатального поражения ЦНС в анамнезе. Критерий определялся по данным выписки из амбулаторной карты либо по данным, содержащимся в самой амбулаторной карте.
- Для группы V — отсутствие у близкого родственника врожденного или рано приобретенного слабовидения. Критерий определялся на основании информирования официальным представителем ребенка.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

- Различия содержания нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора между группами участников.

Дополнительный показатель исследования

- Различия в содержании нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в подгруппах по уровням интеллектуального развития, остроты зрения, слуха, речевой аудиометрии, а также их корреляции с показателями слухового порога распознавания речи, обоняния и интеллекта. С целью увеличения результативности дополнительного анализа путем увеличения выборки запланировано объединение двух групп участников с аниридиями и альбинизмом в одну дополнительную группу с учетом схожести врожденного характера, зрительного дефекта и офтальмологических проявлений этих заболеваний при условии схожести профиля распределения нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора.

Методы измерения целевых показателей

Для определения содержания в сыворотке крови нейроспецифических пептидов, синтазы NO и антител к глутаматному рецептору NR2 использовался автоматизированный компактный иммуноферментный анализатор, позволяющий выполнять широкий перечень исследований в планшетном формате. Все обозначенные пептиды, а также маркеры нейромессенджера и глутаматного рецептора определяли методом иммуноферментного анализа (прибор — автоматический иммуноферментный анализатор LAZURITE, США). Наборы диагностикумов для нейротрофического фактора мозга, бета-секретазы, нейрегулина-1, нейротрофинов-3 и -4, а также сиртуина-1 произведены RayBiotech (США), для фактора роста нервов — R&D Systems (США), для синаптофизина и синтазы-1 оксида азота — Cloud-Clone Corp. (Китай), антитела к глутаматным рецепторам NR2 — ООО «ДРД» (Россия). Содержание нейропептидов и нейромаркеров представлено в виде количественных данных, представлены медианы, средние значения и средние квадратичные отклонения содержания нейропептидов и нейромаркеров в группах.

Показатель общего, вербального и невербального интеллекта (коэффициент интеллекта в баллах, КИ) определяли с помощью методики определения интеллекта WISC у детей старше 5 лет [64]. Помимо количественных показателей, согласно указанной методике определяли уровни интеллектуального развития: умственный дефект (КИ ≤ 69), пограничный уровень (КИ 70–79), сниженная норма (КИ 80–89), средний уровень (КИ 90–109), «хорошая норма» (КИ 110–119), высокий интеллект (КИ 120–129), весьма высокий интеллект (КИ ≥ 130).

Остроту зрения, состояние аккомодации и органа зрения определял офтальмолог с помощью стандартной диагностической процедуры с применением проектора офтальмологических знаков HUVITZ, оправы пробной универсальной ОПУ-01, набора пробных очковых линз Ship Nippon, автокераторефрактометра Topcon KR-800, щелевой лампы Keeler KSL-Z с набором диагностических линз. Согласно классификации МКБ-10 выделяли 5 уровней нарушения зрения: нормальное зрение —

острота зрения выше 0,5, легкое снижение (слабовидение) — острота зрения в пределах 0,5–0,3; умеренное слабовидение — острота зрения в пределах 0,3–0,1; тяжелое (выраженное) слабовидение — острота зрения в пределах 0,1–0,05; слепота — острота зрения ниже 0,05. В случае несовпадения остроты зрения с разных глаз отнесение участника к уровню остроты зрения определялось по остроте зрения лучше видящего глаза.

Состояние слуха определял сурдолог на основании сбора жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, отоскопии и аудиологического обследования. Аудиологическое обследование проводилось согласно стандартизированной методике [65] и включало регистрацию отоакустической эмиссии (с помощью аппарата «Нейро-Аудио»), тимпанометрию (с помощью аппарата «Аудио-СМАРТ»), тональную пороговую аудиометрию (с помощью клинического высокочастотного аудиометра AC40 с двумя независимыми каналами для исследований по воздушному и костному звукопроведению), речевую аудиометрию в свободном звуковом поле (с помощью аудиометра AC40). На основании сурдологического заключения участник определялся в три подгруппы: нормальный слух, кондуктивная тугоухость, нейросенсорная тугоухость. По результатам речевой аудиометрии участнику назначался один из 5 уровней распознавания речи: уровень 1 — 100% разборчивость при предъявлении стимула громкостью в 50 и 60 децибел (Дб); уровень 2 — 100% разборчивость при предъявлении стимула громкостью 60 Дб и 90% разборчивость при предъявлении стимула громкостью 50 Дб; уровень 3 — 90% разборчивость при предъявлении стимула громкостью 60 Дб; уровень 4 — разборчивость ниже 90% при предъявлении стимула громкостью 60 Дб; уровень 5 – разборчивость ниже 50% при предъявлении стимула громкостью 60 Дб. Также по результатам речевой аудиометрии проводилась регистрация количественного параметра — порога распознавания речи в децибелах.

Состояние обоняния определялось с помощью ольфактометрии, которая заключалась в определении порога обоняния трех ольфактантов (настойки валерианы, уксусной кислоты, нашатырного спирта) и способности идентификации одоранта с помощью специальной ольфактометрической методики [66, 67]. Количественная оценка порога обоняния и идентификационной способности проводилась в баллах согласно указанной методологии.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM, США).

Была проведена оценка распределения содержания исследуемых нейроактивных компонентов в основных группах. Проверка методом линейной регрессии определила распределение каждого исследуемого параметра в каждой группе и показала наличие выбросов: по β-NGF — 1 случай в группе M и 1 случай в группе F, по NT-3 — 1 случай в группе M, 1 случай в группе Al, 1 случай в группе V, по NT-4 — 2 случая в группе M и 2 случая в группе F, по SYP — 2 случая в группе M, по NR2A — 1 случай в группе M, 1 случай в группе S, 1 случай в группе F и 1 случай в группе V. Все указанные случаи были исключены из анализа целевых и дополнительных показателей. Проверка на нормальность распределения по одновыборочному критерию Колмогорова – Смирнова показала выраженные значимые различия ($p < 0,001$) с нормальностью распределения значений всех изучаемых нейрокомпонентов по всем группам, кроме BDNF, который имел менее выраженные значимые различия (в пределах $p = 0,01–0,03$) с нормальностью распределения в большинстве групп, за исключением группы V, где распределение BDNF не отличалось от нормального ($p = 0,124$). С учетом ненормальности распределения основных показателей во всех группах, кроме одного показателя в одной группе, анализ различия показателей между группами проводился с помощью анализа непараметрических данных для независимых выборок по критерию Манна – Уитни. Различия в содержании изучаемых нейроактивных компонентов в подгруппах по уровням остроты зрения, слуха, речевой аудиометрии и когнитивного развития определялись с помощью критерия Крускала – Уоллиса. При этом проводилась поправка на множественную проверку гипотез Бонферрони. Различия в распределении доли женского пола в группах определялись с помощью критерия хи-квадрат. Связи содержания изучаемых нейроактивных компонентов с показателями слухового порога различения речи, порога обоняния и показателями интеллекта определялись с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. За достоверные принимались различия $p < 0,05$. По результатам корреляционного анализа мы решили приводить только те достоверные связи, сила которых превышает 0,4 ($r \geq 0,4$).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ ЦКБ РАН, протокол № 141 от 28.02.2020.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Выборка формировалась на основании критериев включения из числа обращавшихся за специализированной амбулаторной помощью к неврологу, а также к специалистам аниридийного центра в КДЦ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва, с 01.09.2019 по 01.07. 2022. Процедуру включения прошли и были допущены к исследованию 325 участников. По различным причинам (отказ ребенка от инвазивных процедур, изменившиеся семейные обстоятельства, затяжные обострения хронических заболеваний) 26 участников не прошли весь объем обследования. Из оставшихся 289 участников по техническим причинам не удалось провести корректный лабораторный анализ 15 участникам. В результате к обработке результатов были допущены данные обследования 274 участников (табл. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

Пациенты с функциональными неврологическими нарушениями и приобретенным слабовидением превышали по среднему возрасту детей с альбинизмом, аниридией и легкой органической патологией (см. табл. 1).

Проверка корреляции между содержанием нейроактивных компонентов и возрастом не показала достоверных связей ни по одному из изучаемых компонентов во всех группах, включая группу нормы, кроме слабой отрицательной связи между возрастом и содержанием β-NGF ($r = –0,394$, $p = 0,034$) в группе An. Проверка

Таблица 1. Основная характеристика участников исследования

Table 1. Key characteristics of study participants

Группы	Количество участников	Возраст		Женский пол	
		Среднее значение	Стандартное отклонение	Абс., *n*	%
N — норма	34	9,03	4,004	15	44,1
M — легкая органическая патология	84	6,82	2,594	28	33,3
S — тяжелая органическая патология	25	7,96	3,529	10	40
F — неорганические неврологические расстройства	32	9,94	3,398	17	53,1
An — аниридия изолированная	32	6,44	2,816	20	62,5
Al — альбинизм	39	6,49	4,045	20	51,2
V — приобретенное слабовидение	24	10,08	2,888	10	41,7
W — WAGR-синдром	4	8,75	5,679	2	50,0
Всего	274	7,78	3,547	122	44,5
p		< 0,001[1]			0,164[2]

Примечание. p^1 — межгрупповое сравнение средних, критерий Крускала – Уоллиса; p^2 — межгрупповое сравнение долей, критерий хи-квадрат. Достоверные различия по среднему возрасту ($p < 0,05$) отмечались для Al — с N, F, V; для An — с F, V; для M — с F, V.

Note. p^1 — contrast of means between groups, Kruskal-Wallis test; p^2 — comparison of ratios between groups, chi-square. Significant differences by mean age ($p < 0,05$) were noted for Al with N, F, V; for An with F, V; for M with F, V.

указанных корреляционных связей на всей выборке показала крайне слабую связь между возрастом и одним из компонентов — BDNF: $r = -0,136$, $p = 0,039$. Таким образом, подробный анализ показал, что фактор возрастных различий между отдельными группами не вносит значимого вклада в целевые показатели исследования.

Различия между группами по остроте зрения ожидаемы (табл. 2), так как слабовидение являлось основным условием формирования четырех «зрительных» групп. По порогу обоняния уксусной кислоты имелись небольшие различия группы нормы и всех групп, кроме группы V, но все эти различия исчезали при поправке на множественную проверку гипотез Бонферрони. Аналогичным образом не показали достоверности при поправке Бонферрони различия группы Al с группами M, S, An, хотя в первых двух случаях и были близки к этому (p с поправкой Бонферрони = 0,073 и 0,077).

Основные результаты исследования

Проведен сравнительный анализ содержания нейроактивных пептидов и нейромаркеров у участников исследуемых групп (табл. 3).

Результаты исследования показали, что содержание нейропептидов и маркеров в группах с патологией отличается от нормы с вариативной степенью и широтой группового спектра. Наиболее изменчивой в обследуемой выборке показала себя синтаза оксида азота, также часто различались уровни обоих нейротрофинов, бета-секретазы и маркера рецептора глутамата. Нейротрофический фактор мозга показал одно межгрупповое различие и несколько тенденций к различиям. По сиртуину различий зафиксировано не было.

Все исследуемые группы показали достоверные различия с нормой хотя бы по одному нейропептиду или маркеру. При этом группы весьма вариативно отличались от нормы. Состояния с дефицитом зрения имели превышения по уровням нейротрофина-4, бета-секретазы, синаптофизина, синтазы оксида азота и маркера NMDA-рецептора глутамата, причем по синтазе оксида азота большинство различий было очень высокодостоверно (табл. 4). В то же время неврологические нарушения без сенсорного дефицита имели другой спектр достоверных различий: превышения по уровням нейротрофина-3 и -4, фактора роста нервов и бета-секретазы. Необходимо отметить что 12 межгрупповых различий имели очень высокую достоверность ($p < 0,001$).

Дополнительные результаты исследования

Было проведено сравнение содержания уровней нейропетидов и нейромаркеров в подгруппах по уровням остроты зрения, слуха, речевой аудиометрии, когнитивного развития, а также корреляции с показателями слухового порога различения речи, порога обоняния, идентификационной способности обоняния и интеллекта. С учетом схожести нейропептидного профиля групп An и Al, как и было запланировано для дополнительного анализа, эти две группы были объединены в общую дополнительную группу.

В группе легких поражений ЦНС без дефицита зрения достоверных связей выявлено не было.

В объединенной группе генетически обусловленных дефицитов зрения было установлено превышение уровня нейротрофического фактора мозга в подгруппах с тяжелыми и легкими когнитивными нарушениями по сравнению с нормальным когнитивным развитием ($p = 0,042$ для тяжелых и $p = 0,074$ для легких нарушений с поправкой на множественную проверку гипотез Бонферрони). Чем больше преобладание невербального интеллекта над вербальным, тем выше уровень синаптофизина ($r = 0,423$ при $p = 0,035$). Также в этой группе установлены различия в содержании некоторых нейропептидов/нейромаркеров в зависимости от исходного и фактического состояния зрения. Уровень фактора роста нервов и бета-секретазы был выше при исходном умеренном слабовидении по сравнению с исходным выраженным слабовидением (по фактору роста нервов $p = 0,014$ и по бета-секретазе $p = 0,011$ с поправкой на множественную проверку гипотез Бонферрони). Содержание нейротрофического фактора мозга прямо коррелировало с лучшей идентификаций запахов ($r = 0,424$ при $p = 0,025$). Также определена тенденция к лучшей идентификации запахов при повышении уровней бета-секретазы ($r = 0,339$ и $p = 0,078$) и фактора

Таблица 2. Показатели интеллекта, остроты зрения, обоняния и порога распознавания речи в изучаемых группах

Table 2. Indicators of intelligence, vision acuity, smell and speech recognition threshold in study groups

Показатели / Группы		Общий интеллект, баллы	Вербальный интеллект, баллы	Невербальный интеллект, баллы	Разница между вербальным и невербальным интеллектом, баллы	Острота зрения исходная, единицы	Порог обоняния настойки валерианы, баллы	Порог обоняния уксусной кислоты, баллы	Порог обоняния нашатырного спирта, баллы	Идентификация одорантов, баллы	Порог распознавания речи, Дб
N^n	Мед.	109,00	108,00	110,00	–3,00	1,00	12,00	11,00	13,00	6,00	40,00
	Ср.	105,06	103,41	105,76	–2,35	0,93	11,15	10,85	12,62	6,73	40,00
	СО	11,87	18,01	16,37	26,97	0,14	2,03	1,52	1,89	1,58	0,00
M^m	Мед.	104,00	100,00	102,50	–3,00	1,00	13,00	13,00	13,00	8,00	35,00
	Ср.	101,03	100,62	101,57	–1,17	0,91	11,85	11,77	12,49	7,20	36,33
	СО	14,99	15,65	16,10	15,65	0,17	1,79	2,15	2,24	1,68	6,94
S^s	Мед.	107,00	106,00	113,00	1,00	1,00	13,00	13,00	13,50	7,50	30,00
	Ср.	106,19	108,95	105,52	3,43	0,84	12,10	12,05	13,00	7,55	30,00
	СО	17,89	18,11	20,55	15,49	0,24	1,33	1,96	1,65	1,23	0,00
F^f	Мед.	101,00	100,00	103,00	–1,00	1,00	12,00	13,00	14,00	7,00	40,00
	Ср.	103,40	102,87	104,47	–1,60	0,93	10,56	12,11	13,44	6,22	37,50
	СО	10,40	9,88	14,76	15,81	0,14	3,05	1,36	1,01	2,82	5,00
An^a	Мед.	92,00	89,00	93,00	–1,00	0,10	13,00	13,00	13,50	7,50	30,00
	Ср.	92,95	94,48	92,60	0,40	0,11	12,36	12,21	12,93	7,64	35,00
	СО	14,63	16,77	13,28	13,55	0,07	1,28	1,67	2,09	1,22	7,07

Таблица 2. Окончание
Table 2. Окончание

Показатели / Группы		Общий интеллект, баллы	Вербальный интеллект, баллы	Невербальный интеллект, баллы	Разница между вербальным и невербальным интеллектом, баллы	Острота зрения исходная, единицы	Порог обоняния настойки валерианы, баллы	Порог обоняния уксусной кислоты, баллы	Порог обоняния нашатырного спирта, баллы	Идентификация одорантов, баллы	Порог распознавания речи, Дб
AI^{I}	Мед.	104,00	95,50	101,00	–6,00	0,08	12,00	12,00	13,00	5,50	30,00
	Ср.	97,89	94,44	101,39	–6,88	0,10	11,87	11,94	12,69	5,69	32,00
	СО	18,43	20,72	17,65	20,84	0,07	1,19	1,39	1,82	1,92	5,70
V^{V}	Мед.	100,50	104,00	104,00	–5,00	0,20	13,00	12,00	13,00	7,00	35,00
	Ср.	102,50	99,29	103,41	–5,67	0,20	12,09	11,27	11,55	6,91	35,00
	СО	13,09	12,40	17,42	13,90	0,18	1,30	1,56	2,70	1,30	7,07
W^{W}	Мед.	99,00	98,00	110,00	–7,00	0,08	13,00	13,00	13,00	6,00	35,00
	Ср.	95,00	96,33	99,00	–2,67	0,06	13,00	12,67	13,33	6,33	35,00
	СО	16,37	10,60	21,70	12,10	0,04	0,00	0,58	0,58	0,58	7,07
Вся выборка	Мед.	101,00	100,00	103,00	–3,00	0,80	13,00	12,00	13,00	7,00	30,00
	Ср.	101,03	100,51	101,80	–1,57	0,61	11,83	11,79	12,65	6,96	34,77
	СО	15,18	16,47	16,79	17,17	0,41	1,73	1,83	2,02	1,72	6,00
*P**		0,141	0,131	0,130	0,667	< 0,001	0,352	0,046	0,577	0,032	0,145

Примечание. Мед. — медиана; Ср. — среднее значение; СО — стандартное квадратичное отклонение. <*> — межгрупповое сравнение средних, критерий Крускала – Уоллиса.
Note. Me (Мед.) — median; M (Ср.) — mean; SD (СО) — standard deviation. <*>— contrast of means between groups, Kruskal-Wallis test.

Таблица 3. Содержание нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора при различной хронической нейропатологии

Table 3. Levels of neurospecific peptides, neurotransmitters and neuroreceptor markers in various chronic neuropathologies

Показатели / Группы		β-NGF, пг/мл	BDNF, нг/мл	NT-3, пг/мл	NT-4, пг/мл	NRG1-β1, пг/мл	BACE1, нг/мл	SIRT1, нг/мл	SYP, нг/мл	NO Synthase-1, нг/мл	NR2AT, нг/мл
N[n]	Мед.	30,51[m*]	28,86	0,00[msflv]	1,17[msalv]	7,64[al]	1,20[msfalv]	0,000	0,000[fav]	0,000[alw]	1,15[al]
	Ср.	282,30	37,17	114,29	32,30	187,12	32,71	3,93	0,028	0,80	1,35
	СО	876,00	22,89	438,70	56,74	613,89	80,14	9,31	0,074	2,56	0,66
M[m]	Мед.	134,63[n**]	43,84[l]	19,02[n]	36,48[n]	68,63	6,71[n]	0,000	0,000	0,000[al]	1,20[a]
	Ср.	470,45	46,56	207,94	190,04	360,34	54,76	26,77	0,068	1,23	1,55
	СО	796,20	23,67	606,81	304,58	796,21	88,29	68,05	0,110	3,18	0,97
S[s]	Мед.	132,97	39,55	23,47[n]	75,01[nfalw]	99,84	8,88[n]	0,000	0,000[a]	0,000[falvwb]	0,93[alvwb]
	Ср.	811,60	45,19	444,82	191,44	438,72	49,09	39,65	0,081	0,00	1,22
	СО	1423,79	22,52	902,92	228,00	801,99	85,06	89,91	0,163	0,00	0,86
F[f]	Мед.	85,35	30,24	17,13[nl]	20,76[s]	9,82[a]	10,88[n]	0,000	0,000[n]	0,000[sal]	1,38
	Ср.	244,43	36,39	56,91	67,40	139,70	79,00	10,87	0,135	1,82	1,62
	СО	365,07	24,93	87,84	109,74	305,33	109,50	25,83	0,203	3,67	0,91
An[a]	Мед.	42,35[b]	38,24	53,68	23,67[ns]	103,35[nf]	14,78[n]	0,000	0,058[ns]	3,399[nmsf]	2,20[nms]
	Ср.	253,82	43,65	52,85	41,58	166,02	77,85	4,80	0,093	4,30	1,98
	СО	653,94	17,41	32,99	49,25	213,83	103,35	11,52	0,139	4,07	0,95
Al[l]	Мед.	17,23	36,27[m]	64,95[nf]	24,00[ns]	85,12[n]	16,67[n]	0,000	0,00[b]	4,67[nmsf]	2,08[ns]
	Ср.	688,92	36,21	261,59	136,47	555,28	78,15	24,14	0,068	4,63	1,89
	СО	1340,02	13,85	586,85	280,57	1483,09	103,92	61,89	0,131	4,44	0,89
V[v]	Мед.	156,00	35,74	57,82[n]	44,03[n]	70,73	88,44[n]	0,000	0,015[n]	0,000[s]	1,33[s]
	Ср.	1762,83	37,30	108,64	250,67	402,97	120,70	1,41	0,153	2,59	1,66
	СО	3670,30	19,84	194,84	394,69	991,34	116,62	2,14	0,229	4,34	0,83
W[w]	Мед.	34,42	19,76	32,03	11,08[s]	43,68	126,14	4,465	0,034	3,521[ns]	2,12[s]
	Ср.	144,94	28,22	33,61	15,09	54,48	125,82	4,79	0,062	3,93	2,08
	СО	244,53	19,95	37,69	18,61	64,51	143,97	5,43	0,085	4,58	0,96
Вся выборка	Мед.	91,39	37,85	43,67	27,89	69,66	10,88	0,000	0,000	0,000	1,34
	Ср.	563,50	41,29	185,32	132,92	302,29	68,17	18,00	0,085	2,13	1,65
	СО	1383,85	21,76	533,34	248,08	692,63	98,43	53,31	0,149	3,75	0,93

Примечание. Мед. — медиана; Ср. — среднее значение; СО — стандартное квадратичное отклонение. <*> — [nmsfalvw] показатель достоверно различается по критерию Манна – Уитни с показателем группы, которая обозначается данной литерой. <**> — оранжевые цвета ячеек отражают показатели, достоверно *превышающие* показатели группы нормы, в т.ч. светло-оранжевым цветом выделены ячейки тех показателей, которые превышают показатели группы нормы, но одновременно ниже показателей какой-либо из других групп. Светло-синим цветом выделены ячейки с показателями, которые демонстрируют достоверное *снижение* по сравнению с показателями какой-либо другой группы чаще, чем это происходит для группы нормы (например, показатели NOS1 в группе S уступали таковым 6 групп, а группа нормы уступала всего 3 группам).

Note. Me (Мед.) — median; M (Ср.) — mean; SD (CO) — standard deviation. <*>—[nmsfalvw] indicator differs significantly (according to Mann-Whitney test) from the group indicator, marked by this letter. <**>— the orange cells reflect the indicators reliably exceeding normal group indicators, including the light orange cells which indicators exceed the normal group indicators but below the indicators of any other group. Light blue cells indicate significant decrease compared to any other group, more often than is the case for normal group (for example, the NOS1 levels in group S were lower to those of 6 groups, and the normal group was lower only for 3 groups).

Таблица 4. Показатели достоверности различий содержания нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови участников разных групп

Table 4. Measure of reliability of differences in the levels of neurospecific peptides, neurotransmitters and neuroreceptor markers in serum of different groups participants

Пары групп[2]	Достоверность различий содержания нейропептидов и нейромаркеров, p[1]									
	β-NGF	NRG-1	NT-3	NT-4	SIRT1	BACE	SYP	NO S-1	NR2A	BDNF
n m	**0,019**	> 0,1	**0,019**	**< 0,001**	> 0,1	**0,001**	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
n s	> 0,1	> 0,1	**0,027**	**< 0,001**	> 0,1	**0,016**	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
n f	> 0,1	> 0,1	**0,049**	> 0,1	> 0,1	**0,014**	**0,026**	> 0,1	> 0,1	> 0,1
n a	> 0,1	**0,011**	> 0,1	**0,039**	> 0,1	**< 0,001**	**< 0,001**	**< 0,001**	**0,017**	> 0,1
n l	> 0,1	**0,013**	**< 0,001**	**0,029**	> 0,1	**0,019**	> 0,1	**< 0,001**	**0,024**	> 0,1
n v	> 0,1	> 0,1	**0,019**	**0,004**	> 0,1	**0,009**	**0,026**	> 0,1	> 0,1	> 0,1
n w	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,042**	> 0,1	> 0,1
m s	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,053**	> 0,1	> 0,1
m f	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,072**
m a	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**< 0,001**	**0,049**	> 0,1
m l	> 0,1	> 0,1	**0,078**	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**< 0,001**	> 0,1	**0,049**
s f	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,020**	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,020**	> 0,1	> 0,1
s a	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,004**	> 0,1	> 0,1	**0,053**	**< 0,001**	**0,006**	> 0,1
s l	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,029**	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**< 0,001**	**0,024**	> 0,1
s v	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,009**	**0,033**	> 0,1
s w	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,027**	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,001**	**0,026**	> 0,1
f a	> 0,1	**0,051**	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,012**	> 0,1	**0,084**
f l	> 0,1	> 0,1	**0,036**	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,011**	> 0,1	> 0,1
a l	> 0,1	> 0,1	**0,086**	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,079**	> 0,1	> 0,1	> 0,1
a v	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,095**	> 0,1	> 0,1
a w	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	**0,069**

Примечание. [1] p — критерий Манна – Уитни, жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,1$, в т.ч. ячейки светло-серого цвета содержат показатели $p \leq 0,05$, ячейки темно-серого цвета — $p \leq 0,001$. [2] Приведены только те пары групп, которые показали достоверность различий хотя бы по одному нейропептиду.

Note. [1] p — Mann-Whitney test, bold font shows indicators p<0.1, including light gray cells containing indicators p≤0.05, dark gray cells — p≤0.001. [2] Only those groups pairs that showed the statistical significance in at least one neuropeptide are presented.

роста нервов ($r = 0,332$ при $p = 0,078$). Других связей в этой группе выявлено не было.

В группе негенетических (приобретенных) дефицитов зрения также выявлены некоторые связи нейропептидов/нейромаркеров с обонятельными функциями. Высокий уровень сиртуина связан с лучшей обонятельной пороговой чувствительностью к настойке валерианы ($r = 0,584$ при $p = 0,028$), а также определена тенденция к худшей способности идентифицировать запахи при высоком уровне синтазы оксида азота ($r = 0,508$ при $p = 0,053$).

В группах нейрофункциональных нарушений и тяжелых поражений ЦНС достоверных связей выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Нейропептиды и маркеры показали вариативную степень различий по группам. Наиболее изменчивой в обследуемой выборке показала себя нейрональная синтаза оксида азота, также часто различались уровни обоих нейротрофинов, бета-секретазы и маркера рецептора глутамата. При дефицитах зрения с большой достоверностью был повышен уровень синтазы оксида азота. При всех патологических состояниях активировались пептиды нейропластичности — бета-секретаза, нейротрофины-3 и -4. При легких органических поражениях ЦНС специфично активировались фактор роста нервов и мозговой нейротрофический фактор, а при врожденных генетически

детерминированных зрительных дефицитах специфично активировался нейрегулин. При тяжелых поражениях ЦНС специфической активации нейропептидов не определялось, а уровень синтазы оксида азота демонстрировал тенденцию к снижению по сравнению с нормой.

Ограничения исследования

Группы M, S, F включали различные нозологии, что могло способствовать неоднородности результатов и искажению реальных закономерностей. Некоторая возрастная неоднородность групп может ограничивать интерпретацию результатов, хотя анализ не показал существенной возрастной зависимости изучаемых компонентов как на общей выборке, так и в каждой группе. Интерпретация результатов, связанная с группой W, требует осторожности ввиду ее крайней малочисленности.

Интерпретация результатов исследования

В начале обсуждения необходимо развеять опасения, которые возникают из понимания того, что определение нейроактивных компонентов в ликворе более достоверно отражает процессы в мозге по сравнению с их сывороточным содержанием, в том числе по причине известного факта возможности синтеза нейропетидов вне головного мозга [68, 69]. В исследовании WAGR-синдром показал тенденцию к отличию от несиндромальных аниридий по более низкому уровню BDNF (p = 0,069). Известно, что в развитие WAGR-синдрома, помимо гена *PAX-6*, мутация которого вызывает аниридию, вовлечен ген *BDNF*. С учетом крайней малочисленности группы WAGR такой результат показателен с точки зрения демонстрации корректности отражения сывороточным содержанием нейропептида, определявшимся в исследовании, реальных патогенетических процессов в головном мозге.

Результаты измерения лишь некоторых показателей (β-NGF, BDNF) в одной группе — легких когнитивных нарушений — могут условно сравниваться с результатами других исследований. Работы по фактору роста нервов в близком тематическом поле сконцентрированы в основном на последствиях перинатальных поражений ЦНС и недоношенности в ранний восстановительный период и реже — в возрасте до одного года, но в большинстве из них анализируются последствия поражений ЦНС в общем, без дифференцировки по тяжести и клиническим последствиям [70–72]. В работе, в которой проводилась градация перинатальных поражений ЦНС, установлено, что при легких поражениях ЦНС содержание фактора роста нервов в сыворотке повышалось, тогда как при средних и тяжелых поражениях — снижалось [73]. Это коррелирует с нашими данными, которые показывают, что при легких когнитивных нарушениях, которые являются врожденными, вероятно, вследствие перинатальных поражений ЦНС, уровень β-NGF превышает норму, тогда как группа последствий тяжелых поражений ЦНС не имела этих различий. В исследовании, где оценивались антитела к фактору роста нервов, были показаны их повышенные уровни при задержках психического развития до одного года [74]. Исследования уровня фактора роста нервов при резидуальных неврологических состояниях у детей старше года крайне редки. В одной из этих работ не было показано изменение уровня β-NGF у подростков с ДЦП (повышение отмечалось лишь в подгруппе с эпилепсией), что коррелирует с нашими данными — с поправкой на то, что в нашей группе тяжелых поражений ЦНС случаи ДЦП были объединены с задержками психического развития / интеллектуальной недостаточностью резидуально-органического генеза [75].

Схожая ситуация с BDNF: исследования сосредоточены на детях до одного года. В единственной работе на схожей целевой группе не показано изменений уровня BDNF у подростков с ДЦП, что совпадает с нашими данными [75]. Многочисленные исследования с изучением уровня антител к субъединице глутаматных рецепторов NR2 сосредоточены на острых неврологических состояниях и их ранних восстановительных периодах, так как ориентированы на поиск потенциала маркировки острых заболеваний и их прогноза.

Таким образом, немногочисленные сравнения с данными литературы обнаруживают частичные подтверждения наших результатов по β-NGF и BDNF в группах резидуальных неврологических нарушений без дефицита зрения. Остальные результаты этого исследования остаются вне сопоставления с другими работами, а его дизайн не имеет аналогов, поэтому основная часть обсуждения результатов будет представлена интерпретацией оригинальных данных в преломлении поставленной задачи определения вариативных патогенетических механизмов развития отдельных нейропатологических состояний у детей.

Все зрительные нарушения (включая даже малочисленную группу WAGR-синдрома) отличались, по крайней мере от тяжелых неврологических поражений без дефицита зрения, повышенным содержанием нейрональной синтазы оксида азота и антител к глутаматным рецепторам. Это выглядит весьма неожиданным с учетом того, что группы дефицита зрения имели различающиеся этиологию и течение: расхождения по мутациям генов, экспрессируемым / не экспрессируемым в головном мозге, врожденности/приобретенности дефицита зрения, по частоте когнитивных нарушений, то есть по нарушениям мозговых функций. Почти все превышения синтазы оксида азота по сравнению с другими группами имели очень высокие достоверности различий (p < 0,001). Как упоминалось в обосновании исследования, функции NO как нейромессенджера достаточно широки, он регулирует межнейрональное взаимодействие опосредованно через глутаматергическую и ГАМКергическую нейротрансмиссию. Известно, что фермент NOS1 контролирует флуктуацию уровня NO для выполнения нормальных физиологических функций в нейронах [43]. Исходя из этого, мы предполагаем, что наши данные демонстрируют повышенную напряженность нейромедиаторных процессов, переключений межнейрональных и межансамблевых взаимодействий, которые, таким образом, характерны для широкого спектра дефицитов зрения у детей, и повышенный уровень NOS1 отражает этот процесс. При этом речь идет именно о повышенном напряжении в пределах нормальной нейрофизиологии, поскольку при резидуальных неврологических поражениях с легкими и тяжелыми нарушениями функций уровень NOS1 не отличается от нормы. Превышения NOS1 более характерны для врожденных дефицитов зрения, которые, как правило, являются более выраженными.

Согласованным с вышеизложенной гипотезой является и превышение при врожденных дефицитах зрения уровня антител к NR2-субъединице глутаматных рецепторов NMDA, что может служить подтверждением высокого напряжения глутаматергической нейромедиации.

Повышенный уровень нейрегулина NRG1-beta 1 также специфичен, но только для врожденных дефицитов зрения. В данном случае речь идет уже о нейропептиде, непосредственно задействованном в процессах нейропластичности. Мы не можем связать дефициты зрения

с особой активацией процессов выживания и миелинизации шванновских клеток, к которому более всего считают причастным нейрегулин. Но нейрегулин остается не до конца изученным нейропептидом: его участие в дифференцировке нейронов, образовании нейрональных и нейромышечных синапсов, взаимодействии возбуждающих и тормозных нейронов, а также еще не открытые механизмы вполне могут обусловливать специфику повышения его содержания у детей с более тяжелыми врожденными, генетически обусловленными дефицитами зрения.

Также при дефицитах зрениях повышались по сравнению с группой нормы уровни нейротрофина-4 и бета-секретазы 1, но неспецифично — так как эти нейропептиды были повышены и при легких/тяжелых неврологических поражениях без дефицита зрения. Одновременное повышение содержания NT-4 и BACE1 может демонстрировать общие механизмы активации и интенсификации нейропластичности при врожденных дефицитах зрения и неврологических поражениях без дефицита зрения. В этом аспекте NT-4 и BACE1 выглядят более глобальными, неспецифическими регулирующими нейропептидами по сравнению с другими, изучаемыми в данном исследовании.

Внутри круга состояний дефицитарного зрения имеются определенные различия, но не между собой, а по отношению к норме. Так, приобретенные дефициты зрения по уровню NOS1 и NR2A превышают лишь уровень тяжелых поражений ЦНС, но не нормы — то есть для них характерна меньшая физиологическая напряженность нейрональной активности. Кроме того, при приобретенных дефицитах зрения значимо не меняется нейрегулин, который повышен при врожденных дефицитах зрения.

Особо выделяется альбинизм. Во-первых, при альбинизме не повышен, в отличие от других дефицитов зрения, уровень синаптофизина. Синаптофизин необходим для поддержания текущей синаптической активности на высоком физиологическом уровне. Данный факт требует дальнейшего изучения, так как сложно поддается объяснению в свете того, что при альбинизме степень слабовидения не меньше, чем при аниридии. Во-вторых, только при альбинизме повышен уровень нейротрофина-3, причем очень достоверно ($p < 0{,}001$). По синаптофизину и нейротрофину-3 имеются даже тенденции к различиям между альбинизмом и аниридией ($p = 0{,}079$ и $p = 0{,}086$), что доказывает неслучайность данной специфики альбинизма. Учитывая, что, судя по литературным данным и характеристикам нашей выборки, альбинизм в целом более благополучен по неврологическим осложнениям, чем аниридии, повышение NT-3 может отражать большую вовлеченность процессов нейропластичности при альбинизме.

Возможно, характерная для аниридий мутация в гене *PAX6*, экспрессируемом в мозге, подавляет нейропластичность, связанную с NT-3. При аниридиях уровень синаптофизина и бета-секретазы был повышен максимально высокодостоверно ($p < 0{,}001$) по сравнению с превышениями нормы в других группах. Это демонстрирует, что процессы общей регулирующей активации (бета-секретаза) и частной синаптической активности устойчиво напряжены при сенсорных дефицитах, обусловленных мутациями гена, экспрессируемого в глазах и головном мозге.

В объединенной группе врожденных дефицитов зрения исходно менее выраженное слабовидение сопровождалось более высокими уровнями фактора роста нервов и бета-секретазы. Как уже указывалось, бета-секретаза при дефицитарном зрении в целом превышала норму, то есть при дефицитах зрения бета-секретазная нейропластичность активирована. В таком случае ассоциированные с бета-секретазой процессы нейропластичности не включаются при выраженном врожденном слабовидении. Что касается фактора роста нервов, его содержание при врожденных дефицитах зрения не превышает достоверно норму, поэтому говорить о его включенности в нейропластичность не приходится, видимо, эта включенность появляется также при менее выраженном слабовидении, но не так активно, как в случае с бета-секретазой. Отдельного внимания заслуживает при врожденных дефицитах зрения установленная прямая связь между нейротрофическим фактором мозга и идентификационной способностью обоняния. Можно предположить, что активация нейропластичности при врожденном слабовидении улучшает обонятельные функции, что напоминает известный феномен перекрестной нейропластичности. Такого же характера, но менее достоверная связь установлена для бета-секретазы и фактора роста нервов, что указывает на неслучайность данных результатов.

Приобретенные дефициты зрения сопровождаются тем же спектром изменений, что и врожденные дефициты, за исключением отсутствия активации нейрегулина.

В отличие от дефицитов зрения, легкие и тяжелые поражения ЦНС без дефицита зрения не обладали объединенной спецификой. Они требуют раздельного рассмотрения. Легкие поражения ЦНС, представленные легкими когнитивными нарушениями, сопровождались повышением уровней NT-3, NT-4 и BACE1, но эти нейропептиды были повышены и при дефицитах зрения. Специфичными для легких когнитивных нарушений были превышения уровней фактора роста нервов по сравнению с группой нормы и нейротрофического фактора по сравнению с альбинизмом. Таким образом, показано, что процессы нейропластичности, ассоциированные с наиболее известными нейропептидами из группы нейротрофических факторов (β-NGF и частично BDNF), находятся в активированном состоянии при легких, но не тяжелых поражениях ЦНС. Известно, что β-NGF связан с процессами дифференцировки, роста и выживания нейронов при повреждении мозга, но в нашем случае исследование проводилось в резидуальный период. По всей видимости, при легких когнитивных нарушениях повышенный уровень β-NGF и BDNF отражает повышенную потребность в новых нейрональных связях и синаптогенезе. В связи с этим можно предполагать истощение процессов нейропластичности при тяжелых поражениях ЦНС либо ее снижение в отсутствие положительной обратной связи в условиях ограничения эффективности синаптогенеза при этих состояниях. Внутри легких когнитивных нарушений содержание всех перечисленных нейропептидов не менялось в зависимости от уровня интеллекта либо функционирования сенсорных систем.

Тяжелые резидуальные поражения ЦНС показали активацию нейропластичности, связанной с NT-3, NT-4 и бета-секретазой, но эти процессы характерны и для других групп. Вопреки ожиданиям, при этих состояниях не изменены уровни β-NGF и BDNF, содержание которых повышено при легких поражениях ЦНС, — гипотеза по этому поводу приведена выше. А синтаза оксида азота в группе тяжелых поражений ЦНС позиционируется даже ниже, чем в группе нормы, достоверно уступая содержаниям 6 из 8 групп (в группе нормы содержание синтазы оксида азота ниже, чем в 3 «зрительных» группах). Также синтаза оксида азота имеет тенденцию к снижению в этой группе

по сравнению с легкими поражениями ЦНС (p = 0,053). Мы предполагаем, что, судя по общей логике поведения синтазы оксида азота в нашем исследовании, при тяжелых поражениях ЦНС уровень функциональной напряженности нервной деятельности снижен, видимо, вследствие ограниченности нейрональных ресурсов. Таким образом, специфика тяжелых резидуальных поражений ЦНС связана с ограниченностью нейропластичности и низким уровнем синтазы оксида азота.

Функциональные неорганические нарушения ЦНС не показали активации нейропластичности (за исключением небольшого превышения уровня NT-3, который еще и уступает уровню при альбинизме). Уровень синтазы оксида азота также несколько превышает уровень нормы, но уступает уровням врожденных дефицитов зрения. В отличие от легких и тяжелых поражений ЦНС, при этих состояниях повышен уровень синаптофизина, не уступая при этом аниридиям и приобретенному слабовидению. Повышенный уровень синаптической функциональной активности на фоне умеренно повышенного общего напряжения нервной деятельности и невысокой нейропластичности является основной характеристикой этих состояний.

Основной массив данных о функциях нейроспецифических пептидов, синтазы оксида азота и антител к глутаматным рецепторам формируется по результатам исследований их содержания в биологических средах при острых неврологических состояниях. В этом отношении наши данные, полученные применительно к разным группам врожденных и приобретенных хронических патологических состояний, могут стать источником новых сведений об их функциях. Прежде всего обращает на себя внимание, что группа нейропептидов, которую связывают с нейропластичностью, показывает себя на наших группах неоднородно. NT-3 и NT-4 ведут себя отлично от относящихся к их классу родственных нейротрофинов β-NGF и BDNF. В целом они кажутся менее специфичными по сравнению с последними, но, в свою очередь, различаются между собой, о чем информации ранее практически не было. В частности, NT-3, в отличие от NT-4, не активируется при врожденном дефиците зрения, связанном с мутацией экспрессируемого в мозге гена, а также и при приобретенных полиэтиологических дефицитах зрения. β-NGF активирован исключительно при врожденных легких когнитивных нарушениях, то есть при тех состояниях, которые требуют нейропластичности в течение длительного времени для восстановления и перестроек при относительной сохранности ресурса. Таким образом, в нашем исследовании фактор роста нервов играет наиболее специфичную роль в отношении нейропластичности. Также проявляет себя нейротрофический фактор мозга, который при легких когнитивных нарушениях выше, чем при врожденных дефицитах зрениях, вызванных мутацией не экспрессируемого в мозге гена. При этом при врожденных дефицитах зрения BDNF повышается в случае снижения когнитивных функций. Вместе с тем при более тяжелых мозговых поражениях два последних фактора никак себя не проявляют, в связи с чем мы предполагаем, что на их уровень в резидуальной стадии влияет общая сохранность мозговых ресурсов. NT-3, NT-4 и в особенности бета-секретаза проявляют себя в качестве универсальных регуляторов нейрональных процессов, видимо, выходящих за рамки нейропластичности. Нейрегулин повышается исключительно при врожденных дефицитарных состояниях зрения, что ставит вопрос о том, что он скорее участвует в поддержании естественной нейропластичности, но не в условиях нейропатологии, как другие нейропептиды. Самым чувствительным компонентом в изучаемом комплексе оказалась синтаза оксида азота, которая, судя по нашим результатам, отражает общий уровень напряженности нейрональных процессов в естественных условиях. В отличие от нее синаптофизин, видимо, демонстрирует спектр естественной активности, ограниченный исключительно синаптической областью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования установлено множество разнокалиберных фактов, которые позволяют раскрыть глобальные вариативные сценарии мозговых процессов при врожденной и приобретенной патологии нервной системы, а также по-новому оценить функции изучаемых нейроактивных компонентов при хронической неврологической патологии. При легких когнитивных нарушениях активируется максимальный спектр нейроспецифических пептидов, причастных к процессам нейропластичности, включая специфические только для них фактор роста нерва и мозговой нейротрофический фактор. Это свидетельствует о том, что, во-первых, данные состояния имеют четкую нейробиологическую природу, во-вторых, они нуждаются и сопровождаются активными мозговыми перестройками и синаптогенезом, обладая необходимым ресурсом к этому. При тяжелых поражениях ЦНС в резидуальной стадии нейропластичность активирована в ограниченном спектре нейропептидов, а также низок уровень общей напряженности процессов функциональной нейрональной активности, вероятно, вследствие недостаточности ресурсов. При врожденном и приобретенном слабовидении происходят активные мозговые процессы, отличающиеся от патологии нервной системы без дефицита зрения. При слабовидении уровень общей напряженности процессов нейрональной активности максимален, скорее всего, вследствие компенсаторной активации других сенсорных систем. При этом активированы и общие механизмы нейрорегуляции, и специфические, связанные с нейрегулином, который, видимо, задействован в естественной нейропластичности, связанной с сенсорными системами. Между схожими врожденными зрительными расстройствами различной генетической природы наблюдаются отличия: при аниридиях нейропластичность ограниченна — из нее исключается активация нейротрофина 3. Установленные патофизиологические особенности диктуют дифференцированные подходы к ведению детей с изученными патологическими состояниями, в том числе с учетом выраженности первичных сенсорных и неврологических дефицитов, в области нутритивной, медикаментозной поддержки высокой функциональной активности и нейропластичности, сенсорной стимуляции, психологических методов коррекции, гигиены общих, учебных и коррекционных нагрузок. Результаты нашей работы также ставят вопрос о перспективах исследования применения лекарственных разработок, использующих эффекты нейроспецифических пептидов, в лечении хронической нейропатологии детского возраста.

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.А. Каркашадзе — планирование, литературный обзор, организация, неврологическое обследование, статистическая обработка и анализ данных, подготовка публикации.

Л.С. Намазова-Баранова — общее руководство, планирование, организация, подготовка публикации.

Л.М. Яцык — организация, неврологическое обследование.

Е.А. Вишнева, К.Е. Эфендиеву — планирование, организация, подготовка публикации.

О.Б. Гордеева — лабораторная диагностика.

Е.В. Кайтукова — организация.

Н.В. Суханова — организация, офтальмологическое обследование.

Н.С. Сергиенко, Ю.В. Нестерова — неврологическое обследование.

С.Э. Кондратова — офтальмологическое обследование.

М.Т. Фатахова, А.В. Пашков, И.В. Наумова — сурдологическое обследование.

И.В. Зеленкова, В.А. Ганковский, С.Г. Губанова — ольфактометрия.

Е.В. Леонова, А.Р. Панкова, А.А. Алексеева — педиатрическое обследование.

Д.А. Бушуева, Т.Ю. Гогберашвили, Д.С. Кратько, Н.Е. Сергеева, М.А. Куракина, Т.А. Константиниди, П.А. Прудников, Н.А. Улькина, Ю.Е. Казанцева — нейрокогнитивное обследование.

С.Х. Садиллоева — организация, нейрокогнитивное обследование.

М.С. Солошенко, В.В. Алтунин — консультирование.

И.А. Поваляева, М.И. Слипка — учет и регистрация данных.

А.И. Рыкунова, Н.С. Шилко — подготовка публикации.

Т.А. Салимгареева — организация, учет и регистрация данных.

А.И. Фирумянц — литературный обзор.

AUTHORS' CONTRIBUTION

George A. Karkashadze — planning, literature review, organization, neurologic examination, statistical processing and data analysis, manuscript preparation.

Leyla S. Namazova-Baranova — general management, planning, organization, manuscript preparation.

Leonid M. Yatsik — organization, neurologic examination.

Olga B. Gordeeva — laboratory diagnosis.

Elena A. Vishneva — planning, organization, manuscript preparation.

Kamilla E. Efendieva — planning, organization, manuscript preparation.

Elena V. Kaytukova — organization.

Natella V. Sukhanova — organization, ophthalmic examination.

Natalia S. Sergienko, Julia V. Nesterova — neurologic examination.

Svetlana E. Kondratova — ophthalmic examination.

Madina T. Fatakhova, Alexandr V. Pashkov, Irina V. Naumova — audiology examination.

Irina V. Zelenkova, Viktor A. Gankovskiy, Svetlana G. Gubanova — olfactometry.

Elizaveta V. Leonova, Alina R. Pankova, Anna A. Alexeeva — pediatric examination.

Daria A. Bushueva, Tinatin Yu. Gogberashvili, Dmitriy S. Kratko, Natalia E. Sergeeva, Marina A. Kurakina, Tatiana A. Konstantinidi, Pavel A. Prudnikov, Nadezhda A. Ulkina, Julia E. Kazanceva — neurocognitive examination.

Safarbegim H. Sadilloeva — organization, neurocognitive examination.

Margarita A. Soloshenko, Viktor V. Altunin — consulting.

Inessa A. Povalyaeva, Mariya I. Slipka — data registration and recording.

Anastasiya I. Rykunova, Nikita S. Shilko — manuscript preparation.

Tatiana A. Salimgareeva — organization, data registration and recording.

Tatiana A. Salimgareeva — literature review.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Г.А. Каркашадзе — чтение лекций для фармацевтических компаний «Санофи», «Герофарм».

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).

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

DISCLOSURE OF INTEREST

George A. Karkashadze — lecturing for pharmaceutical companies Sanofi, Geropharm.

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

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

ORCID

Г. А. Каркашадзе
https://orcid.org/0000-0002-8540-3858
Л.С. Намазова-Баранова
https://orcid.org/0000-0002-2209-7531
О.Б. Гордеева
https://orcid.org/0000-0001-8311-9506
Е.А. Вишнева
https://orcid.org/0000-0001-7398-0562
К.Е. Эфендиева
https://orcid.org/0000-0003-0317-2425
Е.В. Кайтукова
https://orcid.org/0000-0002-8936-3590
Н.С. Сергиенко
https://orcid.org/0000-0002-5036-8407
Ю.В. Нестерова
https://orcid.org/0000-0002-0596-631X
А.В. Пашков
https://orcid.org/0000-0002-3197-2879
И.В. Зеленкова
https://orcid.org/0000-0001-6158-9064
В.А. Ганковский
https://orcid.org/0000-0003-4962-6998
С.Г. Губанова
https://orcid.org/0000-0001-7649-5933
А.Р. Панкова
https://orcid.org/0000-0002-7628-122X
Т.Ю. Гогберашвили
https://orcid.org/0000-0001-9790-7490
Н.Е. Сергеева
https://orcid.org/0000-0001-7218-8434
А.И. Рыкунова
https://orcid.org/0000-0001-5790-6223

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Krägeloh-Mann I. Imaging of early brain injury and cortical plasticity. *Exp Neurol*. 2004;190 Suppl 1:S84–S90. doi: https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.05.037
2. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 5. — С. 37–41. [Karkashadze GA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Current Problems of Diagnosis and Treatment of Mild Cognitive Impairments in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):37–41. (In Russ).]
3. McDouall A, Wassink G, Bennet L, et al. Challenges in developing therapeutic strategies for mild neonatal encephalopathy. *Neural Regen Res*. 2022;17(2):277–282. doi: https://doi.org/10.4103/1673-5374.317963
4. Khot S, Tirschwell DL. Long-term neurological complications after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Neurol*. 2006;26(4):422–431. doi: https://doi.org/10.1055/s-2006-948323
5. Dronkers NF, Ivanova MV, Baldo JV. What Do Language Disorders Reveal about Brain-Language Relationships? From Classic Models to Network Approaches. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(9-10):741–754. doi: https://doi.org/10.1017/S1355617717001126
6. Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, et al. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *Am J Psychiatry*. 2019;176(7):531–542. doi: https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091033
7. Anderson CA, Arciniegas DB. Cognitive sequelae of hypoxic-ischemic brain injury: a review. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(1):47–63. doi: https://doi.org/10.3233/NRE-2010-0535
8. Lu-Emerson C, Khot S. Neurological sequelae of hypoxic-ischemic brain injury. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(1):35–45. doi: https://doi.org/10.3233/NRE-2010-0534
9. Blanco-Kelly F, Tarilonte M, Villamar M, et al. Genetics and epidemiology of aniridia: Updated guidelines for genetic study. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2021;96(Suppl 1):4–14. doi: https://doi.org/10.1016/j.oftal.2021.02.002
10. Daruich A, Duncan M, Robert MP, et al. Congenital aniridia beyond black eyes: From phenotype and novel genetic mechanisms to innovative therapeutic approaches. *Prog Retin Eye Res*. 2022;101133. doi: https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101133
11. Dansault A, David G, Schwartz C, et al. Three new PAX6 mutations including one causing an unusual ophthalmic phenotype associated with neurodevelopmental abnormalities. *Mol Vis*. 2007;13:511–523.
12. Han CJ, Thurm A, Golden Williams C, et al. Association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haploinsufficiency with lower adaptive behaviour and reduced cognitive functioning in WAGR/11p13 deletion syndrome. *Cortex*. 2013;49(10):2700–2710. doi: https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.02.009
13. Xu S, Han JC, Morales A, et al. Characterization of 11p14-p12 deletion in WAGR syndrome by array CGH for identifying genes contributing to mental retardation and autism. *Cytogenet Genome Res*. 2008;122(2):181–187. doi: https://doi.org/10.1159/000172086
14. Bakker R, Wagstaff PE, Kruijt CC, et al. The retinal pigmentation pathway in human albinism: Not so black and white. *Prog Retin Eye Res*. 2022;91:101091. doi: https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101091
15. Neveu MM, Padhy SK, Ramamurthy S, et al. Ophthalmological Manifestations of Oculocutaneous and Ocular Albinism: Current Perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:1569–1587. doi: https://doi.org/10.2147/OPTH.S329282
16. Wang YM, Lu SY, Zhang XJ, et al. Myopia Genetics and Heredity. *Children (Basel)*. 2022;9(3):382. doi: https://doi.org/10.3390/children9030382
17. Иванов А.Д. Роль NGF и BDNF в регуляции деятельности зрелого мозга // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. — 2014. — Т. 64. — № 2. — С. 137–146. — doi: https://doi.org/10.7868/S0044467714020099 [Ivanov AD. The Role of NGF and BDNF in Mature Brain Activity Regulation. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2014;64(2):137–146. (In Russ). doi: https://doi.org/10.7868/S0044467714020099]
18. Fahnestock M. Structure and biosynthesis of nerve growth factor. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1991;165:1-26. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-75747-1_1
19. Chen WH, Mao CQ, Zhuo LL, Ong JL. Beta-nerve growth factor promotes neurogenesis and angiogenesis during the repair of bone defects. *Neural Regen Res*. 2015;10(7):1159–1165. doi: https://doi.org/10.4103/1673-5374.160114
20. Furukawa S. Neurotrophins as a therapeutic tool for degenerative neuronal disorders. *Rinsho Shinkeigaku*. 1993;33(12):1265–1269.
21. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;220:3–15. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_1
22. Leal G, Comprido D, Duarte CB. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt C:639–656. doi: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.005
23. Bernd P. The role of neurotrophins during early development. *Gene Expr*. 2008;14(4):241–250. doi: https://doi.org/10.3727/105221608786883799
24. Zhu G, Sun C, Liu W. Effects of neurotrophin-3 on the differentiation of neural stem cells into neurons and oligodendrocytes. *Neural Regen Res*. 2012;7(19):1483–1487. doi: https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2012.19.006
25. Omar NA, Kumar J, Teoh SL. Neurotrophin-3 and neurotrophin-4: The unsung heroes that lies behind the meninges. *Neuropeptides*. 2022;92:102226. doi: https://doi.org/10.1016/j.npep.2022.102226
26. Wu L, Walas SJ, Leung W, et al. Neuregulin-1 and Neurovascular Protection. In: *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. Kobeissy FH, ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Ch. 39.
27. Talmage DA. Mechanisms of neuregulin action. *Novartis Found Symp*. 2008;289:74–84; discussion 84–93. doi: https://doi.org/10.1002/9780470751251.ch6
28. Newbern J, Birchmeier C. Nrg1/ErbB signaling networks in Schwann cell development and myelination. *Semin Cell Dev Biol*. 2010;21(9):922–928. doi: https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.08.008
29. Kataria H, Alizadeh A, Karimi-Abdolrezaee S. Neuregulin-1/ErbB network: An emerging modulator of nervous system injury and repair. *Prog Neurobiol*. 2019;180:101643. doi: https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019
30. Fleck D, Garratt AN, Haass C, Willem M. BACE1 dependent neuregulin processing: review. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(2):178–183. doi: https://doi.org/10.2174/156720512799361637
31. Willem M, Lammich S, Haass C. Function, regulation and therapeutic properties of beta-secretase (BACE1). *Semin Cell Dev Biol*. 2009;20(2):175–182. doi: https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2009.01.003
32. Hampel H, Vassar R, De Strooper B, et al. The β-Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. 2021;89(8):745–756. doi: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.001
33. McDade E, Voytyuk I, Aisen P, et al. The case for low-level BACE1 inhibition for the prevention of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(11):703–714. doi: https://doi.org/10.1038/s41582-021-00545-1
34. Kwon SE, Chapman ER. Synaptophysin regulates the kinetics of synaptic vesicle endocytosis in central neurons. *Neuron*. 2011;70(5):847–854. doi: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.04.001
35. Cousin MA. Synaptophysin-dependent synaptobrevin-2 trafficking at the presynapse-Mechanism and function. *J Neurochem*. 2021;159(1):78–89. doi: https://doi.org/10.1111/jnc.15499
36. Qi C, Luo LD, Feng I, Ma S. Molecular mechanisms of synaptogenesis. *Front Synaptic Neurosci*. 2022;14:939793. doi: https://doi.org/10.3389/fnsyn.2022.939793
37. Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, et al. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. *Physiol Rev*. 2012;92(3):1479–1514. doi: https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2011
38. Packer M. Cardioprotective Effects of Sirtuin-1 and Its Downstream Effectors: Potential Role in Mediating the Heart Failure Benefits of SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors. *Circ Heart Fail*. 2020;13(9):e007197. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007197
39. Lu CL, Liao MT, Hou YC, et al. Sirtuin-1 and Its Relevance in Vascular Calcification. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1593. doi: https://doi.org/10.3390/ijms21051593
40. Wang W, Sun W, Cheng Y, et al. Role of sirtuin-1 in diabetic nephropathy. *J Mol Med (Berl)*. 2019;97(3):291–309. doi: https://doi.org/10.1007/s00109-019-01743-7

41. Freudenberg F, Alttoa A, Reif A. Neuronal nitric oxide synthase (NOS1) and its adaptor, NOS1AP, as a genetic risk factors for psychiatric disorders. *Genes Brain Behav*. 2015;14(1):46–63. doi: https://doi.org/10.1111/gbb.12193
42. Hardingham N, Dachtler J, Fox K. The role of nitric oxide in pre-synaptic plasticity and homeostasis. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:190. doi: https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00190
43. Nasyrova RF, Moskaleva PV, Vaiman EE, et al. Genetic Factors of Nitric Oxide's System in Psychoneurologic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1604. doi: https://doi.org/10.3390/ijms21051604
44. Ahmed SSSJ, Akram Husain RS, Suresh Kumar, Ramakrishnan V. Association Between NOS1 Gene Polymorphisms and Schizophrenia in Asian and Caucasian Populations: A Meta-Analysis. *Neuromolecular Med*. 2017;19(2-3):452–461. doi: https://doi.org/10.1007/s12017-017-8460-z
45. Gao SF, Qi XR, Zhao J, et al. Decreased NOS1 expression in the anterior cingulate cortex in depression. *Cereb Cortex*. 2013;23(12):2956–2964. doi: https://doi.org/10.1093/cercor/bhs285
46. Bruenig D, Morris CP, Mehta D, et al. Nitric oxide pathway genes (NOS1AP and NOS1) are involved in PTSD severity, depression, anxiety, stress and resilience. *Gene*. 2017;625:42–48. doi: https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.04.048
47. Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C. Common and specific genes and peripheral biomarkers in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(2):80–100. doi: https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1282175
48. Wang J, Jin L, Zhu Y, et al. Research progress in NOS1AP in neurological and psychiatric diseases. *Brain Res Bull*. 2016;125:99–105. doi: https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.05.014
49. Hawi Z, Cummins TD, Tong J, et al. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2015;20(3):289–297. doi: https://doi.org/10.1038/mp.2014.183
50. Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Калашникова Л.А. и др. Роль антител к NR2-субъединице глутаматных рецепторов как маркеров ишемического поражения при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2019. — Т. 119. — № 5–2. С. 396–397. [Dobrynina LA, Krotenkova MV, Kalashnikova LA, et al NR2 glutamate receptor antibodies as a marker of ischemic lesion in cerebral microangiopathy (small vessel disease). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(5-2):396–397. (In Russ).]
51. Савченко О.А., Павлинова Е.Б. Отдаленные неврологические исходы у недоношенных детей при эксайтотоксическом повреждении головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2022. — Т. 122. — № 9-2. — С. 37–41. — doi: https://doi.org/10.17116/jnevro202212209237 [Savchenko OA, Pavlinova EB. Long-term neurological outcomes in premature children with excitotoxic brain damage. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9-2):37–41. (In Russ). doi: https://doi.org/10.17116/jnevro202212209237]
52. Правдухина Г.П., Скоромец А.П. Динамика психомоторного развития и уровня аутоантител к рецепторам глутамата у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2013. — № 1. — С. 35–39. [Pravdukhina GP, Skoromets AP. Dinamika psikhomotornogo razvitiya i urovnya autoantitel k retseptoram glutamata u detei s perinatal'nym gipoksicheski-ishemicheskim porazheniem TsNS. *Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2013;(1):35–39. (In Russ).]
53. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Базарная Н.А. и др. Аутоантитела к глутаматным рецепторам и продуктам метаболизма оксида азота в сыворотке крови детей в остром периоде черепно-мозговой травмы // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2008. — Т. 108. — № 3. — С. 67–72. [Sorokina EG, Semenova ZhB, Mamontova NA, et al Autoantibodies to glutamate receptors and metabolic products of nitric oxide in blood serum of children in the acute period of brain trauma. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;108(3):67–72. (In Russ).]
54. Dalmau J. Gleichman AJ. Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091–1098. doi: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2
55. Говорин Н.В., Васильева А.И. К вопросу объективизации оценки эффективности лечения больных в клинике первого психотического эпизода // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. — 2011. — № 2. — С. 82–85. [Govorin NV, Vasilyeva AI. To the assessment objectification of therapy efficiency of the patients in the first psychotic episode clinic. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2011;(2): 82–85. (In Russ).]
56. Levite M, Ganor Y. Autoantibodies to glutamate receptors can damage the brain in epilepsy, systemic lupus erythematosus and encephalitis. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(7):1141–1160. doi: https://doi.org/10.1586/14737175.8.7.1141
57. Середенин С.Б., Поварнина П.Ю., Гудашева Т.А. Экспериментальная оценка терапевтического окна нейропротективной активности препарата ГК-2, низкомолекулярного миметика фактора роста нервов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2018. — Т. 118. — № 7. — С. 49–53. — doi: https://doi.org/10.17116/jnevro20181187149 [Seredenin SB, Povarnina PYu, Gudasheva TA. An experimental evaluation of the therapeutic window of the neuroprotective activity of a low-molecular nerve growth factor mimetic GK-2 S.S. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(7):49–53. (In Russ). https://doi.org/10.17116/jnevro20181187149]
58. Патент № 2126265 Российская Федерация, МПК A61K 9/08, A61K 9/00, A61K 9/14, A61K 9/19, A61K 38/18, A61K 38/22, A61K 47/00, A61K 47/02, A61K 47/12, A61K 47/26, A61K 47/42, A61P 25/28. *Фармацевтические композиции с фактором роста нерва*: № 96105951/14: заявл. 16.08.1994: опубл. 20.02.1999 / Кнепп В.М., Лидгейт Д.М., Маскивич Р., Гу Л. — 17 с. [Patent № 2126265 Russian Federation, IPC A61K 9/08, A61K 9/00, A61K 9/14, A61K 9/19, A61K 38/18, A61K 38/22, A61K 47/00, A61K 47/02, A61K 47/12, A61K 47/26, A61K 47/42, A61P 25/28. *Pharmaceutical compositions with nerve growth factors:* № 96105951/14: declare 16.08.1994: publ. 20.02.1999. Knepp VM, Lidgejt DM, Maskivich R, Gu L. 17 p. (In Russ).]
59. Курахмаева К.Б. *Экспериментальное изучение противопаркинсонического действия фактора роста нервов, сорбированного на поли(бутил)цианоакрилатных наночастицах*: автореф. дис. … канд. биол. наук. — М.; 2009. [Kurakhmaeva KB. *Eksperimental'noe izuchenie protivoparkinsonicheskogo deistviya faktora rosta nervov, sorbirovannogo na poli(butil)tsianoakrilatnykh nanochastitsakh*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2009. (In Russ).]
60. Бакаева Л.М. *Влияние нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) на состояние сетчатки в эксперименте*: автореф. дис. … канд. мед. наук. — М.; 2010. [Bakaeva LM. *Vliyanie neirotroficheskogo faktora golovnogo mozga (BDNF) na sostoyanie setchatki v eksperimente*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2010. (In Russ).]
61. Cervellati C, Valacchi G, Zuliani G. BACE1: from biomarker to Alzheimer's disease therapeutic target. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13(9):12299–12300. doi: https://doi.org/10.18632/aging.203064
62. Hallak JEC, Maia-de-Oliveira JP, Abrao J, et al. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(7):668–676. doi: https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1292
63. Wass C, Klamer D, Katsarogiannis E, et al. L-lysine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia: a single-blinded, randomized, cross-over pilot study. *BMC Med*. 2011;9:40. doi: https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-40
64. Филимоненко Ю.В., Тимофеев В.И. Тест *Векслера, диагностика структуры интеллекта (детский вариант)*: методическое руководство. — СПб.: Иматон; 2012. — 106 с. [Filimonenko YuV, Timofeev VI. *Test Vekslera, diagnostika struktury intellekta (detskii variant)*: Methodological guide. St. Petersburg: Imaton; 2012. 106 p. (In Russ).]
65. Пашков А.В., Наумова И.В., Зеленкова И.В. *Методы исследования слуха у детей*. — М.: ПедиатрЪ; 2020. — 40 с. [Pashkov AV, Naumova IV, Zelenkova IV. *Metody issledovaniya slukha u detei*. Moscow: Pediatr; 2020. 40 p. (In Russ).]
66. Патент № 2770290 Российская Федерация, МПК A01B 5/08, G01N 33/497, A61J 1/06. *Способ оценки порога обоняния у детей*: № 2021118701: заявл. 28.06.2021: опубл. 15.04.2022 / Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. — 19 с. [Patent № 2770290 Russian Federation, IPC A01B 5/08,

G01N 33/497, A61J 1/06. *Method for assessing the threshold of olfaction in children*: № 2021118701: declare 28.06.2021: publ. 15.04.2022. Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. 19 p. (In Russ).]
67. Namazova-Baranova L, Karkashadze G, Zelenkova IV, et al. A non-randomized comparative study of olfactory and gustatory functions in children who recovered from COVID-19 (1-year follow-up). *Front Pediatr*. 2022;10:919061. doi: https://doi.org/10.3389/fped.2022.919061
68. Болдырев А.А., Брюшкова Е.А., Владыченская Е.А. NMDA-рецепторы в клетках иммунной системы // *Биохимия*. — 2012. — Т. 77. — № 2. — С. 160–168. [Boldyrev AA, Bryushkova EA, Vladychenskaya EA. NMDA receptors in the immune system cells. *Biochemistry (Moscow)*. 2012;77(2):160–168. (In Russ).]
69. Taylor HA, Przemylska L, Clavane EM, Meakin PJ. BACE1: More than just a β-secretase. *Obes Rev*. 2022l;23(7):e13430. doi: https://doi.org/10.1111/obr.13430
70. Базарный В.В., Вольхина С.А., Ахманаева Е.Ю., Ковтун О.П. Сывороточные биомаркеры в диагностике гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2016. — Т. 61. — № 5. — С. 283–285. — doi: https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-5-283-285 [Bazarnyi VV, Volkhina SA, Akhmanaeva EYu, Kovtun OP. The serum biomarkers in diagnostic of hypoxic ischemic affection of central nervous system in children. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016;61(5):283–285. (In Russ). doi: https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-5-283-285]
71. Панова М.С., Панченко А.С., Зиганшин А.М., Мудров В.А. Лабораторная диагностика нейроповреждения у детей первого года жизни // *Лечение и профилактика*. — 2022. — Т. 12. — № 1. — С. 13–20. [Panova MS, Panchenko AS, Ziganshin AM, Mudrov VA. Laboratory diagnosis of children's neurodamage. *Disease Treatment and Prevention*. 2022;12(1):13–20. (In Russ).]
72. Михаленко И.В., Михалев Е.В. Оценка нервно-психического развития недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2013. — Т. 68. — № 11. — С. 49–53. [Mikhalenko IV, Mikhalev EV. The Evaluation Neuropsychological Development in Preterm Infants with Hypoxic Brain Injury. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(11):49–53. (In Russ).]
73. Краснорутская О.Н., Бугримов Д.Ю., Зуйкова А.А. и др. Фактор роста нервов — диагностический маркер степени выраженности неврологического дефицита у детей // *Современные проблемы науки и образования*. — 2016. — № 5. — С. 57. [Krasnorutskaia ON, Bugrimov DYu, Zuikova AA, et al. Nerve growth factor – a diagnostic marker of the degree of neurological deficiency in children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;(5):57. (In Russ).]
74. Краснолобова С.А. *Аутоантитела к фактору роста нервов при нарушениях развития нервной системы (в эксперименте и клинике)*: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М.; 2005. [Krasnolobova SA. *Autoantitela k faktoru rosta nervov pri narusheniyakh razvitiya nervnoi sistemy (v eksperimente i klinike)*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2005. (In Russ).]
75. Соколова М.Г. Нейротрофины — маркеры репаративно-деструктивного процесса в ЦНС у детей, больных детским цереберальным параличом // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. — 2015. — Т. 7. — № 1. — С. 93–96. [Sokolova MG. Neurotrophins-markers reparative-destructive processes in children with cerebral palsy. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2015;7(1):93–96. (In Russ).]

Статья поступила: 23.11.2022, **принята к печати:** 16.12.2022
The article was submitted 23.11.2022, **accepted for publication** 16.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [***George A. Karkashadze***, MD, PhD]; **адрес**: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address**: 10 Fotievoy street, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 400-47-33; **e-mail**: karkaga@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 6248-0970

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

Яцык Леонид Михайлович [***Leonid M. Yatsik***]; **e-mail**: leonid2rgmu@rambler.ru; **eLibrary SPIN**: 3696-1027

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н. [***Olga B. Gordeeva***, MD, PhD]; **e-mail**: obr@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 2562-7725

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

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

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [***Elena V. Kaytukova***, MD, PhD]; **e-mail**: sunrise_ok@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 1272-7036

Суханова Нателла Вахтанговна [***Natella V. Sukhanova***, MD]; **e-mail**: natelasukhanova@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 6518-0664

Сергиенко Наталья Сергеевна, к.м.н. [***Natalia S. Sergienko***, MD, PhD]; **e-mail**: sergienko538@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 3786-8520

Нестерова Юлия Викторовна, к.м.н. [***Julia V. Nesterova***, MD, PhD]; **e-mail**: ermolina_jv@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 5547-6239

Кондратова Светлана Эдуардовна [***Sverlana E. Kondratova***, MD]; **e-mail**: svetlana26.03@mail.ru

Фатахова Мадина Тажидиновна [***Madina T. Fatakhova***, MD]; **e-mail**: madinafatahova57729@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 3934-6550

Пашков Александр Владимирович, к.м.н. [***Alexandr V. Pashkov***, MD, PhD]; **e-mail**: avpashkov.mail@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 2779-8496

Наумова Ирина Витальевна, к.м.н. [***Irina V. Naumova***, MD, PhD]; **eLibrary SPIN**: 4621-6930

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

Ганковский Виктор Анатольевич, к.м.н. [***Viktor A. Gankovskiy***, MD, PhD]; **e-mail**: s.slon2012@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 2745-7739

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

Леонова Елизавета Владимировна [***Elizaveta V. Leonova***, MD]; **e-mail**: leonova.ev.90@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 7004-9106

Панкова Алина Рашидовна [***Alina R. Pankova***, MD]; **e-mail**: aliaabdullova@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 7741-5933

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

Бушуева Дарья Александровна [***Daria A. Bushueva***, MD]; **e-mail**: fondarya@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 8124-5030

Гогберашвили Тинатин Юзовна, к.пс.н. [***Tinatin Yu. Gogberashvili***, MD, PhD]; **e-mail**: tinatina2004@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 5723-4805

Кратько Дмитрий Сергеевич [***Dmitriy S. Kratko***, MD]; **e-mail**: kratkods@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 6852-2663

Садиллоева Сафарбегим Худододовна [***Safarbegim H. Sadilloeva***, MD]; **e-mail**: sadilloeva@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 3203-2569

Сергеева Наталья Евгеньевна [***Natalia E. Sergeeva***, MD]; **e-mail**: natalia_023@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 9332-5010

Куракина Марина Александровна [***Marina A. Kurakina***, MD]; **e-mail**: kyrakina.marina@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 7472-6286

Константиниди Татьяна Анатольевна [***Tatiana A. Konstantinidi***, MD]; **e-mail**: tkonstantinidi@list.ru; **eLibrary SPIN**: 7971-2040

Поваляева Инесса Анастасовна [***Inessa A. Povalyaeva***, MD]; **e-mail**: i.a.pov@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 1883-9350

Солошенко Маргарита Александровна, к.м.н. [***Margarita A. Soloshenko***, MD, PhD]; **e-mail**: margosoloshenko@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 2954-9873

Слипка Мария Ивановна [***Mariya I. Slipka***, MD]; **e-mail**: _angelly_mary@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 7720-0954

Алтунин Виктор Викторович, к.м.н. [***Viktor V. Altunin***, MD, PhD]; **eLibrary SPIN**: 4818-6385

Рыкунова Анастасия Ивановна [***Anastasiya I. Rykunova***, MD]; **e-mail**: enigma.spr20@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 7873-9284

Салимгареева Татьяна Амирановна [***Tatiana A. Salimgareeva***, MD]; **e-mail**: salim_tat@mail.ru

Прудников Павел Андреевич [***Pavel A. Prudnikov***, MD]; **e-mail**: corolorn@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 6794-6344

Улькина Надежда Александровна, к.пс.н. [***Nadezhda A. Ulkina***, MD, PhD]; **e-mail**: ulkinan@rambler.ru

Фирумянц Алексей Игоревич [***Alexey I. Firumyantc***, MD]; **e-mail**: alexfirum@gmail.com

Шилко Никита Сергеевич [***Nikita S. Shilko***, MD]; **e-mail**: nikita@shilko.ru

Казанцева Юлия Евгеньевна [***Julia E. Kazanceva***, MD]; **e-mail**: kazanceva.j.e@gmail.com

https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2476

М.А. Леонова[1, 2], Н.Н. Мурашкин[1, 3, 4]

[1] ФГАУ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
[3] Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
[4] ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Пруригинозная форма дистрофического буллезного эпидермолиза: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:
Леонова Мария Алексеевна, младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, стр. 1, **раб. тел.:** +7 (495) 967-14-20, **моб. тел.:** +7 (926) 076-25-79,
e-mail: dr.maria.leonova@gmail.com

Обоснование. *Пруригинозный буллезный эпидермолиз относится к редкому подтипу дистрофического буллезного эпидермолиза и характеризуется выраженным зудом, сопровождающим образование папул, бляшек и узлов, преимущественно на коже нижних конечностей, имитирующих узловатую почесуху. В настоящий момент в мире задокументировано менее 100 случаев заболевания, чем обусловлена актуальность представления данного клинического случая.* ***Описание клинического случая.*** *Авторами приведено описание случая пруригинозной формы доминантного дистрофического буллезного эпидермолиза у пациентки 14 лет.* ***Заключение.*** *Диагностика данной формы заболевания крайне сложна, и в настоящее время все лечение сводится к проведению симптоматической терапии с целью купирования зуда и профилактики образования рубцов.*

Ключевые слова*: пруригинозный буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз, врожденный буллезный эпидермолиз, буллезный эпидермолиз, клинический случай*

Для цитирования*:* Леонова М.А., Мурашкин Н.Н. Пруригинозная форма дистрофического буллезного эпидермолиза: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(6):479–483. doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2476

ВВЕДЕНИЕ

Пруригинозная форма дистрофического буллезного эпидермолиза (ДБЭ) относится к редкому клиническому подтипу ДБЭ и характеризуется выраженным, часто не поддающимся терапии зудом и образованием гипертрофированных, лихенифицированных, пригоподобных папул, бляшек и узлов, локализующихся преимущественно на коже в области нижних конечностей. Кожа в области лица и складок всегда остается неизмененной. Другие диагностические находки включают линейные рубцы с сиреневатым оттенком, эрозии, милиумы, дистрофию ногтей и реже — индуцированные травмой пузыри и альбопапулоидные элементы на туловище [1, 2]. В настоящий момент, по данным мировой литературы, задокументировано менее 100 случаев указанного заболевания [3].

В молекулярной основе лежит мутация гена *COL7A1*, кодирующего синтез коллагена VII типа и являющегося

Maria A. Leonova[1, 2], Nikolay N. Murashkin[1, 3, 4]

[1] National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[3] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
[4] Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Pruriginosa Pattern of Dystrophic Epidermolisys Bullosa: Clinical Case

Background. *Epidermolisys bullosa pruriginosa is a rare pattern of dystrophic epidermolisys bullosa and characterized by severe itching that accompanies the formation of papules, plaques and nodes primarily on the lower limbs skin and imitating prurigo nodularis. Nowadays, less than 100 cases of this disease are reported in the world, thus, the presentation of this clinical case is relevant.* ***Clinical case description.*** *The authors describe the clinical case of pruriginous pattern of dominant dystrophic bullous epidermolysis in 14-year-old female patient.* ***Conclusion.*** *Diagnosis of this disease pattern is extremely difficult and currently all treatment is limited to the symptomatic therapy in order to stop itching and prevent scarring.*

Keywords*: epidermolisys bullosa pruriginosa, dystrophic epidermolisys bullosa, epidermolysis bullosa, clinical case*

For citation*:* Leonova Maria A., Murashkin Nikolay N. Pruriginosa Pattern of Dystrophic Epidermolisys Bullosa: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(6):479–483. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2476

основным компонентом якорных фибрилл в зоне базальной мембраны, которая приводит к нарушению адгезии между эпидермисом и дермой с образованием субэпидермальных пузырей [4].

Для большинства случаев пруригинозной формы ДБЭ характерен аутосомно-доминантный тип наследования, но также были выявлены случаи аутосомно-рецессивного механизма передачи и мутаций *de novo* [1].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка, 14 лет, поступила в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся выраженным зудом.

В возрасте 10 мес был дебют заболевания, который характеризовался появлением в области разгибательных поверхностей коленных суставов пузырей, вскрывающихся с образованием длительно незаживающих эрозий. По месту жительства врачом-дерматовенерологом был установлен диагноз «врожденный буллезный эпидермолиз», что впоследствии было подтверждено результатами молекулярно-генетической диагностики (выявлена мутация в гене *COL7A1*).

В возрасте 1,5 лет высыпания спонтанно регрессировали, но отмечалось длительное заживление механических повреждений на коже. В возрасте 10 лет ребенка стали беспокоить интенсивный зуд и появление распространенных высыпаний, преимущественно локализующихся на коже обеих голеней, разгибательной поверхности локтевых суставов и крестца. Со слов матери ребенка, самостоятельно применяли наружные средства без эффекта, название указать затрудняется, с чем связывает появление на коже обеих голеней полосовидных атрофических рубцов. У отца, дедушки и прадедушки по линии отца буллезный эпидермолиз.

Физикальная диагностика

Клиническая картина характеризовалась симметричными распространенными папулами и бляшками, лихенификацией, эрозиями, экскориациями, серозно-геморрагическими корочками, множественными атрофическими рубцами и милиумами, расположенными преимущественно на коже межлопаточной области, разгибательной поверхности локтевых суставов, обоих плеч и предплечий, голеней и крестца (рис. 1, 2).

На коже в области разгибательной поверхности локтевых суставов и голеней имелись единичные пузыри на эритематозном фоне с серозным содержимым (см. рис. 1, 2). На коже обеих голеней локализовались линейные атрофические рубцы с сиреневатым оттенком (рис. 3).

На слизистой оболочке ротовой полости у ребенка отмечались единичные эрозии. Ногтевые пластины стоп дистрофически изменены (см. рис. 2). Субъективно пациентку беспокоил выраженный зуд.

Тяжесть клинических проявлений оценивалась при помощи индекса активности и рубцевания буллезного эпидермолиза EBDASI (The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index), позволяющего определять степень активности заболевания отдельно от признаков хронического повреждения [5]. Диапазоны суммарного количества баллов EBDASI 0–42, 43–106 и 107–506 соответствуют легкой, средней и тяжелой степени тяжести заболевания [6]. Для данного ребенка показатели активности заболевания составили 11 из

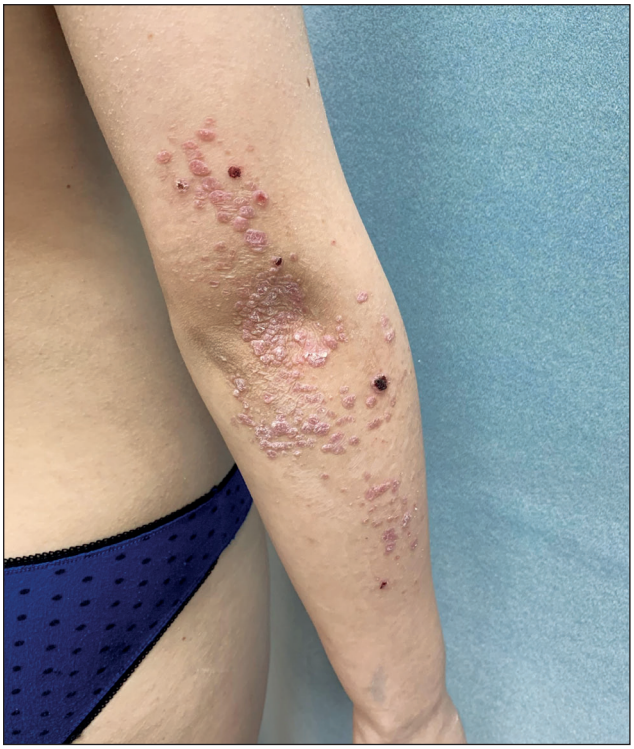

Рис. 1. Папулы и бляшки в области разгибательной поверхности локтевого сустава, покрытые геморрагическими корочками, атрофические рубцы, милиумы

Fig. 1. Papules and plaques in the elbow joint extensor surface covered with hemorrhagic crusts, atrophic scars, miliums

Рис. 2. Симметричные папулы и бляшки, лихенификация, эрозии, экскориации, серозно-геморрагические корочки, множественные атрофические линейные рубцы и милиумы на коже голеней и разгибательной поверхности коленных суставов. Дистрофические изменения ногтевых пластин

Fig. 2. Symmetrical papules and plaques, lichenification, erosions, excoriations, serohemorrhagic crusts, multiple atrophic linear scars, and miliums on the skin of lower legs and knee joints extensor surface. Dystrophic changes of nail plates

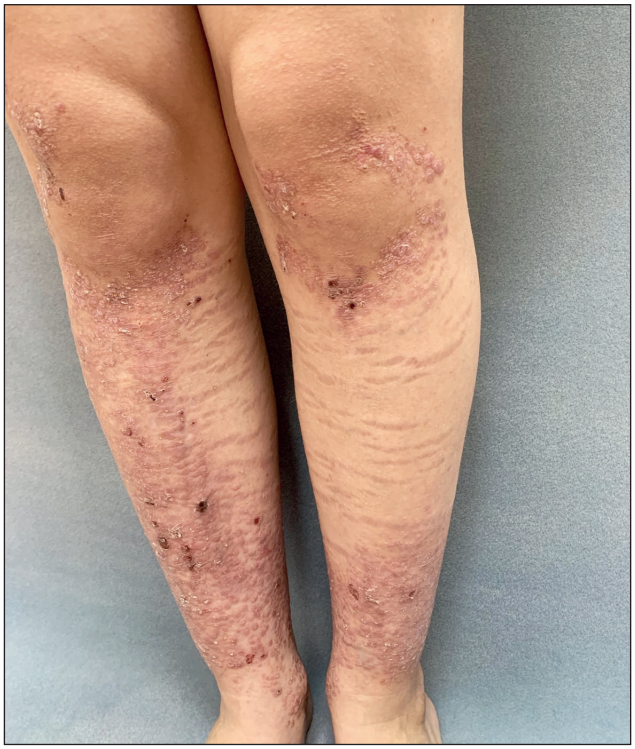

Рис. 3. Линейные атрофические рубцы сиреневатого оттенка в области обеих голеней

Fig. 3. Linear atrophic lilac-coloured scars on both lower legs

276 баллов, степени хронического повреждения — 41 из 230 баллов и в совокупности — 52 из 506 баллов, что соответствует средней степени тяжести.

По данным лабораторных методов исследования у ребенка была выявлена анемия легкой степени тяжести: гемоглобин — 104 г/л (референсный диапазон 120–155 г/л), гематокрит — 34,5% (референсный диапазон 36–46%), среднее содержание гемоглобина в эритроците — 24,6 пг (референсный диапазон 25–35 пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 301 г/л (референсный диапазон 320–353 г/л). Также наблюдались повышенные значения антистрептолизина О — 371,79 МЕд/мл (норма < 250 МЕд/мл), витамина B_{12} — 835,1 пг/мл (референсный диапазон 182–820 пг/мл), фолиевой кислоты — 9,65 нг/мл (референсный диапазон 1,2–7,1 мг/мл).

Остальные лабораторные показатели (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, креатинкиназа, альфа-амилаза, амилаза панкреатическая, альбумин, белок общий, билирубин общий, билирубин прямой, глюкоза, креатинин, мочевина, мочевая кислота, триглицериды, холестерин общий, калий, натрий, фосфор неорганический, кальций, железо, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, трансферрин, ферритин, антитела к эндомизию, IgG к трансглутаминазе, IgA к трансглутаминазе, IgA к глиадину, остеокальцин, b-CrossLaps/serum (С-концевые телопептиды коллагена I типа), P1NP (N-терминальный пропептид проколлагена I типа), 25(OH)D, IgE), включая определение уровней гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, тестостерон, пролактин, 17ОН-прогестерон, ДГЭА-сульфат, инсулин, кортизол, ПТГ, ТТГ, Т4, Т3), находились в пределах возрастной и гендерной нормы.

По результатам рентгенографии кистей костный возраст соответствовал примерно 15–15,3 года и опережал календарный возраст на 1 год. Денситометрия проводилась с учетом костного возраста, минеральная плотность костей была в пределах возрастных значений.

УЗИ органов малого таза и щитовидной железы без патологии. По результатам УЗИ почек и мочевого пузыря определялись признаки утолщения стенок чашечно-лоханочной системы обеих почек, УЗИ органов брюшной полости — признаки изменений поджелудочной железы, гепатоспленомегалии и изменений паренхимы печени.

На момент осмотра рост пациентки составлял 165 см, масса тела — 58 кг. Антропометрические данные, рассчитанные с помощью компьютерной программы WHO AnthroPlus, версия 1.0.4, и представленные величинами *z*-score (отклонение значений индивидуального показателя роста (HAZ) и индекса массы тела (BAZ) от стандартного значения для данной популяции), составляли: HAZ — 0,26; BAZ — –0,04, что соответствовало гармоничному физическому развитию ребенка [7].

При осмотре врачом-эндокринологом была установлена 4-я стадия (G4, P4) полового развития по шкале Таннера.

По данным психолого-педагогического консультирования (опросник по С. Бэм, рисунок человека К. Маховер, методика оценки интеллекта Д. Векслера) было установлено стабильное эмоциональное состояние стеничного подростка.

Учитывая данные анамнеза, клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, был выставлен диагноз: «Пруригинозная форма доминантного дистрофического буллезного эпидермолиза. Анемия легкой степени тяжести».

Пациентке проводилось лечение препаратом гидроксизин в дозировке 25 мг в сутки перед сном в течение 10 дней, физиотерапевтическое лечение поляризованным светом на эрозии и дерматологические ванны в количестве 7 процедур на каждый метод лечения, перевязки в области высыпаний с применением неадгезивных силиконовых и липидно-коллоидных повязок. На момент выписки отмечалась положительная динамика кожного процесса: заживление эрозий и отсутствие появления новых высыпаний. Субъективно пациентка отмечала незначительное уменьшение зуда, в связи с чем ей была рекомендована инициация терапии препаратом дупилумаб по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трудности в постановке диагноза пруригинозной формы ДБЭ обусловлены вариабельностью возраста дебюта заболевания, редкостью интактных пузырей на коже и/или слизистых оболочках, неоднозначностью патоморфологических изменений в биоптате кожи и близким клиническим сходством с некоторыми приобретенными дерматозами [1].

Диагноз пруригинозной формы ДБЭ может быть установлен на основании характерной клинической картины, семейного анамнеза подобных кожных проявлений, результатов трансмиссионной электронной микроскопии и/или иммунофлуоресцентного антигенного картирования, а также генетической диагностики при необходимости верификации дефектного гена [8].

Дифференциальная диагностика проводится с гипертрофической формой красного плоского лишая, лихеноидным амилоидозом кожи, простым хроническим лишаем, узловатой почесухой и артифициальным дерматитом [1, 2].

Основными терапевтическими целями являются снижение интенсивности зуда, профилактика и сведение к минимуму образования рубцов, улучшение качества жизни пациентов [9].

В настоящее время нет единого эффективного метода лечения пруригинозной формы ДБЭ, но имеются отдельные опубликованные данные об успешном применении топических, внутриочаговых и системных глюкокортикостероидов [9], топического такролимуса [10], топического кетамина и амитриптилина, тетрациклических антидепрессантов [11], интравенозного иммуноглобулина класса G (IVIg) [12], дупилумаба [13–15], барицитиниба [16], тофацитиниба [17], циклоспорина А [18, 19], талидомида [20] и налтрексона [21].

Дупилумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело (IgG4) против альфа-рецептора интерлейкина IL-4, подавляющее сигнальные пути IL-4 и IL-13, которые играют важную роль в патогенезе атопического дерматита. Дупилумаб показал высокую эффективность в лечении генерализованного кожного зуда при атопическом дерматите и узловатой почесухе [14]. В недавних публикациях был продемонстрирован успешный опыт применения дупилумаба у пациентов с резистентным к проводимой терапии кожным зудом при пруригинозной форме ДБЭ [13–15, 22], что, возможно, свидетельствует о важной роли Th2-иммунного ответа в патогенезе заболевания [14], в связи с чем представленной в статье пациентке была рекомендована инициация терапии данным препаратом.

Прогноз пруригинозной формы доминантного дистрофического буллезного эпидермолиза в большинстве случаев имеет благоприятный характер с тенденцией к уменьшению количества образования пузырей и эрозий с возрастом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность в постановке диагноза пруригинозной формы ДБЭ связана с редкостью патологии и малым числом научных публикаций. В настоящее время лечение сводится к проведению симптоматической терапии, направленной на купирование зуда и профилактику образования рубцов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая его ребенка (дата подписания 26.10.2021).

От родителя получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию изображений его ребенка в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 26.10.2021).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed informed voluntary consent on publication of clinical case description of his child (signed on 26.10.2021 г.).

Patient's parent has signed informed voluntary consent on publication of his child images in medical journal, electronic version included (signed on 26.10.2021 г.).

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли непосредственный вклад в написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors have direct contribution to the manuscript writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

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».

М.А. Леонова подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

N.N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Zeldis Pharma.

M.A. Leonova confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

М.А. Леонова
https://orcid.org/0000-0001-5739-0941
Н.Н. Мурашкин
https://orcid.org/0000-0003-2252-8570

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kim WB, Alavi A, Walsh S, et al. Epidermolysis bullosa pruriginosa: a systematic review exploring genotype-phenotype correlation. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(2):81–87. doi: https://doi.org/10.1007/s40257-015-0119-7
2. Ghosh S, Chaudhuri S, Jain VK. Epidermolysis bullosa pruriginosa: a rare presentation with asymptomatic lesions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(2):235–237. doi: https://doi.org/110.4103/0378-6323.107645
3. Kim WB, Alavi A, Pope E, et al. Epidermolysis Bullosa Pruriginosa: Case Series and Review of the Literature. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14(2):196–199. doi: https://doi.org/10.1177/1534734615572469
4. Nakamura E, Majima Y, Hashizume H, et al. Dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with a COL7A1 exon 87 c.6898C>T mutation. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(1):82–84. doi: https://doi.org/10.1111/ced.13715
5. Loh CC, Kim J, Su JC, et al. Development, reliability, and validity of a novel Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI). *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):89–97.e1-e13. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.09.041
6. Jain SV, Harris AG, Su JC, et al. The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI): grading disease severity and assessing responsiveness to clinical change in epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):692–698. doi: https://doi.org/10.1111/jdv.13953
7. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660–667. doi: https://doi.org/10.2471/blt.07.043497
8. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.903
9. Vivehanantha S, Carr RA, McGrath JA, et al. Epidermolysis bullosa pruriginosa: a case with prominent histopathologic

inflammation. *JAMA Dermatol*. 2013;149(6):727–731. doi: https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.155
10. Banky JP, Sheridan AT, Storer EL, et al. Successful treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa with topical tacrolimus. *Arch Dermatol*. 2004;140(7):794–796. doi: https://doi.org/10.1001/archderm.140.7.794
11. Ferreira S, Azevedo A, Velho GC, et al. Epidermolysis Bullosa Pruriginosa successfully treated with concomitant topical and systemic agents. *Australas J Dermatol*. 2020;61(4):355–357. doi: https://doi.org/10.1111/ajd.13342
12. Ertop P, Vural S, Gökpınar Ili E, et al. Promising effect of intravenous immunoglobulin therapy for epidermolysis bullosa pruriginosa. *Int J Dermatol*. 2020;59(7):851–855. doi: https://doi.org/10.1111/ijd.14951
13. Zhou AG, Little AJ, Antaya RJ. Epidermolysis bullosa pruriginosa treated with dupilumab. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(2):526–527. doi: https://doi.org/10.1111/pde.14493
14. Shehadeh W, Sarig O, Bar J, et al. Treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa-associated pruritus with dupilumab. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1495–1497. doi: https://doi.org/10.1111/bjd.18855
15. Clawson RC, Duran SF, Pariser RJ. Epidermolysis bullosa pruriginosa responding to dupilumab. *JAAD Case Rep*. 2021;16:69–71. doi: https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2021.07.036
16. Jiang X, Wang H, Lee M, et al. Epidermolysis Bullosa Pruriginosa Treated With Baricitinib. *JAMA Dermatol*. 2021;157(10):1243–1244. doi: https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3174
17. Chen KJ, Fang S, Ye Q, et al. Successful use of tofacitinib in epidermolysis bullosa pruriginosa. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(3):598–600. doi: https://doi.org/10.1111/ced.14998
18. Kaushik A, Mahajan R, Karim A, et al. Successful use of cyclosporine in epidermolysis bullosa pruriginosa. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14489. doi: https://doi.org/10.1111/dth.14489
19. Takahashi T, Mizutani Y, Ito M, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa successfully treated with immunosuppressants. *J Dermatol*. 2016;43(11):1391–1392. doi: https://doi.org/10.1111/1346-8138.13406
20. Ranugha PS, Mohanan S, Chandrashekar L, et al. Epidermolysis bullosa pruriginosa showing good response to low-dose thalidomide — a report of two cases. *Dermatol Ther*. 2014;27(1):60–63. doi: https://doi.org/10.1111/dth.12047
21. Pallesen KAU, Lindahl KH, Bygum A. Dominant Dystrophic Epidermolysis Bullosa Pruriginosa Responding to Naltrexone Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(12):1195–1196. doi: https://doi.org/10.2340/00015555-3304
22. Caroppo F, Milan E, Giulioni E, Belloni Fortina A. A case of dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(5):e365-e367. doi: https://doi.org/10.1111/jdv.17887

Статья поступила: 15.11.2022, **принята к печати:** 16.12.2022
The article was submitted 15.11.2022, **accepted for publication** 16.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Леонова Мария Алексеевна [***Maria A. Leonova***, MD]; **адрес**: 119296, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, стр. 1 [**address**: Lomonosovsky pr-t, 2/62, building 1, Moscow, 119296, Russian Federation]; **телефон**: +7 (495) 967-14-20; **e-mail**: dr.maria.leonova@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 2858-8196

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

https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2491

Л.С. Гордеев[1], Е.К. Кульбачинская[2], В.В. Березницкая[2]

[1] НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Влияние карбамазепина на сердечно-сосудистую систему: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:
Гордеев Леонид Сергеевич, врач клинический фармаколог НМИЦ здоровья детей Минздрава России
Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (916) 066-53-65, **e-mail:** leo95.95@mail.ru

Карбамазепин является противосудорожным препаратом, который нередко применяется у неврологических и психиатрических пациентов с целью лечения эпилептических приступов, нейропатической боли или биполярного расстройства. Побочные явления карбамазепина, так же как и побочные явления многих противоэпилептических средств, включают в себя кардиотоксические эффекты, такие как атриовентрикулярная блокада, брадикардия и нарушения ритма сердца. Тем не менее, у карбамазепина также описано наличие антиаритмического, нормотимического и мембраностабилизирующего действия, что обусловливает применение препарата с целью лечения нарушений сердечного ритма у детей. По данным литературы, известно применение карбамазепина в качестве антиаритмического препарата в тех случаях, когда базисная терапия оказалась неэффективной. По этому показанию препарат не зарегистрирован нигде в мире, и, таким образом, он применяется вне официальной инструкции по применению. Целью данного обзора литературы является анализ и обобщение существующих данных о действии карбамазепина на сердечно-сосудистую систему, определение степени безопасности применения карбамазепина в качестве антиаритмического препарата, а также описание различных факторов, способствующих развитию его побочных явлений.
***Ключевые слова**: карбамазепин, аритмия, атриовентрикулярная блокада, брадикардия, наджелудочковая тахикардия, лекарственный мониторинг*

***Для цитирования**:* Гордеев Л.С., Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. Влияние карбамазепина на сердечно-сосудистую систему: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(6):484–491. doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2491

ВВЕДЕНИЕ

Противоэпилептические средства способны оказывать различное влияние на сердечно-сосудистую систему. Известно, что их применение связано с возможным риском возникновения внезапной сердечной смерти вследствие кардиогенных причин и внезапной смерти у пациентов, страдающих эпилепсией, вследствие ряда причин. В большинстве случаев противоэпилептические препараты оказывают непосредственное влияние на функционирование ионных каналов [1].

Карбамазепин является противосудорожным препаратом, который часто применяется с целью лечения парциальных и генерализованных эпилептических приступов, а также биполярного расстройства и нейропатической боли [2]. Он, наравне с такими препаратами, как фенитоин и ламотриджин, относится к группе блокаторов натриевых каналов.

Leonid S. Gordeev[1], Ekaterina K. Kulbachinskaya[2], Vera V. Bereznitskaya[2]

[1] National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Effects of Carbamazepine on Cardiovascular System: Literature Review

Carbamazepine is an anticonvulsant that is commonly used in neurological and psychiatric patients to treat epileptic seizures, neuropathic pain, or bipolar disorder. Carbamazepine side effects, as well as side effects of many antiepileptic drugs, include cardiotoxic effects such as atrioventricular block, bradycardia, and cardiac rhythm disorders. However, carbamazepine has also been reported to have antiarrhythmic, normotimic, and membrane-stabilizing effects. This results in its administration to treat arrhythmias in children. Based on literature, carbamazepine administration as anti-arrhythmic drug is known in cases where the basic therapy was ineffective. The medication is not registered anywhere in the world for this purpose. Thus, it can be administered only off-label. The aim of our literature review is to analyze and summarize the existing data on carbamazepine effects on cardiovascular system, to determine its safety as anti-arrhythmic drug, and to describe various factors fostering its side effects.
***Keywords**: carbamazepine, arrhythmia, atrioventricular block, bradycardia, supraventricular tachycardia, drug monitoring*

***For citation**:* Gordeev Leonid S., Kulbachinskaya Ekaterina K., Bereznitskaya Vera V. Effects of Carbamazepine on Cardiovascular System: Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(6):484–491. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2491

Побочные явления карбамазепина были впервые обнаружены в 1967 г., и они до сих пор считаются самыми распространенными побочными явлениями среди всех противосудорожных средств. Значимые побочные реакции обычно возникают при концентрации препарата в сыворотке более 40 мкг/мл у взрослых пациентов, однако могут проявляться и при концентрации выше 20 мкг/мл [3]. По сравнению со взрослыми пациенты детского возраста более подвержены возникновению побочных явлений, которые могут возникать у них при меньших концентрациях [4]. Побочные явления у пациентов детского возраста могут возникать при концентрации препарата в сыворотке более 12 мкг/кг, однако жизнеугрожающие побочные явления обычно наблюдаются при концентрации выше 28 мкг/кг [5].

Применение карбамазепина способно приводить к развитию таких нарушений ритма сердца, как атриовентрикулярная блокада и брадикардия. Известно, что препарат обладает отрицательным хронотропным и дромотропным влиянием на проводящую систему сердца, его связывание с натриевыми каналами приводит к сокращению 4-й фазы деполяризации, что, в свою очередь, влечет за собой нарушение автоматизма пейсмекерных клеток сердца. Таким образом, карбамазепин способен оказывать подавляющее влияние на атриовентрикулярный узел и приводить к развитию брадикардии, атриовентрикулярной блокады I–III степени [6, 7]. Блокада натриевых каналов может вызывать удлинение интервала QRS и таким образом способствовать возникновению у пациентов предрасположенности к развитию желудочковых аритмий и гипотензии [8].

Среди возможных влияний карбамазепина на сердечно-сосудистую систему описаны синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада, желудочковая экстрасистолия, а также желудочковая тахикардия [9].

Несмотря на то, что существует немало литературных данных относительно побочных явлений карбамазепина со стороны сердечно-сосудистой системы, этот препарат достаточно часто применяется в качестве антиаритмического средства. Хотя данное показание для назначения до сих пор не зарегистрировано нигде в мире, встречаются ситуации, при которых карбамазепин является единственным эффективным антиаритмическим препаратом. Он может быть выбран в качестве альтернативы классическим антиаритмическим средствам в связи с наличием собственного антиаритмического и мембраностабилизирующего эффекта (см. таблицу) [10]. Известно, что карбамазепин является блокатором натриевых каналов, в том числе в кардиомиоцитах желудочков, что было продемонстрировано в экспериментальной работе по изучению действия карбамазепина на клеточные культуры, полученные из индуцированных плюрипотентных клеток человека. Было показано, что карбамазепин сокращает и снижает амплитуду восходящей петли потенциала действия кардиомиоцитов желудочков в дозозависимой манере, что сопоставимо с действием антиаритмических препаратов I класса [11]. Кроме того, он может оказаться эффективным средством у пациентов, которые страдают одновременно аритмией и эпилепсией.

Цель данного обзора литературы — определить, действительно ли побочные эффекты карбамазепина со стороны сердечно-сосудистой системы являются распространенными и потенциально жизнугрожающими и может ли данный препарат рутинно применяться для лечения аритмий как у взрослых, так и у детей.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Изучению влияния карбамазепина на сердечно-сосудистую систему посвящены как теоретические, так и экспериментальные и клинические исследования. Поиск литературы проводился по базам PubMed, Scopus и Embase, временной промежуток — с 1970 г. по настоящее время. Большинство исследований посвящены токсическому влиянию препарата на сердечно-сосудистую систему у пациентов, страдающих эпилепсией, однако существуют и работы, в которых оцениваются антиаритмические свойства препарата.

ИССЛЕДОВАНИЯ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ ОБ АНТИАРИТМИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ КАРБАМАЗЕПИНА

P. Venugopalan и соавт. описали клинический случай 11-летнего ребенка с судорожным синдромом и суправентрикулярной тахикардией, не поддающейся лечению с использованием стандартной антиаритмической терапии. В связи с наличием подтвержденной по данным электрокардиографии (ЭКГ) пароксизмальной наджелудочковой тахикардии во время жалоб на эпизо-

Таблица. Лекарственные препараты, обладающие мембраностабилизирующим действием, а также потенциально серьезными побочными реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы в зависимости от дозы
Table. Drugs with a membrane-stabilizing effect, as well as potentially serious adverse cardiovascular events, depending on the dose

Группа	Наименование
Антиаритмические препараты I класса	Флекаинид, дизопирамид, цибензолин, пропафенон, хинидин, лидокаин, прокаинамид
Бета-блокаторы	Пропранолол, ацебутолол, надоксолол, пиндолол, пенбутолол, лабеталол, окспренолол
Полициклические антидепрессанты	Имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, кломипрамин, дозулепин, доксепин, мапротилин
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Венлафаксин, циталопрам
Ингибиторы захвата допамина и норэпинефрина	Бупропион
Противоэпилептические	Карбамазепин, фенитоин
Фенотиазины	Тиоридазин
Опиаты	Декстропропоксифен
Противомалярийные	Хлорохин, хинин
Анестетики	Кокаин

ды дискомфорта в грудной клетке продолжительностью от 15 до 30 мин, сопровождающиеся потерей сознания, закатыванием глаз и слюнотечением, девочка длительно получала терапию дигоксином и пропранололом. Однако на фоне проводимой терапии приступы сохранялись. При обследовании по поводу неврологической патологии по данным ЭЭГ была выявлена эпилептическая активность, в связи с чем инициирована терапия карбамазепином в дозировке 10 мг/кг/сут с плановой отменой дигоксина и пропранолола. В течение года после назначения карбамазепина эпизодов нарушения самочувствия не отмечалось. Авторами работы был сделан вывод о том, что карбамазепин может быть эффективен одновременно как противосудорожное и антиаритмическое средство у пациентов, страдающих эпилепсией и пароксизмальной наджелудочковой тахикардией [12].

A. Payares и соавт. в своей статье описывали антиаритмическое влияние карбамазепина у пациентов с болезнью Шагаса с признаками значимого повреждения миокарда. Назначение карбамазепина в дозе 600 мг/сут 14 пациентам с признаками повреждения миокарда и отсутствием симптомов застойной сердечной недостаточности не оказывало влияния на частоту возникновения желудочковой экстрасистолии, но приводило к уменьшению общего количества наджелудочковых эктопических сокращений у 7 пациентов, а также к уменьшению количества эпизодов сложных желудочковых аритмий у 43% пациентов. У 6 пациентов отмечались жалобы на минимальные побочные явления. У одного возникла ятрогенная полная АВ-блокада, в другом случае карбамазепин оказал проаритмогенное влияние, и один пациент был исключен из исследования вследствие появления симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Был сделан вывод о том, что карбамазепин может служить терапевтической альтернативой при лечении симптоматических сложных желудочковых или наджелудочковых аритмий у пациентов с болезнью Шагаса без признаков вовлечения в патологический процесс проводящей системы сердца или при наличии непереносимости других антиаритмических препаратов [13].

Л.А. Балыкова при описании подходов к лечению нарушений ритма у детей отмечала, что применение карбамазепина возможно в качестве альтернативы классическим антиаритмическим препаратам у детей с последствиями перенесенной энцефалопатии и снижением порога судорожной готовности. Автор отметила, что при лечении возвратной формы непароксизмальной наджелудочковой тахикардии, при наличии риска развития аритмогенной кардиопатии, целесообразно добавление к терапии карбамазепина в дозировке 10–15 мг/кг/сут внутрь в 3–4 приема [14].

В работе М.А. Школьниковой и В.В. Березницкой, посвященной диагностике и лечению желудочковой экстрасистолии у пациентов детского возраста, описана возможность применения карбамазепина в дозировке 5–10 мг/кг/сут у больных с частой желудочковой экстрасистолией. По мнению авторов, наличие у препарата мембраностабилизирующего и антиаффективного действия, а также его способность инактивировать входящие натриевые токи кардиомиоцитов обусловливают его антиаритмическое действие [15].

В работе И.А. Ковалёва и соавт. рассматриваются подходы к диагностике и лечению наджелудочковых тахикардий у детей. Авторы статьи обозначили, что назначение карбамазепина, обладающего антидепрессивным и антиаритмическим действием, так же как и назначение аминофенилмасляной кислоты, особенно важно тогда, когда приступы тахикардии у пациентов детского возраста сочетаются со значительным психоэмоциональным возбуждением. По мнению авторов, карбамазепин может быть эффективен во время пароксизма наджелудочковой тахикардии в дозировке 3 мг/кг дополнительно к стандартной антиаритмической терапии [16].

Также известно, что карбамазепин включен А.Д. Царегородцевым и В.А. Таболиным в том «Клиническая кардиология» «Руководства по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии». По словам авторов, значительная антиаритмическая активность карбамазепина в детской популяции была продемонстрирована в многочисленных исследованиях, в особенности в комбинации с базисной терапией нарушений сердечного ритма. Антиаритмическое действие препарата сделало его важным компонентом профилактики развития рецидива приступов у больных с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией, а также оказывало положительное влияние на длительность корригированного интервала QT у больных с синдромом удлиненного интервала QT в комбинации с базисной терапией бета-адреноблокаторами. Препарат рекомендовано принимать во время еды в начальной суточной дозировке 10–15 мг/кг [17].

C. Opherk и соавт. в своей работе провели ретроспективную оценку изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоту возникновения изменений на ЭКГ у 41 пациента во время 102 судорожных приступов. Средний возраст пациентов составил 35 лет (13–69 лет), средняя продолжительность судорожного приступа — 148 с (8–900 с). У пациентов были зарегистрированы 71 сложный парциальный, 27 вторичных генерализованных, а также 4 первичных генерализованных приступа. Авторами был отмечен тот факт, что терапия карбамазепином и ламотриджином, по-видимому, предотвращает возникновение иктальных изменений на ЭКГ, однако пограничный показатель значимости данных ($0,05 < p < 0,10$) не позволяет без проведения большего количества исследований сделать выводы о том, что эти два противоэпилептических средства обладают подобным эффектом [18].

ИССЛЕДОВАНИЯ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ ОБ ОТСУТСТВИИ ПРОАРИТМОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА

S. Matteoli и соавт. в своей работе оценивали влияние карбамазепина на проводящую систему сердца у пациентов молодого возраста. У 10 пациентов с установленным диагнозом эпилепсии были выполнены длительная запись ЭКГ (в течение 24 ч), а также определение концентрации препарата в плазме. Средний возраст пациентов составил 31 год. У пациентов оценивались средняя ЧСС, интервалы PQ и QT, функция синоатриального и атриовентрикулярного узлов, а также задержка внутрижелудочкового проведения. Концентрация карбамазепина в плазме у всех пациентов была в пределах терапевтических значений (5–12 мкг/мл), не было обнаружено никаких статистически значимых различий, что касается длительности интервалов PQ и QT, также не отмечалось признаков угнетения функции синоатриального узла или задержки атриовентрикулярного и внутрижелудочкового проведения. Авторами работы был сделан вывод о том, что у пациентов молодого возраста без признаков заболеваний сердца терапия карбамазепином, по-видимому, не оказывает значимого влияния

на проводящую систему и, кроме того, обладает потенциальным антиаритмическим эффектом [19].

T.N. Sathyaprahba и соавт. в своей работе оценивали влияние длительной терапии карбамазепином на параметры ЭКГ у пациентов с фокальными приступами эпилепсии. В свое исследование они включили 36 пациентов, которые получали монотерапию карбамазепином, а также 38 здоровых участников. Критериями включения в исследование были наличие неспровоцированных фокальных приступов с нарушением сознания, применение карбамазепина в качестве монотерапии в течение как минимум 1 года, возраст пациентов от 10 до 50 лет. У всех пациентов проводилась оценка данных ЭКГ в стандартных отведениях, при этом регистрация показателей осуществлялась не менее чем в течение 5 мин. Измерялись такие показатели, как STV (краткосрочная вариабельность), LTV (долгосрочная вариабельность), а также соотношение интервалов PQ, QT, QTc и RR. По результатам исследования не было зарегистрировано достоверно значимых различий между значениями интервалов ЭКГ в группе пациентов, длительно получающих карбамазепин, и в группе контроля.

По результатам исследования авторами был сделан вывод о безопасности длительного приема карбамазепина в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему при отсутствии структурной патологии сердца [20].

W. Xu и соавт. в своем исследовании оценивали побочные явления у подростков, вызванные приемом высоких доз карбамазепина вследствие наркотической зависимости от препарата. Было выполнено ретроспективное исследование на основании данных о пациентах подросткового возраста, которые поступили в отделение детской реанимации с признаками передозировки карбамазепина в период с января 2015 по июль 2016 г. Диагностические критерии отравления включали в себя наличие факта применения карбамазепина в анамнезе, концентрацию карбамазепина в венозной крови выше 12 мкг/мл при поступлении, а также наличие спутанного сознания, нарушения движений в конечностях или угнетения дыхательной функции. У 35% пациентов отмечалась умеренная синусовая аритмия, при этом не наблюдалось эктопических нарушений ритма (за исключением 2 пациентов, у которых была зарегистрирована желудочковая экстрасистолия), а также признаков нарушения кровообращения. На основании полученных данных был сделан вывод об отсутствии выраженного проаритмогенного действия у карбамазепина [21].

E. Saetre и соавт. в своей работе сравнивали влияние карбамазепина и ламотриджина на сердечную функцию у пациентов пожилого возраста. В исследование были включены 108 пациентов в возрасте старше 65 лет, у которых эпилепсия была диагностирована только недавно. Пациенты с нарушением атриовентрикулярного проведения были исключены из исследования. Всем обследуемым выполнялась ЭКГ перед началом терапии карбамазепином или ламотриджином, а также через 40 нед после начала терапии. В результате не было обнаружено никаких значимых различий между значениями интервалов QRS и QTc по данным ЭКГ до и после назначения карбамазепина. При этом значения ЧСС имели тенденцию к уменьшению, а значения интервала PQ — к увеличению. Не отмечалось никакой связи между индивидуальными параметрами ЭКГ и концентрацией препаратов в сыворотке крови, за исключением интервала QTc, который незначительно уменьшался с повышением концентрации карбамазепина. Авторами был сделан вывод о том, что клинически значимое изменение параметров ЭКГ нехарактерно на фоне терапии карбамазепином или ламотриджином у пациентов пожилого возраста при отсутствии нарушений атриовентрикулярной проводимости [22].

M. Puletti и соавт. в своей статье оценили влияние терапии карбамазепином на сердечную функцию. В исследование ученые включили 92 пациента, страдающих эпилепсией (36 мужчин и 56 женщин). Ни у одного из них не наблюдалось симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы до начала терапии. Пациенты получали карбамазепин в качестве монотерапии в средней дозе 708 мг/сут (от 200 до 1400 мг/день). Каждому обследуемому выполнялись ЭКГ и тщательная оценка анамнеза с целью определения наличия синкопальных состояний. Ни у одного из пациентов не было в анамнезе эпизодов, похожих на синкопальное состояние. Ни у одного из участников не отмечалось синусовой аритмии. Не наблюдалось также и нарушения работы синусового и атриовентрикулярного узлов, интервал PR оставался в пределах допустимых значений. У 7 пациентов отмечались минимальные нарушения проведения по правому желудочку сердца. У одного наблюдалась неполная блокада правой ножки пучка Гиса, еще у двух — неполная блокада левой передней ветви. Длительность интервала QT была меньше нормы у 82 пациентов. Авторами работы был сделан вывод о том, что клинически значимые нарушения проводимости не возникают у пациентов молодого возраста на фоне терапии карбамазепином, однако было отмечено, что у каждого пациента, который получает терапию карбамазепином и сообщает об изменении характера приступов, необходимо оценивать функцию проводящей системы сердца [23].

ИССЛЕДОВАНИЯ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ О ПОЯВЛЕНИИ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ СО СТОРОНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КАРБАМАЗЕПИНА

Однако следует отметить, что не все ученые убеждены в безопасности применения карбамазепина с целью лечения нарушений ритма у пациентов детского и взрослого возраста.

B. Beermann и соавт. описали клинический случай увеличения степени атриовентрикулярной блокады на фоне терапии карбамазепином. У женщины 66 лет с синусовой брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I степени, блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса в течение 6 лет отмечались умеренные симптомы сердечной недостаточности, в связи с чем она получала терапию дигоксином и фуросемидом. В течение 3 лет пациентка страдала невралгией тройничного нерва, по поводу которой ей был назначен карбамазепин в дозе от 200 до 400 мг в 2 или 3 приема. На фоне приема по ошибке большей, чем обычно, дозы карбамазепина развилось кратковременное синкопальное состояние, рецидивировавшее за несколько дней до госпитализации на фоне отмены дигоксина. При обследовании по данным ЭКГ была зарегистрирована синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада Мобитц 2 с проведением 2-3:1, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. После увеличения суточной дозы карбамазепина в связи с обострением невралгии тройничного нерва по данным ЭКГ была зарегистрирована полная атриовентрикулярная блокада. После отмены карбамазепина и назначения

дифенилгидантоина по поводу невралгии тройничного нерва отмечалось восстановление атриовентрикулярного проведения с регистрацией атриовентрикулярной блокады II степени. Авторами был сделан вывод о том, что пациентам с патологиями проводящей системы сердца карбамазепин следует назначать с осторожностью [24].

I.E. Celik и соавт. описали случай развития нарушения сердечного ритма, атриовентрикулярной блокады с проведением 2:1 вследствие применения карбамазепина. У мужчины 56 лет отмечались повторные эпизоды потери сознания и эпизоды головокружений. Он получал терапию карбамазепином в дозе 400 мг/сут в течение 15 мес по поводу эпилепсии височной доли. По данным проведенного обследования ЧСС у пациента составляла 52 уд./мин, по данным ЭКГ отмечалась атриовентрикулярная блокада 2:1. Концентрация карбамазепина в сыворотке крови при поступлении в клинику составляла 7 мг/мл (норма — 6–12). Карбамазепин у пациента был заменен на вальпроевую кислоту, после чего по данным ЭКГ отмечалось восстановление атриовентрикулярной проводимости. Авторами было сделано заключение, что нарушение атриовентрикулярного проведения может возникать у пациентов даже при терапевтических концентрациях препарата в сыворотке и что отмена карбамазепина может помочь восстановить проводимость [25].

M.J. Hennessy и соавт. в своей работе оценивали влияние резкой отмены карбамазепина на сердечно-сосудистую систему у пациентов с эпилепсией, проявляющейся развитием судорожных приступов во время сна. В исследование авторы включили 12 пациентов с эпилептическими приступами, не поддающимися медикаментозному лечению. Запись ЭКГ была начата за 24 ч до отмены карбамазепина. Спектральный анализ вариабельности ЧСС демонстрировал два основных компонента: низкую частоту, ответственную за симпатические и парасимпатические влияния, и высокую частоту, ответственную только за парасимпатические влияния. Как результат, среднее значение отношения «низкие частоты / высокие частоты» перед отменой карбамазепина составило 2,15 по сравнению со значением 2,65 на 4-й день после отмены, увеличение составило 19%. Соотношение увеличилось у 10 пациентов по сравнению с уменьшением только у одного пациента. Был сделан вывод о том, что резкая отмена карбамазепина приводит к повышению симпатической активности у пациентов во время сна, что в условиях гипоксии, провоцируемой приступами, может повлечь за собой возникновение внезапной смерти при эпилепсии [26].

K. Koutsampasopoulos и соавт. в своей статье описали случай предсердной тахикардии с полной атриовентрикулярной блокадой на фоне приема карбамазепина. Женщина 82 лет была доставлена в больницу после эпизода обморока, который случился с ней дома. В анамнезе у пациентки был инфаркт миокарда, перенесенный 4 годами ранее. За 2 дня до госпитализации пациентке был назначен карбамазепин в дозе 400 мг по поводу невралгии тройничного нерва. После начала терапии она дважды теряла сознание. При поступлении в больницу у пациентки были симптомы застойной сердечной недостаточности с низким артериальным давлением (90/50 мм рт. ст.), а также брадикардия по данным ЭКГ. Частота сокращения предсердий была 135 уд./мин, в то время как частота сокращения желудочков составила 30 уд./мин. Пациентке был установлен диагноз предсердной тахикардии с полной атриовентрикулярной блокадой. Определение концентрации карбамазепина в сыворотке крови не могло быть выполнено клинической лабораторией. Проведена отмена терапии карбамазепином и карведилолом. Через 24 ч синусовый ритм у пациентки был восстановлен. Авторы сделали вывод о том, что прием карбамазепина совместно с карведилолом у данной пациентки могли внести свой вклад в развитие полной атриовентрикулярной блокады, так как аритмия полностью разрешилась после отмены этих двух препаратов [27].

M. Curione и соавт. описали случай синоатриальной блокады, вызванной приемом карбамазепина. Пациентка 54 лет в течение 22 лет страдала сложными парциальными припадками с автоматизмами. Она получала карбамазепин в дозе 1200 мг/сут в течение года, при этом концентрация препарата в плазме крови была 6,3–9 мг/мл. Во время эпилептических приступов у пациентки не отмечалось нарушений сердечного ритма. Она была госпитализирована после падения с лестницы дома. При поступлении в больницу ее ЧСС была 36 уд./мин, по данным ЭКГ зарегистрирован идиовентрикулярный ритм. Карбамазепин был отменен, после чего отмечалось восстановление синусового ритма. После этого пациентка получала терапию фенитоином, клоназепамом и фенобарбиталом без выраженного эффекта. Терапия карбамазепином была возобновлена, и спустя некоторое время у пациентки возникла синоатриальная блокада с проведением 2:1. Повторная отмена карбамазепина привела к нормализации сердечного ритма в течение 24 ч. Авторами был сделан вывод о том, что карбамазепин следует применять с осторожностью у пациентов с синдромом слабости синусового узла или нарушением проводимости [28].

C.I. Vivisenco и соавт. описали случай редкого нарушения проводимости у ребенка 4 лет вследствие острого отравления карбамазепином. Ребенок поступил в клинику по поводу нарушения ритма сердца и сонливости, сменяющейся возбуждением, нарушение самочувствия развилось после того, как ребенок был оставлен без присмотра и проглотил 3 или 4 таблетки карбамазепина по 200 мг. При поступлении частота дыхания у ребенка была 26/мин, ЧСС — 65–100 уд./мин, по данным ЭКГ отмечались частые паузы ритма. Концентрация карбамазепина в сыворотке при поступлении составила 10,6 мг/л. Ребенку были введены растворы кристаллоидов, в течение 24 ч эпизоды сонливости сменялись эпизодами возбуждения, по данным ЭКГ отмечались частые эпизоды синоатриальной блокады. Через 24 ч самочувствие восстановилось, параметры ЭКГ были без особенностей. Авторы пришли к выводу, что ЭКГ является важным методом оценки и мониторинга случаев острого отравления такими препаратами, как карбамазепин [29].

D.S. Auerbach и соавт. в своей работе оценивали риск возникновения побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT при приеме противосудорожных средств. Авторы рассуждали на тему того, что терапевтические концентрации карбамазепина в сыворотке могут вызывать брадикардию и атриовентрикулярную блокаду. Было отмечено, что некоторые противосудорожные средства, такие как карбамазепин и ламотриджин, подавляют автоматизм и таким образом вызывают у пациентов предрасположенность к развитию брадикардии и атриовентрикулярной блокады [30].

R.L. Page и соавт. в своей статье отметили, что применение карбамазепина может сопровождаться появлением артериальной гипотензии, атриовентрикулярной блокады и брадикардии, а также, помимо прочего, симптомами сердечной недостаточности у больных, ранее не имевших сердечно-сосудистых заболеваний. Однако авторы уточнили, что выраженное нарушение функции левого желудочка со снижением фракции выброса менее 35% подтверждено только в случаях передозировки препарата [31].

О.Г. Маслов и К.М. Брусин в своей статье рассуждали на тему проблемы нарушения сердечной деятельности у пациентов с острым отравлением карбамазепином. В исследование были включены 88 пациентов (46 женщин и 42 мужчины), которые поступили в центр острых отравлений Свердловской областной клинической психиатрической больницы в период с 2001 по 2009 г. У всех больных была выполнена ЭКГ, а также была определена концентрация карбамазепина в плазме. В группу контроля вошли 22 здоровых добровольца. Как итог, побочные явления карбамазепина со стороны сердца проявлялись в виде расширения комплекса QRS и удлинения интервала QT, что коррелировало с концентрацией препарата в плазме. Синусовая тахикардия с ЧСС более 90 уд./мин выявлена у 41 больного (46,6%), брадикардия с ЧСС менее 60 уд./мин — у 3 больных (3,4%), нарушения атриовентрикулярной проводимости в виде блокады I степени — у 20 (22,7%), нарушение внутрижелудочковой проводимости в виде расширения комплекса QRS > 100 мс — у 7 (8%), блокады ножек пучка Гиса выявлены также у 7 больных (8%). Периферическое сосудистое сопротивление было снижено у 76% обследованных. Нарушение кислородного транспорта у 40% пациентов выражалось в понижении индексов потребления и доставки кислорода. Учеными был сделан вывод о том, что самыми частыми нарушениями сердечной деятельности при отравлении карбамазепином являются синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени и удлинение электрической систолы. Кроме того, было отмечено, что серьезные проявления токсического эффекта со стороны сердца при отравлении карбамазепином встречаются значительно реже, чем при отравлении трициклическими антидепрессантами, но гипоксия и ацидоз могут повысить вероятность развития аритмии и снижения насосной функции сердца [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует несколько точек зрения относительно возможности применения карбамазепина у пациентов с нарушением ритма сердца. Некоторые авторы утверждают, что карбамазепин может применяться у пациентов с аритмиями в том случае, когда другие препараты оказываются неэффективными или малоэффективными. Помимо этого, карбамазепин может быть эффективен у пациентов, страдающих одновременно нарушением ритма сердца и судорожными приступами. В одной из работ отмечалось, что даже при отравлении карбамазепином у пациентов не наблюдается жизнеугрожающих аритмий. Некоторые авторы упоминают о возможности применения карбамазепина с целью лечения аритмий в своих обзорных статьях и учебных пособиях.

С другой стороны, существуют исследования, подтверждающие, что применение карбамазепина у пациентов с изначально существующими нарушениями в работе проводящей системы сердца может спровоцировать усугубление нарушения проводимости. Обсуждается вклад карбамазепина в возникновение синдрома внезапной смерти при эпилепсии. Следует отметить, что немаловажную роль в развитии осложнений вследствие приема карбамазепина играют лекарственные взаимодействия. Так, потенциально жизнеугрожающее лекарственное взаимодействие может возникнуть при одновременном приеме карбамазепина и дилтиазема либо карбамазепина и верапамила. Некоторые из этих лекарственных взаимодействий могут иметь значение для фармакологической основы рациональной лекарственной терапии. Известно, что карбамазепин усиливает метаболизм ивабрадина и тем самым способен приводить к снижению средних концентраций ивабрадина в плазме. Также карбамазепин усиливает метаболизм варфарина, что влечет за собой снижение концентрации препарата в плазме и снижение протромбинового времени в ответ на прием варфарина. В этом случае обычно требуется двукратное повышение дозы варфарина с целью поддержания целевых значений международного нормализованного отношения [33].

Следует отметить, что развитие побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при применении карбамазепина носит дозозависимый эффект и подвергается обратному развитию при снижении суточной дозы препарата или полной его отмене.

Всеми авторами подчеркивается важность мониторирования ЭКГ и концентрации препарата в крови на фоне терапии карбамазепином.

Известно, что антиаритмические и противоэпилептические препараты обладают схожим механизмом действия, так как они влияют на функционирование ионных каналов. Помимо этого, потенциал действия нейронов и кардиомиоцитов обладает схожими признаками. Все вышеперечисленное создает теоретическую базу для обнаружения антиаритмических свойств у противоэпилептических препаратов и противоэпилептических свойств у антиаритмических препаратов. Что интересно, фенитоин классифицируется одновременно как противоэпилептический и антиаритмический препарат. С другой стороны, лидокаин оказался эффективным при лечении некоторых эпизодов эпилептических приступов, которые не поддавались лечению другими препаратами. Необходимо помнить о том, что «яд отличается от лекарства только дозой».

Применение карбамазепина в качестве антиаритмического препарата может быть обоснованным и безопасным при отсутствии нарушений проводимости сердца и при тщательном подборе дозы.

В заключение можно сказать, что накопление клинического опыта применения карбамазепина позволит тщательнее изучить антиаритмические свойства препарата и расширит спектр применения карбамазепина у детей.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Гордеев — поиск и анализ литературных данных, написание статьи.

Е.К. Кульбачинская — поиск и анализ литературных данных, написание статьи.

В.В. Березницкая — экспертная оценка данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leonid S. Gordeev — search and analysis of literature data, manuscript writing.

Ekaterina K. Kulbachinskaya — search and analysis of literature data, manuscript writing.

Vera V. Bereznitskaya — data scientific assessment.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE
Not specified.

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

DISCLOSURE OF INTEREST
Not declared.

ORCID
Л.С. Гордеев
https://orcid.org/0000-0002-7866-8751
Е.К. Кульбачинская
https://orcid.org/0000-0003-4214-6078
В.В. Березницкая
https://orcid.org/0000-0002-2119-169X

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Feldman AE, Gidal BE. QTc prolongation by antiepileptic drugs and the risk of torsade de pointes in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;26(3):421–426. doi: https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.09.021
2. Maan JS, Duong T, Saadabadi A. Carbamazepine. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
3. Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, et al. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol*. 2014;52(10):993–1004. doi: https://doi.org/10.3109/15563650.2014.973572
4. Al KY, Sekhon S, Jain S. Carbamazepine Toxicity. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
5. Stremski ES, Brady WB, Prasad K, Hennes HA. Pediatric Carbamazepine Intoxication. *Ann Emerg Med*. 1995;25(5):624–630. doi: https://doi.org/10.1016/s0196-0644(95)70175-3
6. Spiller HA. Management of carbamazepine overdose. *Pediatr Emerg Care*. 2001;17(6):452–456. doi: https://doi.org/10.1097/00006565-200112000-00015
7. Armijo JA, Shushtarian M, Valdizan EM, et al. Ion channels and epilepsy. *Curr Pharm Des*. 2005;11(15):1975–2003. doi: https://doi.org/10.2174/1381612054021006
8. Starmer CF, Lastra AA, Nesterenko VV, Grant AO. Proarrhythmic response to sodium channel blockade. Theoretical model and numerical experiments. *Circulation*. 1991;84(3):1364–1377. doi: https://doi.org/10.1161/01.cir.84.3.1364
9. Hojer J, Malmlund HO, Berg A. Clinical features in 28 consecutive cases of laboratory confirmed massive poisoning with carbamazepine alone. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31(3):449–458. doi: https://doi.org/10.3109/15563659309000412
10. Baud FJ, Megarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: Aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Critical Care*. 2007;11(2):207. doi: https://doi.org/10.1186/cc5700
11. Honda Y, Li J, Hino A, et al. High-Throughput Drug Screening System Based on Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Atrial Myocytes ~ A Novel Platform to Detect Cardiac Toxicity for Atrial Arrhythmias. *Front Pharmacol*. 2021;12:680618. doi: https://doi.org/10.3389/fphar.2021.680618
12. Venugopalan P, Al-Anqoudi ZAM, Al-Maamari WSM. A child with supraventricular tachycardia and convulsions. *Ann Trop Paediatr*. 2003;23(1):79–82. doi: https://doi.org/10.1179/000349803125002913
13. Payares A, Carrasco HA, Durán D, et al. The anti-arrhythmia effect of carbamazepine in chagasic patients with advanced myocardial damage. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1993;63(3): 241–246.
14. Балыкова Л.А. Лечение аритмий сердца у детей // *Практическая медицина*. — 2011. — № 5. — С. 30–37. [Balykova LA, Nazarova IS, Tishina AN. Treatment of cardiac arrhythmias in children. *Practical Medicine*. 2011;(5):30–37. (In Russ).]
15. Школьникова М.А., Березницкая В.В. Диагностика и медикаментозное лечение желудочковых экстрасистолий у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2008. — Т. 53. — № 2. — С. 60–67. [Shkolnikova MA, Bereznitskaya VV. Diagnosis and drug treatment for ventricular premature beats in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;53(2):60–67. (In Russ).]
16. Ковалёв И.А., Хамнагадаев И.А., Свинцова Л.И. и др. Суправентрикулярные (наджелудочковые) тахикардии у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2019. — Т. 16. — № 3. — С. 133–143. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v16i3.2024 [Kovalev IA, Khamnagadaev IA, Svintsova LI, et al. Supraventricular Tachycardia in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019;16(3):133–143. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v16i3.2024]
17. Царегородцев А.Д., Таболин В.А. *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Т. 5: Клиническая кардиология* / под ред. Ю.М. Белозерова. — М.: Медпрактика-М; 2004. — С. 119. [Tsaregorodtsev AD, Tabolin VA. *Rukovodstvo po farmakoterapii v pediatrii i detskoi khirurgii. Vol. 5: Klinicheskaya kardiologiya*. Belozerov YuM, ed. Moscow: Medpraktika-M; 2004. p. 119. (In Russ).]
18. Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Res*. 2002;52(2):117–127. doi: https://doi.org/10.1016/s0920-1211(02)00215-2
19. Matteoli S, Trappolini M, Curione M, et al. Effects of carbamazepine on heart conduction in young patients: a serial study using ambulatory ECG. *G Ital Cardiol*. 1994;24(4):391–397.
20. Sathyaprabha TN, Koot LAM, Hermans BHM, et al. Effects of Chronic Carbamazepine Treatment on the ECG in Patients with Focal Seizures. *Clin Drug Investig*. 2018;38(9):845–851. doi: https://doi.org/10.1007/s40261-018-0677-6
21. Xu W, Chen YL, Zhao Y, et al. A Clinical Study of Toxication Caused by Carbamazepine Abuse in Adolescents. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3201203. doi: https://doi.org/10.1155/2018/3201203
22. Saetre E, Abdelnoor M, Amlie JP, et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: A comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia*. 2009;50(8):1841–1849. doi: https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02069.x
23. Puletti M, Iani C, Curione M, et al. Carbamazepine and the Heart. *Ann Neurol*. 1991;29(5):575–576. doi: https://doi.org/10.1002/ana.410290526
24. Beermann B, Edhag O, Vallin H. Advanced heart block aggravated by carbamazepine. *Br Heart J*. 1975;37(6):668–671. doi: https://doi.org/10.1136/hrt.37.6.668
25. Celik IE, Akyel A, Colgecen M, et al. A rare cause of 2:1 atrioventricular block: carbamazepine. *Am J Emerg Med*. 2015;33(10):1541.e3–1541.e4. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.07.055
26. Hennessy MJ, Tighe MG, Binnie CD, Nashef L. Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. *Neurology*. 2001;57(9):1650–1654. doi: https://doi.org/10.1212/WNL.57.9.1650
27. Koutsampasopoulos K, Zotos A, Papamichalis M, Papaioannou K. Carbamazepine induced atrial tachycardia with complete AV block. *Hippokratia*. 2014;18(2):185–186.
28. Curione M, Iani C, Manfredi M, et al. Sino-atrial block provoked by carbamazepine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(5):650–651. doi: https://doi.org/10.1136/jnnp.50.5.650-a
29. Vivisenco CI, Ulmeanu CE. Rare Conduction Abnormality in a Four-year-old Child with Carbamazepine Acute Poisoning. *Maedica*

(Bucur). 2019;14(2):165–168. doi: https://doi.org/10.26574/maedica.2019.14.2.165
30. Auerbach DS, Biton Y, Polonsky B, et al. Risk of Cardiac Events in Long QT Syndrome Patients When Taking Anti-Seizure Medications. *Transl Res*. 2018;191:81–92.e7. doi: https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.10.002
31. Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(6):e32–e69. doi: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000426
32. Маслов О.Г., Брусин К.М. Нарушения сердечной деятельности у больных с острым отравлением карбамазепином // *Сибирский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 101. — № 2. — С. 72–74. [Maslov OG, Brusin KM. Eart disturbances in patients after acute carbamazepine poisoning. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;101(2):72–74. (In Russ).]
33. Panday DR, Panday KR, Basnet M, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Carbamazepine. *Int J Neurorehabilitation Eng*. 2017;4:1. doi: https://doi.org/10.4172/2376-0281.1000245

Статья поступила: 15.11.2022, **принята к печати:** 16.12.2022
The article was submitted 15.11.2022, **accepted for publication** 16.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Гордеев Леонид Сергеевич [***Leonid S. Gordeev***, MD]; **адрес**: 119296, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1 [**address**: 2 Lomonosovsky Ave., building 2, Moscow, 119296, Russian Federation]; **телефон**: +7 (916) 066-53-65; **e-mail**: leo95.95@mail.ru

Кульбачинская Екатерина Константиновна [***Ekaterina K. Kulbachinskaya***, MD]; **e-mail**: katerina.mgmu@mail.ru

Березницкая Вера Васильевна, к.м.н. [***Vera V. Bereznitskaya***, MD, PhD]; **e-mail**: vera@pedklin.ru

https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2489

Л.С. Намазова-Баранова[1, 2], М.В. Федосеенко[1, 2], Т.А. Калюжная[1, 2], Ф.Ч. Шахтахтинская[1, 2], С.В. Толстова[1], А.М. Сельвян[1]

[1] НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
[2] РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Новые возможности иммунопрофилактики ротавирусной инфекции в Российской Федерации. Обзор профиля инновационной ротавирусной вакцины

Автор, ответственный за переписку:
Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 137-01-97, **e-mail:** titovamarina@mail.ru

Статья посвящена проблеме ротавирусной инфекции в детской популяции, демонстрирует глобальное первенство ротавируса среди возбудителей вирусного гастроэнтерита и сохраняющееся лидерство среди причин смертельной диареи у детей первых 5 лет жизни. Начиная с 2005 г. во всем мире активно осуществляется специфическая профилактика ротавирусной инфекции, накоплен достаточный опыт применения различных ротавирусных вакцин, в том числе благодаря их внедрению в рутинные графики иммунизации младенческой популяции. Авторы приводят данные об эффективности и безопасности вакцин против ротавирусной инфекции, лицензированных и используемых в Российской Федерации, с привлечением результатов крупных исследований безопасности, иммунологической и клинической эффективности одной из пентавалентных ротавирусных вакцин.

***Ключевые слова**: ротавирус, вакцинация, дети, профилактика, эффективность, безопасность.*

***Для цитирования**:* Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Калюжная Т.А., Шахтахтинская Ф.Ч., Толстова С.В., Сельвян А.М. Новые возможности иммунопрофилактики ротавирусной инфекции в Российской Федерации. Обзор профиля инновационной ротавирусной вакцины. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(6):492–502. doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2489

ОБОСНОВАНИЕ

До 2006 г., когда впервые стали доступны ротавирусные вакцины, ротавирусы инфицировали почти каждого ребенка в возрасте 3–5 лет. В глобальном контексте ротавирус был основной причиной возникновения тяжелой диареи с дегидратацией организма у детей в возрасте младше 5 лет, что, по оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ),

Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2], Marina V. Fedoseenko[1, 2], Tatiana A. Kalyuzhnaia[1, 2], Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya[1, 2], Svetlana V. Tolstova[1], Arevaluis M. Selvyan[1]

[1] Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

New Possibilities of Preventive Immunization for Rotavirus Infection in Russian Federation. Overview of the Innovative Rotavirus Vaccine Profile

This article is devoted to the issue of rotavirus infection in pediatric population and demonstrates worldwide prevalence of rotavirus among the causes of viral gastroenteritis and its persistent leadership among the causes of fatal diarrhea in children of the first 5 years of life. Specific prevention of rotavirus infection has been actively carried out around the world since 2005. Nowadays, we have adequate experience in the use of various rotavirus vaccines bolstered by their implementation in immunisation schedules for infants. The authors provide data on the efficacy and safety of rotavirus vaccines licensed and used in Russian Federation, involving the results of studies on safety, immunological and clinical efficacy of one of the pentavalent rotavirus vaccines.

***Keywords**: rotavirus, vaccination, children, prevention, efficacy, safety.*

***For citation**:* Namazova-Baranova Leyla S., Fedoseenko Marina V., Kalyuzhnaia Tatiana A., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Tolstova Svetlana V., Selvyan Arevaluis M. New Possibilities of Preventive Immunization for Rotavirus Infection in Russian Federation. Overview of the Innovative Rotavirus Vaccine Profile. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(6):492–502. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2489

приводило к более чем 500 000 случаев смертельных исходов среди детей этого возраста и более чем к 2 млн госпитализаций, зарегистрированным в 2000 г. [1–3].

При этом почти две трети всех глобальных случаев смерти, связанных с ротавирусной инфекцией (РВИ), происходили в 10 государствах мира, из них в 4 странах, а именно в Демократической Республике Конго, Индии, Нигерии и Пакистане, — половина смертельных исходов [3]. В период с 2013 по 2017 г., по различным оценкам, ежегодно от РВИ умирали в среднем 122 000–215 000 детей, демонстрируя снижение числа смертельных исходов на 59–77% с 2000 г., что, по-видимому, было связано с постепенным расширением массового применения ротавирусных прививок и включения их в рутинные программы иммунизации [3–6].

Несмотря на снижение глобальной смертности по причине диареи, в настоящее время ротавирус остается ведущей причиной значительного уровня младенческой и детской заболеваемости и смертности. По данным европейских эпидемиологических исследований, наибольший удельный вес среди возбудителей острых гастроэнтеритов (ГЭ) приходится на *Rotavirus* и — в меньшей степени — на *Norovirus* (англ. Norwalk-Virus), тогда как основные бактериальные агенты — *Campylobacter* и *Salmonella* — значительно уступают вирусам [7]. По данным 2015 г., среди этиологических причин диареи со смертельным исходом, независимо от возраста, лидировал *Rotavirus* (199 000; 95% интервал неопределенности (ИН) 165 000–241 000), за которым следовали *Shigella* spp. (164 300; 95% ИН 85 000–278 700) и *Salmonella* spp. (90 300; 95% ИН 34 100–183 100). В детской популяции ведущей этиологической причиной смертности также выступала РВИ, реже — *Cryptosporidium* spp. и *Shigella* spp. [8].

Заболеваемость РВИ в России, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации (Роспотребнадзор), в препандемическом периоде в 2019 г. составила 70,26 на 100 тыс. населения [9]. Снижение заболеваемости РВИ в 2020 г., обусловленное противопандемическими мероприятиями, сменилось значительным ростом заболеваемости — на 46,6%, зарегистрированным в 2021 г. [10]. В то же время РВИ занимает 2-е место среди очаговых инфекций с групповой заболеваемостью, вызванных возбудителями с фекально-оральным механизмом передачи [9, 10]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом (РВГЭ) — у детей в возрасте 1–2 лет (890,49 на 100 тыс. населения), а также у младенцев до года (593,48 на 100 тыс. населения) [10].

Иммунизация против РВИ на территории Российской Федерации проводится в соответствии с календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям с 2014 г. [11]. Несмотря на рост количества привитых против РВИ, иммунизацией охвачена лишь небольшая часть детского населения России, что не может в значительной мере повлиять на эпидемический процесс в масштабах страны. В 2020 г. против РВИ были привиты 53 503 человека в 73 российских субъектах (в 2019 г. — 48 584 ребенка). Наибольшее число привитых зарегистрировано в г. Москве (27 573), Московской (4276), Сахалинской (3864) и Тульской (3517) областях [12].

По данным референс-центра по мониторингу острых кишечных инфекций (ОКИ), в зимне-весенний сезон 2021 г. в Российской Федерации превалировали изоляты ротавирусов группы А генотипа G9P[8]; при этом наиболее часто выявляемыми типами ротавирусов были G1P[8], G3P[8], G4P[8], G2P[4], G9P[8] [10].

Роспотребнадзором была дана оценка экономического ущерба от инфекционных болезней, включая выявленные эпизоды РВИ. Последние несколько лет РВГЭ остается одним из лидирующих острых инфекционных заболеваний, представляющих наибольшую экономическую значимость [10]. Так, в 2019 г. (в препандемический период) оценочный экономический ущерб от РВИ составил 8,4 млрд руб. [9], лишь временно снизившись до 4,3 млрд руб. в 2020 г. на фоне противоэпидемических мероприятий [12], и затем начал расти в 2021 г., достигнув 6,8 млрд руб. [10]. В 2021 г. общий экономический ущерб от ОКИ, вызванных неустановленными инфекционными возбудителями, составил 12,2 млрд руб. [10], косвенно свидетельствуя о потенциальном увеличении показателей истинного экономического ущерба от РВИ, так как возбудителя удается установить лишь в 37,1% случаев.

Ротавирус относится к семейству реовирусов и представляет собой вирус с двухцепочечной РНК (дцРНК). Это вирус сферической формы (*rota* на латыни означает «колесо»). Его геном состоит из 11 сегментов дцРНК, кодирующих 6 структурных белков (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 и VP7) и 6 неструктурных белков (NSP1–6). Ротавирус имеет трехслойную оболочку, состоящую из различных структурных белков. Антигены VP7 и VP4 определяют серотип вируса и индуцируют нейтрализующие антитела [13, 14]. Наиболее распространенными являются типы G1–G4, G9, на которые приходится свыше 90% случаев инфекций во всем мире [14, 15].

Специфического лечения РВГЭ не существует. При этом частые повторные РВИ обусловлены тем, что приобретенный постинфекционный иммунитет является серотип-специфичным и не всегда способен обеспечить перекрестную защиту [16, 17]. Результаты многолетнего глобального опыта массового применения ротавирусных вакцин доказали высокую эффективность программы вакцинопрофилактики в предотвращении РВИ при условии ее организации надлежащим образом [1].

Среди доступных в настоящее время ротавирусных вакцин, представляющих собой живые пероральные аттенуированные штаммы ротавируса человеческого и/или животного происхождения, прошли предварительную преквалификацию ВОЗ четыре: RotaTeq (Merck & Co. Inc., США), Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия), Rotavac (Bharat Biotech International Ltd, Индия) и ROTASIIL (Serum Institute India, Индия) [1].

ВОЗ настоятельно рекомендует включить вакцинацию против РВИ в национальные программы иммунизации независимо от экономического развития страны [1, 18, 19]. Внедрение ротавирусной вакцины должно сопровождаться мерами по обеспечению высокого охвата вакцинацией и своевременному введению каждой дозы. Критерием адекватной иммунизации является охват не менее 80% целевой когорты населения при доле лиц с неполным курсом вакцинации не более 10%. Достоверные популяционные эффекты в виде снижения заболеваемости и амбулаторной обращаемости по поводу РВИ старших братьев и сестер, молодых родителей вакцинированных младенцев проявляются при охвате иммунизацией против РВИ не менее 60% [1]. Выбор применяемой вакцины должен основываться на ее доступности, возможности необходимого объема поставок и цене на вакцину. Текущие сведения указывают на то, что региональные данные о циркулирующих

штаммах ротавируса не должны ограничивать выбор иммунобиологического препарата, поскольку все ротавирусные вакцины, прошедшие преквалификацию ВОЗ, обеспечивают защиту от гетерологичных штаммов возбудителя [1].

В Российской Федерации в 2012 г. разрешена к медицинскому применению пентавалентная живая реассортантная ротавирусная вакцина РотаТек (Мерк Шарп и Доум Корп, США), которая долгое время оставалась единственным доступным иммунобиологическим препаратом для профилактики РВГЭ на российском рынке. Кроме того, сведения о проведенных исследованиях клинической эффективности и безопасности данного препарата были представлены ранее, в том числе специалистами Общероссийской общественной организации «Союз педиатров России» [20, 21].

В июле 2020 г. Минздравом России была одобрена новая пентавалентная живая ротавирусная вакцина (Серум Институт оф Индия) под торговым наименованием Рота-V-Эйд®, использующаяся в настоящее время уже более чем в 20 странах мира.

Ранее неоднократно экспертами Союза педиатров России освещались проблемы РВИ: подчеркивалось ее внушительное социально-экономическое бремя для детского здравоохранения, обосновывались доказательства эффективности использования рутинной иммунизации с применением различных доступных ротавирусных вакцин среди младенцев как в экономически развитых, так и в развивающихся странах [20–24].

Описание и характеристики вакцины Рота-V-Эйд®

Препарат Рота-V-Эйд® представляет собой пероральную живую пентавалентную ротавирусную вакцину (ПВРВ) для профилактики РВИ, которая содержит 5 реассортантных штаммов ротавируса (человеческие и бычьи реассортантные) серотипов G1, G2, G3, G4 и G9, выращенных на культуре клеток линии Vero [25]. Все штаммы содержат ген VP7 соответствующего серотипа из штаммов человеческих вирусов, реассортантных с бычьим ротавирусом (табл. 1). Каждый штамм в культуре клеток Vero размножается отдельно, затем все 5 штаммов смешивают перед заполнением флакона и лиофилизируют. Ротавирусная вакцина выпускается во флаконе в форме лиофилизата, непосредственно перед пероральным введением восстанавливаемого во флаконе жидким разбавителем с антацидом (цитратно-бикарбонатным буфером), не содержащим консервантов. Вакцина соответствует требованиям ВОЗ [26].

Иммунобиологический препарат Рота-V-Эйд® предназначен для активной иммунизации здоровых детей в возрасте от 6 до 32 нед с целью профилактики ГЭ, вызванного ротавирусами серотипов G1, G2, G3, G4, G9. Вакцина предназначена только для приема внутрь и может вводиться вне зависимости от приема пищи или любой жидкости, включая грудное молоко. Разведенную вакцину Рота-V-Эйд® необходимо использовать в течение 6 ч после разведения либо до конца времени иммунизации (в зависимости от того, что наступает раньше) при условии хранения при температуре от +2 до +8 °С.

Курс вакцинации состоит из трех доз по 2,5 мл, вводимых с интервалами не менее 4 нед. При введении неполной дозы вакцины (например, ребенок выплюнул или срыгнул часть дозы), на усмотрение врача, можно разово применить замещающую дозу вакцины. Оставшиеся дозы вакцины Рота-V-Эйд® следует вводить согласно схеме вакцинации.

Клинические исследования препарата Рота-V-Эйд® в мире

Иммуногенность вакцины оценивали в трех исследованиях (одно исследование фазы I и два исследования фазы II). Эффективность иммунобиологического препарата оценивали в двух исследования фазы III (табл. 2).

Исследование фазы III в Индии [28]

Целью многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования являлась оценка клинической эффективности, безопасности и иммуногенности исследуемой вакцины у здоровых младенцев. Исследование проводили в 2014–2017 гг. в 6 исследовательских центрах. Были включены 7500 детей в возрасте от 6 до 8 нед, которых рандомизировали в две равные по численности группы, в соответствии протоколом каждый участник получил по 3 дозы вакцины ROTASIIL или плацебо. Исследуемую вакцину, равно как и плацебо, вводили одновременно с АКДС-вакциной, вакциной против гемофильной инфек-

Таблица 1. Информация о реассортантах

Table 1. Reassortant information

Название реассортанта	Исходные штаммы ротавируса человека и белковые композиции внешней поверхности	Исходные штаммы ротавируса крупного рогатого скота и белковые композиции внешней поверхности	Состав белка реассортантной внешней поверхности (компонент ротавируса человека выделен жирным шрифтом)	Минимальное содержание в одной прививочной дозе, ФФЕ
G1	D — G1P[8]	Британский штамм — G6 P[5]	**G1**P[5]	$10^{5,6}$
G2	DS-1 — G2P[4]		**G2**P[5]	$10^{5,6}$
G3	P — G3P[8]		**G3**P[5]	$10^{5,6}$
G4	ST-3 — G4P[6]		**G4**P[5]	$10^{5,6}$
G9	AU-32 — G9P[8]		**G9**P[5]	$10^{5,6}$

**Примечание.* ФФЕ — фокус-флуоресцирующие единицы.

* *Note.* FFU (ФФЕ) — fluorescent focus units.

Таблица 2. Резюме по клинической безопасности

Table 2. Summary on clinical safety

Фаза	Дизайн исследования	Цели исследования	Число доз	ФФЕ* / вакцинный серотип / доза	Субъекты
Фаза I [27]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Безопасность	1	10^6	18 взрослых, 18 детей в возрасте от 12 мес, 18 младенцев
Фаза IIa [27]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	Безопасность и иммуногенность	3	$10^{5,2}$	60 младенцев
Фаза IIb [27]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	Безопасность и иммуногенность	3	$10^{5,6}$	60 младенцев
Фаза III Индия [28]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	Клиническая эффективность, безопасность	3	$10^{5,6}$	7500 младенцев
Фаза III Республика Нигер [21]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	Клиническая эффективность, безопасность	3	$10^{5,6}$	4092 младенца

Примечание. ФФЕ — фокус-флуоресцирующие единицы. <*> — ФФЕ на каждый серотип составляет $10^{5,6}$ в финальной формуляции вакцины, на разных этапах исследования концентрация реассортантов была разной, что представлено в таблице ($10^{5,6}$ начиная с фазы IIb).

Note. FFU (ФФЕ) — fluorescent focus units. <*> — FFU for every serotype is 105.6 in the final vaccine formulation; the reassortants concentrations differed on different stages of the study, it is presented in the Table (105.6 starting from IIb phase).

ции типа *b* (*Hib*), вакциной против гепатита В и оральной полиомиелитной вакциной (ОПВ) в соответствии с национальным календарем профилактических прививок Индии.

Активное наблюдение за пациентами с ГЭ осуществляли медицинские работники, совершая еженедельные визиты на дом до достижения ребенком 2-летнего возраста. Родителям участников исследования был предоставлен дневник регистрации признаков и симптомов ГЭ, включая диарею, рвоту и лихорадку. Диарея определялась как ≥ 3 случаев возникновения водянистого или жидкого стула в течение 24 ч. Родителей проинструктировали, что при возникновении диареи необходимо уведомить исследовательскую группу, заполнить дневник и собрать образцы кала. Все участники, сообщившие о развитии ГЭ, были обследованы квалифицированными выездными сотрудниками или врачами-исследователями для исключения развития обезвоживания организма ребенка. Родителям также были предоставлены мобильные телефоны, чтобы своевременно связаться с исследовательской группой в случае, если у младенцев, участвующих в исследовании, развивался ГЭ и/или другие заболевания.

Информация, полученная из дневника регистрации случаев диареи, истории болезни и в результате физикального обследования, использовалась центром обработки данных для оценки тяжести ГЭ по шкале Везикари. Случай ГЭ, для которого степень тяжести была установлена ≥ 11 баллов, классифицировали как тяжелый; 7–10 — средней степени тяжести и < 7 — ГЭ легкой степени тяжести. Собранные образцы кала были отправлены в центральную лабораторию Христианского медицинского колледжа (Индия) с целью выявления ротавируса с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Образцы кала с положительным результатом на ротавирус были дополнительно изучены для установления генотипа ротавируса.

Каждый случай тяжелого ГЭ с положительным результатом анализа на ротавирус соответствовал первичной конечной точке исследования. У детей, перенесших более одного эпизода тяжелого ротавирусного гастроэнтерита (ТРВГЭ), в качестве конечной точки регистрировали только первый эпизод.

В данном исследовании план был определен наступлением события — первичной конечной точки эффективности. Согласно статистическому плану, первичный анализ эффективности включал случаи ТРВГЭ, возникающие через 14 дней после введения последней дозы среди детей, прошедших полный курс вакцинации; данный анализ проводился после регистрации по крайней мере 122 эпизодов ТРВГЭ или по достижении всеми испытуемыми возраста 2 лет — в зависимости от того, какое из событий наступит раньше. Первичный анализ был проведен по достижении 155 случаев ТРВГЭ, полный анализ — по достижении участниками исследования 2 лет.

В отношении ТРВГЭ анализ эффективности, выполненный в популяции детей, получавших терапию строго в соответствии с протоколом (пациенты, получившие все три дозы препарата или плацебо, Per Protocol), включал 61 эпизод заболевания, зарегистрированный в группе вакцины, и 94 эпизода в группе плацебо, при этом *клиническая эффективность вакцины составила 36%* (95% ДИ 11,7–53,6%; p = 0,0067). При анализе в популяции пациентов с назначенным лечением (все пациенты, получившие хотя бы одну дозу вакци-

ны или плацебо, Intention To Treat), включившем все 7500 младенцев, было зарегистрировано 65 эпизодов ТРВГЭ в группе привитых и 110 эпизодов в группе плацебо, что соответствовало *показателю эффективности вакцинации 41,9%* (95% ДИ 21,1–57,3%; p = 0,0005). Для очень тяжелого ротавирусного гастроэнтерита (ОТРВГЭ), характеризующегося оценкой по шкале Везикари ≥ 16, в популяции участников исследования было зарегистрировано 10 случаев в группе вакцины и 25 случаев в группе плацебо, соответственно, *эффективность вакцинации составила 60,5%* (95% ДИ 17,7–81,0%; p = 0,01); соответствующая эффективность вакцины для ОТРВГЭ в популяции пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо, составила 61,3% (95% ДИ 22,2–80,7%; p = 0,007).

К моменту проведения первичного анализа в общей сложности было зарегистрировано 144 случая *РВГЭ любой степени тяжести* в группе вакцины и 197 в группе плацебо с эффективностью 28,3% (95% ДИ 11,1–42,2%; p = 0,0024). Соответствующая эффективность вакцины в популяции пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо, составила 35,5% (95% ДИ 21,4–47,1%; p < 0,0001). Показатели профилактической эффективности росли по мере увеличения тяжести РВГЭ.

К моменту первичного анализа было зарегистрировано 35 случаев *госпитализаций по причине ТРВГЭ* в группе вакцины и 53 случая в группе плацебо (эффективность 34,8%; 95% ДИ 0,0–57,4%; p = 0,05). В популяции пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо, эффективность в отношении ТРВГЭ с госпитализацией составила 42,2% (95% ДИ 13,2–61,5%; p = 0,008).

За весь период наблюдения (до возраста 2 лет) анализ эффективности включил 171 случай ТРВГЭ, зарегистрированный в группе привитых, и 275 случаев, зарегистрированных в группе плацебо, с эффективностью вакцины 39,5% (95% ДИ 26,7–50,0%; p < 0,0001). Для соответствующего анализа среди пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо, было зарегистрировано 186 случаев в группе привитых и 296 случаев в группе плацебо с эффективностью вакцины 38,8% (95% ДИ 26,4–49,0%; p < 0,0001). Для ОТРВГЭ (оценка по шкале Везикари ≥ 16) в популяции в соответствии с протоколом было зарегистрировано 29 и 63 эпизода ОТРВГЭ (оценка по шкале Везикари ≥ 16) в группах вакцины и плацебо соответственно; рассчитанная по этим данным *профилактическая эффективность ПВРВ составила 54,7%* (95% ДИ 29,7–70,8; p = 0,0004).

Для двухлетнего анализа было зарегистрировано 492 эпизода *РВГЭ любой степени тяжести* в группе получивших вакцину и 614 в группе плацебо с оценкой эффективности вакцинации 22,6% (95% ДИ 12,9–31,3%; p < 0,0001) в популяции по протоколу. Соответствующая эффективность вакцины в популяции пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо, составила 24,2% (95% ДИ 15,1–32,4%; p < 0,0001).

За весь период наблюдения число эпизодов *РВГЭ, потребовавших госпитализации*, составило 95 в группе вакцинации и 140 в группе плацебо (эффективность вакцины составила 33,4% (95% ДИ 13,6–48,7%; p = 0,002)) в популяции по протоколу и 101 эпизод в группе ПВРВ и 153 в группе плацебо (эффективность вакцины составила 35% (95% ДИ 16,6–49,5%; p = 0,0007)) в популяции пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо.

В целом вакцинация привела к снижению заболеваемости ТРВГЭ на 1,77 случая на 100 человеко-лет — с 4,56 в группе плацебо до 2,79 в группе вакцины (популяция пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо) за 2 года наблюдения.

Вакцинация позволила предотвратить 42,5% госпитализаций по причине ТРВГЭ в первичном анализе и 35,1% за 2 года наблюдения (анализ пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо). Данный результат имеет большое значение в экономически развивающихся странах, где часто бывает трудно получить необходимое полноценное и быстрое лечение.

Для систематической и детальной *оценки безопасности* ПВРВ ROTASIIL была отобрана и тщательно исследована когорта реактогенности — 1009 младенцев из первоначальной группы детей, включенных в исследование. Информация об общих побочных реакциях, наблюдаемых после введения исследуемого препарата, была запрошена у родителей или законных представителей детей, участвовавших в исследовании. Родителям выдавали дневники для ведения наблюдения за явлениями после иммунизации и их регистрации, начиная со дня вакцинации, ежедневно в течение 6 дней после введения препарата. Ожидаемые явления после иммунизации включали диарею, лихорадку, рвоту, снижение аппетита, снижение уровня активности и раздражительность. Кроме того, наблюдение за всеми неожидаемыми нежелательными явлениями (НЯ) в когорте реактогенности, независимо от тяжести, проводили в период между введением первой дозы и до 28-го дня после введения третьей дозы; результаты вносили в индивидуальную регистрационную форму. После завершения этого периода и на протяжении проведения всего исследования в базу данных исследования были включены только тяжелые НЯ у младенцев в группе реактогенности.

Для остальных участников (n = 6491) в базу данных исследования были включены только тяжелые НЯ. Медицинская помощь была оказана всем участникам исследования независимо от степени тяжести явления.

НЯ были классифицированы как немедленные нежелательные явления (ННЯ), ожидаемые и неожидаемые НЯ и серьезные НЯ (СНЯ).

В течение 30 мин после вакцинации среди реципиентов вакцины было зарегистрировано 2 случая ННЯ, каждый из которых включал жалобы на обесцвечивание слизистой оболочки полости рта после второй дозы вакцины и снижение аппетита после введения первой дозы. Все события были легкими по степени тяжести и непродолжительными. Такие события не повторялись при введении последующих доз. Было зарегистрировано 19 и 12 эпизодов рвоты в течение 5 мин после приема ПВРВ и плацебо соответственно.

Когорта реактогенности

Все НЯ (включая диарею, лихорадку, рвоту, снижение аппетита, снижение уровня активности и раздражительность) регистрировали в течение 7 дней после введения каждой дозы препарата в когорте реактогенности (табл. 3). В общей сложности было зарегистрировано 1347 НЯ у 399 детей в группе вакцинации и 1281 НЯ у 400 детей в группе плацебо. Доли сообщений о НЯ, таких как повышение температуры, снижение аппетита, снижение активности, рвота и диарея, были одинаковыми в разных группах исследования (p = 0,386–1,0, точный критерий Фишера), однако о раздражительности с большей частотой (p = 0,039) сообщалось в группе вакцинированных (42,6%) в сравнении с группой плацебо (36,1%). Зарегистрированные НЯ, как правило, были легкими по выраженности и непродолжительными,

Таблица 3. Суммарная частота развития активно собираемых нежелательных явлений для всех трех доз — когорта реактогенности

Table 3. Cumulative incidence of actively collected adverse events for all three doses — reactogenicity cohort

Активно собираемые НЯ	ПВРВ (*N* = 500)	Плацебо (*N* = 509)	Значение *p* (точный критерий Фишера)
	n (%), *E*	*n* (%), *E*	
Лихорадка	341 (68,2%), 581	355 (69,7%), 593	0,634
Раздражительность	213(42,6%), 347	184 (36,1%), 290	0,039
Снижение аппетита	102 (20,4%), 144	102 (20,0%), 134	0,938
Снижение уровня активности	94 (18,8%), 123	87 (17,1%), 109	0,512
Рвота	85 (17,0%), 109	86 (16,9%), 101	1
Диарея	42 (8,4%), 43	51 (10,0%), 54	0,386

Примечание. n — количество событий; *E* — количество всех событий, о которых было сообщено, включая несколько случаев появления одних и тех же дочерних событий; % — доля от числа субъектов в когорте реактогенности для каждой группы (*N*); НЯ — нежелательные явления; ПВРВ — пентавалентная ротавирусная вакцина.

Note. n — number of events; *E* — number of all reported events, including multiple cases of associated events; % — ratio of subjects in the reactogenicity cohort for each group (*N*); AE (НЯ) — adverse events; PRV (ПВРВ) — pentavalent rotavirus vaccines.

за исключением 5 случаев сильной лихорадки, определяемой как температура тела ≥ 39,5 °C, но ≤ 40,5 °C (4 эпизода в группе ПВРВ и 1 эпизод в группе плацебо). Частота реакций была ниже после второй и третьей дозы вакцины по сравнению с первым введением. Спонтанно зарегистрированные НЯ наблюдались в течение 28 дней после последней дозы в когорте реактогенности.

В общей сложности 361 участник исследования в группе ПВРВ и 321 участник в группе плацебо (p = 0,0002, точный критерий Фишера) сообщили о 1476 спонтанных НЯ в течение 28 дней после введения последней дозы. Инфекции нижних дыхательных путей встречались у большего числа субъектов в группе вакцинируемых ПВРВ (n = 60) в сравнении с группой плацебо (n = 38) (p = 0,019, точный критерий Фишера). Эти результаты не были подтверждены в группе безопасности, в которую входили все дети, включенные в исследование.

Выборка для оценки безопасности

Оценку безопасности препарата проводили у всех включенных в исследование детей; регистрировали только НЯ 3-й или более высокой степени выраженности. Всего 250 субъектов (6,6%) в группе плацебо и 222 субъекта (5,9%) в группе вакцины сообщили о 269 и 241 выраженных несерьезных НЯ (3-я степень выраженности) соответственно. Доли субъектов с несерьезными спонтанными НЯ были одинаковыми в обеих группах (p = 0,199, точный критерий Фишера).

Всего к моменту окончательного анализа было зарегистрировано 3320 СНЯ у 2225 из 7500 включенных в исследование субъектов (29,6%). О данных нежелательных явлениях сообщили 1109 участников из группы вакцинированных ПВРВ и 1116 — из группы плацебо. Доля субъектов со СНЯ между исследуемыми группами была одинаковой в выборке для оценки безопасности (p = 0,879, точный критерий Фишера). Тип и частота развития НЯ и СНЯ, наблюдаемых с момента введения первой дозы до момента первичного анализа, типичны для фоновой заболеваемости детского населения Индии и включали инфекции нижних дыхательных путей (8,38% реципиентов вакцины, 8,42% реципиентов плацебо), ГЭ (8,24% реципиентов вакцины, 9,09% реципиентов плацебо), гипертермию (2,77% реципиентов вакцины, 2,69% реципиентов плацебо), бронхиолит (2,32% реципиентов вакцины, 2,08% реципиентов плацебо) и бронхопневмонию (2,00% реципиентов вакцины, 2,21% реципиентов плацебо). Ни одно из СНЯ не привело к прекращению участия в исследовании в течение всего периода исследования.

В период проведения исследования было зарегистрировано 16 летальных исходов в группе ПВРВ и 16 летальных исходов в группе плацебо, ни один из них не был связан с исследуемым препаратом. Причины возникновения летальных исходов были разнообразными и включали инфекционные заболевания, такие как менингит, пневмония, энцефалит, лихорадка Денге, аспирация, острый лейкоз, септический шок, синдром внезапной детской смерти и полиорганная недостаточность после операции по поводу врожденного порока сердца.

Было диагностировано 13 случаев кишечных инвагинаций: 6 случаев в группе ПВРВ и 7 случаев в группе плацебо. Ни один из случаев не произошел в течение 28 дней после введения какой-либо из доз ПВРВ или плацебо. Также ни один из эпизодов кишечных инвагинаций не был связан с вакцинацией в рамках исследования и не привел к прекращению участия в исследовании.

Таким образом, в результате проведенного исследования фазы III в Индии была *установлена эффективность ПВРВ в отношении предотвращения развития*:

- ТРВГЭ, включая самые тяжелые случаи, для которых эффективность была выше;
- РВГЭ любой степени тяжести;
- случаев ТРВГЭ, требующих госпитализации.

ПВРВ хорошо переносилась, о чем свидетельствует низкая частота развития НЯ (лихорадка, рвота, диарея, раздражительность). Связь между введением ПВРВ и увеличением частоты развития СНЯ, эпизодов кишечных инвагинаций и летальных исходов не была установлена.

Исследование фазы III в республике Нигер [29]

Целью данного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования также являлась оценка эффективности, безопасности и иммуногенности ПВРВ у здоровых младенцев. В общей сложности в исследование были включены 4092 участника в возрасте от 6 до 8 нед, которые были рандомизированы в соотношении 1 : 1 для получения трех доз ПВРВ или плацебо. Три дозы ПВРВ или плацебо вводили одновременно с другими педиатрическими вакцинами, применяемым в рамках календаря прививок согласно возрасту.

Степень тяжести заболевания определялась с использованием системы клинической оценки по 20-балльной шкале Везикари, при этом оценка в 11 баллов или выше классифицировалась как тяжелая, а 15 или более баллов — как очень тяжелая. Отдельные эпизоды ГЭ класси-

фицировали как два разных эпизода, если их разделяли не менее 5 последовательных дней без диареи.

Случаи ГЭ регистрировали по наблюдениям в медицинских учреждениях и на дому на основании обращений за медицинской помощью. Сотрудники исследовательской группы были распределены по всем медицинским учреждениям в зоне исследования (например, в 1 больнице, 5 медицинских центрах и 12 местных медицинских пунктах). Лица, осуществляющие уход за ребенком, были проинформированы о признаках и симптомах ГЭ, и им было предложено бесплатно обратиться за помощью в местное учреждение по необходимости. Наблюдение на дому использовали для выявления случаев ГЭ, которые по решению исследователя не требовали обращения в медицинские учреждения. Среднему медицинскому персоналу было рекомендовано незамедлительно проинформировать проживающего в их районе исследователя, если в течение 24 ч у участника исследования было выявлено три и более эпизода жидкого стула. Случаи, о которых в медицинское учреждение или проживающему в районе медицинскому исследователю не сообщалось немедленно, были зарегистрированы во время запланированных еженедельных визитов медицинского персонала на дом. Ежедневные визиты на дом продолжались до подтверждения выздоровления — отсутствия диареи в течение не менее чем 5 дней подряд.

Образцы кала собирали у всех пациентов с диагностированным ГЭ до 7 дней после последнего дня проявления симптомов. Зашифрованные в соответствии с принадлежностью к исследуемой группе образцы транспортировали в упаковках с морозильной камерой при температуре от +2 до +8 °С в тот же день и замораживали при температуре −80 °С на срок до 5 дней перед тестированием. Антиген ротавируса в кале был обнаружен с помощью ИФА, который проводился двукратно в лаборатории региональной больницы г. Маради. Считалось, что случай ГЭ вызван ротавирусом, если в образцах был выявлен какой-либо штамм ротавируса методом ИФА.

Через 28 дней после введения третьей дозы вакцины или плацебо ТРВГЭ был зарегистрирован у 31 ребенка в группе вакцины и у 87 детей в группе плацебо (2,14 случая против 6,44 случая на 100 человеко-лет); по результатам анализа в популяции, получавшей вакцину/плацебо в соответствии с протоколом, *профилактическая эффективность вакцины составила 66,7%* (95% ДИ 49,9–77,9%). Среди детей грудного возраста, получивших хотя бы одну дозу вакцины или плацебо, ТРВГЭ был зарегистрирован у 35 детей в группе вакцины и у 125 детей в группе плацебо, таким образом, *профилактическая эффективность вакцины составила 69,1%* (95% ДИ 55,0–78,7%).

При анализе популяции получавших вакцину/плацебо в соответствии с протоколом, равно как и популяции получивших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо, доля детей, у которых не было зарегистрировано ни одного эпизода ТРВГЭ, была значительно выше в группе вакцинации, чем в группе плацебо, в течение всего периода наблюдения ($p < 0,001$). Эффективность вакцины увеличивалась пропорционально степени тяжести РВГЭ и была значительно выражена при ОТРВГЭ любой причины. Не было выявлено значительных различий в эффективности ПВРВ при ее совместном введении с ОПВ либо без вакцинации ОПВ.

Оценку безопасности осуществляли, анализируя все НЯ после иммунизации, — все неблагоприятные медицинские события с момента введения первой дозы до 28-го дня после введения третьей дозы. СНЯ, включая инвагинацию, определяли как любое вновь возникшее нарушение здоровья, которое приводило к смерти, носило жизнеугрожающий характер, требовало госпитализации или продления существующей госпитализации, приводило к инвалидности или потере трудоспособности. СНЯ оценивали с момента введения первой дозы до достижения ребенком 2-летнего возраста. Все НЯ и СНЯ оценивались на основании наблюдения в учреждении и на дому. Родители и члены семьи, осуществляющие уход за ребенком, были проинформированы о признаках и симптомах НЯ и СНЯ, в том числе инвагинации кишечника, и о необходимости обратиться за помощью в местное медицинское учреждение или к местному агенту по здравоохранению, участвующему в исследовании, при подозрении на какое-либо событие. Случаи, о которых не сообщалось в медицинское учреждение или медицинскому специалисту, участвовавшему в исследовании, были зафиксированы во время запланированных еженедельных визитов на дом. В таких случаях симптомы регистрировали на основании опроса родителей и членов семьи, осуществляющих уход за ребенком.

Быстро развившиеся НЯ (лихорадка 1-й или 2-й степени или рвота) были зарегистрированы у 3 детей в группе вакцинации и у 1 ребенка в группе плацебо ($p = 0,37$). В течение всего периода с момента введения первой дозы вакцины или плацебо и до 28-го дня после введения третьей дозы среди 1405 детей (68,7%) из группы вакцинации и 1376 (67,2%) из группы плацебо было зарегистрировано только одно НЯ.

В результате анализа возникновения случаев НЯ установлена сопоставимая частота развития НЯ любой степени выраженности в обеих группах ($p > 0,15$).

В группе вакцинации было зарегистрировано меньше СНЯ, чем в группе плацебо (табл. 4); статистически значимых различий между группой вакцинации и группой плацебо по показателю смертности установлено не было. Наиболее распространенными причинами летальных исходов являлись инфекционные поражения и инвазии паразитов (у 37 детей), а также нарушения обмена веществ и питания (у 6 детей). Врачи-исследователи установили, что ни одно СНЯ не связано с исследуемым препаратом. Подтвержденных случаев кишечной инвагинации ни в одной из исследуемых групп зарегистрировано не было.

Клинические исследования в Российской Федерации [30]

С целью регистрации вакцины Рота-V-Эйд® в Российской Федерации были проведены 2 клинических исследования фазы III:

- проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование безопасности и эффективности вакцины ПВРВ у здоровых добровольцев в возрасте 18–45 лет (протокол РТВ-001/18), в которое были включены 50 взрослых участников;
- многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности пентавалентной живой вакцины для профилактики РВИ, в которое были включены 100 здоровых детей в возрасте 2 мес на момент проведения первой вакцинации в двух клинических центрах: в Перми и Тюмени (протокол РТВ-003/18).

Результаты исследования с участием детей были опубликованы в 2020 г.

Таблица 4. Серьезные нежелательные явления*

Table 4. Serious adverse events*

Нежелательные явления	ПВРВ (*N* = 2044)	Плацебо (*N* = 2047)	Значение *p*
По крайней мере одно СНЯ	169	186	0,37
По крайней мере одна госпитализация	149	175	0,15
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем	28	66	< 0,001
Врожденные, семейные и генетические заболевания	6	13	0,17
Эндокринные нарушения	1	2	1,00
Расстройства пищеварительного тракта	1	3	0,62
Травма или отравление	8	8	1,00
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	52	57	0,70
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	1	3	0,62
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	1	1	1,00
Сосудистые нарушения	0	1	1,00
Летальный исход	27	22	0,48
Подтвержденная инвагинация кишечника	0	0	НП

Примечание. <*> — все СНЯ были закодированы в соответствии с классом системного органа Медицинского словаря нормативной деятельности (версия 15.0) для стандартизации отчетности; СНЯ — серьезные нежелательные явления; ПВРВ — пентавалентная ротавирусная вакцина; НП — неприменимо.

Note. <*> — all SAE were coded according to the system class from the Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 15.0) for reports standardization; SAE (СНЯ) — serious adverse events; PRV (ПВРВ) — pentavalent rotavirus vaccines; NA (НП) — not applicable.

Все дети — участники исследования получали все необходимые профилактические прививки в соответствии с НКПП [31].

Иммунологическую эффективность ПВРВ оценивали по величине титра антител (IgA) к ротавирусу в сыворотке крови детей, при этом сыворотку собирали до введения вакцины и спустя 4 нед после каждого введения препарата. Изучение антиротавирусного IgA проводили в исследовательской лаборатории Wellcome Trust Христианского медицинского колледжа (Индия) методом ИФА. При оценке иммуногенности нарастание концентрации специфических антител IgA после трехкратного введения в группе детей, получивших вакцинацию исследуемым препаратом, статистически значимо отличалось от кратности роста концентрации IgA в группе плацебо. Так, число детей с не менее чем 4-кратной сероконверсией концентрации специфических IgA в исследуемой группе составило 79,2% (95% ДИ 65,7–88,3%) в сравнении с 34,7% (95% ДИ 22,9–48,7%) в группе плацебо (p = 0,047).

В ходе исследования зафиксировано 55 поствакцинальных реакций у 25 участников. Через 60 мин после приема первой, второй и третьей доз вакцины поствакцинальных реакций зарегистрировано не было. По результатам телефонного контакта через 6 ч после первой иммунизации было зарегистрировано 7 поствакцинальных реакций у 2 участников исследования из 1-й группы в виде раздражительности, беспокойства, вздутия живота, снижения аппетита и повышения температуры тела до 37,6 °С. Во 2-й группе поствакцинальных реакций в течение 6 ч не было. Всего в течение 7 дней после первого введения препарата зарегистрировано 11 поствакцинальных реакций у 4 участников исследования из 1-й группы и 13 — у 5 участников исследования из 2-й группы.

В дальнейшем в группе наблюдения после второй вакцинации в течение 7 дней было зарегистрировано 10 реакций, после третьей — 1 реакция. При этом в группе сравнения было зарегистрировано 1 и 7 реакций соответственно. Таким образом, в течение 7-дневного наблюдения после трехкратного введения препаратов зарегистрировано 43 поствакцинальные реакции. Они были слабыми или средними, за исключением одной сильной температурной реакции у ребенка из группы плацебо. Все реакции были кратковременными (длительность от нескольких часов до 3 сут) и разрешились выздоровлением без последствий. Статистически значимых различий в частоте зарегистрированных поствакцинальных реакций между группами выявлено не было.

Проведенные исследования позволяют заключить, что ПВРВ характеризуется благоприятным профилем безопасности, высокой иммуногенностью при трехкратной иммунизации детей и может быть использована для вакцинации детей с 6-недельного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований фазы III подтверждена эффективность ПВРВ (вакцина ROTASIIL/Рота-V-Эйд®) в отношении профилактики тяжелой формы РВГЭ, включая самые тяжелые случаи, для которых показан более высокий превентивный эффект. Кроме того, установлена эффективность ПВРВ в отношении профилактики РВГЭ любой степени тяжести. ПВРВ показала хорошую переносимость при оценке активно собранных НЯ (лихорадка, рвота, диарея, раздражительность); вакцинация не была связана с увеличением частоты СНЯ, инвагинаций кишечника и летальных исходов. Все НЯ носили легкую степень выраженности и самостоятельно разрешились без каких-либо последствий. Сравнительный анализ в отношении частоты развития НЯ показал, что ПВРВ не была ассоциирована с повышенной частотой развития СНЯ по сравнению с плацебо, включая кишечную инвагинацию. В ходе исследования не было зарегистрировано неожидаемых НЯ. Иммунизация ПВРВ не повлияла на иммуногенность ОПВ. Таким образом, препарат ПВРВ показал благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость у детей раннего возраста.

Ротавирусные вакцины демонстрируют высокую эффективность в экономически развитых странах, но сравнительно более низкую — в странах с низким доходом на душу населения. Причинами такого отличия могут выступать высокие уровни материнских антител

в кишечнике ребенка, недоедание, грудное вскармливание, взаимодействие с микрофлорой кишечника и сопутствующие инфекции, которые распространены в таких странах [27].

Исследования эффективности пентавалентной вакцины РотаТек (Мерк Шарп и Доум Корп., США) в отношении предупреждения ТРВГЭ на протяжении 21 мес продемонстрировали показатели на уровне 39,3% (95% ДИ 19,1–54,7) в Африке [32] и 48,3% (95% ДИ 22,3–66,1) в Азии [33]. Эффективность моновалентной вакцины Ротарикс (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) против ТРВГЭ в Малави в течение первого года жизни младенцев составила 49,4% (95% ДИ 19,2–68,3) [11]. Таким образом, полученные результаты исследования ПВРВ в Индии подтвердили эффективность в отношении ТРВГЭ 39,5% при наблюдении на протяжении 24 мес, что соответствует ранее продемонстрированным результатам исследований других ротавирусных вакцин.

Хорошо известно, что эффективность ротавирусной вакцины ниже против среднетяжелых и легких эпизодов РВГЭ; в исследовании, проведенном в Индии, эффективность ПВРВ против РВГЭ любой степени тяжести на момент первичного анализа (28% в популяции, получившей вакцину/плацебо в соответствии с протоколом, 36% у пациентов, получивших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо) была сопоставима с таковой для препарата РотаТек в Африке (30,5%) [32], вакцины Ротарикс в Малави (34,7%) [11], ПВРВ в Нигере (34,5%) [29]. Эквивалентный анализ для всего периода наблюдения показал эффективность 22,6–24,2% в зависимости от популяции, в которой проводился, что также соответствует результатам, полученным при изучении других ротавирусных вакцин.

На сегодняшний день накопленный опыт глобального применения ротавирусных вакцин в рамках универсальных программ продемонстрировал их эффективность и высокий профиль безопасности. В частности, опубликованы данные, подтверждающие экономическую эффективность вакцинации против РВИ в большинстве стран с низким и средним уровнем доходов населения по сравнению с отсутствием вакцинации, при этом многочисленные исследования в этих условиях показали, что вакцинация против РВИ является весьма эффективной с точки зрения затрат или даже экономии средств [1]. Ранее проведенные в Российской Федерации фармакоэкономические исследования по оценке эффективности затрат на вакцинацию детей ПВРВ показали, что, как и во многих других странах с различным уровнем развития экономики и отличающимся уровнем заболеваемости РВИ, массовая вакцинация детей пентавалентной вакциной против РВИ в России позволит не только снизить заболеваемость, но может также рассматриваться как экономически эффективное вмешательство [22].

С учетом указанных выше причин одной из первоочередных контролируемых инфекций, предназначенных для включения в НКПП, в Плане по реализации мероприятий Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней, утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации (№ 774-р от 29 марта 2021 г.), была определена *ротавирусная инфекция, вакцинация против которой закреплена на период 2022–2023 гг.* [31, 34].

Согласно позиции ВОЗ, все вакцины против РВИ, прошедшие преквалификацию ВОЗ, безопасны и эффективны [1]. Выбор вакцины для использования в стране должен основываться на особенностях рутинной программы иммунизации, мощности производства и стоимости курса вакцинации. При использовании вакцины Рота-V-Эйд® для массовой иммунизации детей раннего возраста оптимальной схемой календаря прививок станет трехкратное введение — в возрасте 2 мес (совместно с пневмококковой вакциной), в 3 мес (совместно с вакцинами АКДС, ИПВ и вакциной против *Hib*) и в 4,5 мес (совместно с вакцинами АКДС, ИПВ, вакциной против *Hib* и пневмококковой вакциной). Включение вакцинопрофилактики РВИ в национальный календарь прививок не приведет к увеличению инъекционной нагрузки на ребенка, так как вакцина вводится перорально. Использование вакцины Рота-V-Эйд® для массовой иммунизации детей с охватом профилактическими прививками не менее 80% позволит существенно снизить заболеваемость РВГЭ, в том числе тяжелыми клиническими формами, снизит число госпитализаций и обращений за медицинской помощью, а также сможет предотвращать до нескольких десятков летальных исходов от последствий РВИ ежегодно.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

М.В. Федосеенко — соавтор, сбор информации, написание статьи.

Т.А. Калюжная — соавтор, сбор информации, написание статьи.

Ф.Ч. Шахтахтинская — соавтор, сбор информации, написание статьи.

С.В. Толстова — соавтор, сбор информации.

А.М. Сельвян — соавтор, сбор информации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — primary author, coauthor, data collection, manuscript writing.

Marina V. Fedoseenko — coauthor, data collection, manuscript writing.

Tatiana A. Kalyuzhnaia — coauthor, data collection, manuscript writing.

Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya — coauthor, data collection, manuscript writing.

Svetlana V. Tolstova — coauthor, data collection.

Arevaluis M. Selvyan — coauthor, data collection.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи 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

М.В. Федосеенко
https://orcid.org/0000-0003-0797-5612

Т.А. Калюжная
https://orcid.org/0000-0003-1453-4671

Ф.Ч. Шахтахтинская
https://orcid.org/0000-0002-3270-4374

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ротавирусные вакцины: документ по позиции ВОЗ — июль 2021 г. // *Еженедельный эпидемиологический бюллетень*. — 2021. — Т. 96. — № 28. — С. 301–320. [Rotavirus vaccines: WHO position paper — July 2021. *Weekly Epidemiological Record*. 2021:96(28):301–219. (In Russ).]
2. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(5):565–572. doi: https://doi.org/10.3201/eid0905.020562
3. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013. *Clin Infect Dis*. 2016;62 Suppl 2:S96–S105. doi: https://doi.org/10.1093/cid/civ1013
4. Clark A, Black R, Tate J, et al. Global Rotavirus Surveillance Network. Estimating global, regional and national rotavirus deaths in children aged <5 years: current approaches, new analyses and proposed improvements. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183392. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183392
5. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–1788. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7
6. Troeger C, Khalil IA, Rao PC, et al. Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. *JAMA Pediatr*. 2018;172(10):958–965. doi: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1960
7. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. doi: https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000375
8. GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1211–1228. doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30362-1
9. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году*: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. — 299 с. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2019 godu*: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2020. 299 p. (In Russ).]
10. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году*: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022. — 340 с. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2021 godu*: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2022. 340 p. (In Russ).]
11. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 2010;362(4):289–298. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904797
12. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году*: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. — 256 с. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2020 godu*: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2021. 256 p. (In Russ).]
13. Jayaram H, Estes MK, Prasad BV, et al. Emerging themes in rotavirus cell entry, genome organization, transcription and replication. *Virus Res*. 2004;1(1):67–81. doi: https://doi.org/10.1016/j.virusres.2003.12.007
14. Ramani S, Kang G. Burden of disease & molecular epidemiology of group A rotavirus infections in India. *Indian J Med Res*. 2007;125(5):619–632.
15. Saluja T, Dhingra MS, Sharma SD, et al. Association of rotavirus strains and severity of gastroenteritis in Indian children. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):711–716. doi: https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1238994
16. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2006;24(15):2718–2731. doi: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.12.048
17. Dennehy PH. Rotavirus vaccines — an update. *Vaccine*. 2007;25(16):3137–3141. doi: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.102
18. Gladstone BP, Ramani S, Mukhopadhya I, et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. *N Engl J Med*. 2011;365(4):337–346. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006261
19. Chandran A, Fitzwater S, Zhen A, Santosham M. Prevention of rotavirus gastroenteritis in infants and children: rotavirus vaccine safety, efficacy, and potential impact of vaccines. *Biologics*. 2010;4:213–229. doi: https://doi.org/10.2147/btt.s6530
20. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К и др. Ротавирусная инфекция у детей — нерешенная проблема. Обзор рекомендаций по вакцинопрофилактике // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 4. — С. 248–257. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1756 [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, et al. Rotavirus Infection in Children is an Unsolved Problem. Review of Guidelines for Vaccinal Prevention. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(4):248–257. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1756]
21. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А. и др. Вакцинация против ротавирусной инфекции: 10-летний мировой опыт успешного применения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 4. — С. 273–285. — doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v16i4.1773 [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Vishneva EA, et al. Vaccination Against Rotavirus Infection: 10-Year Global Experience of Successful Use. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017;16(4):273–285. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v16i4.1773]
22. Рудакова А.В., Харит С.М., Подколзин А.Т. и др. Оценка эффективности затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против ротавирусной инфекции в Российской Федерации // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 6. — С. 501–507. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1833 [Rudakova AV, Kharit SM, Podkolzin AT, et al. Evaluation of the Cost-Effectiveness of Vaccination of Children with 5-valent Vaccine against Rotavirus Infection in the Russian Federation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):501–507. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1833]
23. Гречуха Т.А., Ткаченко Н.Е., Намазова-Баранова Л.С. Новые возможности профилактики инфекционных заболеваний. Вакцинация от ротавирусной инфекции // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 6. — С. 6–9. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v10i6.890 [Grechukha TA, Tkachenko NE, Namazova-Baranova LS. New Prevention Opportunities of Infectious Diseases. Vaccination Against Rotavirus. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2013;10(6):6–9. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v10i6.890]
24. Гречуха Т.А., Галицкая М.Г., Гайворонская А.Г., Намазова-Баранова Л.С. Ротавирусная инфекция. Как действительно защитить детей от тяжелых гастроэнтеритов? // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 5. — С. 14–17. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.817 [Grechukha TA, Galitskaya MG, Gayvoronskaya AG, Namazova-Baranova LS. Rotavirus Infection. How to Really Protect Children from Severe Gastroenteritis? *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2013;10(5):14–17. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.817]
25. *Рота-V-Эйд®. Инструкция по применению лекарственного препарата ЛП-007108. [Rota-V-Eid. Instructions for use of the drug ЛП-007108.* (In Russ).]
26. Skansberg A, Sauer M, Tan M, et al. Product review of the rotavirus vaccines ROTASIIL, ROTAVAC, and Rotavin-M1. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(4):1223–1234. doi: https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1804245

27. Zade JK, Kulkarni PS, Desai SA, et al. Bovine rotavirus pentavalent vaccine development in India. *Vaccine*. 2014;32 Suppl 1:A124–A128. doi: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.003
28. Kulkarni PS, Desai S, Tewari T, et al. A randomized Phase III clinical trial to assess the efficacy of a bovine-human reassortant pentavalent rotavirus vaccine in Indian infants. *Vaccine*. 2017;35(45):6228–6237. doi: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.014
29. Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, et al. Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1121–1130. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609462
30. Фельдблюм И.В., Субботина К.А., Рычкова О.А. и др. Реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность вакцины для профилактики ротавирусной инфекции пентавалентной живой при иммунизации детей (результаты многоцентрового клинического исследования) // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2020. — Т. 97. — № 4. — С. 363–374. — doi: https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-9 [Feldblium IV, Subbotina KA, Rychkova OA, et al. Reactogenicity, safety and immunological efficacy of the live, pentavalent rotavirus vaccine in childhood immunization (results of the multicenter clinical trial). *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020;97(4):363–372. (In Russ). doi: https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-9]
31. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 декабря 2021 г. № 1122н «*Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям*». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 06, 2021 № 1122н "*Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam"*.]
32. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9741):606–614. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60889-6
33. Zaman K, Dang DA, Victor JC, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9741):615–623. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60755-6
34. *План по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года* (утв. Распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 марта 2021 г. № 774-р). [*Plan po realizatsii Strategii razvitiya immunoprofilaktiki infektsionnykh boleznei na period do 2035 goda* (approved by the Testament of the Government of the Russian Federation dated March 29, 2021 № 774-p). (In Russ).]

Статья поступила: 05.12.2022, **принята к печати:** 16.12.2022
The article was submitted 05.12.2022, **accepted for publication** 16.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [***Leyla S. Namazova-Baranova***, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес**: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, строение 1 [**address**: 1/1 Fotievoy Str., Moscow, 119333, Russian Federation]; **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

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

Шахтахтинская Фируза Чингизовна, к.м.н. [***Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya***, MD, PhD]; **e-mail**: doc.firuza@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 2550-3746

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

Сельвян Аревалуис Месроповна [***Arevaluis M. Selvyan***, MD]; **e-mail**: arev.92@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 7288-6321

https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2465

Check for updates

К.О. Кузнецов[1], Л.Р. Тукбаева[1], В.В. Казакова[2], К.Р. Мирзоева[1], Е.А. Богомолова[1], А.И. Салахутдинова[1], Д.Ю. Пономарева[1], А.Р. Гарипова[1], М.С.-М. Муцольгова[1], А.Г. Галимханов[1], М.И. Сахибгареев[1], Э.Р. Гужвиева[1]

[1] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация
[2] Санкт-Петербургский ГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Влияние COVID-19 на антибиотикорезистентность в педиатрической популяции

Автор, ответственный за переписку:
Кузнецов Кирилл Олегович, ассистент кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3, **тел.:** +7 (996) 404-86-94, **e-mail:** kirillkuznetsov@aol.com

Имеются данные о нерациональном использовании противомикробных препаратов в педиатрической популяции в период COVID-19. Это может привести к потенциальному развитию резистентности к антибактериальным лекарственным средствам и увеличению заболеваемости и смертности среди этой уязвимой группы населения. Целью обзорной статьи является изучение влияния COVID-19 на применение противомикробных препаратов и развитие антибиотикорезистентности, а также определение комплекса мер по ее предотвращению. Результаты недавних исследований показывают, что пандемия COVID-19 оказывает прямое и косвенное влияние на развитие резистентности к противомикробным препаратам среди педиатрического населения. Вспышка COVID-19 способствовала выявлению недостатков, присущих системам здравоохранения во всем мире. В этот период использование антибиотиков у больных коронавирусной инфекцией превышало число случаев с присоединенной бактериальной коинфекцией и иными заболеваниями, что свидетельствует о нерациональности антимикробной терапии. Даже в регионах, где программы по рациональной антибиотикотерапии действуют уже давно, были обнаружены недостатки в использовании противомикробных препаратов во время кризиса, обусловленного пандемией COVID-19. Одним из наиболее эффективных методов борьбы с антибиотикорезистентностью является совершенствование подходов в здравоохранении и повышение готовности к вспышкам инфекций. Повышение клинической компетентности медицинских работников, доступность медицинских учреждений, постоянный запас высококачественных и недорогих противомикробных препаратов, вакцин, сокращение времени проведения анализа на COVID-19, осторожное использование антибактериальных средств — вот меры, принятие которых способствует предотвращению заболеваний, обусловленных возникновением лекарственной резистентности. Для установления вышеуказанных мер защиты все заинтересованные стороны (органы здравоохранения, регулирующие агентства, политики, научное сообщество, фармацевтические компании) должны объединяться для совместной работы и достижения результатов.

***Ключевые слова**: антибиотикорезистентность, COVID-19, антибактериальная терапия, рекомендации, дети*

***Для цитирования**:* Кузнецов К.О., Тукбаева Л.Р., Казакова В.В., Мирзоева К.Р., Богомолова Е.А., Салахутдинова А.И., Пономарева Д.Ю., Гарипова А.Р., Муцольгова М.С.-М., Галимханов А.Г., Сахибгареев М.И., Гужвиева Э.Р. Влияние COVID-19 на антибиотикорезистентность в педиатрической популяции. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(6):503–513. doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2465

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на множество описанных синдромов, комплексные однозначные сведения о влиянии SARS-CoV-2 на детей (включая пациентов до 21 года) отсутствуют. В этой возрастной группе зарегистрировано ограниченное число случаев COVID-19 в сравнении со взрослыми. Детская заболеваемость составляет 10,2% случаев, зарегистрированных во всем мире, при этом количество случаев с тяжелым течением и смертность среди детей значительно ниже. По мере внедрения новых принципов терапии COVID-19 возникает значимая угроза формирования резистентности к противомикробным препаратам в связи с их нерациональным назначением, в результате чего лекарственные средства теряют свою эффективность. Факт легкого течения коронавирусной инфекции у детей позволяет подвергнуть сомнению обоснованность систематического назначения у них антимикробной терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) обнаружен в ноябре 2019 г., а в марте 2020 г. инфекция COVID-19 была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией [1]. Несмотря на множество описанных синдромов, комплексные однозначные сведения о влиянии SARS-CoV-2 на детей (включая пациентов до 21 года) отсутствуют. В этой возрастной группе зарегистрировано ограниченное число случаев COVID-19 в сравнении со взрослыми [2]. Детская заболеваемость составляет 10,2% случаев, зарегистрированных во всем мире, при этом количество случаев с тяжелым течением и смертность среди детей значительно ниже [3–6]. По данным ВОЗ, в период с декабря 2019 по декабрь 2022 г. 2,03% от общего числа пациентов составили дети в возрасте до 5 лет, а летальность в этой группе составила 0,1% от общего количества летальных

исходов; 8,2% от общего числа пациентов составили дети в возрасте от 5 до 14 лет, а летальность в данной возрастной группе составила 0,08%; подростки и молодежь в возрасте от 15 до 24 лет составили 12,6% от общего числа пациентов, летальность — 0,4% [7]. Детская заболеваемость SARS-CoV-2 не является прямым показателем уязвимости или широты распространения вируса в данной группе населения, так как его распространение изначально зависит от восприимчивости отдельного человека, частоты контактов среди детей, социальных требований, ограничивающих большие скопления людей в общественных местах [8]. Кроме того, существующая классификация основывается на специфических рентгенографических признаках поражения, выявляемых с помощью компьютерной томографии (КТ) [9].

По мере внедрения новых принципов терапии COVID-19 возникает значимая угроза формирования резистентности к противомикробным препаратам в связи с их нерациональным назначением, в результате чего лекарственные средства теряют свою эффективность. Учитывая легкое течение коронавирусной инфекции у детей, возникают сомнения в обоснованности систематического назначения у них антибактериальной терапии. Во время пандемии COVID-19 растет обеспокоенность по поводу потенциального ее влияния на схемы применения противомикробных препаратов. Пандемия может в значительной степени изменить порядки использования антибактериальных препаратов в педиатрических стационарах. Хотя пандемия не оказала такого значимого влияния на детей (по сравнению со взрослым населением), неправильное применение антибиотиков может усугубить существующую серьезную проблему резистентности к ним [10–12].

Цель исследования

Целью настоящего обзора является изучение влияния COVID-19 на применение противомикробных препаратов и развитие антибиотикорезистентности, а также определение комплекса мер по ее предотвращению. Особое внимание в статье уделяется программам по реализации стратегии рационального использования антибактериальных препаратов

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подбор материала проводился с помощью поисковых систем PubMed/Medline и Scopus. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: «antimicrobials use in pediatrics and COVID-19», «COVID-19 and antimicrobial resistance», «antimicrobial stewardship and COVID-19». Дополнительные ключевые слова («infection prevention and control», «control strategies» и «antimicrobial stewardship») использовались либо отдельно, либо в сочетании с термином «COVID-19».

Статьи, включенные в данный обзор, опубликованы с момента начала пандемии COVID-19. Исследования, с момента публикации которых прошло более 5 лет, касающиеся антибактериальной терапии, также включены в обзор в связи с их востребованностью и актуальностью в данный период времени. Были проведены поиск и отбор соответствующих журналов и статей, а ссылки, указанные в них, отложены для сбора информации в дальнейшем. Результаты поиска обсуждаются под разными заголовками в рамках поставленных задач.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Руководства по антимикробной терапии

Различные организации здравоохранения разработали рекомендации по тактике ведения как взрослых

Kirill O. Kuznetsov[1], Laysan R. Tukbaeva[1], Valeriya V. Kazakova[2], Kamilla R. Mirzoeva[1], Ekaterina A. Bogomolova[1], Adelina I. Salakhutdinova[1], Darya Yu. Ponomareva[1], Aigul R. Garipova[1], Marina S.-M. Mutsolgova[1], Arslan G. Galimkhanov[1], Marsel I. Sakhibgareev[1], Elina R. Guzhvieva[1]

[1] Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

The Role of COVID-19 in Antibiotic Resistance in Pediatric Population

There is data on the irrational use of antimicrobial drugs in pediatric population during the COVID-19 pandemic. This could lead to potential development of antibiotic resistance and increased morbidity and mortality among this vulnerable population group. The aim of this review is to study the role of COVID-19 in antimicrobial drugs administration and antibiotic resistance development, as well as to determine a set of measures for its prevention. Recent studies results have shown that COVID-19 pandemic had both direct and indirect impact on antibiotic resistance development in pediatric population. The COVID-19 outbreak has revealed weaknesses in health systems around the world. Antibiotics administration in patients with coronavirus infection during this period exceeded the number of cases with bacterial co-infection or other diseases. Thus, it indicates irrational antibiotic treatment. There were cases of inappropriate antibiotics administration during the crisis caused by the COVID-19 pandemic even in regions with long-term rational antibiotic treatment programs. One of the most viable methods to combat antibiotic resistance is to improve approaches in health care and to increase preparedness to infectious outbreaks. Increasing clinical competence of medical workers, accessibility of medical facilities, permanent supply of high-quality and cheap antibiotics, vaccines, reducing COVID-19 testing time, and adequate administration of antibacterial agents are the measures that can prevent diseases caused by drug resistance. All stakeholders (health authorities, regulating authorities, politicians, scientific community, pharmaceutical companies) have to collaborate and achieve results to implement all the mentioned above protection measures.

***Keywords**: antibiotic resistance, COVID-19, antibiotic treatment, guidelines, children*

***For citation**:* Kuznetsov Kirill O., Tukbaeva Laysan R., Kazakova Valeriya V., Mirzoeva Kamilla R., Bogomolova Ekaterina A., Salakhutdinova Adelina I., Ponomareva Dariya Yu., Garipova Aigul R., Mutsolgova Marina S.-M., Galimkhanov Arslan G., Sakhibgareev Marsel I., Guzhvieva Elina R. The Role of COVID-19 in Antibiotic Resistance in Pediatric Population. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(6):503–513. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2465

пациентов с COVID-19, так и детей. Временное руководство ВОЗ рекомендует не назначать противомикробную терапию в качестве лечения или профилактики COVID-19 вне клинических испытаний [13]. Национальные институты здоровья США (NIH), Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) и руководство, выпущенное медицинским центром Мичиганского университета, не рекомендуют применять антибактериальные препараты у пациентов с COVID-19. К антиинфекционным химиопрепаратам, которые также не следует использовать без каких-либо доказательств по эффективности в терапевтической практике и/или применение которых связано с риском для здоровья, относят гидроксихлорохин, гидроксихлорохин с азитромицином, лопинавир/ритонавир, осельтамивир, нитазоксанид, балоксавир и рибавирин [14–16]. По данным временных клинических рекомендаций, для решения вопроса о необходимости назначения антибиотикотерапии следует ориентироваться на динамику клинических симптомов в сочетании с маркерами воспаления, отдавая предпочтение пероральным формам препаратов [17].

Эксперты Союза педиатров России настаивают на строгом исполнении распоряжений Правительства Российской Федерации № 2045-р от 25 сентября 2017 г. и № 604-р от 30 марта 2019 г. в части всех пунктов с акцентом на необходимость регулярного повышения уровня знаний специалистов о рациональном применении антибактериальных препаратов, соблюдения порядков оказания медицинской помощи, проведения просветительской работы среди населения, усиления контроля за приобретением препаратов в аптечной сети с целью уменьшения бремени антибиотикорезистентности, что имеет решающее значение, особенно в период пандемии COVID-19.

Коронавирусная инфекция и антимикробная терапия в педиатрии

Влияние бесконтрольно распространяющейся инфекции на общество уже доказано существующей пандемией COVID-19. Одним из множества последствий пандемии является значительное влияние на принципы антимикробной терапии с корректированием алгоритмов использования препаратов данной группы, тактику медицинских работников, а также стратегию санитарно-эпидемического режима [18]. Непосредственный вклад COVID-19 в развитие устойчивости к антибактериальным препаратам в педиатрической практике отражен на рис. 1.

В исследовании, проведенном L. Ashikkali и соавт. в Шотландии, было установлено, что во время первой волны пандемии наблюдались заметное сокращение числа посещений детских отделений неотложной помощи и снижение уровня госпитализации детей, что, по-видимому, связано с уменьшением распространения инфекции в связи с ограничением числа контактов между детьми, недоступностью отделений неотложной помощи или неполным их использованием из-за опасений родителей по поводу возможного заражения SARS-CoV-2 [19]. В исследовании, проведенном в Великобритании, выяснилось, что, согласно региональным данным, к марту 2020 г. число детей, зарегистрированных в отделениях неотложной помощи, сократилось более чем на 30%. Это, несомненно, способствовало предотвращению переполненности больниц и предоставило время для реализации новых мер по охране здоровья. Хотя данная тенденция и привела к снижению числа случаев неоправданных посещений отделений неотложной помощи, она также подвергла риску детей с тяжелыми заболеваниями [20].

Принципы антимикробной терапии

В исследовании, проведенном в Испании E. Velasco-Arnaiz и соавт., выявлено, что частота использования противомикробных препаратов во время первой волны пандемии, вызванной COVID-19, была значительно выше в детских отделениях интенсивной терапии. За тот же период увеличилось использование азитромицина наряду с гидроксихлорохином. Объемы применения цефтриаксона и тейкопланина удвоились по сравнению

Рис. 1. Вклад COVID-19 в развитие резистентности к антибактериальным лекарственным средствам в педиатрической практике [18]
Fig. 1. The role of COVID-19 in antibiotic resistance in pediatrics

Таблица. Антимикробная терапия в педиатрической практике в период COVID-19

Table. Antibiotic treatment in pediatrics during COVID-19 pandemic

Исследование	Дизайн исследования	Страна	Применяемая терапия	Предварительные результаты исследования
Soumana A. и соавт. [24]	Отчет об отдельном случае	Нигерия	Цефтриаксон Гентамицин	Ранняя диагностика будет способствовать улучшению качества ухода за пациентами и, следовательно, предотвратит передачу заболевания при отсутствии вакцин и соответствующей терапии
Kamali Aghdam M. и соавт. [25]	Отчет об отдельном случае	Иран	Ванкомицин Амикацин	ПЦР-тест должен быть проведен новорожденному, если у родителей в анамнезе отмечено заболевание COVID-19
Zhang T. и соавт. [26]	Проспективное когортное исследование	Китай	Цефтриаксон	Возможность передачи SARS-CoV-2 фекально-оральным путем у детей
Bandi S. Ng K.F. и соавт. [27]	Серия случаев	Намибия	Амоксициллин Цефотаксим и гентамицин	Новорожденные заражаются SARS-CoV-2 внеутробно
Zhang C. и соавт. [28]	Мультицентровое клиническое исследование	Китай	Азитромицин	Клинико-эпидемиологические характеристики больных COVID-19 среди детей
Zheng F. и соавт. [29]	Ретроспективное исследование	Китай	Цефоперазон/сульбактам Меропенем, линезолид	Большинство случаев инфицирования выявлено у детей в возрасте до трех лет
Shekerdemian L.S. и соавт. [30]	Кросс-секционное исследование	Северная Америка	Гидроксихлорохин Азитромицин Ремдесвир	Дети, госпитализированные в палаты отделений интенсивной терапии с диагнозом COVID-19: особенности на догоспитальном этапе, динамика клинических проявлений и результаты госпитализации
Peng H. и соавт. [31]	Ретроспективное когортное исследование	Китай	Рибавирин Умифеновир Осельтамивир Азитромицин	Необходимы дополнительные исследования для определения эффективности применения противовирусной терапии у детей
Nallasamy K. и соавт. [32]	Кросс-секционное исследование	Северная Индия	Азитромицин Осельтамивир	Средняя и тяжелая степени течения инфекции наблюдались у младенцев, при сопутствующих заболеваниях

с апрелем 2019 г. В отделениях, не относящихся к блоку интенсивной терапии, участилось использование комбинации пиперациллин + тазобактам и ципрофлоксацина у детей [12, 21]. В другом исследовании, проведенном в США, ученые установили, что вторичная инфекция была обнаружена у 31% пациентов с COVID-19, а антимикробные препараты получали 56% пациентов во время госпитализации; в то же время в отделении интенсивной терапии антибиотики получали 100% пациентов [20, 22, 23]. Антимикробные препараты, часто используемые в педиатрической практике во время пандемии COVID-19, представлены в таблице.

Симптомы инфекции COVID-19 напоминают клиническую картину других инфекций дыхательных путей (в частности, пневмонии) [33]. Таким образом, неверно поставленный диагноз приводит к назначению эмпирической антибиотикотерапии, которая может включать назначение антибактериальных лекарственных средств широкого спектра действия или широко используемых противомикробных препаратов узкого спектра действия, что в дальнейшем приводит к повышению риска смертности из-за неправильно подобранной тактики лечения [34, 35]. Рекомендации по лечению, основанные на данных о восприимчивости микроорганизмов, оказывают прямое влияние на выбор клиницистов при назначении антибиотиков. Эмпирическая терапия направлена на то, чтобы воздействовать на максимально широкий спектр бактерий. Таким образом, наличие антибиотикорезистентности у микроорганизмов влияет на выбор противомикробных препаратов, рекомендуемых пациентам с COVID-19 [34, 36].

О доступности противомикробных препаратов

В странах с низким и средним уровнем дохода экономические последствия распространения COVID-19 повысили спрос потребителей на безрецептурные препараты, влекущий за собой в том числе бесконтрольное применение противомикробной терапии, продиктованное попыткой сократить расходы на лечение. Это приводит к субтерапевтическому использованию лекарственных средств, увеличению длительности курса, а также повышению смертности [34, 37]. Во время пандемии COVID-19 могут отсутствовать рекомендованные противомикробные препараты, в связи с чем возможно чрезмерное использование некачественных или контрафактных аналогов. Это приводит к развитию антибиотикорезистентности в результате нерационального применения препаратов данной группы [34, 38].

Иные инфекции

Коинфекции с участием наиболее часто обнаруживаемых легочных микроорганизмов гораздо более распространены у детей по сравнению со взрослыми, а пневмококк играет значительную роль в развитии инфекций нижних дыхательных путей, ассоциированных с COVID-19 [39]. Увеличение продолжительности госпитализации вследствие COVID-19 повышает риск присоединения нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными внутрибольничными патогенами (MRSA, *Candida aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*) [34, 40]. Инфекция *Clostridioides difficile* протекает наиболее тяжело и представляет серьезную проблему для здравоохранения. Однако, похоже, что количество зарегистрированных пациентов с клостридиальной инфекцией уменьшилось в связи с усилением стратегии профилактики внутрибольничных инфекций; следует также отметить, что в ряде больниц эффективность данных стратегий снизилась, что повышает вероятность внутрибольничного заражения *C. difficile*. Снижение числа диагностических тестов на *C. difficile* и рост применения антибиотиков широкого спектра действия во время пандемии вызывают новые опасения. Чрезмерное использование антибиотиков может привести к появлению устойчивых вариантов *C. difficile* [41]. В исследовании, проведенном P.J. Bhatt и соавт., изучалось присоединение вторичных инфекций у пациентов с COVID-19 [42]. Среди них у 91,4% были отмечены бактериальные инфекции, у 5,5% — грибковые, а 3,1% больных не имели вторичных инфекций. Пациенты со вторичными инфекциями больше подвержены респираторным нарушениям, что отражается в падении уровня сатурации. Эти симптомы могут быть не только результатом присоединенного бактериального или грибкового сепсиса, осложненного тяжелой формой COVID-19, но и признаком критического состояния, связанного непосредственно с тяжелым течением COVID-19. У детей со вторичными инфекциями и гриппом наблюдались схожие симптомы затруднения дыхания и сепсиса. При описанных состояниях пренебрегать использованием противомикробных препаратов не рекомендуется [42].

Непрямое влияние коронавирусной инфекции

Много внимания уделяется непосредственному влиянию коронавирусной инфекции, однако следует помнить, что дети групп риска подвергаются неадекватному лечению на дому из-за ограничения доступа к медицинским учреждениям [43]. Снижение уровня вакцинации всегда вызывает беспокойство, а во время пандемии особенно важно не упустить ситуацию из-под контроля. Иначе это может привести к вспышке вакциноуправляемых инфекций [44, 45]. Непрямым эффектом COVID-19 является резкий подъем вакциноуправляемых инфекций, что повышает уровень применения противомикробных препаратов и риск развития антибиотикорезистентности [34, 46, 47]. Экономические последствия этой возможной катастрофы означают, что медицинские службы, которые уже не могут предоставить противомикробные препараты, сталкиваются с новыми препятствиями, а доступ малообеспеченных групп населения к лекарствам может стать еще сложнее. Это способно привести к подъему смертности и уже было связано с подъемом заболеваемости у детей младше пяти лет (например, внебольничной пневмонией). Таким образом, сочетание нерационального применения антибиотиков и снижения их доступности может увеличить риск антибиотикорезистентности и смертности из-за вакциноуправляемых инфекций [34, 48]. Частое применение антисептиков также приводит к развитию перекрестной резистентности [49].

Программы по рациональной противомикробной терапии в педиатрической практике

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что программы по рациональной противомикробной терапии оказывают значительное влияние на использование антимикробных препаратов, в частности у детей [15, 20, 43]. Программы рассматриваются в качестве эталона для подготовки и управления медицинскими службами в условиях пандемии COVID-19 [12]. Изменения клинических проявлений заболевания у пациентов могут повлиять на качество назначения антибиотикотерапии во время пандемии. Протоколы лечения COVID-19 постоянно обновляются с целью внесения современных данных, а предыдущие стандарты корректируются для улучшения санитарно-эпидемического режима в сложившихся условиях. Пандемия действительно способна оказать большое влияние на использование антимикробных препаратов в педиатрической практике; мониторинг программ по рациональной противомикробной терапии у детей как минимум в краткосрочной перспективе будет иметь большое значение для осуществления рациональных врачебных назначений [12].

Стратегии снижения антибиотикорезистентности

В странах с низким и средним уровнем дохода определение патогенов бактериальной природы представляется затруднительным, поскольку не существует легкодоступных и экономически целесообразных диагностических маркеров бактериальных инфекций. В связи с риском распространения COVID-19 возрастает актуальность программ рационального использования противомикробных препаратов, а также мер по профилактике инфекций [50]. На рис. 2 показаны стратегии по поддержанию рациональной антибактериальной терапии во время пандемии COVID-19 [51, 52].

Законодательный уровень

В 2021 г. ВОЗ разработала стратегическую программу по снижению антибиотикорезистентности, целью которой являлись понимание развития и распространения устойчивости к противомикробным препаратам, разработка программ противомикробной терапии, рационализация использования противомикробных препаратов, создание новых и более эффективных препаратов, совершенствование методов профилактики и контроля инфекций, а также обучение и мотивация всех заинтересованных сторон по рациональному использованию противомикробных препаратов. По данным ВОЗ, примерно в половине стран урегулированы механизмы контроля для обеспечения безопасного применения лекарственных средств [53]. Принятие и выполнение национальных стандартных рекомендаций по лечению, создание перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и расширение охвата иммунизацией — примеры решений национального масштаба.

Организационный уровень

В последнем издании временного руководства ВОЗ по клиническому ведению COVID-19 изложены принципы рационального применения антибиотиков и конкретные рекомендации. До тех пор, пока нет проявлений бактериальной инфекции, антибиотикотерапия не предусма-

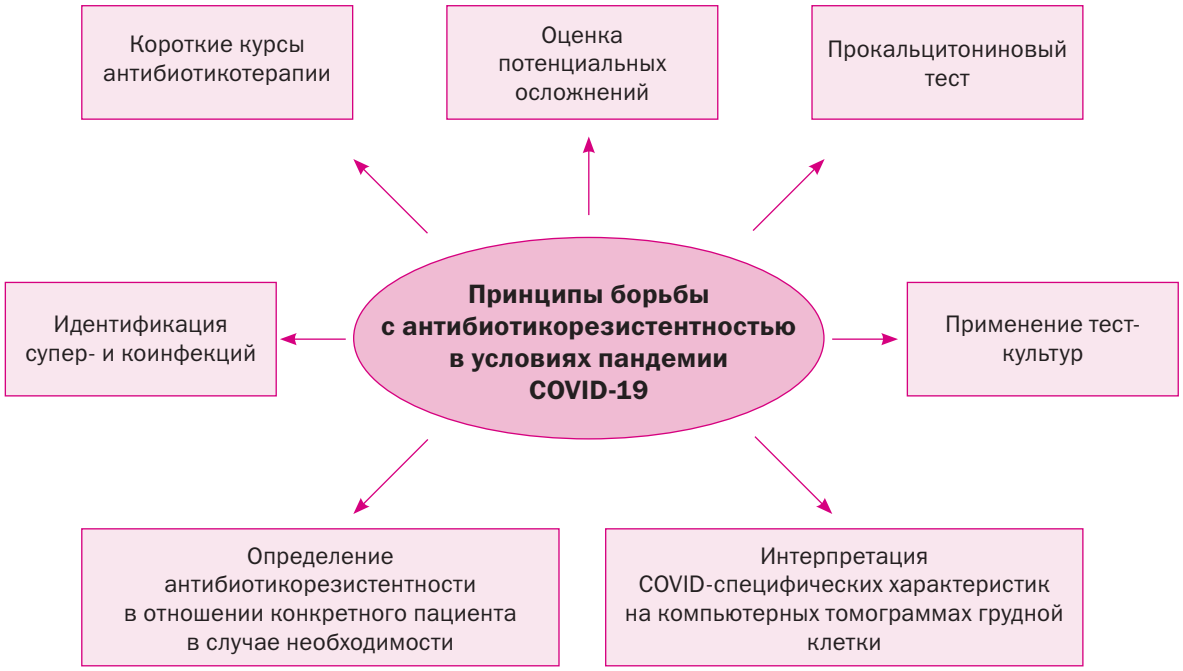

Рис. 2. Принципы борьбы с антибиотикорезистентностью в педиатрической популяции в условиях пандемии COVID-19 [51, 53]
Fig. 2. Variants of combating antibiotic resistance in pediatric population during COVID-19 pandemic

тривается для лиц с легкой или среднетяжелой формами заболевания [48]. Согласно руководству по ведению COVID-19 у детей (до 18 лет) Министерства здравоохранения и благосостояния семьи Правительства Индии, антимикробные препараты не следует назначать для лечения или профилактики в бессимптомных и легких случаях; при умеренных и тяжелых формах применение не рекомендуется, если клиническая картина не свидетельствует в пользу присоединения вторичной инфекции; при септическом шоке используется эмпирическая антимикробная терапия с целью элиминации вероятных патогенных организмов на основании клинической оценки, иммунного статуса пациента, местных эпидемиологических исследований и правил применения антибиотиков в конкретной больнице [49].

Больничный уровень

Принципы рационального назначения и оптимального использования противомикробных препаратов, эффективной диагностики и лечения, снижения заболеваемости и профилактики инфекций составляют основу программ по рациональному использованию противомикробных препаратов. Во время вспышки COVID-19 существуют несколько аспектов, которые могут оказать влияние на разработку алгоритмов по рациональному применению противомикробных препаратов и способствовать развитию лекарственной резистентности [50]. Во-первых, требуется повышение квалификации медицинских работников, оказывающих помощь пациентам с COVID-19, посредством специализированного обучения. Во-вторых, необходимыми представляются обеспечение доступности жизненно важных медицинских услуг, а также постоянное снабжение высококачественными и недорогими препаратами, такими как антиретровирусные и противотуберкулезные лекарственные средства, иммунизация населения, сокращение времени тестирования на COVID-19. Должны существовать точные и недорогие диагностические анализы, позволяющие проводить дифференциальную диагностику бактериальных и вирусных заболеваний респираторного тракта [43]. В ходе клинических исследований было показано, что у пациентов с пневмонией и бактериемией эффективен план антимикробного лечения, ориентированный на прокальцитонин. В целях улучшения рационального использования антибиотиков руководства больниц должны включать определение уровня прокальцитонина в тактику диагностики для последующего лечения [54]. Дальнейший обзор литературы выявил, что последовательная оценка в динамике с большой точностью может позволить исключить сепсис на ранней стадии [55]. Эти инициативы помогут предотвратить распространение лекарственно-устойчивых заболеваний, которые способны вызвать серьезные последствия в области общественного здравоохранения. Несмотря на то, что измерение прокальцитонина помогает уменьшить применение антимикробных препаратов, существует проблема в выявлении внебольничных бактериальных инфекций. Рекомендации, основанные на динамике прокальцитонина, должны применяться индивидуально в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента, а также от компетенций лечащего врача [54, 55].

Программы по рациональной антимикробной терапии в пандемию COVID-19

Рост распространенности антибиотикорезистентности способствовал разработке алгоритмов по антибиотикотерапии, показавших наибольший успех в снижении чрезмерного использования препаратов данной группы у взрослых и детей. Создание рекомендаций по назначению антимикробных лекарственных средств было включено в стратегические планы больниц по всему миру с целью повышения эффективности лечения [52].

Показания к применению антимикробных препаратов должны быть четко сформулированы. Использование антибиотиков необходимо рассматривать только для тех пациентов, у которых имеется подозрение на присоединение бактериальной инфекции. Раннее выявление SARS-CoV-2 с помощью тестовых систем уменьшит количество нерациональных назначений антибактериаль-

ных лекарственных средств в странах с ограниченными ресурсами. Противовирусная терапия на ранних стадиях инфекции может помочь предотвратить ее дальнейшее развитие и госпитализацию в отделение интенсивной терапии, уменьшить количество назначаемых антимикробных препаратов, а также нагрузку на систему здравоохранения. Поскольку вакцины против SARS-CoV-2 доступны, наиболее важной стратегией для ограничения использования антибиотиков в условиях COVID-19 становится профилактика путем иммунизации, как и в случае многих других смертельных вирусных заболеваний [53, 56–58]. Несмотря на то, что эффективность элиминации COVID-19 со вторичной бактериальной или грибковой инфекциями возрастает на фоне применения антибиотиков, диагностика подобных инфекций у больных COVID-19 представляет непростую задачу. Инструментальные методы обнаружения, включая бронхоскопию и рентгенологическую визуализацию, имеют ограничения из-за высокой заразности вируса, который может задерживаться в аэрозольных частицах воздуха и подвергать риску заражения медицинских работников. Ситуация усугубляется низкой чувствительностью стандартных идентификационных тестов в определении возбудителя; в результате назначение антибиотиков широкого спектра действия в ряде случаев неизбежно [59–63]. Стратегия применения данной терапии должна быть более строгой и требует широкого освещения проблемы антибиотикорезистентности. Антисептики необходимо использовать с осторожностью; для индивидуальной дезинфекции и дезинфекции окружающей среды следует отдавать предпочтение агентам, не оказывающим или оказывающим минимальное влияние на устойчивость к антибиотикам. Чтобы избежать нозокомиальных инфекций у пациентов с COVID-19, следует применять строгие методы санитарно-эпидемиологического контроля [64]. Программы рационального применения антимикробной терапии являются важнейшей частью подхода к лечению COVID-19.

Вакцинация от COVID-19 в педиатрической практике

Как правило, несовершеннолетние включаются в клинические исследования только после подтверждения соотношения «риск/польза» того или иного препарата в отношении взрослых пациентов. Аналогично: некоторые вакцины, профилактирующие COVID-19, сначала изучались на взрослых (начиная с 16 лет), а затем были применены для детей и подростков. В результате исследования, включавшего 2260 испытуемых в возрасте от 12 до 15 лет, было получено разрешение на применение вакцины тозинамеран, которая стала первой вакциной для предотвращения заражения COVID-19, разрешенной в западных странах для населения младше 16 лет. Разрешение на применение тозинамерана было выдано Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) 10 мая 2021 г. [59, 60], а затем Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) 28 мая 2021 г. после положительной оценки соответствующих данных по безопасности и эффективности [65–68]. 23 июля 2021 г. Европейский комитет по лекарственным средствам предложил расширить разрешение на применение вакцины мРНК-1273 для детей 12–17 лет [69, 70].

У детей в возрасте от 5 до 11 лет план иммунизации от COVID-19, состоящий из двух доз по 10 мкг вакцины тозинамеран (Pfizer-BioNTech), доказал свою приемлемость, а также высокую эффективность [71–73].

Что касается вакцины отечественного производства Спутник V, такие серьезные побочные эффекты даже у взрослых не были зарегистрированы [74]. Как показывают исследования, вакцинация Спутником V приводит к выработке защитных нейтрализующих антител, в том числе против новых штаммов (Alpha B. 1.1.1.7, Beta B 1.351, Gamma P.1, Delta B.1.617.2 и B.1.617.3) [75].

Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с открытым периодом подбора дозы для оценки безопасности, переносимости и иммуногенности препарата Гам-КОВИД-Вак М (комбинированная векторная вакцина для профилактики инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, у здоровых подростков с 12 до 17 лет). Во II фазе исследования оба компонента получили 99 детей [74]. Разные дозы препарата Гам-КОВИД-Вак М (1/5 и 1/10 от иммунизирующей дозы Гам-КОВИД-Вак для взрослых) продемонстрировали хорошие показатели безопасности и формирования иммунитета к COVID-19, которые превышали аналогичные показатели у взрослых участников I и II фаз клинических испытаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вспышка COVID-19 способствовала выявлению недостатков, присущих системам здравоохранения во всем мире. В период пандемии COVID-19 использование антибиотиков у больных, зараженных вирусом SARS-CoV-2, часто было нерациональным по причине отсутствия показаний. Несмотря на то, что в регионах, где программы по рациональной антибиотикотерапии действуют уже давно, были обнаружены недостатки в использовании антибактериальных лекарственных средств во время кризиса, обусловленного пандемией COVID-19. Одним из наиболее эффективных методов борьбы с антибиотикорезистентностью является совершенствование подходов в здравоохранении и повышение готовности к вспышкам инфекций. Повышение клинической компетентности медицинских работников, доступность медицинских учреждений, постоянный запас высококачественных и недорогих противомикробных препаратов, вакцин, сокращение времени проведения анализа на COVID-19, осторожное использование антибактериальных средств — вот меры, принятие которых способствует предотвращению заболеваний, обусловленных возникновением лекарственной резистентности. Для установления вышеуказанных мер защиты все заинтересованные стороны (органы здравоохранения, регулирующие агентства, политики, научное сообщество) должны объединяться для совместной работы и достижения результатов.

ВКЛАД АВТОРОВ

К.О. Кузнецов — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

Л.Р. Тукбаева — участие в редактировании рукописи, разработка дизайна исследования.

В.В. Казакова — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

К.Р. Мирзоева — разработка дизайна исследования, сбор данных.

Е.А. Богомолова — участие в редактировании рукописи, анализ полученных данных.

А.И. Салахутдинова — анализ и статистическая обработка данных.

Д.Ю. Пономарева — сбор и проведение анализа данных, участие в редактировании рукописи.

А.Р. Гарипова — написание и редактирование рукописи.

М.С.-М. Муцольгова — сбор данных, участие в написании рукописи.

А.Г. Галимханов — оформление списка литературы, участие в написании рукописи.

М.И. Сахибгареев — анализ полученных данных.

Э.Р. Гужвиева — редактирование рукописи, участие в написании рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kirill O. Kuznetsov — data collection, review of scientific publications on the topic of the article, data analysis, writing of the text of the manuscript and approval of the final version for publication.

Laysan R. Tukbayeva — participation in the editing of the manual, development of the design of the study.

Valeriya V.Kazakova — review of scientific publications on the topic articles, writing the text of the article, working with the list of literature.

Kamila R. Mirzoeva — development of research design, data collection.

Ekaterina A. Bogomolova — participation in the editing of the manuscript, analysis of the data obtained.

Adelina I. Salakhutdinova — analysis and statistical processing of data.

Darya Yu. Ponomareva — data collection and analysis, participation in the editing of the manuscript.

Aigul R. Garipova — writing and editing of the manuscript.

Marina S.-M. Mutsolgova — data collection, participation in the writing of the manuscript.

Arslan G. Galimkhanov — design of the list of references, participation in the writing of the manuscript.

Marsel I. Sahibgareev — analysis of the data obtained.

Elina R. Guzhvieva — editing of the manuscript, participation in the writing of the manuscript.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

К.О. Кузнецов
https://orcid.org/0000-0002-2405-1801
Л.Р. Тукбаева
https://orcid.org/0000-0002-6723-3461
В.В. Казакова
https://orcid.org/0000-0002-2121-4492
К.Р. Мирзоева
https://orcid.org/0000-0001-8992-0118
Е.А. Богомолова
https://orcid.org/0000-0003-1764-6599
А.И. Салахутдинова
https://orcid.org/0000-0002-7285-5871
Д.Ю. Пономарева
https://orcid.org/0000-0002-0190-463X
А.Р. Гарипова
https://orcid.org/0000-0002-9846-6655
М.С.-М. Муцольгова
https://orcid.org/0000-0001-8802-0820
А.Г. Галимханов
https://orcid.org/0000-0002-9051-4982
М.И. Сахибгареев
https://orcid.org/0000-0001-6521-2686
Э.Р. Гужвиева
https://orcid.org/0000-0001-8630-7764

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Siddiqui S, Alhamdi HWS, Alghamdi HA. Recent Chronology of COVID-19 Pandemic. *Front Public Health.* 2022;10:778037. doi: https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.778037

2. Bahl A, Mielke N, Johnson S, et al. Severe COVID-19 outcomes in pediatrics: An observational cohort analysis comparing Alpha, Delta, and Omicron variants. *Lancet Reg Health Am*. 2023;18:100405. doi: https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100405

3. Wei X, Yuan H, Sun Y, et al. Health Services Utilization in China during the COVID-19 Pandemic: Results from a Large-Scale Online Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):15892. doi: https://doi.org/10.3390/ijerph192315892

4. Кобзева Е.А., Левина Ю.Г. Заболеваемость COVID-19 у детей с астмой и аллергией // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 78–81. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2378 [Kobzeva EA, Levina JG. 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]

5. Quinn B, Barry OM, Batlivala SP, et al. Changes in Practice/Outcomes of Pediatric/Congenital Catheterization in Response to the First Wave of COVID. *JACC Adv*. 2022;100143. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2022.100143

6. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М. и др. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 123–131. — doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105 [Starshinova AA, Kushnareva EA, Malkova AM, et al. New Coronaviral Infection: Features of Clinical Course, Capabilities of Diagnostics, Treatment and Prevention in Adults and Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(2):123–131. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105]

7. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. Available online: https://covid19.who.int. Accessed on December 18, 2022.

8. Caini S, Martinoli C, La Vecchia C, et al. SARS-CoV-2 Circulation in the School Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5384. doi: https://doi.org/10.3390/ijerph19095384

9. Mataloni F, Colais P, Pinnarelli L, et al. The impact of the SARS COV-2 pandemic on pediatric accesses in ED: A Healthcare Emergency Information System analysis. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272569. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272569

10. Yock-Corrales A, Lenzi J, Ulloa-Gutiérrez R, et al. High rates of antibiotic prescriptions in children with COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome: A multinational experience in 990 cases from Latin America. *Acta Paediatr*. 2021;110(6):1902–1910. doi: https://doi.org/10.1111/apa.15847

11. Moraes VY, Marra AR, Matos LL, et al. Hydroxychloroquine for treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Einstein (Sao Paulo)*. 2022;20:eRW0045. doi: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2022RW0045

12. Velasco-Arnaiz E, López-Ramos MG, Simó-Nebot S, et al. Pediatric antimicrobial stewardship in the COVID-19 outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(5):642–644. doi: https://doi.org/10.1017/ice.2020.312

13. WHO. *Living guidance for clinical management of COVID-19*: clinical care, 23 November 2021. World Health Organization; 2021.

Available online: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2. Accessed on December 03, 2022.
14. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines.* National Institutes of Health. Available online: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov. Accessed on December 03, 2022.
15. Заплатников А.Л., Свинцицкая В.И. COVID-19 и дети // *РМЖ.* — 2020. — Т. 28. — № 6. — С. 20–22. [Zaplatnikov AL, Svintsintskaya VI. COVID-19 and children. *RMJ.* 2020;28(6):20–22. (In Russ).]
16. IDSA. COVID-19 guideline, Part 1: Treatment and management. In: *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. Published by IDSA on 4/11/2020. Last updated 11/21/2022. Available online: https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management. Accessed on December 03, 2022.
17. *Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей*: методические рекомендации. — Версия 2 (03.07.2020). — Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. [*Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei*: Methodological guidelines. Version 2 (03.07.2020). Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. (In Russ.)] Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf. Ссылка активна на 18.12.2022.
18. Rodríguez-Baño J, Rossolini GM, Schultsz C, et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021;115(10):1122–1129. doi: https://doi.org/10.1093/trstmh/trab048
19. Ashikkali L, Carroll W, Johnson C. The indirect impact of COVID-19 on child health. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2020;30(12):430–437. doi: 10.1016/j.paed.2020.09.004.
20. Appleby G, Papageorgiou V, Horter S, et al. Caregiver perceptions and experiences of paediatric emergency department attendance during the COVID-19 pandemic: A mixed-methods study. *PLoS One*. 2022;17(11):e0276055. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276055
21. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Uribe AF, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(1):e1–e6. doi: https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002949
22. Yazdanpanah S, Ahmadi M, Zare Z, et al. Assessment of Risk Factors and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients with Candida spp. Co-infections: Species Distribution and Antifungal Susceptibility Patterns of Isolates. *Mycopathologia*. 2022;1–12. doi: https://doi.org/10.1007/s11046-022-00694-x
23. Langford BJ, Soucy JR, Leung V, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;S1198-743X(22)00610-3. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.006
24. Soumana A, Samaila A, Moustapha LM, et al. A fatal case of COVID-19 in an infant with severe acute malnutrition admitted to a paediatric ward in Niger. *Case Rep Pediatr.* 2020;2020:1–3. doi: https://doi.org/10.1155/2020/8847415
25. Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis.* 2020;52(6):427–429. doi: https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1747634
26. Zhang T, Cui X, Zhao X, et al. Detectable SARS-CoV-2 viral RNA in feces of three children during recovery period of COVID-19 pneumonia. *J Med Virol.* 2020;92(7):909–914. doi: https://doi.org/10.1002/jmv.25795
27. Ng KF, Bandi S, Bird PW, et al. COVID-19 in Neonates and Infants: Progression and Recovery. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(7):140–142. doi: https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002738
28. Zhang C, Gu J, Chen Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: A multicenter case series. *PloS Med.* 2020;17(6):e1003130. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003130
29. Zheng F, Liao C, Fan QH, et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci*. 2020;40(2):275–280. doi: https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6
30. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):868–873. doi: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948
31. Peng H, Gao P, Xu Q, et al. Coronavirus disease 2019 in children: Characteristics, antimicrobial treatment, and outcomes. *J Clin Virol.* 2020;128:104425. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104425
32. Nallasamy K, Angurana SK, Jayashree M, et al. Clinical Profile, Hospital Course and Outcome of Children with COVID-19. *Indian J Pediatr.* 2021;88(10):979–984. doi: https://doi.org/10.1007/s12098-020-03572-w
33. Kelly RS, Lee-Sarwar K, Chen YC, et al. Maternal Inflammatory Biomarkers during Pregnancy and Early Life Neurodevelopment in Offspring: Results from the VDAART Study. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15249. doi: https://doi.org/10.3390/ijms232315249
34. Knight GM, Glover RE, McQuaid CF, et al. Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications. *Elife.* 2021;10:e64139. doi: https://doi.org/10.7554/eLife.64139
35. Kollef MH, Timsit JF, Martin-Loeches I, et al. Outcomes in participants with failure of initial antibacterial therapy for hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia prior to enrollment in the randomized, controlled phase 3 ASPECT-NP trial of ceftolozane/tazobactam versus meropenem. *Crit Care*. 2022;26(1):373. doi: https://doi.org/10.1186/s13054-022-04192-w
36. Hu Q, Chen J, Sun S, Deng S. Mortality-Related Risk Factors and Novel Antimicrobial Regimens for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review. *Infect Drug Resist*. 2022;15:6907–6926. doi: https://doi.org/10.2147/IDR.S390635
37. Frost I, Craig J, Joshi J, et al. *Access barriers to antibiotics*. Washington, DC: Center for Disease Dynamics. Economics & Policy. 2019. Available online: https://cddep.org/wp-content/uploads/2019/04/AccessBarrierstoAntibiotics_CDDEP_FINAL.pdf. Accessed on December 03, 2022.
38. Kelesidis T, Falagas ME. Substandard/counterfeit antimicrobial drugs. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):443–464. doi: https://doi.org/10.1128/CMR.00072-14
39. Feldman C, Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia.* 2021;13(1):5. doi: https://doi.org/10.1186/s41479-021-00083-w
40. Pruthi HS. When to Initiate Antifungal Treatment in COVID-19 Patients with Secondary Fungal Co-infection. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2022;9(4):60–68. doi: 10.1007/s40588-022-00184-0.
41. Spigaglia P. Clostridioides difficile infection (CDI) during the COVID-19 pandemic. *Anaerobe.* 2022;102518. doi: https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2022.102518
42. Bhatt PJ, Shiau S, Brunetti L, et al. Risk Factors and Outcomes of Hospitalized Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Secondary Bloodstream Infections: A Multicenter Case-Control Study. *Clin Infect Dis.* 2021;72(12):e995–e1003. doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1748
43. Jones B, Woolfenden S, Pengilly S, et al. COVID-19 pandemic: The impact on vulnerable children and young people in Australia. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(12):1851–1855. doi: https://doi.org/10.1111/jpc.15169
44. WHO. *Guiding principles for immunization activities during the COVID-19 pandemic:* interim guidance, 26 March 2020. World Health Organization; 2020. Available online: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331590. Accessed on December 03, 2022.
45. WHO. Frequently asked questions (FAQ) immunization in the context of COVID-19 pandemic. In: *World Health Organization*. Available

online: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331818. Accessed on December 03, 2022.
46. *COVID-19: Massive impact on lower-income countries threatens more disease outbreaks*. Availabe online: https://www.gavi.org/news/media-room/covid-19-massive-impact-lower-income-countries-threatens-more-disease-outbreaks. Accessed on December 03, 2022.
47. Roberts L. Why measles deaths are surging — and coronavirus could make it worse. *Nature.* 2020;580(7804):446–447. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-020-01011-6
48. Mohapatra S, Venugopal SJ, Kalaivani M, et al. CAUTION-ED Study (Community-acquired UTI, Emerging Drug Resistance). Antibiotic resistance of uropathogens among the community-dwelling pregnant and nonpregnant female: a step towards antibiotic stewardship. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):939. doi: https://doi.org/10.1186/s12879-022-07914-1
49. E Abou Warda A, Molham F, Salem HF, et al. Emergence of High Antimicrobial Resistance among Critically Ill Patients with Hospital-Acquired Infections in a Tertiary Care Hospital. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(11):1597. doi: https://doi.org/10.3390/medicina58111597
50. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis.* 2021;104:250–254. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.087
51. Spernovasilis NA, Kofteridis DP. COVID-19 and antimicrobial stewardship: what is the interplay? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(3):378–379. doi: https://doi.org/10.1017/ice.2020.246
52. Pal M, Muinao T, Parihar A, et al. Biosensors based detection of novel biomarkers associated with COVID-19: Current progress and future promise. *Biosens Bioelectron X*. 2022;12:100281. doi: https://doi.org/10.1016/j.biosx.2022.100281
53. *WHO policy guidance on integrated antimicrobial stewardship activities*. Geneva: World Health Organization; 2021. Available online: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240025530. Accessed on December 03, 2022.
54. May M, Chang M, Dietz D, et al. Limited Utility of Procalcitonin in Identifying Community-Associated Bacterial Infections in Patients Presenting with Coronavirus Disease 2019. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(4):02167–021620. doi: https://doi.org/10.1128/AAC.02167-20
55. Wolfisberg S, Gregoriano C, Schuetz P. Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022;59(1):54–65. doi: https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1975637
56. WHO. *Clinical management of COVID-19*: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization; 2020. Available online: https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196. Accessed on December 03, 2022.
57. *Guidelines for management of COVID-19 in children (below 18 years)*. The Ministry of Health and Family Welfare, Government of India; 2021. Available online: https://www.mohfw.gov.in/pdf/GuidelinesforManagementofCOVID19inCHILDREN18June2021final.pdf. Accessed on December 03, 2022.
58. WHO. *Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low-and middle-income countries*: a WHO practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019. Available online: https://apps.who.int/iris/handle/10665/329404. Accessed on December 03, 2022.
59. Luxi N, Giovanazzi A, Capuano A, et al. COVID-19 Vaccination in Pregnancy, Paediatrics, Immunocompromised Patients, and Persons with History of Allergy or Prior SARS-CoV-2 Infection: Overview of Current Recommendations and Pre- and Post-Marketing Evidence for Vaccine Efficacy and Safety. *Drug Saf*. 2021;44(12):1247–1269. doi: https://doi.org/10.1007/s40264-021-01131-6
60. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385(3):239–250. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456
61. Swingler EA, Song M, Moore SE, et al. Fluoroquinolone stewardship at a community health system: A decade in review. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2022;2(1):e186. doi: https://doi.org/10.1017/ash.2022.326
62. Saha SK, Thursky K, Kong DCM, Mazza D. A Novel GPPAS Model: Guiding the Implementation of Antimicrobial Stewardship in Primary Care Utilising Collaboration between General Practitioners and Community Pharmacists. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(9):1158. doi: https://doi.org/10.3390/antibiotics11091158.
63. Mak PHW, Rehman MA, Kiarie EG, et al. Production systems and important antimicrobial resistant-pathogenic bacteria in poultry: a review. *J Anim Sci Biotechnol*. 2022;13(1):148. doi: https://doi.org/10.1186/s40104-022-00786-0.
64. Waters M, McKinnell JA, Kalil AC, et al. COVID-astegolimab-interleukin (IL) (COVASTIL) Study Group. Astegolimab or Efmarodocokin Alfa in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia: A Randomized, Phase 2 Trial. *Crit Care Med*. 2023;51(1):103–116. doi: https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005716
65. Hause AM, Gee J, Baggs J, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years — United States, December 14, 2020-July 16, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(31):1053–1058. doi: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7031e1
66. Pike J. India's cumulative COVID-19 vaccination coverage exceeds 178.83 Cr. In: *GlobalSecurity.org*. March 06, 2022. Available online: https://www.globalsecurity.org/security/library/news/2022/03/sec-220306-india-pib01.htm. Accessed on December 03, 2022.
67. Doan VK, Tran CM, Ho TT, et al. Optimization of Oligomer Chitosan/Polyvinylpyrrolidone Coating for Enhancing Antibacterial, Hemostatic Effects and Biocompatibility of Nanofibrous Wound Dressing. *Polymers (Basel)*. 2022;14(17):3541. doi: https://doi.org/10.3390/polym14173541
68. Khan S, Bond SE, Bakhit M, et al. COVID-19 Mixed Impact on Hospital Antimicrobial Stewardship Activities: A Qualitative Study in UK-Based Hospitals. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(11):1600. doi: https://doi.org/10.3390/antibiotics11111600
69. Owoicho O, Tapela K, Djomkam Zune AL, et al. Suboptimal antimicrobial stewardship in the COVID-19 era: is humanity staring at a postantibiotic future? *Future Microbiol*. 2021;16(12):919–925. doi: https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0008
70. EMA. First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU. In: *European Medicines Agency*. *Science Medicines Health.* Available online: https://www.ema.europa.eu/en/news/frst-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu. Accessed on December 03, 2022.
71. EMA. COVID-19 vaccine Spikevax approved for children aged 12 to 17 in EU. In: *European Medicines Agency*. *Science Medicines Health.* July 23, 2021. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-spikevax-approvedchildren-aged-12-17-eu. Accessed on December 03, 2022.
72. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N Engl J Med.* 2022;386(1):35–46. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116298
73. CDC. COVID-19 vaccines for children and teens. In: *Centers for Disease Control and Prevention*. Update July 20, 2022. Available online: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/vaccines/recommendations/children-teens.html. Accessed on December 03, 2022.
74. Тарасова А.А., Костинов М.П., Квасова М.А.. Вакцинация детей против новой коронавирусной инфекции и тактика иммунизации у пациентов с хроническими заболеваниями // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2021. — Т. 100. — № 6. — С. 15–22. [Tarasova AA, Kostinov MP, Kvasova MA. Vaccination of children against a novel coronavirus disease and immunization tactics in patients with chronic diseases. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2021;100(6):15–22. (In Russ).]
75. Gushchin VA, Dolzhikova IV, Shchetinin AM, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants. *Vaccines (Basel).* 2021;9(7):779. doi: https://doi.org/10.3390/vaccines9070779

Статья поступила: 20.09.2022, **принята к печати:** 25.10.2022
The article was submitted 20.09.2022, **accepted for publication** 25.10.2022

doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2493

Л.С. Намазова-Баранова[1, 2], М.В. Федосеенко[1, 2], Ф.Ч. Шахтахтинская[1, 2], К.Е. Эфендиева[1, 2], Е.В. Кайтукова[1, 2], Е.А. Вишнева[1, 2], Т.А. Калюжная[1, 2], С.В. Толстова[1], М.А. Солошенко[1], А.М. Сельвян[1], Е.В. Леонова[1, 2], С.Д. Тимошкова[2]

[1] НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
[2] РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Оценка документированной привитости подростков-школьников в различных городах Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:
Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 137-01-97, **e-mail:** titovamarina@mail.ru

Эпидемиологический надзор за проведением профилактических прививок — важнейшая составляющая организации процесса вакцинопрофилактики. Оценка показателей документированной привитости населения позволяет определить качество проводимой рутинной вакцинопрофилактики и косвенно оценить возможное состояние популяционного иммунитета к вакциноуправляемым инфекциям. Непрерывный контроль качества проведения рутинной иммунизации, в свою очередь, является компонентом системы управления эпидемическим процессом инфекционных заболеваний, по результатам проведения которого должны приниматься конкретные решения по улучшению качества иммунопрофилактики.

Сравнительный анализ вакцинального анамнеза подростков, обучающихся в школах крупных городов разных федеральных округов Российской Федерации, с рекомендованным графиком национального календаря профилактических прививок позволил выявить широко встречающиеся системные нарушения вакцинального статуса, которые обусловливают риск возникновения и распространения вакцинопредотвратимых инфекций. Результаты исследования подтвердили необходимость разъяснительной работы среди медицинских работников первичного звена, принимающих участие в организации вакцинопрофилактики, а также назревшую потребность коррекции нарушенных схем вакцинации, в частности в форме разработки медицинской технологии, направленной на совершенствование подхода к организации догоняющей вакцинации.

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

***Для цитирования**:* Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Шахтахтинская Ф.Ч., Эфендиева К.Е., Кайтукова Е.В., Вишнева Е.А., Калюжная Т.А., Толстова С.В., Солошенко М.А., Сельвян А.М., Леонова Е.В., Тимошкова С.Д. Оценка документированной привитости подростков-школьников в различных городах Российской Федерации. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(5):514–524. doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2493

ОБОСНОВАНИЕ

Широкая и повсеместная иммунизация населения является основой системы здравоохранения. Доступ к иммунизации — одно из приоритетных прав человека на охрану жизни и здоровья. Вакцинопрофилактика как наиболее эффективный способ борьбы с инфекциями является неотъемлемой частью государственной политики Российской Федерации в области здравоохранения. О состоянии уровня иммунизации населения против вакциноуправляемых инфекций можно судить по данным мониторинга документированной привитости, что включает в себя оценку привитости (завершенности вакцинации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок) и охвата вакцинацией (иммунизация хотя бы одной дозой прививки) [1]. Мониторинг документированной привитости является одним из наиболее значимых показателей качества эпидемиологического надзора за проведением вакцинопрофилактики и необходим для предупреждения развития ситуации эпидемического неблагополучия. Высокая актуальность проблемы нарушений вакцинального статуса как среди здоровых детей, так и среди пациентов с различными заболеваниями обусловливает совершенствование процесса мониторинга привитости как основного целевого показателя реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года [2].

Основной целью Глобального плана действий по вакцинации, разработанного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), является снижение заболеваемости путем достижения высокого уровня общественного иммунитета за счет широкого охвата иммунизацией и ее конечной эффективности [3, 4]. Национальные стратегии иммунизации, проводимые в рамках рутинных программ профилактических прививок детям определенного возраста, дополненные рекомендациями по вакцинации пациентов из групп риска, признаются наиболее эффективными для снижения заболеваемости [3]. Следует обратить внимание на негативный опыт последних лет в достижении Глобальных целей программы иммунизации, поставленных ВОЗ, а также уроки, извлеченные из пандемии COVID-19, демонстрирующие значительный спад пока-

зателей иммунизации. В официальных данных, опубликованных ВОЗ и UNICEF, зафиксировано крупнейшее за 30-летний период наблюдения устойчивое снижение числа детских вакцинаций. Глобальный охват первыми тремя дозами вакцины АКДС и против полиомиелита и первой дозой вакцины против кори, краснухи, паротита упал до исторического уровня 2008 г.; особенно заметное сокращение отмечено в последние два года действия массовых ограничительных мероприятий [5]. Таким образом, существующая проблема стагнации глобального уровня охвата профилактическими прививками в рамках рутинных программ иммунизации, а также регистрируемые, по данным зарубежных исследований, серьезные нарушения графика иммунизации среди пациентов с хроническими заболеваниями неизбежно грозят возобновлением инфекционной заболеваемости, причем вспышки могут привести к значительной заболеваемости и смертности. Данная ситуация требует пристального изучения вакцинального статуса детского населения и различных его когорт на территории Российской Федерации с целью выявления ведущих барьеров и проблем в организации отечественной вакцинопрофилактики и разработки мероприятий, направленных на повышение эффективности программ иммунизации как у здоровых детей, так и среди пациентов с различными формами хронических заболеваний.

Цель исследования

Провести анализ уровней привитости и охвата иммунизацией подростков в соответствии с национальным календарем профилактических прививок (НКПП) на территории 5 городов России.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование вакцинального анамнеза с использованием сведений медицинской документации.

Источники информации

Данные об иммунизации извлекали из карт профилактических прививок (форма 063/у) и карт развития ребенка (форма 112/у; лист профилактических прививок) детского населения, предоставленных медицинским специалистом соответствующего образовательного учреждения.

Условия проведения

Исследование проводили в городах Центрального, Приволжского, Сибирского и Уральского федеральных округов на базе государственных средних общеобразовательных школ (по 2–4 в разных районах каждого города). В Уральском округе исследование выполнено в двух крупных городах (УФО1 и УФО2). Выбор школ проводился местными департаментами образования с преимущественным расположением школ в различных районах города. Департаменты образования получали подготовленное исследовательским коллективом письмо — приглашение к участию в исследовании от местных органов здравоохранения. К исследованию в школе допускались подростки, предоставившие заполненное и подписанное ими и их законными представителями информированное добровольное согласие в бумажной форме на использование данных медицинской документации. Выборка данных вакцинального анамнеза из карт проводилась в медицинском кабинете школы. Из медицинской документации извлекалась и копировалась информация о прививочном анамнезе и возрасте ребенка на момент проведения сравнительного исследования. Проверка корректности полученной информации после внесения в электронную базу данных не проводилась.

При обращении подростков, проживающих в г. Москве, на прием в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» из предъявляемых медицинских документов извлекали информацию о прививочном анамнезе и возрасте ребенка на момент изучения медицинской документации. После переноса информации в электронную базу данных проверка вне-

Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2], Marina V. Fedoseenko[1, 2], Firuza Ch. Shakhtatinskaya[1, 2], Kamilla E. Efendieva[1, 2], Elena V. Kaytukova[1, 2], Elena A. Vishneva[1, 2], Tatiana A. Kaliuzhnaia[1, 2], Svetlana V. Tolstova[1], Margarita A. Soloshenko[1], Arevaluis M. Selvyan[1], Elizaveta V. Leonova[1, 2], Snezhana D. Timoshkova[2]

[1] Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

Assessment of Documented Vaccination of Adolescent Schoolchildren in Various Cities of Russian Federation

Epidemiological surveillance of preventive vaccinations implementation is the most crucial component in the immunoprophylaxis organization. Assessment of documented vaccination coverage indicators allows to determine the quality of routine preventive vaccination and indirectly evaluate the possible state of population immunity to vaccine preventable diseases. Continuous quality control of routine vaccination, therefore, is a component of the system for epidemic management of infectious diseases. Specific decisions should be based on its results to improve preventive vaccination quality.

Comparative analysis of the vaccination history in adolescents (studying in schools in large cities of different federal districts of Russian Federation) and recommended national immunisation schedule allowed to identify widespread systemic mistakes of vaccination status. These issues led to the uprise and spread of vaccine preventable diseases. The study results confirmed the topicality of awareness-raising activities among medical staff working on preventive vaccination. Moreover, long-standing need of vaccination schemes correction is also important through development of medical technology aimed on improvement of catch-up vaccination approach.

***Keywords**: vaccination, children, vaccination coverage, vaccination rate, national immunisation schedule, vaccination status*

***For citation**:* Namazova-Baranova Leyla S., Fedoseenko Marina V., Shakhtatinskaya Firuza Ch., Efendieva Kamilla E., Kaytukova Elena V., Vishneva Elena A., Kaliuzhnaia Tatiana A., Tolstova Svetlana V., Soloshenko Margarita A., Selvyan Arevaluis M., Leonova Elizaveta V., Timoshkova Snezhana D. Assessment of Documented Vaccination of Adolescent Schoolchildren in Various Cities of Russian Federation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(5):514–524. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2493

сенных данных на корректность не проводилась.

Сбор данных во всех регионах проводился в единый временной промежуток — в период с апреля 2021 по май 2022 г. — одной и той же группой исследователей.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст ребенка от 14 до 15 лет 11 мес 29 дней;
- обучение на момент включения в общеобразовательной школе по стандартной среднеобразовательной программе;
- отсутствие хронических заболеваний;
- заполненные карты 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 добровольное согласие на обработку персональных данных.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Для решения поставленной задачи было проведено одномоментное ретроспективное исследование данных прививочного анамнеза детей школьного возраста. Анализировали данные карт профилактических прививок (форма 063/у). Всего в исследование были включены 510 школьников; медиана возраста включенных детей составила 15,78 года (15,11; 16,87), что соответствует декретированному возрасту законченной вакцинации согласно НКПП [6]. В возрастной группе 14–15-летних подростков критериями завершенного графика вакцинации считались минимум одна вакцинация против туберкулеза, 3-кратная вакцинация против гепатита В, 6 доз вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита, две прививки против кори, краснухи, паротита, ≥ 10 доз вакцины против гриппа, ≥ 10 иммунодиагностических проб для выявления туберкулезной инфекции.

Оценивали привитость и охват иммунизацией детского населения. Привитость определяли по доле лиц, завершивших график вакцинации согласно НКПП (2014 г.), по каждой из инфекций соответственно своему календарному возрасту. Завершенным считали график вакцинации ребенка, который получил прививку в полном объеме против соответствующей инфекции в декретированные НКПП сроки. Охват иммунизацией определяли по доле лиц, получивших хотя бы одну дозу вакцины от инфекции, входящей в НКПП.

Методы исследования

Аналитический, лабораторно-инструментальные, статистические.

Основные показатели исследования

Проводились оценка и сравнительный анализ привитости и охвата иммунизацией детского населения в различных городах России. Привитость определялась по доле лиц, имеющих завершенную схему вакцинации к декретированному НКПП возрасту (в соответствии с действующим на момент исследования приказом Минздрава России «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям» № 125н от 21 марта 2014 г.) по каждой из инфекций соответственно своему календарному возрасту. Охват иммунизацией определялся по доле лиц, получивших хотя бы одну дозу вакцины от инфекции, входящей в НКПП [6].

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), и внекалендарной — папилломавирусной инфекции. Учитывалось наличие или отсутствие вакцинации против указанных инфекций в анамнезе, что было проведено без оценки схемы иммунизации и наличия эпидемических показаний к данной вакцинации.

Статистический анализ

Принцип расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ был выполнен с использованием модулей scipy, pandas и numpy в Python версии 3.9. Для сравнения категориальных признаков в таблицах 2 × 2 использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 \leqslant 5$). Различия считались значимыми при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для выявления наиболее частых проблем иммунопрофилактики проанализированы сведения вакцинального анамнеза собственной базы условно здоровых подростков нескольких регионов Российской Федерации, а также Московской агломерации.

В целом вакцинальный анамнез школьников, проживающих в городах-мегаполисах (кроме Московской агломерации), характеризовался **низким уровнем привитости в отношении большинства вакциноуправляемых инфекций** (табл. 1). Вариабельность показателей привитости в разных регионах значимо различалась по целому ряду инфекционных заболеваний: коклюш, дифтерия, столбняк, полиомиелит, гепатит В, грипп, пневмококк, клещевой энцефалит и др. В частности, наиболее высокие охват вакцинацией против туберкулеза и привитость тремя дозами против гепатита В отмечены у старшеклассников Уральского ФО (95,6 и 100%), ниже всех — в школах Приволжского ФО (87,1 и 59,2%). Подростки из Приволжского ФО реже всех получали прививки «шире НКПП» (5,4%) и практически не вакцинированы против сезонного гриппа и других респираторных возбудителей (пневмококк, менингококк, гемофильная инфекция типа *b*).

Полученный нами показатель привитости против туберкулеза соответствует общемировому целевому показателю высокого глобального охвата вакциной BCG (90%), который позволяет предотвращать более 100 тыс. смертей ежегодно [7], а также уровню глобального охвата — 88% [8]. Однако, по нашим данным, привитость против туберкулеза подростков, проживающих в разных регионах, все же не достигает 97% — официально публикуемого уровня на территории Российской Федерации [5].

Рекомендованная схема вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита завершена лишь у 64,7 и 67,1% школьников соответственно. Нарушенная схема иммунизации со значительными интервалами зарегистрирована среди них в 6,5 и 6,9% случаев соответственно. Эта ситуация может рассматриваться как признак эпидемиологического неблаго-

Таблица 1. Характеристика вакцинального анамнеза школьников подросткового возраста, проживающих в различных городах России (кроме Московской агломерации)

Table 1. Characteristics of the vaccination history of adolescent schoolchildren living in different cities of Russian Federation (except for Moscow agglomeration)

Показатель	Характеристика показателя	Все дети	СФО	УФО1	УФО2	ПФО	*p*-value
n		480	137	154	95	94	
BCG, *n* (%)	V в роддоме*	365 (87,0)	97 (90,7)	135 (90,0)	65 (96,0)	41 (89,1)	0,244
	Догоняющая V	17 (4,0)	4 (3,7)	–	–	–	
	RV*	31 (7,4)	5 (4,7)	14 (9,3)	2 (2,9)	4 (8,7)	
	Отказ или отсутствие вакцинации	5 (1,3)	1 (0,9)	1 (0,7)	1 (1,5)	1 (2,2)	
АКДС, *n* (%)	1RV	16 (3,8)	1 (0,9)	5 (3,3)	3 (4,2)	8 (8,6)	< 0,001
	2RV	126 (30)	7 (6,5)	30 (20,0)	29 (40,8)	–	
	3RV*	246 (58,2)	93 (86,9)	114 (76)	38 (53,5)	61 (65,6)	
	3RV со значительными интервалами	27 (6,5)	4 (3,7)	–	–	23 (24,7)	
	Только первичная вакцинация	3 (0,75)	1 (0,9)	–	1 (1,4)	–	
	Отказ или отсутствие вакцинации	2 (0,5)	1 (0,9)	1 (0,7)	–	1 (1,1)	
Полиомиелит, *n* (%)	1RV	29 (2,1)	–	3 (2,0)	(2,8)	4 (4,3)	< 0,001
	2RV	124 (29,0)	7 (6,5)	26 (17,3)	30 (42,3)	–	
	3RV*	255 (60,2)	95 (88,8)	114 (76)	38 (53,5)	62 (66,7)	
	3RV со значительными интервалами	29 (6,9)	3 (2,8)	–	–	26 (28,0)	
	Только первичная вакцинация	3 (0,7)	2 (1,9)	–	1 (1,4)	–	
	Отказ или отсутствие вакцинации	2 (0,75)	–	1 (0,7)	–	1 (1,1)	
Гепатит В, *n* (%)	Соответствует полностью*	346 (82,2)	104 (97,2)	144 (96,6)	71 (100)	34 (36,6)	< 0,001
	Незаконченная,	38 (9,0)	2 (1,9)	2 (1,3)	–	34 (36,6)	
	соответствует со значительными интервалами	5 (1,2)	–	–	–	–	
	Соответствует с укороченным интервалом V2 и V3	21 (5,0)	–	–	–	21 (22,6)	
	Отказ или отсутствие вакцинации	8 (1,9)	1 (0,9)	3 (2,0)	–	4 (4,3)	
Корь, паротит, *n* (%)	V1	8 (1,9)	2 (1,9)	4 (2,7)	1 (1,4)	1 (1,1)	0,603
	V2*	404 (96,0)	102 (95,3)	145 (96,7)	67 (94,4)	90 (96,8)	
	Соответствует со значительными интервалами	5 (1,2)	2 (1,9)	–	2 (2,8)	1 (1,1)	
	Отказ или отсутствие вакцинации	4 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,7)	1 (1,4)	1 (1,1)	
Краснуха, *n* (%)	V1	10 (2,4)	1 (0,9)	4 (2,7)	1 (1,4)	4 (4,3)	0,255
	V2*	404 (96,0)	104 (97,2)	145 (96,7)	67 (94,4)	88 (94,6)	
	Соответствует со значительными интервалами	2 (0,5)	–	–	2 (2,8)	–	
	Отказ или отсутствие вакцинации	5 (1,35)	2 (1,8)	1 (0,7)	1 (1,4)	1 (1,1)	

Таблица 1. Окончание

Table 1. Окончание

Показатель	Характеристика показателя	Все дети	СФО	УФО1	УФО2	ПФО	*p*-value
Проба Манту, Диаскинтест, *n* (%)	Регулярно*	325 (78,0)	71 (66,4)	128 (85,3)	53 (77,9)	73 (78,5)	0,004
	Не ежегодно	89 (21,0)	34 (31,8)	22 (14,7	14 (20,6)	19 (20,4)	
	Отказ или отсутствие вакцинации	5 (1,35)	2 (1,9)	–	1 (1,5)	1 (1,1)	
Грипп, *n* (%)	Каждый сезон (70 и более %)*	39 (9,3)	4 (3,7)	26 (17,4)	9 (13,6)	1 (1,1)	< 0,001
	Не ежегодно	201 (48,0)	63 (58,9)	63 (42,3)	32 (48,5)	43 (46,2)	
	Отказ или отсутствие вакцинации	179 (42,6)	40 (37,4)	60 (40,3)	25 (37,9)	50 (53,8)	
Другие вакцинации, *n* (%)	Наличие	129 (31,0)	31 (29,0)	65 (43,6)	28 (41,2)	5 (5,4)	< 0,001
	Отсутствие	288 (69,0)	76 (71,0)	84 (56,4)	40 (58,8)	88 (94,6)	
Ветряная оспа V1, *n* (%)	Наличие	1 (0,2)	–	–	–	1 (1,1)	0,407
	Отсутствие	418 (99,7)	–	154 (100)	95 (100)	93 (98,9)	
Пневмококк, *n* (%)	Наличие	33 (7,9)	–	30 (20,0)	–	3 (3,3)	< 0,001
	Отсутствие	387 (92)	–	120 (80,0)	71 (100)	89 (96,7)	
Гемофильная инфекция типа *b*, *n* (%)	Наличие	11 (2,6)	–	7 (4,6)	–	4 (4,3)	0,036
	Отсутствие	408 (97,4)	–	145 (95,4)	95 (100)	90 (95,7)	
Клещевой энцефалит, *n* (%)	Наличие	77 (17,0)	32 (23,4)	17 (11,2)	28 (29,5)	–	< 0,001
	Отсутствие	374 (83,0)	105 (76,6)	135 (88,8)	67 (70,5)	94 (100)	
Гепатит А, *n* (%)	Наличие	16 (3,8)	–	13 (8,6)	3 (3,2)	–	< 0,001
	Отсутствие	92 (96,8)	–	139 (91,4)	92 (96,8)	94 (100)	
Менингококковая инфекция, *n* (%)	Наличие	5 (1,2)	–	5 (3,3)	–	–	0,069
	Отсутствие	412 (98,8)	–	147 (96,7)	–	94 (100)	
Туляремия, *n* (%)	Наличие	–	–	9 .95,9)	–	–	< 0,001
	Отсутствие	–	–	143 (94,1)	–	–	

Примечание. <*> — обозначен показатель, соответствующий своевременной вакцинации согласно НКПП: V1 — первая вакцинация, V2 — вторая вакцинация, 1RV — первая ревакцинация, 2RV — вторая ревакцинация, 3RV — третья ревакцинация; *p*-value < 0,005. СФО — Сибирский федеральный округ; УФО — Уральский федеральный округ (2 города); ПФО — Приволжский федеральный округ

Note. <*> — indicator corresponding to the timely vaccination according to the national immunisation schedule: V1 — first vaccination, V2 — second vaccination, 1RV — first revaccination, 2RV — second revaccination, 3RV — third revaccination; *p*-value < 0,005. SFD (СФО) — Siberian Federal District; UFD (УФО) — Ural Federal District (2 towns); VFD (ПФО) — Volga Federal District

получия, поскольку не достигнуты показатели необходимого охвата прививками против полиомиелита в 95% от общего количества детей, подлежащих дополнительной иммунизации, указанные в СП «Профилактика полиомиелита» в качестве критерия эффективности специфической иммунопрофилактики вирусного полиомиелита [9]. Кроме того, во всех исследуемых регионах показатели охвата вакцинацией подростков против полиомиелита значительно ниже регистрируемого официально общероссийского 95% уровня охвата детей своевременной иммунизацией против полиомиелита в многолетней динамике, а также охвата вакцинацией детей в 14 лет, зарегистрированного в 2020 г. на уровне 96,9% [5]. Самый высокий уровень привитости против коклюша, дифтерии, столбняка отмечен у школьников Сибирского и Приволжского ФО — 90,6 и 90,3%, а также против полиомиелита — 91,6 и 94,7% соответственно в перечисленных мегаполисах. Однако даже эти значения не достигают официально публикуемого среднероссийского уровня своевременной привитости против коклюша и дифтерии в 95,9 и 96,1% соответственно [5].

Полноценно привитыми против гепатита В можно признать только 82,2% подростков. Каждый седьмой ребенок имеет либо незаконченную схему прививок против гепатита В (9%), либо получил вакцинацию со значительными нарушениями схемы (6,2%), что негативно влияет на уровень и длительность поддержания иммунного ответа. 8 детей (1,9%) не привиты совсем из-за отказа семей от вакцинации. Завершенная схема иммунизации против гепатита В лишь незначительно превышает глобальный уровень охвата тремя дозами вакцины, регистрируемого ВОЗ в 2019 г. на уровне 85% [10].

Благополучно ситуация обстоит лишь с вакцинацией против кори, краснухи и паротита — практически все дети (96%) привиты двукратно от этих вирусных инфекций, что достигает уровня эпидемиологической безопасности для предупреждения распространения инфекции среди населения и позволяет поддерживать низкий уровень заболеваемости в данных регионах России [3, 9]. Хотя, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, средний уровень своевременной привитости против кори, краснухи и паротита на территории Российской

Федерации к 2020 г. достигал 97,28, 96,02 и 97,3% соответственно [5].

Серьезную обеспокоенность вызывают низкий уровень сезонной вакцинации против гриппа и ее отсутствие у преимущественного большинства детей (90,3%). Одновременно с этим отмечается крайне низкая привитость против наиболее распространенных респираторных патогенов — гемофильной и пневмококковой инфекции (2,6 и 7,9% соответственно), что способствует частой респираторной заболеваемости в детских коллективах, пропускам школьных занятий, снижает уровень знаний и качество образовательного процесса.

Четверти подростков (22,35%) не проводится ежегодная иммунодиагностика туберкулезной инфекции. Наилучшим образом данные профилактические мероприятия проводят в одном из городов Уральского ФО (УФО1), где три четверти старшеклассников (85,3%) регулярно проходят диагностические тесты для своевременного выявления туберкулеза. Кроме того, проживающие в УФО1 школьники чаще остальных прививались дополнительно «внекалендарными» вакцинами (43,6%), среди них практически отсутствуют отказы от рекомендованных в соответствии с НКПП.

В целом во всех изучаемых городах вакцинация подростков шире НКПП проводится крайне редко (31,0%) и лишь в отдельных городах — в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Однако, несмотря на эндемичность территорий по клещевому энцефалиту, уровень охвата вакцинацией против данной инфекции чрезвычайно низкий: привит лишь каждый пятый старшеклассник (17%). Наименьший уровень привитости отмечается против ветряной оспы, менингококковой и гемофильной инфекции типа *b*, гепатита А (0,2; 1,2; 2,6; 3,8% соответственно).

Более подробный анализ вакцинального анамнеза в каждом городе позволил обозначить системные ошибки и разработать рекомендации по проведению пропущенных плановых вакцинаций в зависимости от особенностей выявленных нарушений, а также определить необходимые мероприятия по усилению контроля за проведением сезонных вакцинальных кампаний против гриппа и регулярным выполнением иммунодиагностики туберкулеза.

Значительные нарушения показателей вакцинации обнаружены и у подростков, обучающихся в школах Сибирского ФО. Практически все дети (97%, *n* = 94*)* имели нарушения графика вакцинации, рекомендованного НКПП. В частности, лишь 4 подростка ежегодно вакцинируется против гриппа, что демонстрирует неудовлетворительную привитость детей организованных коллективов Сибирского ФО и предрасполагает к возникновению вспышек данной инфекции в эпидемический сезон. Отмечается высокий уровень привитости против дифтерии, столбняка (86,9%, *n* = 93) и полиомиелита (88,8%, *n* = 95), однако значительные отклонения в рекомендованной схеме иммунизации против дифтерии, столбняка и полиомиелита отмечены у 13% (*n* = 14) и у 11% подростков (*n* = 12) соответственно.

Охват и привитость против гепатита В отличаются высоким уровнем среди подростков и насчитывает 99,1% (*n* = 106) и 97,2% (*n* = 104), соответственно.

Выявлено, что каждому третьему подростку (33,6%, *n* = 36) не проводилась регулярная иммунодиагностика туберкулезной инфекции, что способствует позднему выявлению случаев тяжелого инфекционного заболевания. Возможно, в этой связи ревакцинация против туберкулеза была выполнена недостаточному количеству детей — 5 (*n* = 4,7%), что значительно ниже в сравнении с общероссийским уровнем.

Вместе с тем охват «внекалендарными» вакцинами в округе крайне низкий: против клещевого энцефалита привито 29,9% (*n* = 32), против пневмококковой, гемофильной инфекции типа *b*, менингококковой инфекции, ветряной оспы, гепатита А и папилломавируса — вообще не вакцинирован ни один ребенок.

По результатам сравнительного анализа выявленных нарушений вакцинального анамнеза представлены рекомендации (с учетом региональных особенностей) по совершенствованию организации вакцинопрофилактики подросткам организованных коллективов, которые включают неотложные меры по проведению догоняющей иммунизации в соответствии с выявленными нарушениями.

Детальный анализ ситуации в каждом из ФО выявил следующие отклонения при проведении рутинной вакцинопрофилактики. Исследование вакцинального анамнеза у 154 школьников подросткового возраста одного из крупных городов Уральского ФО (УФО1) продемонстрировало целый ряд нарушений. У большинства детей (89%, *n* = 137*)* выявлены нарушения графика вакцинации, рекомендованного НКПП, что свидетельствует о незащищенности подростков от целого ряда вакциноуправляемых инфекций. В частности, 39% детей (*n* = 60) ни разу не прививались против гриппа, 42,3% подростков (*n* = 63) вакцинируются противогриппозной прививкой, но не ежегодно.

Серьезную обеспокоенность вызывает незавершенный график иммунизации против коклюша, дифтерии, столбняка: в соответствии с рекомендованной схемой вакцинированы лишь 76% подростков (*n* = 114). Каждый пятый ребенок (20% детей, *n* = 36) не имеет очередной третьей ревакцинации, проводимой в 14-летнем возрасте согласно НКПП. Несколько подростков (3,3%, *n* = 5) не получили даже вторую ревакцинацию против дифтерии и столбняка, рекомендованную в возрасте 6–7 лет.

Выявлены нарушения вакцинации против полиомиелита, а именно, пятая часть детей (20%, *n* = 30) имеют отклонения от рекомендованной схемы иммунизации в виде отсутствия плановой третьей ревакцинации; даже вторая ревакцинация не выполнена у 3 детей (2%).

Отдельные подростки не закончили схему необходимой вакцинации против кори, краснухи, паротита (2,7%, *n* = 4), а также против гепатита В (1,3%, *n* = 2). Один из детей не привит полностью по причине отказа родителей от вакцинации.

Выявлено, что каждому седьмому подростку (14,7%, *n* = 22) иммунодиагностика туберкулезной инфекции проводилась нерегулярно, что способствует позднему выявлению случаев тяжелого инфекционного заболевания.

Кроме того, охват «внекалендарными» вакцинами характеризуется как недостаточный: против пневмококковой инфекции вакцинированы 20% (*n* = 30) детей, против клещевого энцефалита — 11,2% (*n* = 17), против гепатита А — 8,6% (*n* = 13), против туляремии — 5,9% (*n* = 9), против гемофильной инфекции типа *b* — 4,6% (*n* = 7), против менингококковой инфекции – 3,3% (*n* = 5); в то время как от ветряной оспы и папилломавируса ни один подросток не привит.

Подробный анализ вакцинального статуса 95 условно здоровых старших подростков, проживающих в другом крупном городе Уральского ФО (УФО2), показал, что у преимущественного большинства школьников подросткового возраста не завершен график иммунизации

против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита: в соответствии с рекомендованной схемой вакцинированы лишь 53,5% подростков (*n* = 38). Остальные 46,5% детей (*n* = 36) не имели очередной третьей ревакцинации, проводимой в 14-летнем возрасте согласно НКПП. Несмотря на высокий уровень своевременной привитости против кори, краснухи, эпидемического паротита (94,4%, *n* = 67), он не соответствует критерию эпидемиологического благополучия по коревой инфекции (выше 95%). Часто встречающиеся нарушения в проведении иммунодиагностики туберкулеза обусловливают риск позднего выявления случаев тяжелого инфекционного заболевания. Отсутствие своевременной вакцинопрофилактики наиболее значимых респираторных патогенов (пневмококк, грипп, гемофильная инфекция типа *b*) у подростков является причиной частых респираторных инфекций и повышает риск хронической патологии ЛОР-органов, являясь основой для частой заболеваемости респираторными инфекциями и пропусков школьных занятий.

При сравнении вакцинального анамнеза детей, проживающих в разных мегаполисах одного федерального округа, обращают на себя внимание необходимые показатели охвата вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита, значительно низкие в УФО2 53,5% в сравнении с возрастным охватом у школьников из УФО1 76,0%. Еще большее неблагополучие отмечается в отношении вакцинации против пневмококковой инфекции, против которой не привит ни один ребенок в УФО2, тогда как в УФО1 вакцинирован каждый 5 (20%). Напротив, большее число детей, привитых против клещевого энцефалита (29,5%), проживает в УФО2 в сравнении с 11,2% школьников из УФО1. Среди организованных подростков, проживающих в мегаполисе Приволжского ФО, выявлены серьезные отклонения в проведении рутинного плана вакцинопрофилактики. У всех 94 детей младшего подросткового возраста (100%, *n* = 94) выявлены нарушения графика вакцинации, рекомендованного НКПП, что свидетельствует о незащищенности школьников от целого ряда вакциноуправляемых инфекций. В частности, ни один ребенок ежегодно не вакцинируется против гриппа, что предрасполагает к возникновению вспышек данной инфекции в эпидемический сезон. Несмотря на высокий уровень привитости против дифтерии, столбняка (90,3%, *n* = 85) и полиомиелита (94,6%, *n* = 89), у каждого третьего подростка (34,4%, *n* = 33) нарушена схема вакцинации — иммунизация проведена с длительными интервалами.

Серьезную обеспокоенность вызывает низкий уровень привитости против гепатита В у 60,1% детей (*n* = 56): в соответствии с рекомендованным графиком вакцинированы лишь 36,6% подростков (*n* = 34). Выявленные отклонения от рекомендованной схемы иммунизации против гепатита В у 22,6% детей (*n* = 21) в виде укорочения интервалов между прививками могут стать причиной непродолжительности поствакцинальной защиты, требуют контроля серологической напряженности иммунного ответа и при необходимости введения бустерной дозы вакцины.

Выявлено, что каждому пятому подростку (20,4%, *n* = 20) не проводилась иммунодиагностика туберкулезной инфекции, что способствует позднему выявлению случаев тяжелого инфекционного заболевания.

При этом охват «внекалендарными» вакцинами также крайне низкий: против пневмококковой инфекции вакцинированы лишь 3,3% (*n* = 3) детей, против гемофильной инфекции типа *b* — 4,3% (*n* = 4), в то время как от клещевого энцефалита, менингококковой инфекции, гепатита А и папилломавируса не привит ни один ребенок.

Таблица 2. Привитость детей Московской агломерации, *n* = 30

Table 2. Vaccination coverage of children in Moscow agglomeration, *n* = 30

Инфекция	Абс.	%
Туберкулез	29	96,7
Гепатит В	29	96,7
Коклюш, дифтерия, столбняк	11	36,7
Полиомиелит	12	40,0
Корь, краснуха, паротит	27	90,0
Пневмококк	0	0
Грипп	0	0

В рамках исследования было осуществлено изучение вакцинального анамнеза подростков, проживающих в Московской агломерации. Показатели привитости представлены в табл. 2.

Максимальные показатели привитости среди московских старшеклассников были зарегистрированы в отношении вакцинации против туберкулеза (96,7%) и гепатита В (96,7%), что превышает показатели среди подростков из региональных центров.

В ходе дальнейшего сравнения данных привитости подростков, проживающих в Московской агломерации, и сверстников из других крупных городов России отмечена схожая картина недостаточного уровня привитости детей. При этом выявлено, что против ряда инфекций вакцинация московских детей проведена с более значимыми нарушениями. Это касается вакцинопрофилактики коклюша, дифтерии, столбняка и вирусного полиомиелита. Несмотря на то, что охват профилактическими прививками против данных инфекций достаточно высок — 90,0 и 96,7% соответственно, своевременная и полноценная привитость документированно подтверждена лишь у 36,7 и 40,0% соответственно. Этот показатель привитости в 1,5 раза ниже, чем в регионах, и не соответствует критериям санитарно-эпидемиологического благополучия [9, 11].

Кроме того, в отличие от подростков Поволжья, Сибири и Урала, у столичных школьников не достигнут защитный уровень эпидемиологического благополучия по кори и эпидемическому паротиту, критерием которого признается 95% охват профилактическими прививками декретированной группы [12]. По нашим данным, он составил лишь 89,29%.

Охват иммунизацией по доле лиц, получивших хотя бы одну дозу вакцины от определенной инфекции, продемонстрировал лучшие показатели (табл. 3). Однако про-

Таблица 3. Охват иммунизацией детей Московской агломерации, *n* = 30

Table 3. Vaccination rate of children in Moscow agglomeration, *n* = 30

Инфекция	Абс.	%
Туберкулез	29	96,7
Гепатит В	29	96,7
Коклюш, дифтерия, столбняк	27	90,0
Полиомиелит	29	96,7
Корь, краснуха, паротит	27	90,0
Пневмококк	0	0
Грипп	7	23,3

тив пневмококка не был вакцинирован ни один старший школьник, единичные прививки против гриппа получал лишь каждый пятый подросток (23,3%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные на данном этапе результаты исследования позволяют обозначить серьезную проблему в практике рутинной вакцинации в виде системных нарушений, распространенных во всех исследуемых регионах Российской Федерации, в том числе в Московской агломерации, в популяции условно здоровых подростков. Подобная ситуация эпидемиологического неблагополучия особенно опасна последствиями для детей с особыми потребностями — пациентов, страдающих хроническими заболеваниями и в связи с этим высокоуязвимых перед инфекциями [3, 13].

Дополнительная работа, направленная на совершенствование организации вакцинопрофилактики детей с особыми потребностями, проводилась среди пациентов различного нозологического профиля и возрастных когорт, обследуемых в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в тот же период. Была определена характеристика вакцинального и инфекционного анамнеза 15 детей из группы орфанных заболеваний, страдающих расстройствами аутистического спектра, хроническими аллергическими заболеваниями. Полученные результаты свидетельствуют о грубых нарушениях рекомендованной схемы иммунопрофилактики у пациентов групп риска, что оставляет этих детей высокоуязвимыми перед инфекциями, с успехом предотвратимыми с помощью вакцин [14]. Наиболее распространенной причиной данных отклонений установлено неправильное толкование уровня опасности действия вакцин и контролируемой инфекционной болезни как со стороны родителей, так и со стороны медицинских специалистов. С учетом нарушений вакцинального анамнеза, возраста, особенностей хронической патологии, предрасполагающей к определенной контролируемой инфекции, каждому пациенту сформирована персонализированная схема иммунизации, в соответствии с которой он будет привит с последующим наблюдением переносимости вакцинации и иммуногенности к каждому специфическому инфекционному антигену, входящему в состав применяемых вакцин.

Подготовлено подробное описание нескольких клинических случаев иммунологически эффективной и безопасной вакцинации детей с непереносимостью белка куриного яйца, по этой причине длительно имеющих отвод от вакцинации и, как следствие, высокоуязвимых перед опасными предотвратимыми инфекциями, что представляет большой интерес и высокую значимость для практикующих врачей.

В частности, в опубликованной ранее статье представлен клинический пример мальчика в возрасте 2 лет 6 мес с симптомами пищевой аллергии к белкам коровьего молока и высоким уровнем 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 неадекватной интерпретации клинической ситуации в качестве абсолютного противопоказания к прививке [15, 16]. В отделении ребенок был успешно иммунизирован от данных инфекций, ранний период после введения вакцины протекал гладко, поствакцинальных реакций, обострения проявлений пищевой аллергии на протяжении месяца наблюдений у мальчика не отмечалось. Контроль напряженности иммунного ответа к вирусам кори, паротита и краснухи через месяц после вакцинации продемонстрировал иммуногенность комбинированной вакцины против этих инфекций у пациента с поливалентной пищевой аллергией.

Таким образом, результаты работы, проведенной среди условно здоровых детей, диктуют необходимость прицельного изучения вакцинального анамнеза и иммунологической защищенности детей с хронической патологией, обладающих особыми потребностями и находящихся в приоритете современных возможностей вакцинопрофилактики [3, 13]. На основании полученных результатов нарушений противоинфекционной защиты планируется разработка мероприятий по коррекции и персонализированному графику профилактических прививок с использованием стратифицированного подхода.

Кроме того, учитывая выявленные распространенные нарушения рекомендованного графика вакцинации, проводимого в рамках рутинной программы вакцинопрофилактики, а также принимая во внимание изменения схемы НКПП в рамках Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года и в соответствии с приказом Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям» [6], очень важно разработать ключевые подходы к организации эффективных и безопасных корректирующих графиков иммунизации, приобретающих особенное значение в условиях нарушений массовой вакцинопрофилактики, в том числе вследствие распространяющейся пандемии COVID-19.

Ограничения исследования

Невозможно полностью исключить субъективность заполнения данных медицинской документации и возникновение «приписок» или ошибок медицинского персонала при их внесении в медицинском или образовательном учреждении.

По причине недостаточного размера выборки в нескольких школах городов-мегаполисов с высоким уровнем проживания населения не удалось добиться полноценной интерпретации массового состояния документированной привитости, что необходимо с целью экстраполяции результатов на российскую популяцию в целом. Также не удалось убедительно оценить репрезентативность выборки в связи с тем, что выборка информации формировалась по принципу доступности медицинской документации, и в подавляющем большинстве представлены данные из нескольких образовательных учреждений одного крупного города. По той же причине выборка не была равномерно распределена по числу детей из разных городов.

Указанное обстоятельство также затрудняет возможность оценки объективного влияния данных ограничений на результаты исследования, что могло привести как к повышению, так и к уменьшению показателей привитости. Кроме того, следует понимать, что оценка документированной привитости не отражает фактическую привитость детского населения и объективный уровень защищенности от инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования выявили широкую распространенность проблемы нарушенного вакцинального анамнеза среди условно здоровых детей школьного возраста. Сравнительный анализ вакци-

нального анамнеза школьников подросткового возраста с рекомендованным в соответствии с НКПП позволил выявить наиболее распространенные нарушения вакцинального статуса, которые обусловливают риск возникновения и распространения вакцинопредотвратимых инфекций.

В частности, среди подростков, проживающих в крупных городах страны разных федеральных округов, привитость против туберкулеза в разных регионах все же не достигает 97% — официально публикуемого уровня на территории Российской Федерации. Рекомендованная схема вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита завершена лишь у 64,7 и 67,1% школьников соответственно. Полноценно привитыми против гепатита В можно признать только 82,2% подростков. Благополучно ситуация обстоит лишь с вакцинацией против кори, краснухи и паротита — практически все дети (96%) привиты двукратно от этих вирусных инфекций, что достигает уровня эпидемиологической безопасности для предупреждения распространения инфекции среди населения и позволяет поддерживать низкий уровень заболеваемости в данных регионах Российской Федерации [11, 17]. Серьезную обеспокоенность вызывает низкий уровень сезонной вакцинации против гриппа и ее отсутствие у преимущественного большинства детей (90,3%). Одновременно с этим отмечается крайне низкая привитость против наиболее распространенных респираторных патогенов — гемофильной и пневмококковой инфекции (2,6 и 7,9% соответственно), что способствует частой респираторной заболеваемости в детских коллективах, пропускам школьных занятий, снижает уровень знаний и качество образовательного процесса. Четверти подростков (22,35%) не проводится ежегодная иммунодиагностика туберкулезной инфекции.

Ситуация с привитостью школьников Московской агломерации также внушает серьезные опасения. В частности, максимальные показатели привитости среди московских старшеклассников были зарегистрированы в отношении вакцинации против туберкулеза (96,7%) и гепатита В (96,7%), что превышает показатели среди подростков из региональных центров. Несмотря на достаточно высокий охват профилактическими прививками против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита на уровне 90,0 и 96,7% соответственно, своевременная и полноценная привитость документированно подтверждена лишь у 36,7 и 40,0% соответственно. Этот показатель привитости в 1,5 раза ниже, чем в регионах и не соответствует критериям санитарно-эпидемиологического благополучия. Показатель привитости против кори, краснухи и паротита в 1,5 раза ниже, чем в регионах, и не соответствует критериям санитарно-эпидемиологического благополучия [9, 11]. Еще более неблагополучно обстоит ситуация с вакцинацией против пневмококка, которая отсутствовала у всех московских подростков, а единичные прививки против гриппа получал лишь каждый пятый старший школьник (23,3%).

Выявленные значимые нарушения рутинной вакцинации подростков определяют острую необходимость в проведении дальнейшего анализа данных с целью совершенствования принципов коррекции нарушенных схем вакцинации и разработки персонализированных подходов к ней.

Полученные результаты свидетельствуют об актуальности разработки и осуществления организационных действий, направленных на повышение осведомленности в вопросах вакцинации среди подростков и их родителей как на уровне амбулаторно-поликлинического звена медицинской службы (пересмотр концепции профилактических осмотров и приводимых в их рамках мероприятий иммунопрофилактики), так и на уровне образовательной организации — среди медицинских работников школы и педагогов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи, окончательное утверждение версии рукописи для публикации, критическое обсуждение результатов исследования и текста рукописи статьи.

М.В. Федосеенко — концепция и дизайн работы, написание и редактирование текста рукописи, поисково-аналитическая работа по сбору информации для написания рукописи, выбор методов исследования, анализ данных.

К.Е. Эфендиева — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи.

Е.В. Кайтукова — концепция и дизайн работы, набор участников исследования.

Е.А. Вишнева — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи, критическое обсуждение результатов исследования и текста рукописи статьи.

Ф.Ч. Шахтахтинская — написание и редактирование текста рукописи, выбор методов исследования, сбор, обработка и анализ данных.

Е.В. Леонова — набор участников исследования, сбор, обработка и анализ данных.

Т.А. Калюжная, С.В. Толстова, А.М. Сельвян, Тимошкова С.Д. — выбор методов исследования, сбор, обработка и анализ данных.

М.А. Солошенко — статистическая обработка результатов исследований, сбор информации, изложенной в научной литературе, работа с табличным материалом, редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — study concept and design, manuscript editing, final approval of the manuscript for publication, critical discussion of the study results and the manuscript text.

Marina V. Fedoseenko — study concept and design, manuscript writing and editing, search and analytical work on data collection for manuscript writing, selection of study methods, data analysis.

Kamilla E. Efendieva — study concept and design, manuscript editing.

Elena V. Kaytokova — study concept and design, study participants recruitment.

Elena A. Vishneva — study concept and design, manuscript editing, critical discussion of the study results and the manuscript text.

Firuza Ch. Shakhtatinskaya — manuscript writing and editing, selection of study methods, data collection, processing, and analysis.

Elizaveta V. Leonova — study participants recruitment, data collection, processing, and analysis.

Tatiana A. Kaliuzhnaia, Svetlana V. Tolstova, Arevaluis M. Selvyan, Snezhana D. Timoshkova — selection of study methods, data collection, processing, and analysis.

Margarita A. Soloshenko — study results statistical processing, collection of information presented in scientific literature, tabular material preparation, manuscript editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Отсутствует.
FINANCING SOURCE
Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ
Авторы статьи 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
М.В. Федосеенко
https://orcid.org/0000-0003-0797-5612
Ф.Ч. Шахтахтинская
https://orcid.org/0000-0002-3270-4374
К.Е. Эфендиева
https://orcid.org/0000-0003-0317-2425
Е.В. Кайтукова
https://orcid.org/0000-0002-8936-3590
Е.А. Вишнева
https://orcid.org/0000-0001-7398-0562
Т.А. Калюжная
https://orcid.org/0000-0003-1453-4671
М.А. Солошенко
https://orcid.org/0000-0002-6150-0880

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Вакцины и иммунопрофилактика в современном мире: руководство для врачей* / под ред. Л. С. Намазовой-Барановой, Н.И. Брико, И.В. Фельдблюм. — Москва: ПедиатрЪ; 2021. — 646 с. [*Vaktsiny i immunoprofilaktika v sovremennom mire: Guidelines for physicians*. Namazova-Baranova LS, Briko NI, Fel'dblyum IV, eds. Moscow; Pediatr; 2021. 646 p.
2. *План по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года* (утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 марта 2021 г. № 774-р) [*Plan po realizatsii Strategii razvitiya immunoprofilaktiki infektsionnykh boleznei na period do 2035 goda* (approved by the Decree of the Government of the Russian Federation of March 29 2021 No. 774-p) (In Russ).].
3. Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, et al. Vaccination of special populations: Protecting the vulnerable. *Vaccine*. 2016;34(52):6681–6690. doi: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.015
4. Hardt K, Bonanni P, King S, et al. Vaccine strategies: Optimising outcomes. *Vaccine*. 2016;34(52):6691–6699. doi: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.078
5. WHO. Immunization dashboard. Global data. In: *Word Health Organization*. Available online: https://immunizationdata.who.int. Accessed on December 21, 2022.
6. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 06 декабря 2021 г. № 1122н «*Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям*». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 06, 2021 № 1122н *"Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam"*. (In Russ).]
7. BCG vaccines: WHO position paper — February 2018. Vaccins BCG: Note de synthese de l'OMS — Fevrier 2018. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93(8):73–96. Available online: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260306/WER9308.pdf. Accessed on December 21, 2022.
8. WHO. Immunization coverage. 14 July 2022. In: *World Health Organization*. Available online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage. Accessed on December 21, 2021.
9. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 от 28 января 2021 г. «*Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». XXXII. Профилактика полиомиелита.* [Sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 dated January 28, 2021 *"Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya po profilaktike infektsionnykh boleznei". XXXII. Profilaktika poliomielita.* (In Russ).]
10. Chard AN, Gacic-Dobo M, Diallo MS, et al. Routine Vaccination Coverage — Worldwide, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(45) :1706-1710. doi: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6945a7
11. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 от 28 января 2021 г. «*Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». XXXVIII. Профилактика дифтерии.* [Sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 dated January 28, 2021 *"Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya po profilaktike infektsionnykh boleznei". XXXVIII. Profilaktika difterii*. (In Russ).]
12. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 от 28 января 2021 г. «*Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». XXXV. Профилактика кори, краснухи, эпидемического паротита.* [Sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 dated January 28, 2021 "*Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya po profilaktike infektsionnykh boleznei". XXXV. Profilaktika kori, krasnukhi, epidemicheskogo parotita*. (In Russ).]
13. Hofstetter AM, LaRussa P, Rosenthal SL. Vaccination of adolescents with chronic medical conditions: Special considerations and strategies for enhancing uptake. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(11):2571–2581. doi: https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1067350
14. Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. Совершенствование подходов к иммунопрофилактике детей с отклонениями в состоянии здоровья: результаты проспективного когортного исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 6. — С. 469–482. — [Fedoseenko MV, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Tolstova SV, Selvyan AM, Kaliuzhnaia TA, Shakhtakhtinskaya FCh, Soloshenko MA, Privalova TE, Fominyh MV, Zinovyeva TE. Enhancement of Preventive Vaccination Approaches for Children with Health Problems: Prospective Cohort Study Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(6):469–482. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i6.2328
15. Калугина В.Г., Федосеенко М.В., Алексеева А.А. и др. Мультидисциплинарный подход при проведении вакцинации ребенку с пищевой аллергией: клинический случай // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 33–38. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2350 [Kalugina VG, Fedoseenko MV, Alekseeva AA, et al. 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]
16. МУ 3.3.1.1095-02 Вакцинопрофилактика. «*Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок*» (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации от 9 января 2002 г.). [MU 3.3.1.1095-02 Vaktsinoprofilaktika. *"Meditsinskie protivopokazaniya k provedeniyu profilakticheskikh privivok preparatami natsional'nogo kalendarya privivok"* (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on January 9, 2002). (In Russ).]
17. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году:* государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. — 256 с. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2020 godu*: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2021. 256 p. (In Russ).]

Статья поступила: 21.12.2022, **принята к печати:** 26.12.2022
The article was submitted 21.12.2022, **accepted for publication** 26.12.2022

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, стр. 1 [**address**: 10 Fotievoy Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **e-mail**: info@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN**: 1312-2147

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

Шахтахтинская Фируза Чингизовна, к.м.н. [***Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya***, MD, PhD]; **e-mail**: doc.firuza@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 2550-3746

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

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [***Elena V. Kaytukova***, MD, PhD]; **e-mail**: sunrise_ok@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 1272-7036

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

Калюжная Татьяна Анатольевна, к.м.н. [***Tatiana A. Kaliuzhnaia***, MD, 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

Солошенко Маргарита Александровна, к.м.н. [***Margarita A. Soloshenko***, MD, PhD]; **e-mail**: margosoloshenko@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 2954-9873

Сельвян Аревалуис Месроповна [***Arevaluis M. Selvyan***, MD]; **e-mail**: arev.92@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 7288-6321

Леонова Елизавета Владимировна [***Elizaveta V. Leonova***, MD]; **e-mail**: leonova.ev.90@mail.com; **eLibrary SPIN**: 7004-9106

Тимошкова Снежана Дмитриевна [***Snezhana D. Timoshkova***, MD]; **e-Library SPIN**: 5244-7637

https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2485

Check for updates

Новый препарат для профилактики заболеваний, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом

Европейская комиссия по лекарственным средствам (EMA) одобрила препарат Бейфортус® (нирсевимаб), разработанный компаниями Sanofi и AstraZeneca, для профилактики заболеваний нижних дыхательных путей, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). Препарат можно использовать у младенцев — доношенных или недоношенных, родившихся здоровыми или с некоторыми заболеваниями.

Одобрение основано на результатах программы клинических исследований, включая фазу III Melody, фазу II/III MEDLEY и фазу IIb. Во всех исследованиях препарат достиг своей первичной конечной точки: снижение частоты появления инфекций нижних дыхательных путей, вызванных РСВ, на 74,5% по сравнению с плацебо в течение 151 дня. Кроме того, в исследовании MEDLEY было обнаружено, что препарат имеет профиль безопасности и переносимости, соответствующий паливизумабу. Нирсевимаб, в отличие от паливизумаба, связывается с вирусным белком слияния F в конформации «до слияния», а не «после слияния», тем самым запирая белок F и блокируя вход вируса в клетку.

Бейфортус — это первое одобренное в Европе профилактическое средство однократной дозы против респираторно-синцитиального вируса, а также первое и единственное профилактическое средство, одобренное для широкого круга детей грудного возраста.

Источник: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus

Президент В.В. Путин подписал закон о закупке «Кругом добра» препаратов по программе «14 высокозатратных нозологий»

Президент России Владимир Путин подписал закон о лекарственном обеспечении детей из программы «14 высокозатратных нозологий» (14 ВЗН) за счет средств «Круга добра». Такая возможность у фонда появится с 1 января 2023 г. Соответствующий федеральный закон № 469 от 05.12.2022 опубликован на официальном портале правовой информации. Документом вносятся изменения в ст. 83 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

В перечень заболеваний госпрограммы «14 ВЗН» входят:

- гемофилия;
- муковисцидоз;
- гипофизарный нанизм;
- болезнь Гоше;
- онкогематологические заболевания;
- рассеянный склероз;
- гемолитико-уремический синдром;
- юношеский артрит с системным началом;
- мукополисахаридоз I, II и VI типов;
- апластическая анемия;
- наследственный дефицит факторов свертывания крови II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта – Прауэр).

Также программа распространяется на пациентов после трансплантации органов или тканей.

В конце ноября Госдума приняла соответствующие поправки в третьем чтении. О том, что регионы уже подали заявки на лекарственное обеспечение пациентов за счет программы ВЗН на 2023 г., ранее рассказала руководитель Федерального центра планирования и лекарственного обеспечения Елена Максимкина. По ее словам, на конец года в регистре ВЗН будет 16 171 ребенок. Максимум на их обеспечение понадобится 37 млрд руб.

Источник: https://pharmvestnik.ru/content/news/Putin-podpisal-zakon-o-zakupke-Krugom-dobra-preparatov-po-programme-14-VZN.html

Три противосудорожных препарата в списке рисков для новорожденных

Исследование более 4 млн записей о рождении детей за 20 лет в 5 скандинавских странах показало, что 3 противосудорожных препарата следует применять с осторожностью у женщин детородного возраста, поскольку они связаны с низкой массой тела младенцев при рождении.

Согласно результатам исследования, представленным на ежегодном собрании Американского общества эпилепсии, карбамазепин, окскарбазепин и топирамат связаны с повышенным риском рождения детей с низкой массой тела для гестационного возраста.

В исследовании SCAN-AED были проанализированы записи из популяционных регистров о 4,5 млн рождений в Дании, Финляндии, Исландии, Норвегии и Швеции в период с 1996 по 2017 г. Исследователи анализировали связь между пренатальным использованием противосудорожных препаратов и частотой рождения детей с низкой массой тела (менее 2,5 кг). Это первое исследование, в котором представлены надежные данные о том, что применение карбамазепина и окскарбазепина при беременности связано с низкой массой тела для гестационного возраста при рождении. Предыдущие клинические исследования показали, что топирамат и зонисамид, а также фенобарбитал связаны с низкой массой тела при рождении младенцев.

Источник: https://www.mdedge.com/neurology/article/260081/epilepsy-seizures/three-antiseizure-medications-join-list-newborn-risks