

# Педиатрическая фармакология



## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.  
Выходит один раз в два месяца  
ISSN 1727-5776

### Учредитель

Союз педиатров России

### Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф., член-корр. РАН

### Заместители главного редактора

Рахманина Н., д.м.н., проф.;  
Чумакова О.В., д.м.н., проф.

### Научные редакторы

Макинтош Д., проф.;  
Петозлло-Мантовани М., проф.;  
Эйгенманн Ф., д.м.н., проф.

### Ответственный секретарь

Маргиева Т.В., к.м.н.

### Секретариат редакции

Куличенко Т.В., д.м.н.,  
Вишнёва Е.А., к.м.н.,  
Алексеева А.А., к.м.н.

### Дизайн

Архутик А.Б.

### Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

### Отдел рекламы

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

### Адрес редакции

119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62  
Телефон (499) 132-72-04  
Факс (499) 132-30-43  
e-mail: pedpharm@nczd.ru  
www.spr-journal.ru

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

### Редакционный совет

Алексеева Е.И. (Москва), д.м.н., проф.

Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

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

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

Баблюян А.С. (Ереван, Армения), д.м.н., проф.

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Боранбаева Р.З. (Астана, Казахстан), д.м.н., проф.

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Вавилова В.П. (Кемерово), д.м.н., проф.

Ван Ден Анкер Д. (Вашингтон, США), д.м.н., проф.

Гедике Г. (Берлин, Германия), проф.

Гнусаев С.Ф. (Тверь), д.м.н., проф.

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

Джумагазиев А.А. (Астрахань), д.м.н., проф.

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.

Ильин А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

Караулов А.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

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

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф.

Кокуграш Ф.Ч. (Стамбул, Турция), проф.

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

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

Константопулос А. (Афины, Греция), проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Кудьяров Д.К. (Бишкек, Киргизия), д.м.н., проф.

Кузенкова Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

Лапшин В.Ф. (Киев, Украина), д.м.н., проф.

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), акад. РАН

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.

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

Намазова А.А. (Баку, Азербайджан), д.м.н., проф., член-корр. РАН

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., член-корр. РАН

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

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Пикуза О.И. (Казань), д.м.н., проф.

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

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

Рубино А. (Неаполь, Италия), проф.

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

Савина Н.В. (Якутск), д.м.н., проф.

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

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

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

Солдатский Ю.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Шабалов Н.П. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Эрих Й. (Ганновер, Германия)

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

501

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2015 / ТОМ 12 / № 5

### Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»  
119991, г. Москва,  
Ломоносовский проспект, 2/62  
Тел./факс: (499) 132-72-04



Журнал «Педиатрическая фармакология» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 11.03.2002 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ № ФС77-22767.

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

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11.

Тираж 7000 экземпляров.  
Подписные индексы в каталоге «Роспечать»  
Для физических лиц – 18100  
Для юридических лиц – 18101

# ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 12/ № 5/ 2015

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

516 Л.С. Намазова-Баранова

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва

517 **КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ПЕДИАТРИИ**

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, М.М. Морозова, Л.И. Агуреева, А.Г. Аганесов, Е.Н. Платова, О.В. Дымова, В.В. Панин

524 **ПРЕДИКТОРЫ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЕРЕСАДКИ ПОЧЕК ОТ ЖИВЫХ РОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ У ДЕТЕЙ**

И.Н. Захарова, Т.М. Творогова, О.А. Громова, Е.А. Евсеева, С.И. Лазарева, И.Д. Майкова, Н.Г. Сугян

528 **НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ПОДРОСТКОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ КРУГЛОГОДИЧНОГО СКРИНИНГА В МОСКВЕ**

### ЛЕКЦИЯ

Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова

532 **АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

В.М. Коденцова, О.А. Громова, С.Г. Макарова

537 **МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ И ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ**

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.В. Давыдова, Е.Л. Бокерия, Е.А. Вишнёва, М.В. Федосеенко, Л.Р. Селимзянова

543 **ИММУНОПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.И. Брико, Ю.В. Лобзин, В.К. Таточенко, С.М. Харит, М.В. Федосеенко, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова

550 **ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

Э.И. Пильгуй, Н.Н. Мурашкин

559 **КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С СЕБОРЕЙНЫМ ДЕРМАТИТОМ**

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова

562 **ВИТАМИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ**

М.В. Ходжиева, В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева, О.К. Нетребенко, Т.В. Бушуева, Н.Г. Звонкова, С.В. Некрасова

573 **СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РАЗВИТИЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ. ЧАСТЬ I**

### РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

Г.Т. Яхяева, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева

579 **НОВЫЕ АСПЕКТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОСНОВЫ, КЛАССИФИКАЦИИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, О.И. Симонова, Н.Ю. Каширская, Е.А. Рославцева, Ю.В. Горинова, С.А. Красовский, Л.Р. Селимзянова

589 **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**

### АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЛОР-ОРГАНОВ

В.П. Вавилова, Т.А. Вавилова, А.Х. Черкаева

605 **РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФИТОТЕРАПИИ**

### В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

И.Н. Захарова, И.С. Тарасова, В.М. Чернов, Е.Б. Мачнева, С.И. Лазарева, Т.М. Васильева

609 **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ПОДРОСТКОВ ГОРОДА МОСКВЫ**

### ПРЕСС-РЕЛИЗ

614 **ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ»**

# Pediatric pharmacology



## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003  
Issued once in two months  
ISSN 1727-5776

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,  
PhD, professor, RAS cor. member

### Deputy editors-in-chief

Rakhmanina N., MD, professor;  
Chumakova O.V., PhD, professor

### Research editors

McIntosh E.D.G., prof.;  
Pettoello-Mantovani M., PhD, professor;  
Eigennmann Ph., prof.

### Editorial secretary

Margjeva T.V., MD

### Secretaries-general

Kulichenko T.V., MD, PhD,  
Vishneva E.A., MD,  
Alekseeva A.A., MD

### Art director

Arkhutik A.B.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@nczd.ru  
Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru  
Phone: (499) 132-30-43

### Correspondence address

2/62, Lomonosovsky pr.,  
Moscow, 119991  
Phone: (499) 132-72-04  
Fax: (499) 132-30-43  
e-mail: pedpharm@nczd.ru  
www.spr-journal.ru

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

### Editorial board

- Akhmedova D.I. (Tashkent, Uzbekistan), PhD, professor  
Alexeeva E.I. (Moscow), PhD, professor  
Aliyev M.D. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS  
Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor  
Babloyan A.S. (Yerevan, Armenia), PhD, professor  
Baibarina E.N. (Moscow), PhD, professor  
Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member  
Baranov A.A. (Moscow), MD, professor, academician of RAS  
Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member  
Boranbaeva R.Z. (Astana, Kazakhstan), PhD, professor  
Borovik T.E. (Moscow), PhD, professor  
Botvin'eva V.V. (Moscow), PhD, professor  
Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor  
Cokugras F.C. (Istanbul, Turkey), PhD, professor  
Dzhumagaziev A.A. (Astrahan'), PhD, professor  
Dulkin L.A. (Chelyabinsk), PhD, professor  
Ehrich J. (Hannover, Germany), prof.  
Gaedicke G. (Berlin, Germany), prof.  
Gnusaev S.F. (Tver), PhD, professor  
Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD  
Ilyin A.G. (Moscow), PhD, professor  
Ilyina N.I. (Moscow), PhD, professor  
Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member  
Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor  
Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor  
Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor  
Konova S.R. (Moscow), PhD  
Konstantopoulos A. (Athens, Greece), PhD, professor  
Korotky N.G. (Moscow), PhD, professor  
Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor  
Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor  
Kudayarov D.K. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor  
Kuzenkova L.M. (Moscow), PhD, professor  
Ladodo K.S. (Moscow), PhD, professor  
Lapshin V.F. (Kiev, Ukraine), PhD, professor  
Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAS academician  
Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor  
Moya M. (Alicante, Spain), PhD, professor  
Nabiev Z.N. (Dushanbe, Tajikistan), PhD, professor  
Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan), PhD, professor, RAS cor. member  
Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor  
Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor  
Ogorodova L.M. (Tomsk), PhD, professor, RAS cor. member  
Pechkurov D.V. (Samara), PhD, professor  
Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD, professor  
Pikuza O.I. (Kazan), PhD, professor  
Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member  
Potapov A.S. (Moscow), PhD, professor  
Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor  
Rubino A. (Naples, Italy), PhD, professor  
Rumiantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAS member  
Samsyigina G.A. (Moscow), PhD, professor  
Savina N.V. (Yakutsk), PhD, professor  
Shabalov N.P. (St. Petersburg), PhD, professor  
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor  
Simonova O.I. (Moscow), PhD, professor  
Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor  
Soldatsky Yu.L. (Moscow), PhD, professor  
Stasii E.D. (Kishinev, Moldova), PhD, professor  
Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, professor  
Tsygin A.N. (Moscow), PhD, professor  
Uchaikin V.F. (Moscow), PhD, professor, RAS academician  
Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor  
Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor  
Van Den Anker J. N. (Washington, USA), MD, PhD  
Vavilova V.P. (Kemerovo), PhD, professor  
Yang Ya. (Beijing, China), prof.  
Yatsyik G.V. (Moscow), PhD, professor  
Zacharova I.N. (Moscow), PhD, professor  
Zyryanov S.K. (Moscow), PhD, professor

503

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2015 / ТОМ 12 / № 5

### Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG  
2/62, Lomonosovsky pr.,  
Moscow, 119991  
tel./fax: (499) 132-72-04



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.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology»  
Printed by «Business printing» Ltd,  
12-1-11, Davydovskaya street, Moscow, 121352

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

## CONTENT

- EDITORIALS**
- 516 L.S. Namazova-Baranova
- AN EDITORIAL ARTICLE**
- 517 A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, E.A. Vishnyova  
**COMPLEX APPROACH TO EVALUATING QUALITY OF MEDICAL CARE IN PEDIATRICS**
- ORIGINAL ARTICLE**
- 524 V.A. Goryaynov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, M.M. Morozova, L.I. Agureyeva, A.G. Aganesov, E.N. Platova, O.V. Dymova, V.V. Panin  
**PREDICTORS OF RESULTS OF LIVING RELATIVE DONOR KIDNEY TRANSPLANTATION IN CHILDREN**
- 528 I.N. Zakharova, T.M. Tvorogova, O.A. Gromova, E.A. Evseyeva, S.I. Lazareva, I.D. Maykova, N.G. Sugyan  
**VITAMIN D INSUFFICIENCY IN ADOLESCENTS: RESULTS OF YEAR-ROUND SCREENING IN MOSCOW**
- LECTURE**
- 532 E.A. Vishnyova, L.S. Namazova-Baranova  
**ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN: PROSPECTS OF PREVENTION AND TREATMENT**
- 537 V.M. Kodentsova, O.A. Gromova, S.G. Makarova  
**MICRONUTRIENTS IN CHILDREN'S DIETS AND USE OF VITAMIN/MINERAL COMPLEXES**
- CLINICAL RECOMMENDATIONS**
- 543 A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, I.V. Davydova, E.L. Bokeriya, E.A. Vishnyova, M.V. Fedoseyenko, L.R. Selimzyanova  
**IMMUNOPROPHYLAXIS OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION IN CHILDREN**
- 550 A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, N.I. Briko, Y.V. Lobzin, V.K. Tatochenko, S.M. Kharit, M.V. Fedoseyenko, E.A. Vishnyova, L.R. Selimzyanova  
**VACCINAL PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN**
- 559 E.I. Pilguy, N.N. Murashkin  
**CLINICAL RECOMMENDATIONS ON MANAGING SEBORRHEIC DERMATITIS IN CHILDREN**
- REVIEW**
- 562 S.G. Makarova, L.S. Namazova-Baranova  
**VITAMINS IN PREVENTION AND TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN**
- 573 M.V. Khodzhiyeva, V.A. Skvortsova, T.E. Borovik, L.S. Namazova-Baranova, T.V. Margjeva, O.K. Netrebenko, T.V. Bushuyeva, N.G. Zvonkova, S.V. Nekrasova  
**CONTEMPORARY VIEWS ON DEVELOPMENT OF EXCESS BODY WEIGHT AND OBESITY IN CHILDREN. PART I**
- RARE DISEASES**
- 579 G.T. Yakhyayeva, L.S. Namazova-Baranova, T.V. Margjeva  
**NEW ASPECTS OF GENETIC BASIS, CLASSIFICATION AND TREATMENT OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA: LITERATURE REVIEW**
- 589 A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, O.I. Simonova, N.Y. Kashirskaya, E.A. Roslavtseva, Y.V. Gorinova, S.A. Krasovskiy, L.R. Selimzyanova  
**CONTEMPORARY UNDERSTANDING OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS**
- ACTUAL ISSUES OF A TREATMENT OF EAR, NOSE, THROAT DISEASES**
- 605 V.P. Vavilova, T.A. Vavilova, A.K. Cherkayeva  
**RECURRENT ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN: EFFECTIVENESS AND SAFETY OF PHYTOTHERAPY**
- FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE**
- 609 I.N. Zakharova, I.S. Tarasova, V.M. Chernov, E.B. Machneva, S.I. Lazareva, T.M. Vasilyeva  
**RISK FACTORS OF DEVELOPMENT OF IRON-DEFICIENCY CONDITIONS IN MOSCOW ADOLESCENTS**
- PRESS-RELEASE**
- 614 **ALL-RUSSIAN THEORETICAL/PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «PHARMACOTHERAPY AND DIETETICS IN PEDIATRICS»**

## ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Карманный справочник предназначен для врачей, медицинских сестер и других работников здравоохранения, которые оказывают медицинскую помощь детям в учреждениях первичного звена. Данное издание, второе по счету, содержит недавно обновленные и опубликованные клинические рекомендации ВОЗ, которые перевели и адаптировали для читателей российские педиатры.

В справочнике приведены рекомендации как по стационарному, так и по амбулаторному лечению детей в условиях ограниченных ресурсов, т.е. в небольшой больнице с базовыми возможностями по лабораторной диагностике и самыми необходимыми лекарствами. В некоторых случаях эти рекомендации, могут использоваться в крупных медико-санитарных центрах первичного уровня, где оказывается амбулаторная медицинская помощь больным детям.

Рекомендации карманного справочника направлены на лечение болезней, которые являются основными причинами детской смертности в развивающихся странах. К таким причинам относятся болезни новорожденных, пневмония, диарея, малярия, менингит, септицемия, корь и связанные с ними состояния, тяжелое острое нарушение питания, ВИЧ/СПИД у детей. Также здесь приведены рекомендации по лечению в условиях небольшой больницы наиболее частых хирургических болезней.

ИЗДАНИЕ 2013 ГОДА

### КАРМАННЫЙ СПРАВОЧНИК

## ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ



РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ



World Health Organization

Цена без учета доставки 500 руб.

## Для «железного» здоровья Ваших пациентов\*

- Восстановление уровня гемоглобина и запасов железа<sup>1</sup>
- Хорошая переносимость<sup>1</sup>
- Высокая приверженность к лечению<sup>1</sup>

## Для каждого возраста свой Мальтофер®



Капельный дозатор

Предпочтителен для детей до 3 лет



Мерный колпачок

Предпочтителен для детей старше 3 лет



\* Для пациентов с железодефицитной анемией, латентным дефицитом железа и повышенной потребностью в железе.  
\*\* Продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа (железодефицитной анемии) составляет 3–5 месяцев до нормализации содержания гемоглобина<sup>2</sup>.

1. Del Aguila CM & Nunez O. Revista del AWGLA 2004;1:33–42.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Мальтофер®.

Сокращенная инструкция по применению.

Торговое название: Мальтофер® (Maltofer®). МНН или группировочное название: железа (III) гидроксид полимальтозат. Активное вещество: железа (III) гидроксид полимальтозат. Лекарственная форма: капли для приема внутрь. Показания к применению: Лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Профилактика дефицита железа во время беременности и в период грудного вскармливания, у женщин детородного возраста, у детей, в подростковом возрасте и у взрослых (например, вегетарианцев и пожилых людей). Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; перегрузка железом; нарушение утилизации железа; анемия, не связанная с дефицитом железа; дефицит сахарозы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приемов или принимать за один раз. Мальтофер® следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Для точного отмеривания дозы препарата флакон/контейнер (тубу) следует держать вертикально. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение ЖДА у детей и взрослых:** лечение до достижения нормального содержания гемоглобина (Hb) занимает приблизительно от 3 до 5 месяцев. После этого лечение следует продолжить в течение 1–2 месяцев в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа. **Лечение ЖДА во время беременности:** лечение следует продолжать до нормализации содержания гемоглобина (Hb). После этого лечение следует продолжить как минимум до конца беременности в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возрастных в связи с беременностью потребностей в железе. **Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии:** занимает приблизительно 1–2 месяца. Побочное действие: очень частые: изменение цвета кала; частые: диарея, тошнота, диспепсия; нечастые: головная боль, рвота, запор, боль в животе, изменение цвета эмали зубов, сыпь, зуд. Особые указания: Предполагается, что прием препарата Мальтофер® не должен оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 мл капель содержит 0,1 хлебных единиц. Препарат содержит сахарозу. Вспомогательные вещества натрия метилпарагидроксибензоат и натрия пропилпарагидроксибензоат могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа). Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная инструкция по применению.

Торговое название: Мальтофер® (Maltofer®). МНН или группировочное название: железа (III) гидроксид полимальтозат. Химическое название: железа (III) гидроксид полимальтозат. Лекарственная форма: сироп. Показания к применению: Лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Повышенная потребность в железе во время беременности и в период грудного вскармливания, донорства крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. Противопоказания: установленная гиперчувствительность к железу (III) гидроксид полимальтозату или к любому вспомогательному веществу; перегрузка железом; нарушение утилизации железа; анемия, не связанная с дефицитом железа; дефицит сахарозы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приемов или принимать за один раз. Препарат следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Точную дозу препарата можно отмерить с помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп. Сироп можно смешивать с фруктовыми и овощными соками, или с детской пищей, или с неалкогольными напитками. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение ЖДА у детей и взрослых:** лечение до достижения нормального содержания гемоглобина (Hb) занимает приблизительно от 3 до 5 мес. После этого лечение следует продолжить в течение 1–2 мес. в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа. **Лечение ЖДА во время беременности:** лечение следует продолжать до нормализации содержания гемоглобина (Hb). После этого лечение следует продолжить, как минимум, до конца беременности в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возрастных в связи с беременностью потребностей в железе. **Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии:** занимает приблизительно 1–2 мес. Побочное действие: очень частые: изменение цвета кала; частые: диарея, тошнота, диспепсия; нечастые: головная боль, рвота, запор, боль в животе, изменение цвета эмали зубов, сыпь (включая экзему), зуд. Особые указания: суточная доза препарата содержит этанол в количестве от 0,008 г до 0,1 г. При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом следует учитывать, что 1 мл сиропа содержит 0,04 хлебных единиц. Препарат содержит сахарозу. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

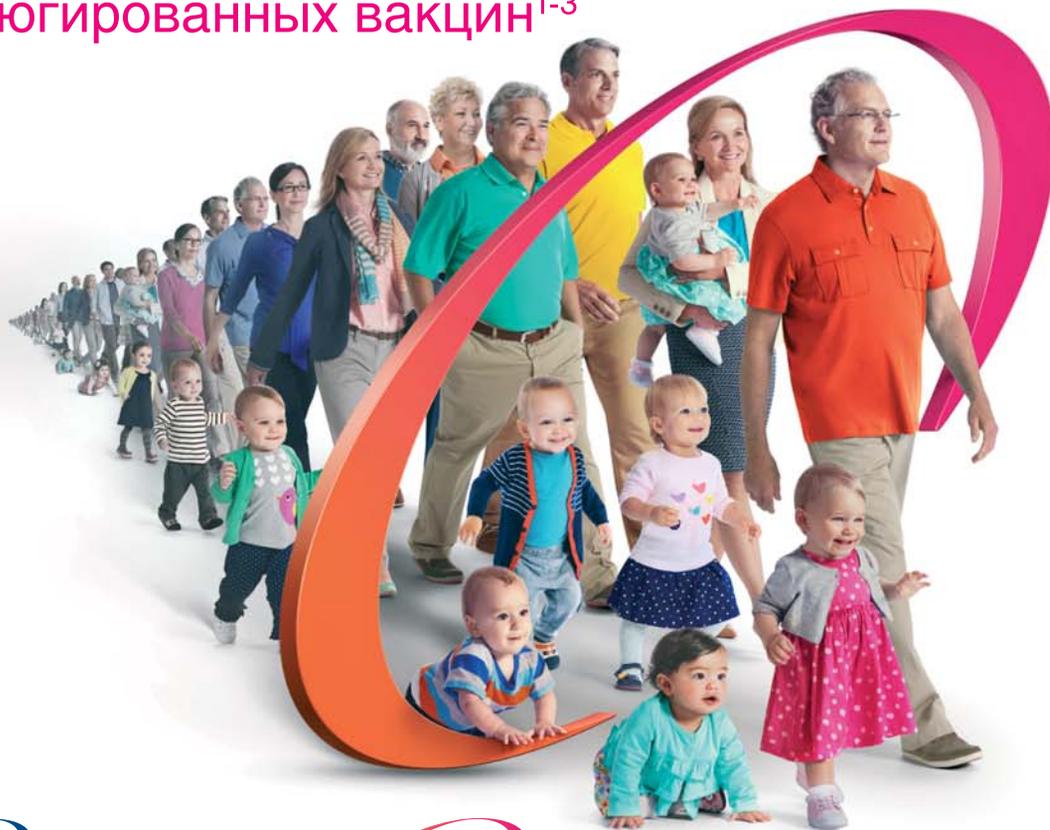
Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2015 г.

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

Рег. удостоверение: П N011981/01 от 11.10.2011 г., П N011981/04 от 11.10.2011 г.

# Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции

## Максимальный охват серотипов среди конъюгированных вакцин<sup>1-3</sup>



# Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

\* от 2 месяцев до 5 лет

## Первая и единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей\* и взрослых старше 50 лет

**ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПРЕВЕНАР® 13**  
(вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

#### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13-ти серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM<sub>197</sub> и адсорбированные на алюминия фосфате.

#### НАЗНАЧЕНИЕ

- профилактика заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F (включая бактериемию, сепсис, менингит, пневмонию и острый средний отит) у детей в возрасте 2 мес - 5 лет.  
- профилактика пневмококковых заболеваний (в том числе пневмонии и инвазивных заболеваний), вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, у взрослых в возрасте 50 лет и старше.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения: Вакцину вводят внутримышечно – в переднебоковую поверхность бедра (детям до 2-х лет) или в дельтовидную мышцу плеча (лицам старше 2-х лет), в разовой дозе 0,5 мл.

**Не вводить Превенар® 13 внутривенно, внутривенно и внутримышечно в ягодичную область!**

#### Схема вакцинации:

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2 мес-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация (в том числе особым группам пациентов): 3 дозы с интервалами между введениями не менее 1 мес. Первую дозу можно вводить детям с возраста 2 месяцев. Ревакцинацию проводят однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом между введениями не менее 2 мес. Первую дозу можно вводить детям с возраста 2 месяцев. Ревакцинацию проводят однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2-5 лет	1	Однократно
50 лет и старше	1	Однократно

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Превенар® 13 сочетается с любыми другими вакцинами, входящими в календарь иммунизации детей первых лет жизни. Превенар® 13 можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми следующими антигенами, входящими в состав как моновалентных, так и комбинированных вакцин: дифтерийным, столбнячным бесклеточным или цельноклеточным коклюшным, *Haemophilus influenzae* тип b, инактивированным полиомиелитным, гепатита В, коревым, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы – без изменения реактогенности и иммунологических показателей. При одновременной вакцинации Превенар® 13 и другими вакцинами инъекции делаются в разные участки тела.

#### Лица в возрасте 50 лет и старше

Превенар® 13 можно вводить одновременно с тривалентной инактивированной гриппозной вакциной.

#### Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

#### Срок годности

3 года

#### Претензии потребителей направлять по адресу:

1) Представительство компании Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн, 123317 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)  
Телефон: (495) 287-5000 Факс: (495) 287-5300  
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.  
Тел./факс: (495) 926-2107 e-mail: info@petrovax.ru

#### Список литературы:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар® 13 от 12.07.2012. ЛП 000798-120712 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Синфлорикс ЛП 001412-110112 3. WHO position paper on pneumococcal vaccines / Weekly epidemiological Record, No. 14, 6 April 2012, 129–144/

На правах рекламы

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



WRUPRVM015030

# Доверьте семейное здоровье витаминам Мульти-табс®

Multi  
-  
tabs®



Полезно  
для матери,  
полезно и для  
ребенка —  
полноценные  
комплексы  
для беременных  
и кормящих  
матерей.

Комплексы  
витаминов  
и минералов  
с рождения  
для гармоничного  
развития ребенка.



## Для каждого в семье есть свои витамины Мульти-табс®!

Мульти-табс® Бэби: Рег. удостоверение: П N012074/01 от 16.03.2010. Мульти-табс® Перинатал: Рег. удостоверение: П N014384/01 от 11.05.2010.  
Мульти-табс® Малыш: Рег. удостоверение: П N012075/01 от 06.05.2010 г. Мульти-табс® Юниор: Рег. удостоверение: П N012061/01 от 06.05.2010.

Мульти-табс® Перинатал Омега 3: Рег. удостоверение: № RU.77.99.11.003.E.010285.11.13.

ЛС. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.  
БАД. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С НАДПИСЯМИ НА УПАКОВКЕ.



На правах рекламы

Аллергия на пыльцу трав

# Таблетированный аллерген с экстрактом 5-ти трав<sup>1</sup>.



- Таблетированный аллерген для сублингвальной АСИТ
- Предсезонно-сезонный протокол
- Оптимально подобранная смесь 5-ти трав
- Безопасность и эффективность с первого курса лечения для взрослых и детей с 5-ти летнего возраста<sup>2,3</sup>

# Оралейр®



#### ИЗБРАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

ОРАЛЕЙР® – экстракт аллергена из смеси пыльцы трав (ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимфеевка луговая) **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ:** Повышенная чувствительность к одному из вспомогательных веществ (см. перечень вспомогательных веществ); Терапия бета-блокаторами; Неконтролируемая или тяжелая бронхиальная астма (объем форсированного выдоха менее 70 %); Тяжелые иммунодефициты и аутоиммунные заболевания; Онкологические заболевания; Воспалительные заболевания слизистой оболочки рта (эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая, изъязвления, микозы); Наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа, нарушением всасывания глюкозы и галактозы. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Умеренно выраженные местные реакции (отек в ротовой полости или ощущение дискомфорта во рту) могут проявляться в первые три дня приема препарата и проходить самостоятельно без изменения схемы лечения. Со стороны иммунной системы: аллергические реакции. Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, изменение вкусовых ощущений, парестезия. Со стороны органа зрения: конъюнктивит, гиперемия. Со стороны органа слуха: зуд ушей, заложенность уха. Со стороны дыхательной системы: раздражение в горле, затрудненное дыхание, отек, симптомы ринита, боль в горле, кашель, удушье, дисфония. Со стороны желудочно-кишечного тракта: зуд, отек, воспаление, ощущение онемения, покалывание в ротовой полости, усиленное слюноотделение, сухость во рту, губ, везикулезные высыпания во рту, на губах, глоссидия, желудочно-кишечные расстройства, воспаление в желудочно-кишечном тракте. Со стороны кожи и подкожных тканей: отечность лица, зуд, крапивница, ангионевротический отек, экзема. Общие расстройства: усталость, чувство тревоги. Пациент должен сообщать лечащему врачу обо всех побочных эффектах. При появлении таких симптомов как отек в горле, затрудненное глотание или дыхание, изменение голоса следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** При хирургических операциях в полости рта (включая удаление зубов) следует прервать терапию до полного излечения (по крайней мере в течение 7 дней). В случае развития тяжелых аллергических реакций врач может рекомендовать прием эпинефрина. Иммунотерапию можно проводить взрослым и детям с 5-летнего возраста. Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОРАЛЕЙР®. 2. Ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимфеевка луговая.

3. Лечение необходимо начинать за 4 месяца до предполагаемого сезона цветения, продолжать в течение всего сезона пыления и прекращать с его окончанием.

Multi  
-tabs®

# D

## Витамин 3

### МУЛЬТИ-ТАБС

[www.multi-tabs.ru](http://www.multi-tabs.ru)

- ✓ Для здоровья костей и зубов
- ✓ Для поддержки иммунитета всей семьи

- ✓ увеличивает усвоение кальция и фосфора<sup>1,3</sup>
- ✓ помогает профилактике остеопороза<sup>1,3</sup>
- ✓ способствует поддержке иммунитета<sup>3</sup>

**Суточная норма для взрослых и детей от 3 лет<sup>1,2</sup>**  
1 таблетка в день во время приема пищи, 2-3 месяца.



№ RU.77.99.11.003.E.001608.02.14 от 14.02.2014

1. МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации

2. ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки»

3. «Диетология. Руководство под редакцией А.Ю. Барановского». 4-е издание, ИД «Питер», 2013.

**НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С НАДПИСЯМИ НА УПАКОВКЕ.**

**МНН:** омализумаб.

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.**

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК) а также вспомогательные вещества.

**ПОКАЗАНИЯ.**

Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистами-

новых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше.

**ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.**

Атопическая бронхиальная астма:

В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели.

Хроническая идиопатическая крапивница:

Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.**

Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата.

**ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.**

Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инфекций, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, используемыми для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.**

На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции, включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм,



аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь.

*Очень часто:* головная боль. *Часто:* гипертермия (*очень часто – у детей 6–12 лет с атопической бронхиальной астмой*), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекции мочевыводящих путей, синусит, головная боль и головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. *Нечасто:* головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. *Редко:* гельминтные инфекции, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату.

При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алопеция, отек суставов.

**ФОРМА ВЫПУСКА.**

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой растворителя и с инструкцией по применению в картонной пачке.

**Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению.

**Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария.**

Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007

Лучше дышать!  
Меньше болеть!  
Легче жить!



## Уникальный муколитик для базисной терапии муковисцидоза

- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания<sup>1</sup>
- Снижает риск возникновения инфекции дыхательных путей<sup>1</sup>
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов<sup>2</sup>
- Снижает обсемененность мокроты *St.aureus* и *Ps.aeruginosa*<sup>3</sup>

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

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

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

<sup>3</sup> Капранов Н.И. и др. Муковисцидоз. Методические рекомендации. Москва, 2005



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





Позвольте ребенку  
расти здоровым,  
чтобы осуществить мечты

Синагис® — защита  
от РСВ инфекции детей  
из групп высокого риска



## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Синагис®

Синагис® (паливизумаб). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. В 1 флаконе содержится паливизумаб (активное вещество) 50 мг или 100 мг. Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1K, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторного синцитиального вируса (РСВ). **Показания к применению.** Профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцитиальным вирусом, у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2-х лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2-х лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к паливизумабу, или к одному из вспомогательных веществ, или к другим человеческим моноклональным антителам. **Способ применения и дозы.** Препарат Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес в течение сезонного

подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцитиальным вирусом. Для разведения использовать только стерильную воду для инъекций. Раствор паливизумаба не содержит консервантов, поэтому он должен быть введен не позднее 3 ч после приготовления. Оставшийся во флаконе раствор уничтожается. **Побочное действие.** При проведении исследований по применению препарата в профилактических целях побочные реакции у детей в контрольной группе и в группе детей, получавших препарат, были сходными. Побочные реакции были преходящими, степень их тяжести варьировала от легкой до умеренной. **Недоношенные дети, дети с бронхолегочной дисплазией и дети с врожденными заболеваниями сердца.** Часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ) отмечались: реакции в месте введения. Очень часто ( $\geq 1/10$ ) отмечались: сыпь, повышение температуры тела. Постмаркетинговые наблюдения: апноэ, тромбоцитопения, анафилаксия, анафилактический шок, судороги, крапивница. **Особые указания.** Введение препарата Синагис® может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, в связи с этим пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин. Как и в случае любой внутримышечной инъекции, препарат Синагис® следует назначать с осторожностью

пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови. Применение паливизумаба может оказывать влияние на результаты иммунохимических диагностических тестов на РСВ, например некоторых тестов, основанных на обнаружении антител. Кроме того, паливизумаб ингибирует репликацию вирусов в культуре клеток, что может оказывать влияние на результаты тестов, основанных на выращивании вирусов в культуре клеток. Подобное взаимодействие может приводить к ложноотрицательным результатам диагностических тестов на РСВ. При применении паливизумаба результаты диагностических тестов должны использоваться в сочетании с клиническими данными для достоверной постановки диагноза. **Условия транспортирования и хранения.** При температуре от 2° до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

**Номер регистрационного удостоверения:** ЛСР-001053/10. **Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** ООО «ЭббВи», Россия.

*См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).*

abbvie

За дополнительной информацией Вы можете обращаться в  
ООО «ЭббВи», 141400, Московская обл., г. Химки,  
ул. Ленинградская, влад. 39, стр. 5, «Химки Бизнес-Парк»  
Тел.: +7 495 258 42 77, факс: +7 495 258 42 87



Bionorica®

Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

# Канефрон® Н



Рег. уд. П № 014244/01; П № 014244/02

- Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- Уменьшает количество повторных обострений
- Повышает эффективность антибактериальной терапии

Природа. Наука. Здоровье.



Любисток



Золототысячник

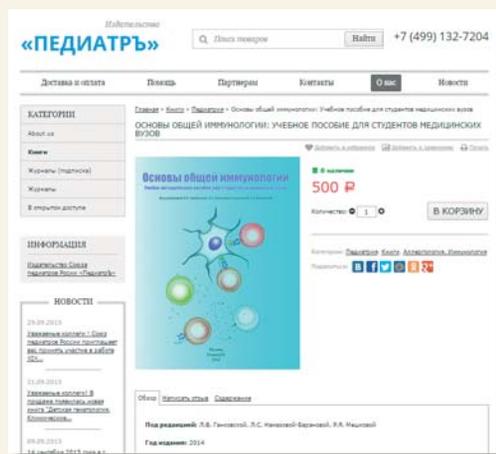


Розмарин

[www.bionorica.ru](http://www.bionorica.ru)

РЕКЛАМА

# Информация о сайте [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)



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

## Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на статью, номер, на год журналов последнего года выпуска — по ценам редакции

### Преимущества для авторов журналов:

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



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

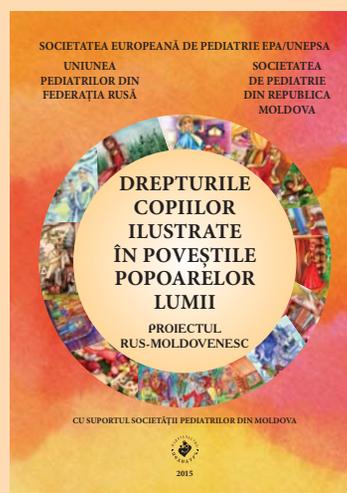
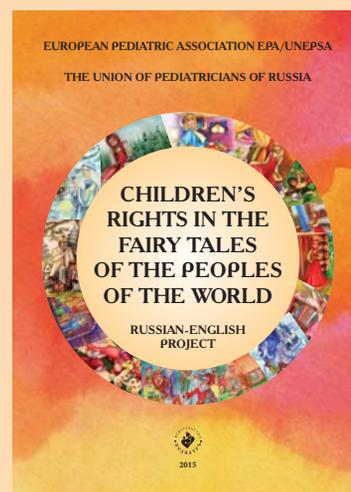
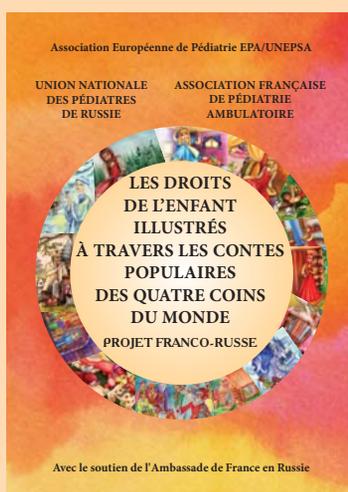
## ПРАВА ДЕТЕЙ В СКАЗКАХ НАРОДОВ МИРА

По инициативе российских педиатров Издательство «ПедиатрЪ» выпускает на разных языках книгу, иллюстрирующую Конвенцию ООН о правах ребенка.

Книга представляет собой оригинальное изложение Конвенции ООН о правах ребенка. Текст Конвенции передан без изменений. Часть I (статьи с 1 по 41) сопровождается специально подобранными и адаптированными сказками, изображениями и тезисами, иллюстрирующими каждую статью. Часть II (статьи 42–54) приведена без иллюстраций, т. к. в ней изложены правила исполнения обществом статей Конвенции.

Цель проекта — пропаганда общечеловеческих ценностей, в частности, знаний о правах ребенка, — реализована в наиболее доступной для детей форме сказки. Этот выбор не случаен. Именно в форме сказки наиболее очевидной становится идея о том, что права ребенка — это не отвлеченное юридическое понятие, а отражение и обобщение многовекового духовного наследия различных народов, приобретенного в ходе культурного развития от этапа равнодушного игнорирования, через интерес и сочувствие к охране детства и закреплению прав ребенка в основных законах государств.

**Эти книги — полезный и оригинальный подарок для взрослых и детей**



Книга-перевертыш, формат А4, твердый переплет.  
Подробнее о книге и проекте можно узнать на нашем сайте [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)  
или по тел.: +7 (499) 132-72-04



## Дорогие друзья, коллеги!

Любая осень для нас — традиционно старт нового учебно-рабочего года. Уже забыт, как будто его и не было, отпуск, а навалившиеся заботы вкупе с уменьшающимся световым днем и уже нелетной погодой лишь усиливают упаднические настроения... Наши приемные отделения и коридоры у врачебных кабинетов забиты большими детшками и их часто очень взвинченными и агрессивными родителями, а зарплата растет, но не теми темпами, как хотелось бы... Но ведь повода грустить у нас, по большому счету, вовсе быть не должно! Ведь мы занимаемся пусть нелегким, но любимым делом: подавляющее большинство наших пациентов быстро выздоравливают, и их родители становятся белыми и пушистыми, зарплата пусть не быстро, но растет, а главное — вокруг так много интересного!

И чтобы вам стало интереснее и жить, и работать, мы вновь приготовили для вас массу полезной информации.

Редакционная статья в этом номере посвящена оценке качества медицинской помощи в педиатрии (А.А. Баранов с соавторами). И из нее много интересного смогут почерпнуть руководители любого ранга и организаторы здравоохранения. В этом номере мы также разместили для вас документы, которые, по справедливому высказыванию Министра здравоохранения РФ В.И. Скворцовой, должны являться для врачей руководством к действию, а для проверяющих (аудиторов) любого уровня — отправной точкой для проверок. Представляем разработанные Союзом педиатров России в содружестве с другими профессиональными ассоциациями (большим коллективом авторов из разных учреждений) рекомендации по профилактике пневмококковой и РСВ-инфекций. Проф. О.И. Симонова с соавторами систематизировали методы оказания медицинской помощи детям с муковисцидозом, убедительно продемонстрировав необходимость мультидисциплинарного и комплексного под-

хода к ведению таких пациентов. А профессор Н.Н. Мурашкин и Э.И. Пильгуй представляют клинические рекомендации по ведению детей с себорейным дерматитом.

Несколько материалов в этом номере посвящены значимой проблеме в педиатрии — биологической роли микронутриентов, а также метаболитов витамина D, их участию в патогенезе различных болезней (статьи Макаровой С.Г. и Коденцовой В.М. с соавторами). А те же проблемы, но в преломлении к детям подросткового возраста (факторы риска развития железодефицитных состояний, недостаточность витамина D) рассмотрены в статьях И.Н. Захаровой с соавторами.

Рубрика «Редкие болезни» на этот раз посвящена несовершенному остеогенезу. В ней мы представляем вашему вниманию исчерпывающий обзор по этой непростой проблеме. Ведь эта болезнь уникальна тем, что в мире до настоящего времени не определена та специализация, представители которой должны заниматься этой патологией. Традиционно считалось, что это прерогатива эндокринологов, но на сегодняшний момент ясно, что ни этиология, ни патогенез этой болезни не связаны с нарушениями функций эндокринных органов... Надеемся, что главный педиатр страны — академик А.А. Баранов легко справится с возложенным на него поручением Минздрава РФ решить этот вопрос.

Не будем больше отвлекать вас от чтения — наслаждайтесь новым номером журнала «Педиатрическая фармакология»!

**С уважением,  
главный редактор журнала, член-корреспондент РАН, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ,  
заместитель директора НЦЗД по научной работе — директор НИИ педиатрии НЦЗД,  
заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии  
педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,  
заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического  
факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова,  
советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации,  
Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)  
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

## Dear friends and colleagues!

Every autumn is traditionally a start of a new academic and working year. A holiday is already forgotten as if you didn't have one and it occurs you have your hands full coupled with decreasing daylight hours and bad weather — all this depress you... Our receptions and hallways at doctors' offices are overcrowded with sick children and their sometimes inflated and aggressive parents, salary is growing but not as fast as we would like... In fact we have no reason to be sad and should not have! After all our work is tense but favourite occupation, the vast majority of our patients recovers quickly, their parents become warm and fuzzy, though slowly but the salary is growing, and the most important thing — there are so many interesting things around us!

To cheer you up and to make your life and work a little bit exciting we prepared a lot of useful information for you.

The editorial in this issue is devoted to assessing the quality of health care in pediatrics (A.A. Baranov et al.). We recommend service managers of any rank and policy makers to study this article. In this issue we have printed some documents which according to a statement of Minister of Health of the Russian Federation V.I. Skvortsova should be a guideline for doctors and a starting point for inspections for auditors of any level. We present Guideline for preventing pneumococcal and RSV infections developed by the Union of pediatricians of Russia in cooperation with other professional associations (a large group of authors from different institutions). Professor O.I. Simonova et al. classified methods for health care of children with cystic fibrosis demonstrating clearly the need for a multidisciplinary and integrated approach to the management of these patients. Professor N.N. Murashkin and E.I. Pilguy present clinical recommendations on the management of children with seborrheic dermatitis.

Some papers in this issue are devoted to a significant problem in pediatrics — the biological role of micronutrients and metabolites of vitamin D, their participation in the pathogenesis of various diseases (Articles by Makarova S.G. et al. and Kodentsova V.M. et al.) The same questions in adolescents (risk factors for iron deficiency, lack of vitamin D) are discussed in the articles by I.N. Zakharova et al.

In the section «Rare Diseases» we discuss osteogenesis imperfecta this time. You can read a comprehensive overview on this complex issue. The disease is unique because the world specialists have not determined yet the specialization of doctors who should deal with this disease. Traditionally, endocrinologists cope with management of such patients but at the moment it is clear that neither the etiology nor the pathogenesis of this disease is not associated with functional disorders of the endocrine organs... We hope that the chief pediatrician of Russia academician A.A. Baranov will easily handle with this question which the Ministry of Health address to him.

We will no longer distract you from reading — enjoy the new issue of «Pediatric Pharmacology»!

**Yours faithfully,  
Editor-in-Chief, Corresponding Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,  
Deputy Director for Science of Scientific Center of Children's Health  
Director of the Research Institute of Pediatrics of SCCH,  
Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology of Pediatric Faculty  
of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
Head of the Pediatric Department of Pediatric Faculty  
of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,  
Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee,  
the President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)  
Leyla Namazova-Baranova**

А.А. Баранов<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Комплексный подход к оценке качества медицинской помощи в педиатрии

### Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГБНУ «НЦЗД» Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 12.08.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Статья посвящена оценке качества оказания медицинской помощи детям. В настоящее время улучшение данного параметра и повышение показателей здоровья населения — ключевая цель системы здравоохранения любой страны мира. Авторами изучены различные системы оценки качества оказываемой детям медицинской помощи, показаны их преимущества и недостатки. Представлен разработанный собственный комплексный алгоритм оценки качества медицинской помощи, охватывающий структурные, процессуальные и эффективные составляющие данного понятия, в соответствии со сложной моделью осуществления контроля одновременно на профессиональном и регулирующем уровне с учетом степени взаимодействия специалиста и пациента.

**Ключевые слова:** качество медицинской помощи, дети, контроль качества медицинской помощи, комплексный алгоритм оценки, аудит, балльная система.

**(Для цитирования:** Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А. Комплексный подход к оценке качества медицинской помощи в педиатрии. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 517–523. doi: 10.15690/pf.v12i5.1451)

### ВВЕДЕНИЕ

Научно-технический прогресс последних десятилетий вывел на новый уровень лечебные подходы ко многим ранее неизлечимым болезням, сделал доступным доклиническую диагностику некоторых заболеваний. Это жизненно важно для пациентов детской возрастной категории, ранняя инвалидизация которых при той или иной хронической патологии без адекватного оказания качественной медицинской помощи, а также социальной адаптации и психолого-педагогической коррекции кардинально меняет качество жизни как самого пациента, так и членов его семьи.

При этом уровень качества медицинской помощи — всей совокупности характеристик диагностического, лечебного, реабилитационного или профилактического процессов, направленных не только на удовлетворение потребностей граждан в эффективном предупреждении и лечении болезни, но и на повышение качества жизни и увеличение ее продолжительности, остается ключевой целью системы здравоохранения любой страны мира.

Изучение проблемы качества оказания медицинской помощи и определение ее критериев с учетом современных условий развития здравоохранения остается одной из ключевых стратегических задач [1–4].

А.А. Baranov<sup>1, 2</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, E.A. Vishnyova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

## Complex Approach to Evaluating Quality of Medical Care in Pediatrics

The article is dedicated to evaluating quality of medical care of children. Improvement of this parameter and public health indicators is the key goal of a healthcare system of any country at the moment. The authors analyzed different systems of evaluating quality of medical care of children and demonstrated their benefits and drawbacks. The article presents a complex algorithm of evaluating quality of medical care developed by the authors; it involves structural, procedural and effective components of this term and corresponds with a complex model of simultaneous control organization on the professional level as well as on the regulatory level with due regard to the degree of specialist/patient interaction.

**Key words:** quality of medical care, children, medical care quality control, complex evaluation algorithm, audit, point system.

**(For citation:** A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova, E. A. Vishnyova. Complex Approach to Evaluating Quality of Medical Care in Pediatrics. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 517–523. doi: 10.15690/pf.v12i5.1451)

## ХАРАКТЕРИСТИКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

На сегодняшний день отсутствует единое мнение и относительно четкое определение перечня характеристик качественной медицинской помощи. Ранее авторами [5] выделялись 7 атрибутов качественной медицинской помощи — действенность, эффективность, продуктивность, оптимальность, приемлемость, законность, справедливость. Некоторые специалисты [6] к таким характеристикам относили лишь 4 параметра — адекватность (соответствие потребностям потребителей и производителей), технологичность (соответствие современному научно-техническому уровню), эффективность (соответствие фактически достигнутого результата запланированному), экономичность (соответствие результата затратам). Другими специалистами отмечались такие признаки, как профессиональная компетентность, доступность, межличностные взаимоотношения, непрерывность, безопасность, удобство, а также удовлетворенность, стабильность процесса и результата, совершенствование процесса и улучшение результата, обоснованность действий и технологий.

Ряд авторов в различных вариантах выделяют следующие параметры [1–4]:

1. Доступность — возможность получения необходимой медицинской помощи в максимально короткие сроки.
2. Своевременность — оказание медицинской помощи именно в то время, когда это необходимо пациенту.
3. Адекватность — соответствие современному научно-технологическому уровню.
4. Приемственность — координация медицинской помощи, оказываемой пациенту в разное время, разными специалистами и лечебными учреждениями.
5. Действенность — соответствие оказанной медицинской помощи тем задачам, которые были поставлены.
6. Эффективность — достижение запланированного результата.
7. Ориентированность на пациента — участие пациента и его близких в процессе принятия решений, относящихся к его здоровью, а также удовлетворенность медицинской помощью.
8. Безопасность — отсутствие нежелательного (вредного) воздействия на здоровье пациента.

Рабочая группа по обеспечению качества Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения рекомендует учитывать 4 основных характеристики качества медицинской помощи — доступность, безопасность, оптимальность и удовлетворенность.

В настоящих условиях улучшение качества медицинской помощи — одна из основных стратегических задач. Различие в подходах отдельных авторов к определению самого понятия качественной медицинской помощи (КМП), а также набора основных характеристик КМП несколько затрудняет координацию деятельности в этом направлении [7]. Имеющиеся подходы определяют 3 основные структурные составляющие КМП — качество структуры, качество технологии/процесса, качество результата. В практических условиях решение стратегической задачи и реализация программ повышения КМП заключается в обеспечении самого качества медицинской помощи при одновременном его контроле. При этом обеспечение качества достигается необходимым уровнем оказания медицинской помощи (ОМП), а контроль подразумевает разработку критериев и стандартов и дальнейший анализ, основанный на полученных результатах.

Классическим подходом к оценке КМП в соответствии с указанными составляющими, широко применяемым в практике здравоохранения, является исследование структуры, процесса и результата медицинской помощи

[8]. Несомненно, что возможности материально-технической базы и кадровый состав медицинской организации, характеризующие условия ОМП, всегда дают основания сделать однозначные выводы о качестве медицинской технологии. Анализ качества структуры должен предшествовать процессуальной оценке. При этом качество процесса обуславливает качество результата.

## МОДЕЛИ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Неудовлетворительные результаты медицинской помощи служат основанием для более детального и тщательного изучения качества процесса.

Три основных направления контроля качества ОМП обусловлены разными моделями управления, осуществляемыми на разных уровнях. В зависимости от участия в данном процессе тех или иных групп населения выделяют:

- профессиональную модель — внутренний контроль качества: ключевую роль в данной модели в оценке качества осуществляет специалист, преимущественное внимание уделяют профессиональному уровню кадрового состава;
- потребительская модель: контроль качества проводится со стороны потребителя медицинских услуг — пациента;
- бюрократическая модель предусматривает исполнение функций контроля специальными организациями, назначаемыми регулирующими органами, или контроль осуществляется независимой от пациентов и специалистов организацией (внешний контроль качества).

## АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, РАЗРАБОТАННЫЙ В НАУЧНОМ ЦЕНТРЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

В ситуации осуществления контроля качества медицинской помощи, оказываемой пациентам детской возрастной категории, оптимальным является комплексный подход, в модели которого учитываются все 3 направления контроля на всех уровнях.

В целях контроля качества и выявления дефектов оказания медицинской помощи как структурного (персонального), организационно-технического, так и процессуального характера, а также степени достижения запланированного результата на самых разных этапах и уровнях специалистами Научного центра здоровья детей в 2014 г. был разработан алгоритм оценки качества ОМП, который включает несколько этапов:

- I. Аудит проведенных мероприятий на соответствующих этапах оказания медицинской помощи.
- II. Аудит организационно-технических возможностей медицинской организации (в соответствии с клиническими рекомендациями и порядком оказания медицинской помощи по профилю нозологии).
- III. Аудит дополнительных параметров качественного оказания медицинской помощи в рамках соответствующей нозологии.
- IV. Аудит дополнительных этапов оказания медицинской помощи по профилю нозологии.
- V. Анализ эффективности взаимодействия врача-специалиста и пациента/его родителей или законных представителей при оказании мероприятий медицинской помощи в рамках нозологии.

Критерии оказания медицинской помощи оценивают в баллах.

Количественную оценку качества оказания медицинской помощи рассчитывают следующим образом.

Для раздела I (табл. 1) подсчитывают баллы и формулируют соответствующее правильное утверждение:

- 11–14 баллов: мероприятия диагностического и лечебного этапов осуществлены по данной нозологии, согласно клиническим рекомендациям, своевременно, в полном объеме; достигнут запланированный результат;
- 6–10 баллов: мероприятия диагностического и лечебного этапов осуществлены по данной нозологии с дефектом, т.е. запланированный результат не достигнут;
- менее 6 баллов: мероприятия диагностического и лечебного этапов осуществлены некачественно.

При этом расшифровывают этапы, на которых не были соблюдены рекомендации по данной нозологии, согласно клиническим рекомендациям.

Для раздела II (табл. 2) также суммируют баллы и формулируют соответствующее правильное утверждение:

- 1,5–3,0 балла: мероприятия медицинской помощи осуществлялись в условиях, соответствующих порядку оказания медицинской помощи по соответствующей нозологии;
- менее 1,5 баллов: мероприятия медицинской помощи осуществлялись в условиях, не соответствующих

порядку оказания медицинской помощи по соответствующей нозологии.

При этом расшифровывают несоответствие либо по уровню материально-технической базы, либо условиям оказания, либо по неуконплектованности профессионального кадрового состава.

Для раздела III (табл. 3) в соответствии с количеством баллов формулируют правильное утверждение:

- от 1,5–3,0 балла: мероприятия медицинской помощи осуществлялись с соблюдением рекомендаций по дальнейшему наблюдению, либо преемственность соблюдена частично, либо рекомендации по дальнейшему наблюдению отсутствуют при наличии добровольного информированного согласия, при полной информированности пациентов о мерах профилактики, лечения и патогенеза болезни;
- менее 1,5 баллов: при оказании медицинской помощи не соблюдена маршрутизация пациента, отсутствует добровольное согласие, пациенты или родители о мерах профилактики, лечения и патогенеза болезни не проинформированы.

**Таблица 1.** Алгоритм оценки качества оказания медицинской помощи<sup>1</sup>

I. Аудит проведенных мероприятий медицинской помощи по профилю нозологии (в соответствии с клиническими рекомендациями)

№	Этапы оказания медицинской помощи согласно протоколу	№	Критерии оказания медицинской помощи	Анализ соответствия протоколу	Кол-во баллов
1	Диагностика	1	Своевременность	Своевременно С минимальными отклонениями от рекомендуемых сроков Несвоевременно	+2 +1 0
		2	Объем проведенных мероприятий	Выполнен в полном объеме Выполнен частично Не выполнен/Выполнен с нарушениями	+2 +1 0
		3	Эффективность/Достижение результата	Основной диагноз верифицирован Основной диагноз установлен частично Основной диагноз не установлен	+2 +1 0
2	Терапия	1	Своевременность начала терапии (в соответствии с указанными сроками)	Своевременно С минимальными отклонениями от рекомендуемых сроков Несвоевременно	+2 +1 0
		2	Объем назначенного лечения (основной лекарственный препарат)	МНН по протоколу Минимальные отклонения от протокола Отклонения от протокола Отклонения от протокола, повлекшие нежелательные явления	+2 +1 0 -2
		3	Объем назначенного лечения (дополнительные лекарственные препараты)	МНН по протоколу Минимальные отклонения от протокола Отклонения от протокола Отклонения от протокола, повлекшие нежелательные явления	+2 +1 0 -2
		4а <sup>2</sup>	Эффективность/Достижение результата (для острого состояния)	Купирование острого состояния/обострения Острое состояние не купировано	+2 0
		4б <sup>3</sup>	Эффективность/Достижение результата (для хронического заболевания)	Достигнут контроль над болезнью Достигнут частичный контроль Неконтролируемое течение	+2 +1 0

Примечание. МНН — международное непатентованное название препарата.

<sup>1</sup> Для законченного единичного случая оказания медицинской помощи по основной нозологической форме (основному диагнозу). При наличии коморбидной/сочетанной патологии определение качества оказания медицинской помощи проводится по каждой нозологической форме отдельно.

<sup>2</sup> Оценка по данному критерию производится при нозологической форме, соответствующей острому состоянию.

<sup>3</sup> Оценка по данному критерию производится при нозологии, соответствующей хроническому течению болезни (а также при обострении).

**Таблица 2.** Алгоритм оценки качества оказания медицинской помощи

II. Аудит организационно-технических возможностей медицинской организации (в соответствии с клиническими рекомендациями и порядком оказания медицинской помощи по профилю нозологии)

№	Возможности для оказания медицинской помощи согласно протоколу	Критерий соответствия	Анализ соответствия протоколу	Кол-во баллов
1	Материально-инструментальная база	Укомплектованность	Полная Частичная: > 30, но < 60% Неукомплектованность: < 30%	+1 +0,5 0
2	Условия оказания	Соответствие	Полное Частичное: > 30, но < 60% Несоответствие: < 30%	+1 +0,5 0
3	Наличие специалистов соответствующего профиля	Укомплектованность	Полная Частичная: > 30, но < 60% Неукомплектованность: < 30%	+1 +0,5 0

**Таблица 3.** Алгоритм оценки качества оказания медицинской помощи

III. Аудит дополнительных параметров качественного оказания медицинской помощи в рамках соответствующей нозологии

№	Дополнительные параметры	Критерий соответствия	Анализ соответствия протоколу	Кол-во баллов
1	Маршрутизация пациента/ Соблюдение преемственности	Диспансерное наблюдение	Направлен в соответствии с протоколом Частично даны рекомендации Не соблюдено	+1 +0,5 0
2	Согласие	Информированное согласие родителей или законных представителей/пациентов	Подписано информированное согласие на проведение диагностических, лечебных и иных мероприятий, включая экстренные вмешательства Согласие отсутствует/Не подписано	+1 0
3	Информированность о болезни, мероприятиях диагностики, терапии, реабилитации, профилактики и самоконтроля	Уровень знаний (образование) пациентов или родителей/законных представителей	Полная Частичная Отсутствует	+1 +0,5 0

**Таблица 4.** Алгоритм оценки качества оказания медицинской помощи

IV. Аудит дополнительных этапов оказания медицинской помощи по профилю нозологии (в соответствии с клиническими рекомендациями по соответствующей нозологии)

№	Этапы оказания медицинской помощи согласно протоколу	№	Критерии оказания медицинской помощи	Анализ соответствия протоколу	Кол-во баллов
1	Реабилитация (при наличии в клинических рекомендациях)	1	Своевременность	Своевременно С минимальными отклонениями от рекомендуемых сроков Несвоевременно	+1 +0,5 0
		2	Объем мероприятий	В полном объеме Частично по протоколу Отклонения от протокола	+1 +0,5 0
		3	Эффективность	Поддержание ремиссии/контроля над болезнью Отсутствие эффекта	+1 0
2	Профилактика обострения хронической патологии (при наличии в клинических рекомендациях)	1	Своевременность	Своевременно С минимальными отклонениями от рекомендуемых сроков Несвоевременно	+1 +0,5 0
		2	Объем мероприятий	В полном объеме Частично по протоколу Отклонения от протокола	+1 +0,5 0
		3	Эффективность/Достижение результата	Достигнут контроль/Поддержание ремиссии Отсутствие эффекта	+1 0

Для раздела IV (табл. 4) подсчитывают баллы и выбирают соответствующее правильное утверждение:

- 5–6 баллов: дополнительные этапы оказания медицинской помощи по профилю нозологии проведены в полном объеме в соответствии с клиническими рекомендациями, достигнут запланированный эффект;
- 3–4,5 балла: дополнительные этапы оказания медицинской помощи по профилю нозологии проведены не в полном объеме, запланированный эффект не достигнут;
- менее 2,5 баллов: дополнительные этапы оказания медицинской помощи проведены с отклонениями от протокола или не проводились.

Для раздела V (табл. 5) выбирают соответствующее правильное утверждение:

- А: достигнута абсолютная приверженность пациента или его родителей рекомендациям врача;
- Б: достигнута частичная приверженность пациента или его родителей рекомендациям врача;
- В: приверженность пациента или его родителей рекомендациям врача не достигнута.

Затем суммируют полученные баллы и формулируют заключение по следующему алгоритму (табл. 6):

$$\text{Результат} = (I + II + III) / IV / V.$$

Расшифровка суммы баллов (I + II + III):

- 15,5–20 баллов: качественное оказание медицинской помощи;
- 10–15 баллов: при оказании медицинской помощи допущены дефекты;
- меньше 9,5 баллов: некачественное оказание медицинской помощи.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Сотрудниками кафедры общественного здоровья и здравоохранения государственного учреждения образования (Белорусская медицинская академия последи-

**Таблица 5.** Алгоритм оценки качества оказания медицинской помощи

V. Анализ эффективности взаимодействия врача-специалиста и пациента / его родителей или законных представителей при оказании мероприятий медицинской помощи в рамках нозологии (в соответствии с клиническими рекомендациями)

Критерий	Анализ соответствия протоколу	Уровень приверженности
Приверженность рекомендациям (диагностическим, терапевтическим или иным, согласно протоколу)	Абсолютная	A
	Частичная: > 30, но < 60%	Б
	Отсутствие: < 30%	В

**Таблица 6.** Результаты оценки

Результат: (I + II + III) / IV / V		
I + II + III 15,5–20 баллов 10–15 баллов < 9,5 баллов	Качественное оказание медицинской помощи При оказании медицинской помощи допущены дефекты Некачественное оказание медицинской помощи	
Трактовка результатов		
I Посчитать баллы и сформулировать соответствующее правильное утверждение	11–14 баллов	Мероприятия диагностического и лечебного этапов осуществлены по данной нозологии (согласно клиническим рекомендациям): своевременно, в полном объеме, достигнут запланированный результат
	6–10 баллов	Мероприятия диагностического и лечебного этапов осуществлены по данной нозологии с дефектом: запланированный результат не достигнут
	< 6 баллов	Мероприятия диагностического и лечебного этапов по данной нозологии (согласно клиническим рекомендациям) осуществлены некачественно (расшифровать этапы, на которых не были соблюдены рекомендации)
II Посчитать баллы и сформулировать соответствующее правильное утверждение	1,5–3 балла	Мероприятия медицинской помощи осуществлялись в условиях, соответствующих порядку оказания медицинской помощи по соответствующей нозологии
	< 1,5 баллов	Мероприятия медицинской помощи осуществлялись в условиях, не соответствующих порядку оказания медицинской помощи по соответствующей нозологии (расшифровать несоответствие: по укомплектованности, материально-технической базе, условиям оказания либо по неуккомплектованности профессионального кадрового состава)
III Посчитать баллы и сформулировать соответствующее правильное утверждение	1,5–3 балла	Мероприятия медицинской помощи осуществлялись с соблюдением рекомендаций по дальнейшему наблюдению (либо преемственность соблюдена частично, либо рекомендации по дальнейшему наблюдению отсутствуют) при наличии добровольного информированного согласия, при полной информированности пациентов или родителей/законных представителей о мерах профилактики, лечения и патогенеза болезни
	< 1,5 баллов	При оказании медицинской помощи не соблюдена маршрутизация пациента, отсутствует добровольное информированное согласие: пациенты или родители/законные представители о мерах профилактики, лечения и патогенеза болезни не проинформированы
IV Выбрать соответствующее правильное утверждение	5–6 баллов	Дополнительные этапы оказания медицинской помощи по профилю нозологии проведены в полном объеме в соответствии с клиническими рекомендациями, достигнут запланированный эффект
	3–4,5 баллов	Дополнительные этапы оказания медицинской помощи по профилю нозологии проведены не в полном объеме и/или запланированный эффект не достигнут
	< 2,5 баллов	Дополнительные этапы оказания медицинской помощи проведены с отклонениями от протокола/Не проводились
V Выбрать соответствующее правильное утверждение	A	Достигнута абсолютная приверженность пациента/его родителей или законных представителей рекомендациям врача
	Б	Достигнута частичная приверженность пациента/его родителей или законных представителей рекомендациям врача
	В	Приверженность пациента/его родителей или законных представителей рекомендациям врача не достигнута

пломного образования) было организовано и проведено исследование, целью которого стало изучение мнения врачей-специалистов, работающих в организациях здравоохранения Республики Беларусь, о качестве оказани

ия медицинской помощи населению. Рассмотрены два основных аспекта — структурные и процессуальные факторы, характеризующие качество медицинской помощи. Оценивали модели управления качеством в здравоохра-

**Таблица 7.** Критерии оценки качества оказания медицинской помощи детям в соответствии с клиническими рекомендациями в условиях стационара/дневного стационара

1	Медицинская помощь оказана в условиях стационара / дневного стационара по соответствующему нозологии профилю (либо с участием в процессе оказания медицинской помощи специалиста соответствующего профиля), организационно-технические параметры которого соответствуют порядку оказания медицинской помощи по соответствующему профилю
2	Подписано информированное согласие (законным представителем, а также ребенком старше 14 лет) на проведение диагностических, лечебных и иных мероприятий, включая экстренные вмешательства, необходимые для достижения запланированного результата
3	Проведен совместный осмотр (консультация) с заведующим отделением не позднее вторых суток госпитализации (за исключением выходных и праздничных дней)
4	Предварительный диагноз установлен в течение первых суток на основании данных анамнеза, клинического обследования и полученных результатов инструментальных и лабораторных методов исследования
5	Установление (подтверждение, верификация) обоснованного клинического диагноза осуществлено дифференцировано в зависимости от нозологии: в течение первых суток — при острой патологии, от 0 до 96 ч — в случае обострения хронического процесса
6	Проведены консультации соответствующими врачами-специалистами при наличии медицинских показаний (сопутствующая патология, развитие осложнений)
7	Ведение лечащим врачом унифицированных форм учетно-отчетной медицинской документации, в том числе в электронном виде
8	При проведении медицинских (диагностических и/или лечебных) манипуляций, при необходимости и по показаниям, обеспечено адекватное обезболивание и/или анестезиологическое пособие
9	Выбор метода лечения произведен в течение не более 48 ч при условии отсутствия показаний для экстренной и неотложной помощи
10	Выбор метода лечения с учетом возраста, тяжести и стадии заболевания, наличия сопутствующих заболеваний и/или осложнений
11	Назначение лекарственной терапии осуществлено в соответствии с алгоритмами и схемами, предусмотренными клиническими рекомендациями, с учетом пола, возраста, тяжести заболевания и сопутствующей патологии, индивидуальной переносимости в необходимом для достижения запланированного эффекта объеме
12	Назначение по жизненным показаниям лекарственных препаратов вне инструкции, а также незарегистрированных на территории Российской Федерации и/или препаратов, не входящих в стандарты медицинской помощи, — по решению врачебной комиссии медицинской организации с записью решения врачебной комиссии медицинской организации в медицинских документах пациента и журнале врачебной комиссии (и/или согласно рекомендациям федеральной медицинской организации), с разрешения утвержденного локального независимого этического комитета (при наличии)
13	Выполнение в полном объеме диагностических мероприятий, имеющих частоту предоставления 1,0 (в случае невыполнения — объективное обоснование причины/причин; указание индивидуальных противопоказаний). Выполнение в полном объеме профилактических, лечебных, реабилитационных или иных медицинских услуг, имеющих частоту предоставления 1,0 (в случае невыполнения — объективное обоснование причины/причин; указание индивидуальных противопоказаний)
14	Назначение лекарственных препаратов (и/или групп лекарственных препаратов по анатомо-терапевтическо-химической классификации), имеющих частоту предоставления 1,0 (в случае невыполнения — объективное обоснование причины/причин; указание индивидуальных противопоказаний). Назначение диетического питания, в том числе специализированных продуктов лечебного питания с частотой предоставления 1,0 (в случае невыполнения — объективное обоснование причины/причин; указание индивидуальных противопоказаний)
15	Проведены профилактические мероприятия, направленные на предупреждение осложнений, возникших в процессе диагностики и лечения
16	В случае возникновения осложнений проведены их своевременная диагностика и купирование
17	В случае затруднения/верификации обоснованного клинического диагноза и/или выбора метода лечения в течение указанных сроков — проведение очного либо телемедицинского консилиума с целью принятия решения о дальнейшем ведении пациента (в течение 24–48 ч)
18	При выявлении у пациента показаний для лечения у специалиста другого профиля ребенок переведен в соответствующее профильное отделение (в течение 24 ч)
19	Пациент переведен либо направлен в медицинскую организацию более высокого уровня, в том числе федерального, для оказания медицинской помощи в следующих случаях: для установления окончательного диагноза в связи с нетипичностью течения заболевания; при отсутствии эффекта от проводимой терапии и/или повторных курсов лечения; отсутствии возможности выполнения других эффективных комплексных методов диагностики и/или лечения, в том числе хирургических, при необходимости их использования у конкретного пациента, обусловленной как основной, так и сопутствующей патологией и/или возникшими осложнениями (в течение 96 ч)
20	Достижение запланированного результата (при недостаточном эффекте — объективное обоснование)
21	Наличие рекомендаций по дальнейшему ведению/профилактике обострений/контролю заболевания/реабилитации по показаниям в выписке из истории болезни больного, выданной родителям (законным представителям) ребенка

нении — профессиональную, бюрократическую и индустриальную; изучали мнение врачей о причинах, стимулирующих повышение качества оказания медицинской помощи пациентам [9].

Недостатком такого подхода к оценке является то, что он не отражает весь спектр взаимодействия медицинских работников и пациентов, преобладает оценка структурных факторов.

Известен способ оценки качества кардиохирургического лечения, согласно которому проводят полный мониторно-компьютерный контроль до этапа лечения. Выполняют индивидуализацию математической модели на основе полученных данных. Выделяют на основе этой модели наиболее слабое звено. Выполняют мониторно-компьютерный контроль после этапа лечения. По отношению показателей тяжести наиболее слабого звена, определяющего патологический процесс, до и после этапа лечения, определяемого по формуле, делают количественную оценку качества этого лечения: чем больше величина отношения, тем выше качество лечения. Способ достаточно объективен, но не ставит целью оценку и комплексный контроль качества оказания медицинской помощи [10].

Известен способ оценки качества лечения больных в отделениях терапевтического профиля: анкетирование пациентов включает некоторые общие и даже субъективные вопросы [11]. Хотя способ и позволяет оценить качество лечения в отделениях терапевтического стационара, но его недостаток заключается в отсутствии комплексного подхода к анализу качества оказанных медицинских услуг.

Также был разработан метод оценки потенциальных возможностей медицинской организации по оказанию тех или иных видов медицинской помощи и сопутствующих услуг [12]. Метод основан на универсальной совокупности показателей на момент оценки, включающей исчерпывающую информацию: перечень простых и комплексных услуг, нозологии, оборудование (организационно-технические возможности), методы лечения, структуру и состав персонала, способы и условия работы и др. Такая оценка, несомненно, определяет потенциал медицинской организации, однако некоторые характеристики качественной медицинской помощи остаются неохваченными.

Всемирная организация здравоохранения разработала универсальный инструмент оценки качества оказания стационарной помощи детям, который позволяет

получить объективную характеристику лечебного учреждения. В данном инструменте учитываются не только правильная диагностика и лечение пациентов, но и условия их пребывания, своевременность оказания неотложной медицинской помощи, а также такие факторы как обоснованная госпитализация, полипрагмазия, необоснованное причинение боли ребенку и др. важные аспекты. Однако, сложность заключается в том, что для заполнения указанного инструмента необходимо около 36 часов рабочего времени. В то же время полученные данные позволяют выявить так называемые «сильные» и «слабые» стороны учреждения и дать рекомендации по улучшению оказываемой медицинской помощи [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, в настоящее время не все пациенты детского возраста получают адекватную терапию, соответствующие современным подходам схемы лечения, многие страдают от полипрагмазии и излишнего медицинского вмешательства. Давно назревшая проблема выбора правильного варианта лечения для клинициста, отличающаяся неопределенностью в отношении достоинств и недостатков тех или иных методов, обусловила актуальность и необходимость создания доказательно обоснованных клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям. Перечисленные факторы обусловили активную работу специалистов Союза педиатров России по созданию клинических рекомендаций по самым разным нозологическим формам, как редким, так и широко распространенным, встречающимся в детском возрасте.

В соответствии с клиническими рекомендациями проведена разработка критериев оценки оказания медицинской помощи в педиатрии (табл. 7).

Повышение качества медицинской помощи детям — главная цель внедрения согласованных современных клинических рекомендаций, основанных на доказательной базе. Разработанный алгоритм оценки качества оказания медицинской помощи реализует комплексный подход к проблеме, дает объективную оценку качества ОМП и может быть использован для контроля качества медицинской помощи в медицинской организации.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полубенцева Е. И., Улумбекова Г. Э., Сайткулов К. И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи: Методические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 60 с.
2. Скворцова В. И., Трифонова Н. Ю., Алексеева Г. С. Обоснованность внедрения инноваций в современных условиях реструктуризации городской клинической больницы. Москва: Сам Полиграфист. 2013. 100 с.
3. Стародубов В. И., Щепин О. П., Линденбратен А. Л., Галанова Г. И. Методологические основы и механизмы обеспечения качества медицинской помощи. Москва: Медицина. 2001. 784 с.
4. Шильникова НФ, Ходакова ОВ. Социально-психологические аспекты управления муниципальным лечебным учреждением в условиях реформирования отрасли. *Проблемы управления здравоохранением*. 2004;19(6):42–45.
5. Donabedian A. The seven pillars of quality. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 1990;64:1114–1118.
6. Vuory H.V. Quality assurance of health services. *Copenhagen: WHO Regional Office for Europe*. 1982. (Public Health in Europe, № 16)
7. Князюк Н. Ф. Научно-методические основы повышения эффективности управления медицинскими организациями в современных условиях. Автореф. дис. докт. мед. наук. Новосибирск. 2014. 46 с.
8. Donabedian A. Models of quality assurance. Leonard S. Rosenfeld Memorial Lecture. *School of Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill*. 1993. 95 с.
9. Демидчик ЮЕ, Калинина ТВ, Щавелева МВ, Мороз ИН, Станкевич СИ, Шваб ЛВ. Оценка врачами качества оказания медицинской помощи населению Республики Беларусь. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2010;4:58–63.
10. Бокерия Л. А., Лишук В. А., Газизова Д. Ш. Способ оценки качества кардиохирургического лечения. Патент РФ № 2138048 от 28.07.97.
11. Жидких Б. Д., Кожухов М. А., Шевченко С. М., Ширяев О. Ю. Способ оценки качества лечения больных в отделениях терапевтического профиля. Патент РФ № 2342073 от 27.12.2008.
12. Жеребцов АВ, Луженков АЮ, Неделин ДН, Харитонов ЮС. Об оценке потребительских свойств медицинских организаций. *Менеджер здравоохранения*. 2011;3:54–58.
13. <http://www.who.int/>

В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, М.М. Морозова, Л.И. Агуреева, А.Г. Аганесов, Е.Н. Платова, О.В. Дымова, В.В. Панин

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

# Предикторы результатов пересадки почек от живых родственных доноров у детей

## Контактная информация:

Горяйнов Виктор Андреевич, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского

Адрес: 119435, Москва, Абрикосовский пер., 2, тел.: +7 (499) 248-13-44; e-mail: vik-kid@mail.ru

Статья поступила: 08.02.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

**Актуальность.** Успешная трансплантация почки от живого родственного донора (ЖРД) — самый эффективный метод лечения детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. **Материалы и методы.** В отделении трансплантации почки ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» с декабря 2012 по март 2015 г. были выполнены 148 пересадок почек от живых родственных доноров детям. Для оценки факторов, влияющих на результаты данной операции, были использованы следующие параметры: возраст и пол реципиента; возраст и пол живых родственных доноров; степень совместимости между донором и реципиентом по антигенам системы HLA-A, -B, -DR; характер индукционной иммуносупрессии; степень родства между донором и реципиентом; наличие или отсутствие эпизодов отторжения на протяжении всего периода наблюдения. Было сформировано две группы сравнения (в зависимости от возраста пациентов): группа 1 — дети 1–11 лет и группа 2 — 12–18 лет. Для проведения статистической обработки были использованы критерий Стьюдента, критерий Фишера, кумулятивная выживаемость реципиентов и трансплантатов по Каплану–Мейеру. **Результаты.** В группе 1 потеряны 4 аллопочки из 71 (5,63%), в группе 2 — 4 из 77 (5,19%). При возрасте ЖРД 24–40 лет процент потерь трансплантатов и пациентов ниже, чем при возрасте ЖРД 41–68 лет. В группе 1 умерли 12 больных из 77 (15,58%), в группе 2 — 3 из 65 (4,62%). У девочек были потеряны 7 аллопочек из 67 и наступило 7 летальных исходов, у мальчиков — 6 и 8 из 81, соответственно. Наибольший процент летальных исходов и потери трансплантатов наблюдались в группе больных, получавших для индукционной иммуносупрессии даклизумаб, наименьший — у использующих метилпреднизолон. **Заключение.** Проведенный анализ клинического материала привел нас к заключению, что только два фактора оказались влияющими на результаты пересадки родственных почек у детей — степень совместимости между донором и реципиентом по антигенам системы HLA-A, -B, -DR и наличие эпизодов отторжения в посттрансплантационном периоде.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, живой родственный донор, предиктор, иммуносупрессия.

**(Для цитирования:** Горяйнов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Морозова М.М., Агуреева Л.И., Аганесов А.Г., Платова Е.Н., Дымова О.В., Панин В.В. Предикторы результатов пересадки почек от живых родственных доноров у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 524–527. doi: 10.15690/pf.v12i5.1452)

V.A. Goryaynov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, M.M. Morozova, L.I. Agureyeva, A.G. Aganesov, E.N. Platova, O.V. Dymova, V.V. Panin

Academician Petrovskiy Russian Surgical Research Center, Moscow, Russian Federation

## Predictors of Results of Living Relative Donor Kidney Transplantation in Children

**Relevance.** Successful living relative donor (LRD) kidney transplantation is the most effective method of treating children with terminal chronic renal failure. **Materials and methods.** 148 living relative donor kidney transplantations to children were performed at the department of kidney transplantation of the Federal State Budgetary Research Institution “Academician Petrovskiy Russian Surgical Research Center” from December 2012 to March 2015. We used the following parameters to evaluate the factors affecting results of such an operation: recipient’s age and sex; living relative donor’s age and sex; antigen donor/recipient compatibility (system HLA-A, -B, -DR); type of induced immunosuppression; donor/recipient degree of kindred; presence or absence of rejection episodes throughout the whole observation period. Student’s test, Fisher’s test and Kaplan–Meier’s cumulative survival analysis of recipients and transplants were used for statistical processing. **Results.** 4 allokidneys out of 71 were rejected in group 1 (5.63%), in group 2 — 4 out of 77 (5.19%). The relative rates of transplant and patient survival were higher if LRD were 24–40 years of age than if LRD were 41–68 years of age. 12 patients out of 77 died in group 1 (15.58%), in group 2 — 3 out of 65 (4.62%). 7 allokidneys out of 67 were rejected in girls (7 fatal outcomes), in boys — 6 out of 81 (8 fatal outcomes). The highest rates of fatal outcomes and transplant rejection were observed in the group of patients prescribed daclizumab for induced immunosuppression, the lowest — in the group of patients prescribed methyl prednisolone. **Conclusion.** The conducted clinical material analysis led us to a conclusion that only two factors affect results of relative donor kidney transplantation in children — antigen donor/recipient compatibility (system HLA-A, -B, -DR) and presence of rejection episodes in the posttransplantation period.

**Key words:** kidney transplantation, living relative donor, predictor, immunosuppression.

**(For citation:** V. A. Goryaynov, M. M. Kaabak, N. N. Babenko, M. M. Morozova, L. I. Agureyeva, A. G. Aganesov, E. N. Platova, O. V. Dymova, V. V. Panin. Predictors of Results of Living Relative Donor Kidney Transplantation in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 524–527. doi: 10.15690/pf.v12i5.1452)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Успешная трансплантация почки от живого родственного донора (ЖРД) [1–9] является самым эффективным методом лечения детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН): улучшаются рост и развитие детей, о чем свидетельствуют отдаленные результаты наблюдений многочисленных специализированных медицинских центров [3–7]. Ранее проведенные исследования были сосредоточены на изучении и анализе предпосылок, увеличивающих вероятность или реальность наступления неблагоприятных событий при пересадке органа [3–5, 9]. В отделении трансплантации почки ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в процессе многолетней работы также искали способы устранения факторов риска выживания аллотрансплантатов от ЖРД, о чем свидетельствуют публикации нашего Центра [10–18].

Мнения по этому поводу практикующих специалистов разных центров несколько разноречивы. В связи с этим мы решили проанализировать накопленный нами материал, чтобы сформировать свое собственное мнение по данной теме.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В отделении трансплантации почки ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» с декабря 2012 по апрель 2015 г. были выполнены 306 трансплантаций почек от живых родственных доноров, из них 148 трансплантированы детям. Этот клинический материал и был положен в основу настоящего исследования. Возраст больных — от 1 года до 18 (в среднем  $11,28 \pm 4,63$ ) лет. Причины терминальной стадии ХПН представлены в табл. 1.

Для проведения математического анализа с использованием с критерия Стьюдента были изучены следующие параметры: процент потерь трансплантатов и летальности пациентов, кумулятивная выживаемость трансплантатов и реципиентов по Каплану–Мейеру. Статистическая обработка данных проводилась с использованием критериев Фишера и Гехана. Оценивали влияние следующих риск-факторов:

- 1) возраст и пол реципиента;
- 2) возраст и пол ЖРД;
- 3) степень совместимости между донором и реципиентом по антигенам системы HLA-A, -B, -DR;
- 4) характер индукционной иммуносупрессии;
- 5) степень родства между донором и реципиентом;
- 6) наличие или отсутствие эпизодов отторжения на протяжении всего периода наблюдения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Влияние возраста пациента на результаты пересадки почки

Для оценки влияния возраста ребенка на результаты пересадки почки от ЖРД все пациенты были разделены на 2 группы. В группу 1 вошел 71 пациент в возрасте от 1 года до 11 (в среднем  $7,21 \pm 2,85$ ) лет, в группу 2 — 77 пациентов в возрасте от 12 до 18 (в среднем  $15,03 \pm 2,08$ ) лет. Математический анализ с использованием критерия Стьюдента показал, что возрастная разница между этими группами статистически достоверна ( $t = 2,22$ ;  $p < 0,05$ ).

В группе 1 умерли 10 больных из 71 (14,08%), в группе 2 — 5 из 77 (6,49%). Сравнительный анализ с использованием критерия Фишера показал, что эта разница статистически недостоверна ( $\chi^2 = 1,58$ ;  $p = 0,2091$ ). Сравнение потерь трансплантатов в этих группах дало следующие результаты: в группе 1 потеряны 4 аллопочки из 71 (5,63%), в группе 2 — 4 трансплантата из 77 (5,19%). Сравнительный анализ с использованием критерия Фишера показал, что эта разница статистически

Таблица 1. Причины терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН)

Диагноз	Число пациентов (%)
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	28 (18,91)
Гипоплазия почек	22 (14,85)
Гемолитико-уремический синдром	17 (11,47)
Дисплазия почек	12 (8,10)
Хронический гломерулонефрит	8 (5,3)
Идиопатический нефротический синдром	8 (5,3)
Поликистоз почек	6 (4,05)
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	5 (3,69)
Терминальная стадия ХПН	5 (3,69)
Нефронофтиз Фанкони	3 (2,03)
Прочее	34 (22,67)
Итого	148 (100,00)

недостоверна ( $\chi^2 = 0,06$ ;  $p = 0,8085$ ). Следовательно, возраст ребенка не влияет на процент потерь трансплантатов и летальность пациентов.

### Влияние возраста родственного донора на результаты пересадки почки

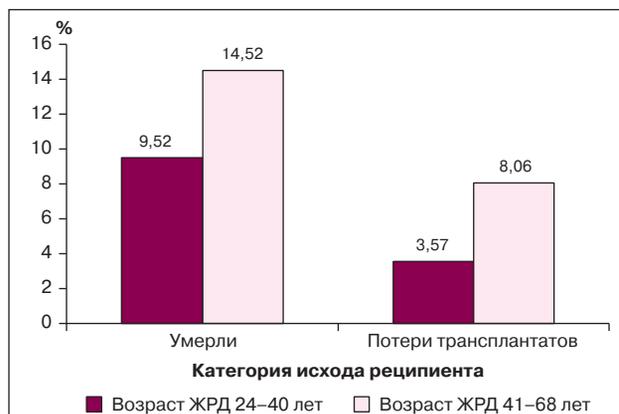
Для оценки влияния возраста доноров на частоту потерь аллопочек и процент летальности пациенты были поделены на 2 группы в зависимости от возраста ЖРД. Полученные результаты представлены на рис. 1.

Как видно из рисунка, процент потерь трансплантатов и пациентов ниже при возрасте ЖРД 24–40 лет, при возрасте ЖРД 41–68 — выше. Однако, как показала статистическая обработка с использованием критерия Фишера, эти различия статистически недостоверны ( $\chi^2 = 0,03-0,45$ ;  $p = 0,5083-0,8666$ ), что означает — возраст ЖРД также не оказывает существенного влияния на результаты пересадки почки у детей.

### Влияние совместимости по антигенам системы HLA-A, -B, -DR на результаты пересадки почки

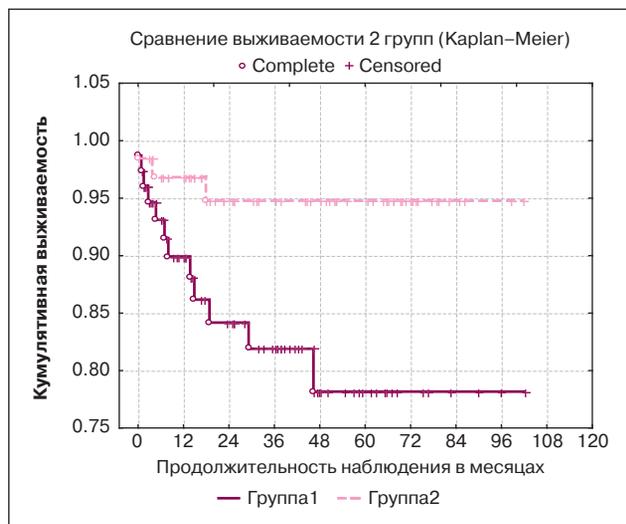
В нашей группе клинического материала число несопадений по антигенам HLA-A, -B, -DR варьировало от 0 до 6 (в среднем  $2,53 \pm 1,15$ ). Для проведения статисти-

Рис. 1. Сравнение частоты летальных исходов и потерь трансплантатов



Примечание. ЖРД — живой родственный донор.

**Рис. 2.** Влияние степени совместимости по антигенам HLA-A, -B, -DR на выживаемость пациентов



ческого анализа все больные были разделены на 2 группы: группа 1 — 77 больных с числом HLA-несовпадений от 0 до 2; группа 2 — 65 больных с числом HLA-несовпадений от 3 до 6. В группе 1 умерли 12 больных из 77 (15,58%), в группе 2 — 3 из 65 (4,62%). Анализ с использованием критерия Фишера показал, что эта разница статистически достоверна ( $\chi^2 = 3,44$ ;  $p = 0,0451$ ).

При вычислении кумулятивной выживаемости пациентов по Каплану–Мейеру было установлено, что разница в выживаемости пациентов между группами 1 и 2 статистически достоверна (рис. 2).

Статистическая обработка с использованием критерия Гехана дала следующие результаты:  $t = 2,32$ ;  $p = 0,0203$ . Следовательно, степень совместимости по антигенам системы HLA-A, -B, -DR влияет на кумулятивную выживаемость реципиентов и пересаженных почек.

#### Влияние пола пациента на результаты пересадки почки

Для оценки влияния этого фактора на результаты аллотрансплантации почки в группах девочек и мальчиков были вычислены проценты летальности и потерь аллопочек. Статистический анализ с использованием критерия Фишера дал следующие результаты. В группе девочек умерли 7 пациенток из 67, в группе мальчиков — 8 из 81. Статистический анализ продемонстрировал, что разница показателей между этими группами статистически недостоверна ( $\chi^2 = 0,07$ ;  $p = 0,975$ ).

Потери трансплантатов были следующими: у девочек были потеряны 7 аллопочек из 67, у мальчиков — 6 из 81. Статистический анализ с использованием критерия Фишера показал, что и между этими величинами разница также статистически недостоверна ( $\chi^2 = 0,55$ ;  $p = 0,4582$ ). Можно сделать вывод, что пол пациента не влияет на результаты пересадки родственных почек у детей.

**Таблица 2.** Характер индукционной иммунодепрессивной терапии

Название иммунодепрессанта	Число больных	Умерло больных (%)	Потеряно трансплантатов (%)
Алемтузумаб	103	9 (8,74)	4 (3,88)
Даклизумаб	18	3 (16,67)	2 (11,11)
Экулизумаб	9	1 (11,11)	0
Метилпреднизолон	9	0	0
Итого	138	19 (13,77)	6 (4,35)

#### Влияние протокола индукционной иммуносупрессии на результаты пересадки почки

Информация об индукционной терапии была доступна у 139 больных, характер индукционной терапии представлен в табл. 2.

Как видно из представленной таблицы, наибольшему числу больных в качестве индукционной иммуносупрессии использовали алемтузумаб (103 из 138; 74,64%). Наибольший процент летальных исходов и потери трансплантатов (16,67 и 11,11%, соответственно) наблюдались в группе больных, получавших для индукционной иммуносупрессии даклизумаб, наименьший (соответственно, 0 и 0%) — в группе больных, получивших в качестве индукционной иммуносупрессии метилпреднизолон.

Сравнительный математический анализ между всеми группами с использованием критерия Фишера показал, что различия между всеми группами статистически недостоверны. Следовательно, характер индукционной иммуносупрессии не оказывает существенного воздействия на результаты аллотрансплантации родственных почек.

#### Влияние эпизодов отторжения на результаты пересадки родственных почек у детей

Для оценки влияния этого фактора на результаты пересадки родственных почек все больные были разделены на две группы. В группу 1 вошли 95 пациентов, у которых не было ни одного эпизода отторжения. В группу 2 вошли 53 больных с количеством эпизодов отторжения от 1 до 3.

В группе 1 умерли 6 больных из 95 (7,37%), в группе 2 — 9 из 53 (16,9%). В группе 1 потеряны 3 аллопочки из 95 (3,15%), в группе 2 — 5 из 53 (9,43%). Таким образом, в группе 2 и летальность, и процент потери трансплантатов значительно выше, чем в группе 1. Для большей наглядности эти данные представлены на рис. 3.

Статистический анализ с использованием критерия Фишера показал, что эта разница статистически достоверна ( $\chi^2 = 2,76-3,14$ ;  $p = 0,0254-0,0428$ ). Следовательно, наличие эпизодов отторжения отрицательно сказывается на выживаемости трансплантатов и пациентов.

#### Влияние степени родства между донором и реципиентом на результаты пересадки родственных почек у детей

Донорами почек были родители (108), бабушки/дедушки (31), дяди/тети (8), брат (1). В группе больных, получивших почки от родителей, умерли 7 (6,48%), потеряно 6 трансплантатов (5,56%). В группе больных, которым трансплантированы почки от бабушек и дедушек, умерли 5 (16,13%), и потеряно 1 трансплантат (3,23%). Из 8 больных, которым были пересажены почки от дяди и теть, умер 1 (13,5%) и потеряно 1 трансплантат (13,5%). Пациент, которому трансплантирована почка от брата, умер через 2,7 мес после пересадки от острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне гипертермии (данные этого пациента в анализе не учтены).

Сравнительный анализ групп больных с использованием критерия Фишера дал следующие результаты:

$\chi^2 = 0,007-1,25$ ;  $p = 0,26-0,95$ . Следовательно, можно утверждать, что разница в летальных исходах и потере трансплантатов статистически недостоверна, что, по всей вероятности, является следствием небольшого числа наблюдений, а также неоднородности групп по числу наблюдений (108, 31 и 7 больных).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мировой литературе встречались противоречивые публикации, посвященные исследованию факторов, влияющих на результаты трансплантации почек в целом и у детей в частности [19, 20].

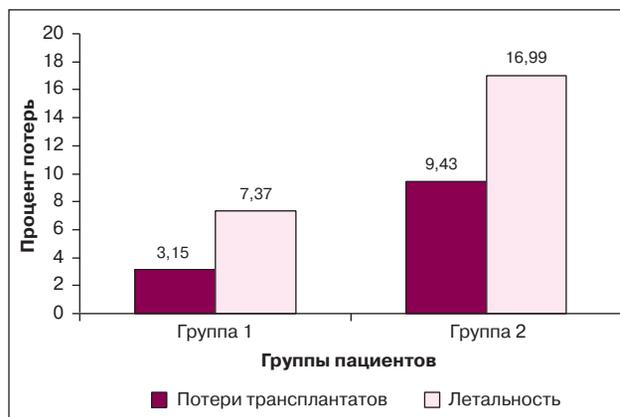
Проведенный статистический анализ продемонстрировал следующее.

1. Пол и возраст ребенка не оказывают существенного влияния на степень выживаемости реципиентов и трансплантатов.
2. Возраст и пол живого родственного донора также не влияет существенным образом на выживаемость, поскольку разница в выживаемости в группах была статистически недостоверной.
3. Сравнение групп больных, различных по степени совместимости по антигенам системы HLA-A, -B, -DR, показало, что степень совместимости существенно влияет на результаты пересадки почки, поскольку разница между группами статистически достоверна.
4. То же самое можно сказать и о влиянии эпизодов отторжения на выживаемость трансплантатов.
5. Характер индукционной иммунодепрессии не оказывает существенного влияния на результаты пересадки почки.
6. Степень родства между донором и реципиентом, как показала статистическая обработка, также не влияет существенным образом на выживаемость пациентов и трансплантатов. Почему мы повторяем «существенным

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grimm PC, Ettenger R. Pediatric kidney transplantation. *Adv Pediatr.* 1992;39:441.
2. Davis ID, Bouchman TE, Grimm PC, Benfield MR, Briscoe DM, Harmon WE, Alexander SR, Avner ED. Pediatric renal transplantation: indications and special considerations. *Pediatr Transplantation.* 1998;2(2):117–119.
3. Ingulli E, Gonsalez R, Rajpoot D, Pomrantz A, Sumrani N, Hong J, Butt KM, Tejani A. Long term outcome of one haploidentical live related donor transplantations in children. *Child Nephrol Urol.* 1988–1989;9:312.
4. Najarian JS, Almond PS, Gillingham KJ, Mauer SM, Chavers BM, Nevins TE, Kashtan CE, Matas AJ. Renal transplantation in the first five years of life. *Kidney Int.* 1993;44(43):40–44.
5. Morel P, Almond PS, Matas AJ, Gillingham KJ, Chau C, Brown A, Kashtan CE, Mauer SM, Chavers B, Nevins TE. Long term quality of life after kidney transplantation in childhood. *Transplantation.* 1991;52(1):47–52.
6. Potter DE, Najarian JS, Belzer F, Holliday MA, Horns G, Salvatierra O. Jr. Long term results of renal transplantation in children. *Kidney Int.* 1991;40:752.
7. Kimm MS, Jabs K, Harmon WE. Long term patient survival in a pediatric renal transplantation program. *Transplantation.* 1991;51:612.
8. Broyer M, Elrich J, Jones E, Selwood N. Five year survival of kidney transplantation in children: data from the European (EDTA–ERA) Registry. *Kidney Int.* 1993;44(43):22–25.
9. Feld LG, Stablein D, Fivush B, Harmon W, Tejani A. Renal transplantation in children from 1987–1996. The annual report of the North American Pediatric Renal Transplantation Study. *Pediatr Transplantat.* 1997;1:146.
10. Каабак ММ, Горяйнов ВА, Зокоев АК, Бабенко НН, Рагимов АА, Салимов ЭЛ, Соловьева ИН, Алексеева ЛА, Морозова ММ, Шишло ЛА. Десятилетний опыт применения раннего плазмафереза после пересадки почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009;11(1):28–33.
11. Горяйнов ВА, Каабак ММ, Бабенко НН, Зокоев АК, Морозова ММ, Шишло ЛА. Аллотрансплантация родствен-

**Рис. 3.** Сравнение процента летальных случаев и потерь трансплантатов



образом»? Потому, что разница имеется, но она, по данным статистической обработки, оказывается статистически недостоверной. Скорее всего, это является следствием небольшого числа наблюдений (148 больных).

Таким образом, проведенный анализ клинического материала привел нас к следующему заключению: только два фактора влияют на результаты пересадки родственных почек — степень совместимости между донором и реципиентом по антигенам системы HLA-A, -B, -DR и наличие эпизодов отторжения в посттрансплантационном периоде.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

- ных почек у детей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2008;6:58–62.
12. Каабак ММ, Зокоев АК, Морозова ММ, Ильинский ИМ. Использование нативных мочеточников для восстановления мочевых путей при трансплантации почки приводит к значительному уменьшению частоты встречаемости хронической трансплантационной нефропатии. *Нефрология и диализ.* 2002;4(4):250.
13. Каабак ММ, Сандриков ВА, Рагимов АА. Анализ выживаемости почечного аллотрансплантата по данным регистра Российского диализного общества и возможные пути улучшения отдаленных результатов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2006;4:31.
14. Садовников ВИ, Сандриков ВА, Каабак ММ. Влияние плазмафереза на функцию и внутриорганный кровоток аллотрансплантата в раннем послеоперационном периоде. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2003;3:21.
15. Горяйнов ВА, Каабак ММ, Молчанова ЕА. Плазмаферез для лечения реперфузионной травмы при пересадке почки. Влияние на ближайшие и отдаленные результаты. *Вестник РАМН.* 2002;5:43–45.
16. Волыничек ЕП, Каабак ММ, Стенина ИИ, Горяйнов ВА. Некоторые аспекты изучения качества жизни реципиентов после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009;11(4):26–29.
17. Молчанова Е, Валов АЛ, Каабак ММ. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. *Нефрология и диализ.* 2004;5(1):64.
18. Каабак ММ, Бабенко НН, Зокоев АК, Samsonov DV, Sandrikov VA, Maschan AA. Alemtuzumab induction in pediatric kidney transplantation. *Pediatric Transplantation.* 2013;17(2):168–170.
19. Annual Report of USA Scientific Registry of transplant recipients and organ procurement and transplantation Network. *Transplant Data: 1988–1991.* 1993. 651 p.
20. Schulman SL, Palmer J, Dunn S, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. Effect of recipient's race on pediatric renal allograft survival: a single center study. *Pediatrics.* 1992;89:1055.

И.Н. Захарова<sup>1</sup>, Т.М. Творогова<sup>1</sup>, О.А. Громова<sup>3</sup>, Е.А. Евсеева<sup>1, 2</sup>, С.И. Лазарева<sup>2</sup>, И.Д. Майкова<sup>4</sup>, Н.Г. Сугян<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детская городская поликлиника № 133, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

<sup>4</sup> Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой, Москва, Российская Федерация

## Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве

### Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ, главный педиатр Центрального федерального округа России, заслуженный врач Российской Федерации

Адрес: 123480, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, тел.: +7 (495) 495-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 22.04.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

**Цель:** изучить обеспеченность детей препубертатного и пубертатного возраста г. Москвы витамином D\*. **Методы.** Нами обследованы дети в возрасте от 10 до 17 лет, проживающие в Москве. Для оценки сезонного изменения статуса витамина D в крови определяли среднее содержание основного метаболита витамина D — 25(OH)D — в течение разных месяцев года. Критериями включения детей для проведения лабораторного обследования стали возраст (от 11 до 17 лет), отсутствие органической и генетической патологии, постоянное проживание в Москве, отсутствие приема на момент обследования препаратов кальция и активных метаболитов витамина D. **Результаты.** В исследование включено 360 детей (то есть ежемесячно проходили обследование по 30 детей) в возрасте от 10 до 17 лет. Анализ полученных данных продемонстрировал различия в обеспеченности витамином D обследованных детей в зимние, весенние, летние и осенние месяцы. Сывороточная концентрация витамина D оказалась достоверно выше в летние месяцы по сравнению с зимним периодом. Не выявлено половых различий в обеспеченности витамином D среди московских подростков. Оценка рациона показала, что частота потребления детьми рыбы как основного пищевого источника витамина D крайне низка. **Выводы.** Необходимо уделить особое внимание разработке эффективных методов коррекции низкого статуса витамина D и его профилактики. В зимний период невозможно поддерживать статус витамина D на оптимальном уровне вследствие недостаточной солнечной инсоляции, краткой продолжительности прогулок детей в течение учебного года, а также из-за отсутствия в пищевом рационе детей источников холекальциферола. Особое внимание необходимо уделить поступлению витамина D путем назначения обогащенных пищевых добавок. **Ключевые слова:** обеспеченность подростков витамином D, гиповитаминоз D, дефицит витамина D, сезонные изменения статуса витамина D, уровень инсоляции, влияние витамина D на заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями.

(Для цитирования: Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., Евсеева Е.А., Лазарева С.И., Майкова И.Д., Сугян Н.Г. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 528–531. doi: 10.15690/pf.v12i5.1453)

I.N. Zakharova<sup>1</sup>, T.M. Tvorogova<sup>1</sup>, O.A. Gromova<sup>3</sup>, E.A. Evseyeva<sup>1, 2</sup>, S.I. Lazareva<sup>2</sup>, I.D. Maykova<sup>4</sup>, N.G. Sugyan<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pediatric City Hospital No. 133, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russian Federation

<sup>4</sup> Bashlyayeva Pediatric City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

## Vitamin D Insufficiency in Adolescents: Results of Year-Round Screening in Moscow

**Goal.** Study of vitamin D sufficiency in children of puberty and pre-puberty age in Moscow. **Methods.** We examined children aged from 10 to 17 years living in Moscow. In order to appraise seasonal changes in the blood vitamin D status, we determined the average level of the main vitamin D metabolite — 25(OH)D — in different months of the year. The criteria for involving children into a laboratory examination were age (11–17 years), absence of organic or genetic pathology, permanent residence in Moscow, no intake of calcium and active vitamin D metabolite preparations at the time of examination. **Results.** The study involved 360 children (i.e. 30 children were examined every month) aged from 10 to 17 years. Analysis of the obtained data demonstrated differences in vitamin D sufficiency in the examined children in winter, spring, summer and autumn months. The serum concentration of vitamin D was significantly higher in summer months than in winter months. We did not reveal sex-related differences in vitamin D sufficiency among Moscow adolescents. Diet evaluation demonstrated that children extremely rarely consume fish as the main food source of vitamin D. **Conclusions.** Special attention should be given to the development of effective methods of correction of low vitamin D status and prevention thereof. Maintenance of the optimal vitamin D status in winter is infeasible due to insufficient exposure to sunlight, short duration of children's walking during the schoolyear and absence of cholecalciferol sources in children's diets. Special attention should be given to vitamin D intake by means of prescribing enriched food additives.

**Key words:** vitamin D sufficiency in adolescents, hypovitaminosis D, vitamin D deficiency, seasonal changes of vitamin D status, level of exposure to sunlight, vitamin D impact on the acute respiratory viral infection morbidity.

(For citation: I.N. Zakharova, T.M. Tvorogova, O.A. Gromova, E.A. Evseyeva, S.I. Lazareva, I.D. Maykova, N.G. Sugyan. Vitamin D Insufficiency in Adolescents: Results of Year-Round Screening in Moscow. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 528–531. doi: 10.15690/pf.v12i5.1453)

\* В настоящее время два соединения относят к витаминам группы D: эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>) и более активный колекальциферол (витамин D<sub>3</sub>). Эти гормонально неактивные соединения в организме путем гидроксирования превращаются в активные метаболиты: в печени образуется кальцидиол (25(OH)D), а затем в проксимальных канальцах почек — кальцитриол (1,25(OH)<sub>2</sub>D).

## ВВЕДЕНИЕ

Первые упоминания о сезонных колебаниях содержания в крови витамина D датируются 1974 г., когда McLaughlin и соавт. продемонстрировали результаты своих исследований, согласно которым пиковые уровни витамина D были обнаружены в осенние месяцы и не были связаны с изменением характера питания или другой дотацией витамина D [1]. В связи с этим было высказано предположение о большей значимости эндогенного синтеза холекальциферола в коже по сравнению с поступлением его из продуктов питания. Позднее стало известно, что 90–95% витамина D образуется в коже под влиянием ультрафиолетового излучения, и лишь 5% поступает в составе пищи [2, 3].

В настоящее время ведется активное обсуждение значений диапазона нормы сывороточного содержания основного транспортного метаболита — кальцидиола [25(OH)D]. Однако, большинство экспертов сходится во мнении, что уровень 25(OH)D в плазме крови более 30 нг/мл соответствует нормальному содержанию 25-гидроксивитамина D, обеспечивающему основные его функции в организме [4]. Изучается значимость различных факторов, влияющих на образование витамина D в организме, таких как степень пигментации кожи, использование солнцезащитных кремов, значимость географической широты местности, сезона года, уровня загрязненности воздуха, возраста человека, физической активности и т.д. [5, 6]. Первостепенными факторами риска по формированию недостаточности витамина D принято считать сезон года и географическую широту местности [7]. У людей, проживающих в регионах севернее 35°с.ш. и южнее 32°ю.ш. [5], синтез холекальциферола значительно ниже, и, соответственно, выше частота встречаемости дефицита или авитаминоза D. Самые низкие концентрации кальцидиола у жителей северного полушария обнаруживаются в весенние месяцы года, когда полностью истощаются запасы витамина D, синтезированного предыдущим летом [8]. При обследовании 118 взрослых молодых женщин и мужчин, проживающих в Турции, выявлено, что средний сывороточный уровень 25(OH)D составляет  $28,4 \pm 10,4$  нг/мл в августе и  $13,8 \pm 6,6$  нг/мл в феврале [9]. По данным Kull и соавт., дефицит витамина D ( $< 20,8$  нг/мл) испытывает 73% населения Эстонии в зимние месяцы и 29% — в летние месяцы года, в то время как тяжелый дефицит D ( $< 10,1$  нг/мл) зимой наблюдается у 8% населения и у 1% — летом [10]. Аналогичная закономерность наблюдается при анализе сезонной вариабельности сывороточного содержания холекальциферола у детей в возрасте 5–14 лет, проживающих в Новой Зеландии. В период наибольшей инсоляции средний уровень 25(OH)D выше на 27%, чем в холодный сезон [11].

Согласно данным отечественных исследователей, дефицит витамина D в летнее время — период максимальной инсоляции — выявлен у 38,6% обследуемых здоровых детей и подростков, проживающих в средней полосе России [12]. Результаты многоцентрового когортного исследования «Родничок», посвященного анализу обеспеченности детей раннего возраста витамином D в Российской Федерации, показали, что у 24,4% пациентов в возрасте от 1 мес до 3 лет жизни установлена недостаточность витамина D, а у 41,7% — его дефицит [13].

Несмотря на попытки обеспечить необходимую дотацию холекальциферола, основная группа детей не получает в полной мере данный витамин. Большинство исследований, посвященных изучению обеспеченности детей витамином D, проведенных в нашей стране, свидетельствует о том, что приблизительно у половины детей и подростков обнаруживается недостаточное содержание кальцидиола в крови [14, 15], а около 1/3 детского

населения испытывает дефицит витамина D даже в период максимальной инсоляции [16].

В связи с наличием многочисленных данных о высокой распространенности неадекватной обеспеченности витамином D детей всех возрастных групп [6, 15, 17–30], а также вследствие отсутствия в Российской Федерации утвержденных рекомендаций по профилактике гиповитаминоза D многие исследователи начали обращать особое внимание на группу детей старшего возраста.

**Цель работы:** изучить обеспеченность детей препубертатного и пубертатного возраста г. Москвы витамином D.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Простое наблюдательное проспективное исследование обеспеченности витамином D детей старшего возраста, постоянно проживающих на территории Москвы (55°с.ш.) в течение всего года.

### Место проведения

Работа проводилась на базе детской городской поликлиники № 133 г. Москвы совместно с сотрудниками кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ.

**Критерии отбора:** возраст детей от 10 до 18 лет, добровольное согласие родителей, постоянное проживание в Москве.

Когорту обследованных составили дети, обратившиеся в лечебно-профилактическое учреждение для профилактического осмотра.

### Методы

Всем обследуемым проводился забор венозной крови в утренние часы натощак для определения содержания кальцидиола [25(OH)D]. Лабораторный анализ выполнен на анализаторе Liason DiaSorin Pleutschland GmbH (Германия) методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA). Оценка обеспеченности осуществлялась в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов: дефицит витамина диагностировался при уровне 25(OH)D  $< 20$  нг/мл, недостаточность — при 21–29 нг/мл, а достаточное содержание — при  $> 30$  нг/мл. В случае определения концентрации  $< 10$  нг/мл диагностировался тяжелый дефицит [4].

Состояние здоровья детей, физическая активность, привычный уровень инсоляции и их рацион питания оценивались на основании данных физикального осмотра, результатов анкетирования, а также анализа амбулаторных медицинских карт (форма 112/у).

### Статистический анализ

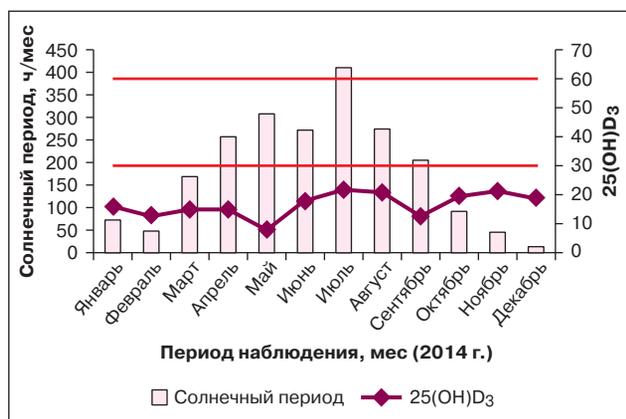
Полученные данные исследования обработаны с использованием программы Statistica 10.0. Результаты представлены в виде средних величин (M) и стандартной ошибки средней величины (m). Для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

В исследование включено 360 детей, среди них 161 мальчик (44,7%) и 199 девочек (55,3%). Средний возраст детей составил  $14,72 \pm 1,94$  года. Среднее содержание кальцидиола в крови —  $16,77 \pm 0,42$  нг/мл, что соответствует дефициту витамина D, при этом недостаточная обеспеченность кальцидиолом ( $< 30$  нг/мл) выявлена у 336 детей (93,3%), из которых 79 (23,5%) име-

**Рис.** Сезонные изменения концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> у детей в зависимости от продолжительности солнечных дней



Примечание. Красными линиями обозначен желаемый диапазон концентрации витамина D в крови.

ют тяжелый дефицит по обеспеченности витамином D. Как видно из данных табл. 1, только 6,7% детей продемонстрировали достаточный статус витамина D.

Средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови у девочек-подростков составил  $17,18 \pm 0,55$  нг/мл, у мальчиков —  $16,3 \pm 0,65$  нг/мл, статистически значимой разницы в обеспеченности детей в зависимости от пола не выявлено ( $p < 0,05$ ).

На рис. продемонстрирована динамика значений медианы обеспеченности кальцидиолом детей в зависимости от месяца года и количества солнечных часов в месяце. Данные о продолжительности солнечного сияния за период наблюдения получены из архива метеорологической службы (<http://meteoweb.ru/2014/pss2014.php>).

В результате анкетирования подростков, обратившихся в летние месяцы (июнь, июль, август) и включенных в исследование, стало известно, что большая часть детей (81,1%) к моменту обследования еще не выезжала из города более чем на 2 дня; 12,2% детей находились в Москве и Московской области попеременно, а остальные 6,7% отдыхали на солнечных курортах, из них 2 ребенка (2,2%) вернулись с отдыха менее чем за месяц до исследования и 4 ребенка (4,5%) находились в южных странах более чем за 4 нед до лабораторного обследования.

Все 30 подростков, обследуемых в мае месяца, в ответ на вопрос о средней продолжительности пребывания на улице в день в течение последнего месяца

указали на цифры 15–30 мин по пути из школы ввиду повышения нагрузки в конце учебного года. Среди общего числа обследованных подростков продолжительность прогулки в течение последнего месяца перед забором крови оказалась следующей:

- 15–30 мин — у 195 (54,1%);
- 60–120 мин — у 93 (25,8%);
- более 120 мин — у 72 (20%).

При анализе пищевого рациона детей, участвовавших в исследовании, выявлено, что ни один из пациентов не потребляет достаточного количества продуктов — источников холекальциферола [31]. По нашим данным, 24,4% детей едят рыбу реже 1 раза в нед, 75,6% — реже 1 раза в мес. Молочные продукты и яичные желтки 63,8% подростков включают в свой рацион 2–3 раза в нед, 34,3% — 1 раз в нед, а 1,9% детей практически не используют данные продукты. В табл. 2 представлена частота потребления детьми рыбы как основного пищевого источника витамина D.

Среди обследованных нами подростков только 6 детей получали витаминно-минеральные комплексы весной и/или осенью, при этом уровень обеспеченности холекальциферолом у этих подростков не отличался от статуса витамина D их сверстников.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашей работы свидетельствуют о высокой распространенности дефицита витамина D среди детей старшего возраста, что особенно выражено в весенние месяцы. Так, в мае 100% обследованных нами подростков имеют дефицит кальциферола ( $< 20$  нг/мл), что сопоставимо с данными французского исследования [32], которое выявило 100% распространенность тяжелого дефицита среди парижских юношей 13–15 лет ( $< 12$  нг/мл) в марте месяце. В то же время выявленная J. Guillemant и соавт. [32] средняя концентрация 25(OH)D в сентябре месяце ( $23,4 \pm 18$  нг/мл) значительно отличается от наших результатов ( $12,61 \pm 1,99$  нг/мл). Схожая вариабельность продемонстрирована в исследованиях, проведенных отечественными учеными в Республике Коми и Пермском крае, а также в ряде работ европейских стран — Норвегии, Дании, Финляндии [30, 33]. В весенние месяцы средний статус витамина D у финских подростков составляет 16,5 нг/мл, у жителей Дании — менее 10 нг/мл [33]. При этом половых различий не выявлено ни нами, ни нашими соотечественниками [30]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости практически круглогодичного дополнительного приема витамина D.

**Таблица 1.** Частота изменения содержания 25(OH)D<sub>3</sub> у подростков Москвы в зависимости от пола

Исследуемый контингент детей	25(OH)D			
	< 10 нг/мл	10–19 нг/мл	20–29 нг/мл	> 30 нг/мл
Мальчики (n = 161), %	10,5	20,3	10	3,9
Девочки (n = 199), %	11,4	26,7	14,4	2,8
Σ, %	21,9	47	24,4	6,7

**Таблица 2.** Зависимость содержания 25(OH)D от диетических предпочтений пациентов

Частота употребления рыбы	25(OH)D		
	< 10 нг/мл	10–19 нг/мл	20–29 нг/мл
Реже 1 раза в мес, %	75,6	55,6	70,5
Реже 1 раза в нед, %	24,4	32,5	17
Чаще 1 раза в нед, %	-	11,9	12,5

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование демонстрирует высокую распространенность недостаточности витамина D, что обусловлено, вероятно, географической широтой расположения столицы, высокой степенью загрязненности воздуха, малой величиной ультрафиолетовой экспозиции. Любопытен факт, что даже в летние месяцы года количество детей с адекватным уровнем кальцидиола не превысил 13%. В настоящее время накоплено немало данных о влиянии кальцитриола на иммунную систему, восприимчивость к инфекционным заболеваниям, на предотвращение многих других серьезных негативных последствий авитаминоза D для организма, что требует разработки методов профилактики гиповитаминоза D у подростков.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maxwell JD. Seasonal variation in vitamin D. *Proceeding soft the Nutrition Society*. 1994;53:533–543.
2. Мальцев СВ, Шакирова ЭМ, Сафина ЛЗ, Закирова АМ, Сулейманова ЗЯ. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*. 2014; 93(5):32–38.
3. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(Suppl. 6):1678–1688.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930.
5. Захарова ИН, Боровик ТЭ, Творогова ТМ, Дмитриева ЮА, Васильева СВ, Звонкова НГ. Витамин D: новый взгляд на роль в организме. Учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО. 2014. 104 с.
6. Громова ОА, Торшин ИЮ, Захарова ИН, Спиричев ВБ, Лиманова ОА, Боровик ТЭ, Яцык ГВ. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;4(1):38–47.
7. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67:373–378.
8. Maeda SS, Saraiva GL, Hayashi LF, Cendoroglo M, Ramos LA, Correa M, Mesquita C, Lazaretti-Castro M. Seasonal variation in the serum 25-hydroxyvitamin D levels of young and elderly active and inactive adults in Sao Paulo, Brazil: The Sao Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES). *Dermato-endocrinology*. 2013;5(1):211–217. doi:10.4161/derm.24476.
9. Cinar N, Harmanci A, Bulent O. Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey. *Eur J of Internal Medicine*. 2013;25(2):197–201.
10. Kull M, Kallikorm R, Tamm A, Lember M. Seasonal variance of 25(OH) vitamin D in the general population of Estonia a Northern European country. *BMC Public Health*. 2009;9:22. doi:10.1186/1471-2458-9-22.
11. Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, Whiting SJ, Taylor RW, Williams SM, Parnell WR, Scragg R, Wilson N, Schaaf D, Fitzgerald ED, Wohlers MW. Season and ethnicity are determinants of serum 25 hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5–14 year. *J Nutr*. 2005;135(11): 2602–2608.
12. Витебская АВ, Смирнова ГЕ, Ильин АВ. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*. 2010;2:2–6.
13. Захарова ИН, Мальцев СВ, Боровик ТЭ, Яцык ГВ, Малявская СИ, Вахлова ИВ, Шуматова ТА, Романцова ЕБ, Романюк ФП, Климов ЛЯ, Пирожкова НИ, Колесникова СМ, Курьянинова ВА, Творогова ТМ, Васильева СВ, Мозжухина МВ, Евсеева ЕА. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.). *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(6):122–126.
14. Захарова ИН, Творогова ТМ, Вечерко ВИ, Лазарева СИ, Васильева СВ, Евсеева ЕА. Мониторинг статуса витамина D у подростков города Москвы в течение года. *Педиатрия*. 2015; 94(3):95–99.
15. Сайгилов ПТ. Дифференцированный («сезонный») подход при профилактике недостаточности витамина D<sub>3</sub> у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(5):70–79.
16. Витебская АВ, Смирнова ГЕ, Ильин АВ. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*. 2010;2:2–6.
17. Docio S, Riancho JA, Perez A. et al. Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis preventing strategies. *J Bone Miner Res*. 1998;13:544–548.
18. Guillemant J, Taupin P, Le HT. et al. Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporos Int*. 1999;10(3):222–225.
19. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F. et al. Sub clinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *Am Soc Nutr Sci*. 2005;135:218–222.
20. Lehtonen-Veromaa MK, Mottonen TT, Nuotio IO. et al. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1446–1453.
21. Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K. et al. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9-to 15 year old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:746–751.
22. Gregory J, Lowe S, Bates CJ. et al. National diet and nutrition survey: young people aged 4 to 18 years. Vol. 1: Report of the diet and nutrition survey. L.: *The Stationery Office*. 2000. 81 p.
23. Das G, Crocombe S, McGrath M. et al. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch Dis Child*. 2006;91:569–572.
24. Tylavsky FA, Cheng S, Lyytikainen A. et al. Strategies to improve vitamin D status in Northern European children: Exploring the merits of vitamin D fortification and supplementation. *J Nutr*. 2006;136:1130–1134.
25. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*. 2002;30:771–777.
26. Moore C, Murphy MM, Keast DR. et al. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc*. 2004;104:980–983.
27. Muhairi SJ, Mehairi AE, Khouri AA. et al. Vitamin D deficiency among healthy adolescents in Al Ain, United Arab Emirates. *BMC Public Health*. 2013;13:33.
28. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP. et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust*. 2006;185(5):268–272.
29. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M. et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics*. 2001;107(4):53.
30. Козлов АИ, Атеева ЮА, Вершубская ГГ, Рыжаенков ВГ. Содержание витамина D у детей школьного возраста Приуралья и Северо-Запада РФ. *Педиатрия*. 2012;91(1):144–148.
31. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*. 2013;4:319–327.
32. Guillemant J, Taupin P, Le HT, Taright N, Allemandou A, Peres G, Guillemant S. Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporos Int*. 1999;10:222–225.
33. Andersen R, Brot C, Cashman KD, Chabros E, Charzewska J, Flynn A, Jakobsen J, Karkkainen M, Kiely M, Lamberg-Allardt C, Moreiras O, Natri AM, O'Brien M, Rogalska-Niedzwiedz M, Ovesen L. Hypovitaminosis Din Europe. Poster session presented at IOF World Congress. *Brazil*. 2004.
34. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–281.

Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Аллергенспецифическая иммуноterapia у детей: перспективы профилактики и лечения

## Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 24.04.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Повсеместный рост распространенности аллергических болезней является серьезным бременем для бюджета здравоохранения не только ведущих стран мира, но и развивающихся. Изнуряющие симптомы значительно снижают качество жизни как самих пациентов, так и членов их семей; поэтому аллергия является одной из важнейших медико-социальных проблем. Согласно современным представлениям, для достижения контроля над аллергическими болезнями необходим комплексный подход, при этом единственным патогенетическим методом лечения и профилактики новых проявлений аллергии выступает аллергенспецифическая иммуноterapia (АСИТ). Накопленный опыт применения данной технологии свидетельствует о клинико-экономических преимуществах метода, при этом продолжающиеся исследования доказали не только лечебное, но и профилактическое воздействие АСИТ.

**Ключевые слова:** аллергенспецифическая иммуноterapia, этиопатогенетическая терапия аллергии, АСИТ, аллергический ринит, бронхиальная астма, дети.

(Для цитирования: Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Аллергенспецифическая иммуноterapia у детей: перспективы профилактики и лечения. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 532–536. doi: 10.15690/pf.v12i5.1454)

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время аллергия занимает 4-е место в мире среди основных хронических заболеваний. За последний период времени заболеваемость респираторной аллергией удваивалась каждые

10 лет, и на сегодняшний день более 300 млн человек в мире страдают астмой, свыше 500 млн — аллергическим ринитом, при этом у 15–20% заболевание протекает в тяжелой форме [1].

Аллергические болезни, распространенность которых продолжает увеличиваться, представляют собой

Е.А. Vishnyova<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

# Allergen-Specific Immunotherapy in Children: Prospects of Prevention and Treatment

Global spread of allergic diseases due to both environmental degradation, uncontrolled drug use and dietary changes, appearance of new allergens is a severe burden for the healthcare budget not only of the developing, but also of the advanced countries. Devastating symptoms considerably reduce quality of life both of patients and of their family members; allergy is one of the most significant medical/social issues. The contemporary understanding is that a complex approach is required to achieve control over allergic diseases; at the same time, the only pathogenetic method of treating and preventing new allergy manifestations is allergen-specific immunotherapy. The accumulated experience of using this technology indicates clinical/economic advantages of the method; moreover, on-going studies have proved not only therapeutic, but also preventive action of ASIT.

**Key words:** allergen-specific immunotherapy, etiopathogenetic antiallergic therapy, ASIT, allergic rhinitis, bronchial asthma, children.

(For citation: E. A. Vishnyova, L. S. Namazova-Baranova. Allergen-Specific Immunotherapy in Children: Prospects of Prevention and Treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 532–536. doi: 10.15690/pf.v12i5.1454)

глобальную проблему для здравоохранения во всем мире. Причины увеличения заболеваемости респираторной аллергией различны и обусловлены как ухудшением экологии и бесконтрольным применением лекарственных препаратов, так и изменением характера питания и появлением все новых аллергенов [1–3].

Аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и бронхиальная астма широко распространены среди детей и подростков, обуславливают значительное социально-экономическое бремя и отрицательно влияют на качество жизни как самих пациентов, так и членов их семей [1, 2, 4, 5].

Вопросы лечения аллергии много лет остаются актуальными и привлекают внимание как ученых, так и практикующих специалистов [6].

В настоящее время комплексный подход к терапии любого аллергического заболевания включает:

- ограничение контакта с патогенетически значимыми аллергенами;
- лекарственную терапию;
- специфическую иммунотерапию;
- обучение.

**Основная цель лечения — достижение контроля над болезнью**, но это невозможно без соблюдения следующих принципов:

- регулярной диагностики состояния пациента и приверженности лечению;
- своевременной коррекции терапии и модификации факторов риска обострения;
- регулярного контроля ответа на назначенное лечение (включающего как фиксацию всех нежелательных побочных явлений, так и обострений болезни).

#### **АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ**

Однако, весь арсенал лекарственных препаратов, широко используемый сегодня для достижения контроля над аллергией, не может повлиять на течение болезни. Исключительное преимущество отличает такой метод терапевтического воздействия, как аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) [2, 6–8]. Это патогенетическое лечение IgE-опосредованного аллергического заболевания, при котором аллерген (аллергенный препарат), к которому выявлена повышенная чувствительность и который ответственен за клинические проявления заболевания, вводится в организм пациента по схеме постепенного увеличения дозы. Основная цель АСИТ — снижение чувствительности к данному аллергену и, как следствие, уменьшение симптомов, ассоциированных с последующей экспозицией (воздействием) причинного аллергена [6–9].

Результаты многочисленных исследований использования АСИТ как у взрослых, так и у детей дают возможность ведущим международным сообществам аллергологов и клинических иммунологов [Всемирная организация аллергии (World Allergy Organization, WAO), рабочая группа Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy Asthma and Immunology, AAAAI), Американская коллегия аллергии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI), Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, EAACI)] разрабатывать и своевременно пересматривать согласительные документы по терминологии, механизмам дозирования, схемам терапии, эффективности, безопас-

ности и будущим направлениям развития специфической иммунотерапии [9, 10].

#### **Механизм действия АСИТ**

АСИТ — единственный метод этиопатогенетической терапии аллергических заболеваний, который воздействует непосредственно на причину и механизм болезни, вызывает развитие толерантности к аллергену и снижает выраженность симптомов аллергии. В исследованиях было показано, что специфическая гипосенсибилизация связана со снижением уровня специфических иммуноглобулинов (Immunoglobulin, Ig) E и повышением содержания аллергенспецифических IgG, преимущественно класса G<sub>4</sub> (снижение соотношения IgE/IgG). Антигенспецифические IgG работают как антагонисты IgE, их продукция блокирует каскад реакций аллергического воспаления, возникающего при контакте IgE с аллергеном [8, 9, 11].

Угнетение активности клеток-участников аллергической реакции после АСИТ показано и на примере торможения дегрануляции базофилов и цитотоксических тромбоцитов. Изменение ответа Т-клеток на аллерген наблюдается при достижении клинического положительного эффекта от АСИТ и включает уменьшение пролиферативного ответа Т-клеток и образования интерлейкина (Interleukin, IL) 4 с одновременным увеличением продукции IL 10 и трансформирующего ростового фактора (Transforming Growth Factor, TGF) β. Отмечается повышение экспрессии рецепторов для IL 2 (CD25), HLA-DR (антигенпрезентирующие клетки) и увеличение содержания IL 12, за счет чего обеспечивается поддержка Th1-зависимого клеточного ответа. Более чем у половины пациентов после проведения АСИТ было выявлено значительное увеличение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) IL 2 и интерферона γ (маркеров Th1-клеток, участвующих в запуске и поддержании продукции IgG, которые относятся к блокирующим антителам).

Таким образом, проведение АСИТ приводит к переключению иммунного ответа с IgE на IgG ответ и вырабатывает толерантность Т-лимфоцитов. АСИТ влияет на все этапы развития аллергического ответа, в том числе на иммунологическую фазу, что приводит к переключению иммунного ответа с Th2 на Th1, тормозя как раннюю, так и позднюю фазу аллергического ответа [8, 9, 11].

#### **Преимущества АСИТ**

Уникальные преимущества АСИТ заключаются в терапевтическом воздействии, которое распространяется на все звенья аллергического ответа и обуславливает [6, 8, 9]:

- снижение органной (тканевой) чувствительности к аллергенной экспозиции;
- снижение неспецифической тканевой гиперреактивности;
- угнетение признаков аллергического воспаления — купирование симптомов аллергического воспаления и достижение ремиссии;
- уменьшение потребности в симптоматических препаратах;
- профилактический эффект (своевременно проведенная эффективная АСИТ предупреждает переход более легких форм бронхиальной астмы в более тяжелые и трансформацию аллергического ринита в бронхиальную астму);

- длительное действие (в отличие от всех существующих методов лечения atopических заболеваний, положительный эффект АСИТ сохраняется на длительный период — в течение нескольких лет) [9, 12, 13].

Клинически лечебное действие АСИТ достигается по завершении 3–5 повторных курсов лечения, но может наступить и после 1-го курса. При этом чем в более раннем возрасте и на более ранних стадиях заболевания проведена АСИТ, тем выше лечебное действие [6, 7, 9, 11, 13].

АСИТ — это единственная патогенетическая этиотропная общедоступная иммуномодулирующая терапия для пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, обусловленными IgE-опосредованным иммунным воспалением [6–11].

АСИТ назначается при наличии четких доказательств связи между экспозицией аллергена, симптомами болезни и IgE-зависимым механизмом (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2-го класса реакции и выше), при соблюдении всех элиминационных мероприятий, вне обострения сопутствующей патологии [7].

АСИТ может быть предсезонной, предсезонно-сезонной, круглогодичной.

### Особенности проведения АСИТ

В настоящее время используются инъекционные (подкожный, когда аллерген вводится подкожно в область плеча) и неинъекционные (сублингвальный, когда аллерген рассасывается в подъязычной области, или пероральный, когда аллерген проглатывается) методы АСИТ [7, 9, 11].

Протокол проведения АСИТ включает в себя 2 этапа:

- 1) достижение максимальной терапевтической дозы (фаза наращивания дозы);
- 2) поддерживающую терапию (фаза основной терапии).

Противопоказания, как абсолютные, так и относительные, на сегодняшний день остаются одним из самых актуальных аспектов данной медицинской технологии: продолжают обсуждаться и формулируются по мере поступления новых доказательных данных с учетом возможных рисков развития нежелательных побочных эффектов [9, 10].

По согласительному документу EAACI, абсолютным противопоказанием для проведения АСИТ являются [10]:

- онкологические заболевания;
- тяжелые иммунопатологические состояния, СПИД;
- неконтролируемая бронхиальная астма тяжелого персистирующего течения;
- беременность.

Относительные противопоказания для назначения АСИТ (в данных случаях необходимо тщательно взвешивать и анализировать индивидуальное соотношение возможной пользы/относительного риска) следующие:

- психические расстройства;
- прием ингибиторов моноаминоксидазы в комбинации с симпатомиметиками;
- патология сердечно-сосудистой системы, требующая терапии β-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента;
- иммунодефициты, ВИЧ;
- частично контролируемая бронхиальная астма.

Несмотря на то, что за рубежом допускается возможность использования данной технологии в терапии пациентов раннего возраста, на сегодняшний день в России проведение АСИТ разрешено у детей только с возраста 5 лет [4, 6, 7].

Временными противопоказаниями для проведения АСИТ являются:

- обострение основного заболевания;
- обострение любого сопутствующего заболевания;
- любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения;
- вакцинация.

Вопрос активной иммунизации в условиях длительной терапии АСИТ для пациентов детской возрастной категории особенно актуален. Конечно, желательно провести плановую вакцинацию за 1 мес до начала АСИТ или, при наличии такой возможности, после окончания терапии [7].

При наличии показаний вакцинацию проводят на этапе поддерживающей (основной) терапии при соблюдении следующих условий:

- не ранее чем через 7–10 дней после инъекции аллергена;
- очередную инъекцию аллергена осуществляют не ранее чем через 3 нед после вакцинации.

В случае проведения АСИТ инъекционным методом в период наращивания дозы вакцинация не проводится. При неинъекционной (сублингвальной) АСИТ для осуществления активной иммунизации прием аллергенного препарата временно прерывают: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день введения вакцины и в течение 10–14 дней после профилактической прививки.

При проведении АСИТ сублингвальным методом следует помнить о дополнительных временных противопоказаниях, которыми являются [7]:

- повреждения и раны слизистой оболочки ротовой полости;
- персистирующие язвы и эрозии;
- заболевания пародонта;
- недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в полости рта;
- тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости (красный плоский лишай, микозы и др.).

Однако, следует учесть тот факт, что достижение запланированного эффекта при использовании любой медицинской технологии зависит сразу от нескольких немаловажных факторов. Для успешной АСИТ — это:

- доступность аллергенного препарата;
- ожидаемая эффективность;
- риск возможных нежелательных побочных явлений применения;
- предпочтения пациента и приверженность лечению [14].

### Приверженность лечению

Длительность терапии, соблюдение режима и техники приема препарата может обусловить проблему низкой приверженности лечению, что в свою очередь станет причиной снижения эффекта. Это подтверждено целым рядом исследований: около 50% больных, получавших аллергенспецифическую иммунотерапию, продолжили лечение на 2-й год, и еще меньше, порядка 30%, — на 3-й [15–17].

Исследование приверженности назначенной сублингвальной АСИТ у детей младше 6 лет, включившее 150 детей (из них 86 мальчиков: 76% использовали в лечении капли, 24% — таблетки; 89,4% получили препарат аллергена клещей домашней пыли), показало, что 46% пациентов не закончили курс лечения [18]. При этом для пациентов, прекративших АСИТ в первый год лече-

ния, была выявлена четкая корреляция с возрастом: наибольшее число случаев отказа от лечения наблюдалось в группе младших дошкольников.

Проведенный анализ причин прекращения АСИТ среди прочих показал следующие:

- отсутствие видимого эффекта;
- отказ ребенка/местные нежелательные явления (особенно для детей младшего возраста — неприятный вкус, неудобство использования таблетированной формы);
- системные нежелательные явления (18,6% случаев отказа от АСИТ);
- неудобство (нехватка времени и пр.);
- семейные проблемы.

Наиболее часто прекращение АСИТ было зафиксировано в первые 3 мес терапии.

Несомненно, что повышение приверженности терапии с учетом всех возможных проблем длительной схемы лечения является основной из задач, решение которой позволит в каждом индивидуальном случае выйти на оптимальный уровень эффективности АСИТ [15].

Персонализированный подход в каждом индивидуальном случае может предполагать как назначение дополнительного визита, так и телефонный контакт. При этом наличие индивидуального плана, включающего рекомендации по купированию нежелательных явлений, подбор препарата с учетом предпочтений и возраста пациента, информирование о болезни и методах лечения, мероприятиях элиминационного режима, являются одинаково важными слагаемыми успешной терапии [15, 18].

В настоящее время предсезонно-сезонная схема лечения (минимальный период 4 мес) в течение не менее трех сезонов подряд с использованием стандартизованного препарата пыльцевых аллергенов является наиболее оптимальной: ее эффективность, безопасность и фармакоэкономический профиль доказаны достаточным количеством исследований [19, 20].

Использование препаратов стандартизованных аллергенов рекомендуется для проведения АСИТ ведущими мировыми сообществами (WAO, Европейским медицинским агентством), так как именно они обеспечивают постоянство концентрации и активности аллергена, а, значит, прогнозируемость реакции пациента и уверенность в безопасности и эффективности [21, 22]. Длительность применения и многочисленные исследования подтверждают переносимость и эффективность таких препаратов.

Однако, несмотря на имеющиеся доказательства, на сегодняшний день остается проблема назначения АСИТ. Такая «выжидательная» тактика особенно часто, и при этом не всегда обоснованно, встречается по отношению к пациентам детской возрастной категории [23]. Так, в наблюдении, проведенном в Испании, включившем 260 детей в возрасте от 5 до 17 лет (из них 56,2% — мальчики) с сенсibilизацией к клещам домашней пыли (61,9%) и пыльцевым аллергенам (38,1%), с диагнозами аллергического ринита и бронхиальной астмы (55 пациентов), симптоматическая терапия была назначена в 98,5% случаев, и отсутствие контроля над болезнью установлено у 57,3% детей. При этом АСИТ была назначена в 56,9% случаев: почти 2/3 врачей предпочитали наблюдение, назначая АСИТ лишь в случаях ухудшения симптоматики или при развитии у ребенка бронхиальной астмы [23].

В обзоре, посвященном профилактическим возможностям АСИТ, обсуждается проведение терапии детям с отягощенной семейной наследственностью (по аллергическому риниту) и с выявленным положительным титром специфических антител класса IgE к пыльце при отсутствии клинических проявлений сезонного аллергического ринита в целях предупреждения возникновения в дальнейшем поллиноза и астмы [24].

Любая выжидательная позиция специалиста, незначительное необходимое лечение должно быть четко обосновано наличием доказанных противопоказаний к использованию того или иного метода лечения, иначе подобное бездействие может быть расценено как некачественное оказание медицинской помощи.

Однако, для подавляющего большинства пациентов, которые встречаются нам в клинической практике, характерно наличие множественной аллергии. В реальной жизни поливалентная сенсibilизация может выступать в самых различных вариантах и сочетаниях причинно-значимых аллергенов у одного пациента, при этом множественная аллергия зачастую сопровождается более выраженными клиническими проявлениями болезни. К сожалению, на сегодняшний день имеется крайне ограниченное количество публикаций результатов исследований, касающихся одновременного проведения АСИТ несколькими аллергенами (аллергенными препаратами), что объясняет отсутствие четких рекомендаций касательно оптимального выбора аллергенного препарата или же возможного сочетания применения нескольких АСИТ-средств [25]. Убедительно достоверным является рекомендация проведения АСИТ аллергеном (аллергенным препаратом), к которому выявлена повышенная чувствительность, обуславливающая клинические проявления болезни. Выбор тактики ведения пациентов с множественной аллергией остается за специалистом врачом аллергологом-иммунологом и основывается на результатах обследования и сведениях анамнеза, выраженности клинических проявлений болезни и влиянии на качество жизни пациента и членов его семьи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, АСИТ — единственный этиопатогенетический метод терапии аллергических болезней — назначается при наличии четких доказательств связи между экспозицией аллергена, симптомами болезни и IgE-зависимым механизмом. АСИТ индуцирует клиническую и иммунологическую толерантность, имеет продолжительную эффективность и может предотвращать прогрессирование аллергических болезней: уменьшает вероятность формирования бронхиальной астмы у больных аллергическим ринитом и конъюнктивитом и расширения спектра сенсibilизации. Показано положительное влияние АСИТ на качество жизни пациента и членов его семьи.

Аллергенспецифическую иммунотерапию должен проводить специалист аллерголог-иммунолог. Лечение проводится только в специализированных аллергологических кабинетах амбулаторно-поликлинических учреждений и аллергологических отделениях стационаров/дневных стационаров. Длительность терапии, как правило, — 3–5 лет. Подбор препарата и пути введения осуществляются специалистом индивидуально. Сублингвальная АСИТ более предпочтительна для детей: она безболезненна, удобна с позиции пути введения и имеет более благоприятный профиль безопасности по сравне-

нию с подкожным методом. Премедикация антигистаминными препаратами второго поколения или антагонистами антилейкотриеновых рецепторов может снизить распространенность и выраженность нежелательных эффектов.

Противопоказаниями к проведению аллергенспецифической иммунотерапии являются тяжелые сопутствующие состояния: онкологические заболевания, тяжелые иммунопатологические процессы и СПИД, неконтролируемая тяжелая персистирующая бронхиальная астма. При этом во всех остальных случаях индивидуальный риск и возможная польза лечения

должны быть тщательно взвешены и проанализированы специалистом.

Фармакоэкономические модели, основанные на данных клинических исследований и метаанализов, указывают на то, что АСИТ является экономически эффективной технологией лечения и профилактики аллергических болезней [3, 19].

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Global atlas of allergy. Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. *Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. 388 p.
- Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. М.: *Союз педиатров России*. 2010–2011. 668 с.
- Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, Papadopoulos NG, Rotiroli G, Scadding G, Timmermans F, Valovirta E. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68:1102–1116.
- Вишнева ЕА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева АА, Эфендиева КЕ, Левина ЮГ, Вознесенская НИ, Томилова АЮ, Мурадова ОИ, Селимзянова ЛР, Промыслова ЕА. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(1):6–14.
- Вишнева ЕА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева АА, Эфендиева КЕ, Левина ЮГ, Вознесенская НИ, Томилова АЮ, Селимзянова ЛР, Промыслова ЕА. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(4):60–72.
- Павлова КС, Курбачева ОМ. Патогенетическая терапия аллергических заболеваний: возможности АСИТ в России. Эффективная фармакотерапия. *Аллергология и иммунология*. 2012;2.
- Вишнева ЕА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева АА, Эфендиева КЕ, Левина ЮГ, Томилова АЮ. и др. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей. Стандартизация подходов к оценке эффективности. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(2):173–179.
- Wesley Burks A. et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1288–96.
- Burks W., Calderon M. A., Casale T., Cox L., Demoly P., Jutel M., Nelson H., Akdis Cezmi A. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1288–96.
- Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, Rodriguez del Rio P, Tsoumani M, Gawlik R, Paraskevopoulos G, Rueff F, Valovirta E, Papadopoulos NG, Calderon MA. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70:897–909.
- Гущин И. С., Курбачева О. М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: *Фармарус Принт Медиа*. 2010. 228 с.
- Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: a long-term (13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;142:70–78.
- Jacobsen L, Wahn U, Bilo BM. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorized by level of benefit — the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Translat Allergy*. 2012;2:8.
- Davila I, Navarro A, Dominguez-Ortega J, Alonso A, Antolin-Amerigo D, Dieguez MC, Gonzalez-Mancebo E, Martin C, Martinez C, Nunez B, Prior N, Rech M, A Rosado, Ruiz-Hornillos J, Sansosti A, Torrecillas M, Jerez MJ. QUASAR Group (Quality in the Administration of SLIT in Allergic Rhinitis). SLIT: indications, follow-up, and management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(Suppl. 1):1–35.
- Астафьева Н. Г., Ильина Н. И., Курбачева О. М., Намазова-Баранова Л. С., Ненашева Н. М. Проблема аллергии — решаем вместе! *ПАЖ*. 2014.
- Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mosges R. Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin*. Apr, 2011;27:855–861.
- Trebuchon F, David M, Demoly P. Medical management and sublingual immunotherapy practices in patients with house dust mite-induced respiratory allergy: a retrospective, observational study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25:193–206.
- Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G. et al. Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:688–689.
- Demoly P, Calderon MA, Casale TB, Malling H-J, Wahn U. The value of pre- and co-seasonal sublingual immunotherapy in pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Translat Allergy*. 2015;5:18.
- Didier A, Bons B. Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(5).
- Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007;62:317–324.
- European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Clinical Development of products for specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. London, 20 November 2008. EMA/CHMP/BWP/304831/2007.
- Ibero M. et al. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children: Results of the PETRA study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011. doi:10.1016/j.aller.2010.12.010.
- Matricardi PM. Allergen-specific immunoprophylaxis: Toward secondary prevention of allergic rhinitis? *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:15–18.
- Bahceciler NN, Galip N, Cobanoglu N. Multiallergen-specific immunotherapy in polysensitized patients: where are we? *Immunotherapy*. 2013;5(2):183–190.

В.М. Коденцова<sup>1</sup>, О.А. Громова<sup>2</sup>, С.Г. Макарова<sup>3</sup><sup>1</sup> Научно-исследовательский институт питания, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Российская Федерация<sup>3</sup> Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

# Микронутриенты в питании детей и применение витаминно-минеральных комплексов

## Контактная информация:

Коденцова Вера Митрофановна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУ «НИИ питания»

Адрес: 109240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14, тел.: +7 (495) 698-53-30, e-mail: kodentsova@ion.ru

Статья поступила: 09.06.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Оптимальная обеспеченность микронутриентами детей определяет их нормальный рост, умственное и физическое развитие, а также здоровье в целом. Рацион детей, состоящий из натуральных продуктов, вполне адекватный энерготратам и даже избыточный по калорийности, тем не менее не обеспечивает их организм целым рядом микронутриентов. Вследствие недостаточного пребывания ребенка на солнце и длительного — в помещении эндогенный синтез витамина D в коже под действием ультрафиолетового излучения не обеспечивает потребность организма в этом витамине. Поскольку, как правило, наблюдается сочетанный дефицит витаминов и минеральных веществ, целесообразен прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Высокая частота встречаемости именно полигиповитаминозных состояний обуславливает использование в рационе детей комбинированных форм витаминов. Одновременное поступление витаминов более физиологично, их сочетание более эффективно по сравнению с раздельным или изолированным назначением каждого из них. Профилактические дозы, т. е. дозы, близкие к физиологической потребности организма ребенка в витаминах, обеспечивают витаминную полноценность рациона, снижают риск дефицита витаминов и его последствий. Эффективность применения ВМК показана как в лечении, так и в профилактике аллергических заболеваний у детей. Основное требование к ВМК для детей — полный набор витаминов и минеральных веществ, дефицит которых обнаруживается наиболее часто, в дозах, покрывающих потребности растущего ребенка.

**Ключевые слова:** витаминно-минеральные комплексы, дети, дефицит витаминов, полигиповитаминоз, аллергия.

**(Для цитирования:** Коденцова В. М., Громова О. А., Макарова С. Г. Микронутриенты в питании детей и применение витаминно-минеральных комплексов. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 537–542. doi: 10.15690/pf.v12i5.1455)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Известно, что оптимальная обеспеченность витаминами и эссенциальными макро- и микроэлементами определяет нормальный рост детей, их умственное и физическое развитие, а также здоровье в целом.

Для характеристики обеспеченности ребенка микронутриентами используют два связанных, но не идентичных понятия — потребность в витаминах и минеральных веществах и рекомендуемая норма потребления. Потребность человека в витаминах и минеральных

В.М. Kodentsova<sup>1</sup>, О.А. Gromova<sup>2</sup>, S.G. Makarova<sup>3</sup><sup>1</sup> Research Institute of Nutrition, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation<sup>3</sup> Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

## Micronutrients in Children's Diets and Use of Vitamin/Mineral Complexes

Optimal provision of children with micronutrients determines their normal growth, mental and physical development, as well as health in general. Even a sufficiently energy demand-adequate and calorie-excessive diet comprised of natural products for children does not provide a child's body with a whole range of micronutrients. Due to insufficient stay of a child in the sun and long stay indoors, endogenous vitamin D synthesis in skin induced by ultraviolet exposure does not fulfill a body's need in this vitamin. As vitamin deficiency is usually accompanied by mineral deficiency, it is reasonable to prescribe vitamin/mineral complexes (VMC). High prevalence of polyhypoavitaminosis substantiates the use of coformulated vitamin forms in children's diets. Simultaneous vitamin intake is more physiologically natural; combination of vitamins is more effective than separate or isolated prescription of each of them. Preventive doses, i. e. the doses close to the physiological vitamin need of a child's body ensure the diet's vitamin adequacy, reduce the risk of vitamin deficiency and its consequences. Effectiveness of VMC use has been confirmed both for treatment and prevention of allergic diseases in children. The main requirement to VMC for children is the full range of vitamins and minerals, the deficiency whereof is identified especially often, in the doses fulfilling needs of a growing child.

**Key words:** vitamin/mineral complexes, children, vitamin deficiency, polyhypoavitaminosis, allergy.

**(For citation:** V. M. Kodentsova, O. A. Gromova, S. G. Makarova. Micronutrients in Children's Diets and Use of Vitamin/Mineral Complexes. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 537–542. doi: 10.15690/pf.v12i5.1455)

веществах, или физиологическая потребность, сложилась в ходе эволюции и является объективной величиной. Возрастная рекомендуемая норма потребления (РНП) витаминов и минеральных веществ установлена на основании результатов исследования по изучению физиологической потребности [1]. Потребности организма детей закономерно увеличиваются с возрастом, постепенно достигая таковых взрослого человека.

Тот уровень потребления витаминов, ниже которого у большинства здоровых людей через определенный отрезок времени будут возникать симптомы недостаточности, есть недостаточная величина потребления. Гиповитаминоз — выраженное снижение запасов витамина в организме, вызывающее неспецифические и слабовыраженные клинические симптомы. Полигиповитаминоз — сочетанная недостаточность сразу нескольких витаминов.

### ПОТРЕБЛЕНИЕ ВИТАМИНОВ С ПИЩЕЙ

Естественным образом организм ребенка получает витамины из пищевых продуктов. Витамины не накапливаются и довольно быстро выводятся из организма, поэтому человек нуждается в постоянном ежедневном их поступлении для поддержания количества витаминов в организме на должном уровне. Однако, получить необходимое количество полезных эссенциальных микронутриентов с пищей оказывается затруднительным.

В овощах и фруктах содержатся в основном каротин (предшественник витамина А), другие каротиноиды, аскорбиновая, фолиевая кислота и витамин К. Растительные масла являются источником витаминов Е и К<sub>1</sub>. Мясо и мясные продукты исключительно важны для обеспечения витамином В<sub>12</sub> и вносят немалый вклад в обеспечение человека витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub>. Молоко и молочные продукты обеспечивают потребление витамина А, до 50% суточной потребности витамина В<sub>2</sub>, растительные масла — витамина Е, животные жиры — витамина А и D [2].

Однако, несбалансированное питание, а также качество самих продуктов, пищевая ценность которых при использовании современных технологий производства значительно снижена, становятся причиной неадекватной обеспеченности витаминами и минеральными веществами.

В соответствии с рекомендациями оптимального питания, в сутки детям рекомендуется потреблять 3–6 порций овощей, от 2 до 4 порций свежих фруктов, не менее 2 порций молока и молочных продуктов, 2–3 порции мяса и/или рыбы [3]. По данным Федеральной службы государственной статистики, значительная часть детей потребляет эти продукты в недостаточном количестве [4]. Так, только у половины детей в ежедневном рационе присутствует молоко, у 35% — несколько раз в неделю [5]. Отсутствие культуры потребления морской рыбы жирных сортов приводит к нехватке витамина D, йода, эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (докозагексаеновой кислоты). К основному отклонению в питании населения нашей страны в последнее время относится превышение калорийности рациона над уровнем энергетических затрат (приводит к избыточной массе тела и ожирению

почти у 20% детей), ненормированное потребление жира (более 35% калорийности), сахара и соли при недостаточном потреблении витаминов группы В, D, С, Е, каротиноидов, некоторых минеральных веществ, в том числе в условиях природного йододефицита [6].

К факторам, влияющим на устойчивость витаминов в ходе хранения и переработки пищевых продуктов, относятся кислотность, кислород воздуха, свет, другие компоненты пищи, обладающие окислительными или восстанавливающими свойствами, время и способ хранения и т.д. Потери витаминов при кулинарной обработке в зависимости от витамина, вида продукта и способа приготовления могут составлять от 10–30 до 40–90%. Значительная часть витаминов разрушается при хранении и интенсивной технологической переработке пищевых продуктов. Биологическая доступность, т.е. степень усвоения разных витаминов из различных продуктов, колеблется в широких пределах — от 5 до 80% их общего содержания, измеренного химическими методами. Усвоение витамина В<sub>2</sub> из мяса и молочных продуктов приближается к 90–100%, тогда как из круп — только 40–70%. В результате недостаточное потребление витаминов детским населением стало принимать массовый характер.

Оценка витаминного статуса детей, проживающих в Москве, показывает, что недостаточность витаминов группы В (сниженный уровень в сыворотке крови или моче) обнаруживается примерно у 60% обследованных, витамина Е — у 30–40%, витамина А — у 17%, витамина С — у 8%. У значительного количества детей наблюдается недостаточная обеспеченность витамином D [7, 8]; у подавляющего большинства (70–80%) — сочетанный дефицит трех и более витаминов, т.е. полигиповитаминозные состояния, независимо от возраста, времени года, места проживания.

Несмотря на то, что эндогенный синтез витамина D при достаточном облучении открытой поверхности кожи ультрафиолетовым излучением спектра В (длина волны 290–315 нм) может осуществляться в коже, в силу недостаточного пребывания на солнце и, наоборот, длительного — в помещении организм ребенка, как правило, не обеспечен в достаточной мере этим витамином. Даже если ребенок гуляет в солнечную погоду, этот вклад уменьшается в атмосфере городского смога или пыли, а также при использовании солнцезащитных кремов и одежды. Сейчас повсеместно, и особенно в странах, в которых естественная инсоляция солнечными лучами спектра В очень мала, идет ориентация не только на формирование «солнцезащитного» поведения (если выдался солнечный день — прогулка обязательна), но и на «рыбулавливающую» и «витамином D-улавливающую» диету [9, 10]. В климатогеографических условиях Российской Федерации значительно повышается роль витамин D-ориентированного питания, так как только обогащение рациона способствует адекватной обеспеченности организма ребенка витамином D [11]. При сочетании неблагоприятных факторов (недостаточная интенсивность ультрафиолетового излучения спектра В, темный цвет кожи, интенсивный загар, высокая облачность, смог, использование солнцезащитных

кремов, гиподинамия и т.д.) количество витамина D, синтезируемого в коже под действием солнечного излучения, значительно снижается [12]. Таким образом, неоптимальная обеспеченность витаминами организма ребенка стала массовым явлением.

### ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И ДРУГИХ МИКРОНУТРИЕНТОВ У ДЕТЕЙ

Дефицит незаменимых пищевых веществ, в том числе витаминов и минеральных веществ, отрицательным образом сказывается на здоровье ребенка.

В настоящее время признано, что недостаток витаминов является фактором риска развития многих алиментарно-зависимых заболеваний (атеросклероз, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет, остеопороз, подагра, некоторые злокачественные новообразования).

Так, в эпидемиологических исследованиях установлена выраженная корреляция между недостаточной обеспеченностью организма витамином D и развитием трех взаимовлияющих друг на друга патологических процессов — окислительного стресса, воспаления, эндотелиальной дисфункции. В то же время известно, что воспаление, являясь универсальным патологическим процессом, служит патогенетическим звеном ожирения, гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности. С дефицитом витамина D ассоциированы детское и подростковое ожирение, сниженное содержание адипонектина, слабый иммунитет [13]. Важно, что недостаток других витаминов (С, В<sub>6</sub>, В<sub>2</sub>, фолиевой кислоты, Е) вызывает функциональную недостаточность витамина D, нарушая превращения этого витамина в его метаболически активные гормональные формы [14, 15]. Помимо этого, обеспеченность отдельными витаминами (В<sub>1</sub>, Е, С, В<sub>6</sub>) оказывает влияние на антиоксидантный статус организма. Из этого становится ясно, насколько опасен сочетанный дефицит витаминов D и ряда других витаминов.

### ПУТИ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МИКРОНУТРИЕНТОВ

Обогащение рациона витаминами восполняет их недостаточное поступление с пищей. Одним из путей является технологическая модификация пищевых продуктов за счет обогащения сырья, используемого при произ-

водстве пищевых продуктов (например, хлебопекарной муки), или обогащения витаминами пищевых продуктов массового потребления, т.е. непосредственного добавления в пищевой продукт витамина или их смеси в процессе производства [16]. Еще один способ — использование витаминно-минеральных комплексов (ВМК).

### ТРЕБОВАНИЯ К ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫМ КОМПЛЕКСАМ ДЛЯ ДЕТЕЙ

#### Дозы витаминов в составе ВМК для детей

Витамины не относятся к лекарственным средствам — это компоненты пищи, применение которых целесообразно для профилактики и лечения гипо- и авитаминозов, вызванных их дефицитом в питании. Использование в питании разных доз витаминов, их чаще всего необоснованное применение в качестве неспецифических средств в лечении многих заболеваний привели к искажению представлений об этих незаменимых эссенциальных микронутриентах [17]. Применение витаминов в лекарственных дозах, многократно превышающих физиологическую потребность, способствует развитию побочных реакций и требует тщательного медицинского наблюдения. Показания к назначению витаминов в терапевтических дозах определяет только врач. Комиссия по диетическим продуктам, питанию и аллергии, Комитет по продовольствию Европейского ведомства по безопасности пищевых продуктов (Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies of European Food Safety Authority; EFSA, NDA) на основе тщательного изучения данных, касающихся витаминов и минеральных веществ, установили верхний допустимый уровень их потребления (Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals scientific) [18], т.е. величину потребления, которая безопасна для большинства здоровых людей и выше которой у некоторых из них через какое-либо время могут проявляться побочные явления и симптомы токсичности (табл.).

Установлено также минимальное содержание витаминов и минеральных веществ в ВМК, которое, в соответствии с действующей в РФ законодательной базой, должно быть не менее 15% от рекомендуемого суточного потребления. При этом суточная доза витаминов и минеральных веществ в составе биологической активной

Таблица. Верхний допустимый (приемлемый) уровень потребления некоторых витаминов и минеральных веществ детьми [18]

Витамины и минеральные вещества	Возраст, лет				
	1–3	4–6	7–10	11–14	15–17
А, мкг РЭ	800	1100	1500	2000	2600
Бета-каротин, мг	н/у	н/у	н/у	н/у	н/у
D, мкг	25 (1000 ME)	25 (1000 ME)	25 (1000 ME)	50 (2000 ME)	50 (2000 ME)
Е, мг ТЭ	100	120	160	220	260
В <sub>6</sub> , мг	5	7	10	15	20
Фолиевая кислота, мг	0,2	0,3	0,4	0,6	0,8
Никотиновая кислота, мг	2	3	4	6	8
Никотинамид, мг	150	220	360	600	700

Примечание. РЭ — ретиноловый эквивалент, ТЭ — токофероловый эквивалент, н/у — не установлено.

добавки к пище для детей от 1,5 до 3 лет не должна превышать 50% суточной физиологической потребности в указанных веществах, установленной национальным законодательством государств — членом Таможенного союза (Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза ЕврАзЭС). Для детей старше 3 лет суточная доза биологической активной добавки к пище для витаминов А, D, минеральных веществ (селен, медь, цинк, йод, железо) не должна превышать 100%, для водорастворимых витаминов — 200%.

Некоторые ВМК зарегистрированы в качестве лекарственных средств, хотя содержание микронутриентов в них не превышает 100% РНП. Такие ВМК могут также использоваться для восполнения недостаточного потребления витаминов с рационом ребенка.

Представленные в аптечной сети ВМК различаются по композиционному составу (набор витаминов и минеральных веществ) и дозам и бывают весьма несбалансированными (содержание одного из витаминов может составлять около 100% от рекомендуемого суточного потребления, тогда как другого — едва достигать 15%).

Показано, что чем меньше доза витамина, тем более длительный срок требуется для ликвидации витаминной недостаточности, и, наоборот, чем более высокая доза, тем короче срок для оптимизации витаминной обеспеченности [19, 20]. При этом продолжительность приема, необходимая для достоверного повышения концентрации конкретного витамина в крови, весьма отличается для разных витаминов. Дозы, составляющие 30–50% физиологической потребности организма в витаминах, не могут ликвидировать существующий дефицит в короткие сроки, а пригодны лишь для предотвращения ухудшения витаминной обеспеченности [20, 21]. С учетом распространенности недостаточности витаминов D и группы В у детей это означает, что в предназначенных для них ВМК дозы этих микронутриентов должны приближаться к 100% РНП.

### **ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНОВ И КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ВМК**

Целесообразно применение не отдельных витаминов, а их комплекса (сочетание микронутриентов в составе ВМК), поскольку у детей чаще обнаруживаются полигиповитаминозные состояния (одновременный недостаток нескольких витаминов), а также вследствие наличия межвитаминных функциональных связей этих эссенциальных микронутриентов в организме.

Недостаточность в организме витамина В<sub>2</sub> приводит к снижению активности витамин В<sub>2</sub>-зависимых ферментов, участвующих в превращении витамина В<sub>6</sub> в его активные коферментные формы; в свою очередь недостаток витамина В<sub>6</sub> обуславливает нарушение синтеза никотинамидных коферментов — биологически активных форм ниацина (витамина РР). Это послужило основанием для введения понятия вторичного эндогенного или сопутствующего дефицита витаминов группы В.

Известно, что во многих случаях витамины взаимно усиливают оказываемые ими физиологические эффекты

(влияние на кроветворение фолиевой кислоты и цианокобаламина). Синергичными, т.е. усиливающими действие друг друга, являются все витамины группы В.

Соответственно, улучшение обеспеченности одним витамином может способствовать эффективному превращению другого витамина в его биологически активную коферментную форму. Так, при недостатке витамина В<sub>2</sub> невозможно ликвидировать нарушения, обусловленные дефицитом витамина В<sub>6</sub>, поскольку в превращениях витамина В<sub>6</sub> принимают участие витамин В<sub>2</sub>-зависимые ферменты, активность которых снижается при недостаточной обеспеченности организма рибофлавином.

Совместное действие витаминов группы В приводит к эффекту, который невозможно достичь применением каждого из них.

Необходимым условием осуществления витамином D своих функций является достаточная обеспеченность организма всеми витаминами, участвующими в образовании гормонально активной формы витамина D и осуществлении контролируемых ею многочисленных физиологических процессов, включая обмен кальция и остеогенез. Витамин D не может превратиться в свои активные формы и эффективно взаимодействовать с рецептором при дефиците витаминов В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, С, К [14]. Коферментная форма витамина В<sub>6</sub> играет важную роль в модификации структуры рецепторов (receptor of vitamin D, VDR) гормонально активной формы витамина D [15]. Витамин К участвует в посттрансляционной модификации кальцийсвязывающих белков, в том числе кальцийсвязывающего белка, синтез которого на генетическом уровне индуцирует гормонально активная форма витамина D.

Таким образом, необходимым условием реализации витамином D его функции по поддержанию гомеостаза кальция и ремоделированию скелета является оптимальное обеспечение организма всеми другими витаминами, принимающими непосредственное участие в образовании активных форм витамина D. Недостаток этих витаминов даже при нормальном снабжении организма витамином D тормозит реализацию его функции. Ликвидировать недостаток витамина D и обусловленный им рахит у ребенка невозможно без устранения недостаточности других витаминов (С, Е, К, группы В) [14, 15]. Иначе говоря, при недостаточной обеспеченности организма другими витаминами прием витамина D не всегда может скорректировать нарушения, причиной которых является недостаток его активных форм. В связи с этим становится ясно: для того чтобы эффективно использовать витамин D в профилактике рахита и снижении риска болезней вследствие недостаточности этого витамина, следует применять его в сочетании с полным набором всех необходимых для реализации его биологических свойств витаминов, причем в дозах, соответствующих возрастной физиологической потребности организма.

### **ПОЛЬЗА ОТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ДЕТЬМИ**

В настоящее время лишь менее половины детей младше 13 лет потребляют ВМК [4]. Среди подростков

эта доля еще меньше. Девочки-подростки используют комплексы витаминов примерно в 2 раза чаще, чем мальчики. Витамины в дозах, близких к физиологической потребности организма, обеспечивают витаминную полноценность рациона и снижают риск нехватки витаминов. Положительный эффект систематического потребления обогащенных витаминами пищевых продуктов или ВМК проявляется снижением частоты полигиповитаминозных состояний, увеличением количества адекватно обеспеченного всеми витаминами населения, смягчением клинических проявлений недостаточности микронутриентов, улучшением клинического состояния больных, уменьшением длительности пребывания в стационаре [16]. Длительный срок приема таких доз вплоть до 1–3 лет сопровождается снижением заболеваемости, сокращением продолжительности заболевания, повышением физической и умственной работоспособности, улучшением когнитивных функций у детей [16].

Учитывая способность витаминов А, D, С (в виде комбинации) стимулировать развитие костно-мышечной и иммунной систем ребенка, их значимость возрастает. В исследовании, проведенном в Научном центре здоровья детей, оценивалась эффективность курсового приема витаминов А, D, С (Мульти-табс Бэби, Ферросан А/С, Дания) в раннем возрасте (6 мес — 1,5 лет) [22]. В исследование было включено 42 ребенка: 27 вошли в основную группу, 15 составили группу сравнения. У детей, получавших витамины А, D, С, уменьшились или исчезли признаки гиповитаминоза (мраморность и сухость кожи,  $p < 0,05$ ; бледность кожи и слизистых оболочек,  $p < 0,001$ ), мышечная гипотония ( $p < 0,01$ ), нормализовались аппетит и эмоциональный статус ( $p < 0,001$ ). У детей основной группы отмечена достоверно большая прибавка длины тела. В основной группе существенно возрос уровень остеокальцина в сыворотке крови, что соотносится с лучшими темпами увеличения длины тела и повышением содержания витамина D в сыворотке крови. Также было отмечено, что у детей основной группы прием витаминов сопровождался меньшей продолжительностью течения острых респираторных вирусных инфекций, что может быть обусловлено влиянием этих витаминов на иммунную систему ребенка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика витаминной недостаточности у детского населения нацелена на обеспечение полного соответствия между потребностями растущего организма в витаминах и их поступлением с пищей. Перечисленные выше особенности действия витаминов, наличие межвитаминных взаимодействий, а также высокая частота встречаемости среди детей полигиповитаминозных состояний служат основанием для применения именно комбинированных форм витаминов. Одновременное поступление витаминов более физиологично, их сочетание более эффективно по сравнению с раздельным или изолированным назначением каждого из них.

Не вызывает сомнения, что при выборе ВМК для детей следует отдавать предпочтение комплексам, содержащим полный набор витаминов (в количестве, сопоставимом с рекомендуемым суточным потреблением) и ряд

минеральных веществ, дефицит которых наиболее часто обнаруживается у детского населения России (йод, кальций, железо, магний, цинк).

Основное требование к ВМК для детей сводится к тому, чтобы набор витаминов в них был полным, а дозы витаминов приближались к возрастной физиологической потребности. Большинство имеющихся в аптечной сети ВМК, предназначенных для детей, вполне отвечают этим принципам.

Бытующее среди населения и зачастую медицинских сотрудников мнение о том, что синтетические витамины плохо усваиваются организмом, является неверным. Синтетические витамины идентичны природным по структуре, биологической активности и хорошо усваиваются организмом. В последние годы этому получены новые убедительные подтверждения [23].

Рациональная схема использования ВМК должна состоять в краткосрочном (курс 3–4 нед) приеме витаминов в дозе до 200% РНП для вывода обеспеченности организма на оптимальный уровень с последующим переходом на длительный прием более низких доз для поддержания адекватной обеспеченности организма [21]. ВМК, содержащие витамины в дозах 30–50% РНП, можно принимать постоянно в течение всего года. Учитывая, что недостаточная обеспеченность витаминами организма нарушает многие витаминзависимые метаболические процессы, при лечении любого заболевания следует иметь в виду, что большинство детей неадекватно обеспечены микронутриентами. В то же время следует понимать, что назначение витаминов может скорректировать только те нарушения обмена веществ, причиной которых является именно их недостаток. Назначение ВМК создаст благоприятный фон для лечения. В соответствии с приказом Минздрава России от 21.06.2013 № 395н «Об утверждении норм лечебного питания», в Нормы лечебного питания при соблюдении диет включены ВМК в дозе 50–100% от физиологической нормы потребления. В перспективе создание ВМК целенаправленного действия для решения различных клинических задач — лечебных и профилактических, а также ВМК, ориентированных на разные категории больных.

Существует необходимость разработки определенных образовательных мероприятий, повышающих осведомленность как медицинских работников и родителей, так и детей-подростков о пользе витаминов и правильном выборе ВМК. Выбор ВМК может быть в первую очередь обоснован составом ВМК, сбалансированным по содержанию и комбинации основных витаминов и минеральных веществ для определенной возрастной группы детей.

Витаминно-минеральные комплексы Мульти-табс для детей являются примером таких ВМК. Они разработаны в соответствии с европейским и российским законодательством, процесс производства которых включает применение современных научных разработок и технологий, что подтверждается высоким качеством и отсутствием в составе искусственных красителей и консервантов. Дозировки данных ВМК учитывают потребности разных детских возрастных групп и предлагают возможность выбора удобной лекарственной формы для ребенка.

Достоверная информация о биологически активных добавках, прошедших государственную регистрацию и разрешенных к ввозу и обороту на территории Российской Федерации, а также сведения об их гигиенической характеристике, области применения, дозировке и способе применения, размещена на официальном сайте Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор).

### ВЫВОДЫ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

В процессе обсуждения докладов были сделаны следующие выводы.

1. Витамины взаимодействуют между собой, поэтому их необходимо применять не индивидуально, а именно в форме ВМК для их синергичного действия.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тутельян ВА. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2009;78(1):4–15.
2. Коденцова ВМ, Вржесинская ОА. Витаминизированные пищевые продукты в питании детей: история, проблемы и перспективы. *Вопросы детской диетологии*. 2012;10(5):32–44.
3. Батулин АК, Погожева АВ, Сазонова ОВ. Основы здорового питания: образовательная программа для студентов медицинских вузов и врачей Центров здоровья. Методическое пособие. М.: ИПК Право. 2011. 80 с.
4. Лайкам КЭ. Государственная система наблюдения за состоянием питания населения. Федеральная служба государственной статистики. 2014. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/rosstat/smi/food\\_1-06\\_2.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf) (дата обращения: 04.09.2015).
5. Батулин АК, Оглоблин НА, Волкова ЛЮ. Результаты изучения потребления кальция с пищей детьми в Российской Федерации. *Вопросы детской диетологии*. 2006;4(5):12–16.
6. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14.06.2013 № 31 «О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом микронутриентов, развитию производства пищевых продуктов функционального и специализированного назначения». URL: <http://www.rg.ru/2013/09/18/onishenko-dok.html> (дата обращения: 04.09.2015).
7. Захарова ИН, Мальцев СВ, Боровик ТЭ, Яцык ТВ, Малявская СИ, Вахлова ИВ, Шуматова ТА, Романцова ЕБ, Романюк ФП, Климов ЛЯ, Ёлкина ТН, Пирожкова НИ, Колесникова СМ, Курьянинова ВА, Васильева СВ, Мозжухина МВ, Евсеева ЕА. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*. 2015;1:62–70.
8. Захарова ИН, Дмитриева ЮА, Яблочкова СВ, Евсеева ЕА. Недостаточность и дефицит витамина D — что нового? *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):134–140.
9. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамины и микроэлементы: между Сциллой и Харибдой. М.: МЦНМО. 2013. 702 с.
10. Громова ОА, Торшин ИЮ, Учайкин ВФ, Лиманова ОА. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, противовирусного и общего противоионфекционного иммунитета. *Инфекционные болезни*. 2014;12:65–74.

2. Для устранения или профилактики полигиповитаминоза необходим круглогодичный прием ВМК, содержащих витамины и минеральные вещества в количествах, близких к физиологической потребности.
3. Длительный срок применения витаминов приводит к снижению заболеваемости, сокращению продолжительности болезни, повышению физической и умственной работоспособности у детей и взрослых.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В основу статьи положены результаты работы и основные выводы Экспертного совета, проведенного 22 апреля 2015 г., при поддержке бренда Мульти-табс.

11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930.
12. Спиричев ВБ, Громова ОА. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*. 2012;2:33–38.
13. Спиричев ВБ. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия*. 2011;90(6):113–119.
14. Спиричев ВБ, Трихина ВВ, Позняковский ВМ. Обогащение пищевых продуктов микронутриентами — надежный путь оптимизации их потребления. *Ползуновский вестник*. 2012;2/2:9–15.
15. Коденцова ВМ. Градации уровней потребления витаминов: возможные риски при чрезмерном потреблении. *Вопросы питания*. 2014;83(3):41–51.
16. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals scientific. Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies of European Food Safety Authority. 2006. URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf> ISBN: 92-9199-014-0 (available: 04.09.2015).
17. Коденцова ВМ, Вржесинская ОА. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза–эффект. *Вопросы питания*. 2006;1:30–39.
18. Коденцова ВМ, Вржесинская ОА. Типы витаминно-минеральных комплексов, способы их приема и эффективность. *Микроэлементы в медицине*. 2006;7(3):1–15.
19. Коденцова ВМ, Вржесинская ОА. Научно обоснованные подходы к выбору и дозированию витаминно-минеральных комплексов. *Традиционная медицина*. 2011;5:351–357.
20. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affects nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc*. 2002;102:1648–1651.
21. Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:188–195.
22. Громов ИА, Баранник ВА, Торшоева РМ, Намазова ЛС. Применение поливитаминов у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007;4(6):38–41.
23. Clemente HA, Ramalho HM, Lima MS, Grilo EC, Dimenstein R. Maternal supplementation with natural or synthetic vitamin E and its levels in human colostrum. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(4):533–537.

DOI: 10.15690/pf.v12i5.1456

А.А. Баранов<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, И.В. Давыдова<sup>1, 3</sup>, Е.Л. Бокерия<sup>4</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, М.В. Федосеев<sup>1</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей

### Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 03.06.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Статья посвящена проблеме респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции у детей. Актуальность данной проблемы не вызывает сомнений. Распространенность РСВ у детей, госпитализированных по поводу инфекции нижних дыхательных путей, составляет в развитых странах 18–33%, в период сезонного подъема заболеваемости инфицируется до 30% населения, 70% детей переносят РСВ-инфекцию на первом году жизни, практически каждый ребенок инфицируется в течение первых двух лет. Тяжелое течение РСВ-инфекции характерно для детей грудного возраста, пик госпитализации приходится на младенцев 2–5 месяцев жизни. Особенно тяжелое, жизнеугрожающее течение отмечается у недоношенных и детей раннего возраста с незрелостью и/или патологией кардиореспираторной системы — у пациентов с врожденными пороками развития и иммунодефицитами. Специалистами профессиональной ассоциации детских врачей «Союз педиатров России» в соответствии с принципами доказательной медицины сформулированы и кратко изложены основные особенности РСВ-инфекции и охарактеризованы группы риска ее тяжелого течения, представлены показания и схемы пассивной иммунизации — на сегодняшний день единственной достоверно эффективной профилактической технологии, позволяющей предотвратить инвалидизирующие последствия РСВ-инфекции.

**Ключевые слова:** бронхиолит, недоношенные дети, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, дыхательная недостаточность, бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, иммунопрофилактика, пассивная иммунизация, паливизумаб.

**(Для цитирования):** Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., Бокерия Е.Л., Вишнёва Е.А., Федосеев М.В., Селимзянова Л.Р. Федеральные клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 543–549. doi: 10.15690/pf.v12i5.1456

543

A.A. Baranov<sup>1, 2</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, I.V. Davydova<sup>1, 3</sup>, E.L. Bokeriya<sup>4</sup>, E.A. Vishnyova<sup>1</sup>, M.V. Fedoseyenko<sup>1</sup>, L.R. Selimzyanova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

## Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children

The article is dedicated to the issue of respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. Urgency of this issue is beyond any doubt. RSV prevalence in the children hospitalized due to infections of lower airways is 18–33% in the advanced countries; up to 30% of the population become infected in the seasonal period of morbidity rise; 70% of children undergo RSV infection in the first year of life; almost every child becomes infected within the first two years of life. Infants are characterized by severe course of RSV infection; the most commonly hospitalized age group is infants aged 2–5 months. Especially severe and life-threatening course is observed in premature infants and young children with immature and/or pathological cardiorespiratory system — in patients with congenital malformations and immunodeficiencies. Specialists of the professional association of pediatricians “Union of Pediatricians of Russia” formulated and briefly described the main peculiarities of RSV infection and characterized groups of severe course risk, as well as indications and patterns of passive immunization — the only reliably effective preventive technology available at the moment, which allows preventing incapacitating consequences of RSV infection — in accordance with principles of the evidence based medicine.

**Key words:** bronchiolitis, premature infants, respiratory syncytial virus infection, respiratory failure, bronchopulmonary dysplasia, immunoprophylaxis, passive immunization, palivizumab.

**(For citation):** A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova, I. V. Davydova, E. L. Bokeriya, E. A. Vishnyova, M. V. Fedoseyenko, L. R. Selimzyanova. Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 543–549. doi: 10.15690/pf.v12i5.1456

### ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) человека принадлежит к роду *Pneumovirus* семейства *Paramyxoviridae*, к которому относятся также бычий РСВ, вирусы паротита, кори, болезни Ньюкасла, Сендай, парагриппа человека 1–4-го типов, метапневмовирус человека, вирусы Nipah и Hendra. Вирионы РСВ представляют собой сферические частицы неправильной формы, которые содержат несегментированную однонитевую антисмысловую («минус») РНК. Десять генов РСВ кодируют синтез 11 белков: N, P, M, SH, G, F, M2-1, M2-2, L, в том числе двух регуляторных неструктурных белков NS1 и NS2, не включающихся в состав зрелого вириона. Капсид (оболочку) вируса составляют три гликопротеина (F, G, SH), белок присоединения G (Attachment Protein) и белок слияния F (Fusion Protein) являются количественно доминирующими.

### ПАТОГЕНЕЗ РСВ-ИНФЕКЦИИ

Вирус проникает в клетку в результате слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной. При этом G белок выполняет роль вирусного рецептора. F белок участвует в присоединении вируса к клетке, обеспечивает слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной, а также мембран соседних инфицированной и неинфицированной клеток. В результате процесса слияния образуются многоядерные гигантские клетки — синцитии — как *in vitro* в культуре клеток, так и *in vivo* в эпителии респираторного тракта.

У большинства новорожденных имеются антитела, полученные от матери, однако врожденный пассивный иммунитет довольно быстро утрачивается, и уже у детей 4–6-месячного возраста антитела обнаружить не удается. В этот период дети становятся особенно восприимчивыми к РСВ, результатом чего является рост заболеваемости. РСВ не вызывает развитие устойчивого защитного иммунного ответа, что обуславливает повторное инфицирование. У детей в возрасте 5–10 лет антитела к РСВ обнаруживаются в 63–68% случаев. Примерно такая же частота обнаружения антител к РСВ установлена при обследовании здоровых взрослых (67%).

Ряд особенностей РСВ — способность ускользать от иммунного ответа, реплицироваться в клетках иммунной системы, проявляя иммуносупрессивные и иммуномодулирующие свойства, — приводит как к повторным инфекциям, так и к развитию иммунопатологических процессов в организме. Данные современной литературы свидетельствуют о том, что тяжелое течение РСВ-инфекции может быть сопряжено не со сниженным уровнем врожденного и/или адаптивного иммунного ответа, а, напротив, с его гиперактивностью. Так, деструкция легочной ткани (в том числе неинфицированной) при осложненном течении РСВ-инфекции обусловлена не столько прямым цитопатологическим действием вируса, сколько избыточной активностью клеток воспаления (РСВ-специфичных цитотоксических лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов).

Кроме того, осложненное течение РСВ-инфекции ассоциировано с искажением баланса регуляторных иммунных механизмов. По современным представлениям, течение инфекции и характер иммунного ответа на нее во многом определяется типом цитокиновой регу-

ляции. При первом типе ответа — Th1, в котором ключевыми регуляторами являются CD4+ Т лимфоциты хелперы 1-го типа, стимулируется синтез интерферона (IFN)  $\gamma$ , интерлейкинов (IL) 2 и 12. При другом типе ответа — Th2, обусловленном главным образом CD4+ Т хелперами 2-го типа, активируется синтез IL 4, 5, 6, 10, 13.

Для неосложненного течения РСВ-инфекции характерно превалирование Th1 опосредованного иммунного ответа. Такой тип воспаления является протективным и приводит к быстрому выздоровлению. Осложненное течение РСВ-инфекции ассоциировано с активацией Th2-зависимых процессов, что влечет за собой патологические проявления (бронхиальную гиперреактивность и обструкцию дыхательных путей), развивающиеся в результате чрезмерной активности главным образом Th2-опосредованных цитокинов.

Дисбаланс иммунного противовирусного ответа и сдвиг в сторону Th2 реакций может служить одной из причин того, что дети первых месяцев жизни представляют собой группу повышенного риска в отношении тяжелого течения РСВ-инфекции и ее отдаленных последствий. Возрастная дифференциация объясняется своеобразием нормального иммунного статуса новорожденных: повышенной секрецией Th2-опосредованных цитокинов (IL 4, IL 5, IL 10). Такой сдвиг представляет собой эволюционный механизм защиты нерожденного ребенка от повреждающего действия материнских биоактивных Th1, включая IFN. Своеобразный иммунологический фон усугубляет патогенное действие РСВ на младенцев, поскольку развитие иммунопатологии при РСВ-инфекции также во многом обусловлено повышенным синтезом именно Th2 факторов. В течение первых лет жизни в норме устанавливается иммунологический регуляторный Th1/Th2 баланс. В пожилом возрасте снова наблюдается смещение в сторону Th2 реакций. Следует отметить, что РСВ вызывает Th1/Th2 дисбаланс в значительно большей степени, чем другие респираторные вирусы, включая вирус гриппа. Эта особенность является одной из причин того, что острые заболевания, обусловленные РСВ, зачастую проходят значительно тяжелее, чем острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) иной этиологии, а также то, что у детей, перенесших в младенчестве РСВ-инфекцию, достоверно чаще диагностируют бронхиальную астму в более старшем возрасте.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РСВ-ИНФЕКЦИИ

РСВ является повсеместно распространенным возбудителем и причиной эпидемий острых респираторных заболеваний по всему миру. Сегодня описаны два серотипа вируса А и В, а также многочисленные штаммы. Эпидемиологическая и клиническая роль отдельных штаммов на сегодняшний день еще не выяснены.

Сезонность РСВ-инфекции зависит от региона. На территориях с умеренным климатом заболевание в основном наблюдается в холодный сезон. В северном полушарии эпидемии наблюдаются ежегодно преимущественно осенью и зимой (с пиком в феврале-марте), но спорадические случаи регистрируются в течение всего года. Подъем заболеваемости РСВ-инфекцией нередко совпадает с эпидемией гриппа. Продолжительность эпидемического подъема заболеваемости ограничи-

вается 3–5 месяцами. Основные пути передачи РСВ-инфекции — воздушно-капельный и контактный.

Распространенность РСВ у детей, госпитализированных по поводу инфекции нижних дыхательных путей, составляет в развитых странах 18–33%. В среднем в период сезонного подъема заболеваемости РСВ инфицируется до 30% населения, причем 70% детей переносят РСВ-инфекцию на первом году жизни, практически каждый ребенок инфицируется в течение первых двух лет. Тяжелое течение данной инфекции характерно для детей грудного возраста, поэтому пик госпитализации приходится на младенцев 2–5 месяцев жизни.

Среди детей раннего возраста, госпитализированных с респираторными заболеваниями, обусловленными РСВ-инфекцией, случаи бронхоолита составляют 50–90%, пневмонии — 5–40%, трахеобронхита — 10–30%. РСВ отличается высокой контагиозностью и нередко является причиной обширных вспышек в отделениях новорожденных и детских коллективах, а также среди госпитализированных взрослых людей и в домах престарелых.

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Российской Федерации в 2008–2009 гг., показало значимый вклад РСВ в структуру заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей детей раннего возраста. В период с сентября 2008 по апрель 2009 г. в 11 клинических центрах страны было обследовано 519 детей младше 2 лет, госпитализированных с этим диагнозом. РСВ был обнаружен в 197 случаях (38%, 95% ДИ 33,8–42,3). Начало сезона инфекции зафиксировано в ноябре, пик заболеваемости отмечен в марте-апреле, когда РСВ-положительными оказались 62% госпитализированных детей.

Последующая оценка эпидемиологического и этиологического значения РСВ-инфекции, проведенная Федеральным центром по гриппу и ОРВИ, функционирующим на базе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, подтвердила ведущую роль данной вирусной инфекции в структуре заболеваемости детского населения России. Для анализа были использованы статистические данные, полученные в период с 2009 по 2013 г. в рамках традиционного надзора за гриппом и ОРВИ под эгидой Всемирной организации здравоохранения на территории 49 городов России, и данные клинико-лабораторного обследования госпитализированных больных с тяжелой острой респираторной инфекцией, полученные в системе сигнального надзора в 9 городах страны.

Анализ данных показал, что в группе амбулаторных и госпитализированных больных первых 2 лет жизни (10 089 пациентов) среди всех ОРВИ с установленной этиологией на долю РСВ-инфекции приходилось 31% случаев заболевания, что превышает уровень гриппа А(Н1N1)рdм09 — 20%, А(Н3N2) — 11% и В — 4%. У детей младше 2 лет (4076 пациентов), госпитализированных с тяжелой острой респираторной инфекцией, РСВ-инфекция была наиболее значимой причиной госпитализации как в течение всего года (39%), так и в период эпидемии гриппа, когда доля РСВ составила 51% всех заболеваний с установленной этиологией, что оказалось выше суммарной доли гриппа А(Н1N1)рdм09, А(Н3N2) и В (31% случаев). Таким образом, было показано, что РСВ является основной причиной заболеваемости и госпита-

лизации детей раннего возраста по поводу инфекций дыхательных путей тяжелого течения.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве случаев у здоровых детей и взрослых РСВ-инфекция протекает как заболевание верхних дыхательных путей в виде ринита, фарингита, ларингита. Бессимптомное течение инфекции нехарактерно. Инкубационный период длится от 3 до 5 дней. Общая продолжительность заболевания составляет от 5–7 дней до 3 недель.

У новорожденных и детей первого года жизни РСВ является наиболее частой причиной поражения нижних дыхательных путей, при этом заболевание протекает, как правило, тяжело и может привести к летальному исходу. Клиническая картина РСВ-бронхоолита складывается из нереспираторных (повышение температуры тела, возбудимость или сонливость, отказ от еды, цианоз, остановка дыхания центрального генеза) и респираторных симптомов, включающих внезапно появляющееся свистящее дыхание, одышку, тахипноэ до 90 в минуту, симптомы ринита и кашель. Над легкими определяется коробочный характер звука за счет эмфизематозных изменений в легких. При аускультации выявляются рассеянные влажные мелкопузырчатые и сухие свистящие хрипы; особенно типичны для бронхоолита крепитация и ослабление дыхания. Общая продолжительность РСВ-бронхоолита обычно составляет 10–14 дней, у новорожденных его течение может затягиваться до 21 дня. К осложнениям РСВ-инфекции относятся гипоксемия, апноэ, дыхательная недостаточность, что может обусловить необходимость дополнительной оксигенации и/или искусственной вентиляции легких. Данные гемограммы при бронхоолите типичны для вирусной инфекции: лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз; в первые 2 дня возможны нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитоз. Рентгенография органов грудной клетки у 10% детей не выявляет изменений, у 50% имеются признаки эмфизематозного вздутия, у 50–80% пациентов определяются перибронхиальная инфильтрация или признаки интерстициальной пневмонии, у 10–25% — уплотнение и инфильтративные изменения сегмента легкого.

Тяжесть бронхоолита в начале заболевания наиболее точно можно оценить по степени насыщения крови кислородом (сатурация, SaO<sub>2</sub>) при дыхании атмосферным воздухом. Диагностическими критериями тяжести течения заболевания служат SaO<sub>2</sub> < 95%, парциальное давление кислорода в альвеолярном газе (pAO<sub>2</sub>) < 65 мм рт. ст., pACO<sub>2</sub> > 40 мм рт. ст., частота дыхания > 70 в минуту. Тяжелому течению бронхоолита способствуют недоношенность в анамнезе, возраст младше 3 мес.

### ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ РСВ-ИНФЕКЦИИ

Жизнеугрожающее течение в виде обструктивного бронхита, бронхоолита, пневмонии РСВ-инфекция может приобретать у детей раннего возраста с незрелостью и/или патологией кардиореспираторной системы.

*Недоношенные дети, рожденные до 35-й нед гестации включительно, в том числе пациенты с бронхолегочной дисплазией (БЛД), дети с гемодинамически значимы-*

ми врожденными пороками сердца относятся к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции, требующего госпитализации, назначения дополнительной оксигенации, проведения искусственной вентиляции легких. Летальность у пациентов этой группы составляет, по данным зарубежных авторов, 1–6%. Также подвержены высокому риску развития тяжелого течения РСВ-инфекции дети, не достигшие 3-месячного возраста и 5 кг веса к моменту инфицирования, пациенты с тяжелыми нейромышечными болезнями, выраженной интоксикацией на момент инфицирования. Предрасполагающим фактором может стать отягощенная наследственность по бронхиальной астме.

Известно, что риск госпитализации по поводу тяжелого течения РСВ-инфекции в первые 6 месяцев жизни у детей с БЛД возрастает в 13 раз по сравнению с доношенными детьми, не имеющими указанной респираторной патологии. Кроме того, госпитализация у этих детей зачастую сочетается с необходимостью реанимационных мероприятий.

Дополнительными факторами, усугубляющими тяжесть течения РСВ-инфекции, являются:

- мужской пол младенца;
- низкий вес при рождении для данного гестационного возраста;
- рождение ребенка менее чем за 6 мес до начала эпидсезона РСВ-инфекции;
- дети от многоплодной беременности;
- искусственное вскармливание;
- воздействие табачного дыма;
- посещение амбулаторных детских учреждений;
- перенаселенность жилища, контакт с детьми более старшего возраста;
- врожденный или приобретенный иммунодефицит;
- муковисцидоз;
- поражения центральной нервной системы;
- синдром Дауна.

Летальность среди недоношенных детей, госпитализированных по поводу РСВ-инфекции, по данным некоторых исследователей, составляет около 5%.

У недоношенных детей, рожденных на 29–32-й и 32–35-й нед гестации и не имеющих хронического заболевания легких (бронхолегочной дисплазии, муковисцидоза), частота госпитализации составляет 10,3 и 9,8%, соответственно.

Дети с врожденным пороком сердца также находятся в группе высокого риска по развитию тяжелой РСВ-инфекции. Так, 33% детей с врожденными пороками сердца, которые госпитализируются по поводу РСВ, требуют проведения интенсивной терапии; летальность среди них, согласно различным исследованиям, колеблется от 2,5–3,4 до 37%. В развивающихся странах наблюдается более высокая распространенность РСВ (до 70% всех инфекций нижних дыхательных путей у детей), а уровень смертности достигает 7% среди детей в возрасте до 2 лет.

Кроме того, недавно проведенные исследования показали, что тяжелое течение РСВ-бронхиолита, перенесенного на первом году жизни, значительно повышает риск развития в последующем эпизодов бронхиальной

обструкции и бронхиальной астмы у детей и подростков, а также у взрослых.

### ЛЕЧЕНИЕ РСВ-ИНФЕКЦИИ

К сожалению, эффективных методов лечения так же, как и препаратов этиотропного лечения РСВ-инфекции, до сих пор не разработано. Терапия РСВ-бронхиолита носит симптоматический характер, а число эффективных, с позиций доказательной медицины, вмешательств невелико (см. клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиолитом).

### ПРОФИЛАКТИКА РСВ-ИНФЕКЦИИ

В мире накоплен опыт по разработке профилактических мер для предотвращения тяжелого течения РСВ-инфекции у детей из групп риска. К наиболее простым и легко выполнимым относится *соблюдение гигиенических правил в быту* (мытьё рук, ограничение контактов во время эпидсезона и др.) и *следование санитарно-эпидемиологическому режиму* в стационаре. Попытки создания безопасной и эффективной вакцины против РСВ не увенчались успехом.

Учитывая отсутствие эффективной вакцины и потенциальную тяжесть заболевания, наиболее действенной мерой в оказании помощи детям раннего возраста, входящим в группу риска тяжелого течения РСВ-инфекции, признается пассивная иммунопрофилактика с помощью моноклональных антител. Это антитела, синтезируемые и секретируемые одним клоном антителообразующих клеток. Все свойства моноклональных антител (класс иммуноглобулинов, структура полипептидных цепей и активных центров), то есть их антителная специфичность, идентичны. Они распознают только один антиген и взаимодействуют только с ним. В связи с этим значительно повышается и специфичность всех иммунологических реакций, протекающих с участием моноклональных антител.

Для пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции предназначен паливизумаб (Синагис, AbbVie, США), который является гуманизированным моноклональным антителом IgG<sub>1</sub>, воздействующим на эпитоп А антигена белка слияния F оболочки вируса. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) аминокислотных последовательностей. Он обладает выраженной нейтрализующей и ингибирующей слияние клеток активностью против РСВ-штаммов как подтипа А, так и подтипа В. Пассивная иммунизация осуществляется при помощи введения готовых антител, обеспечивает быструю компенсацию иммунологической незащищенности организма и не затрагивает иммунитет ребенка.

В настоящее время препарат применяется более чем в 60 странах мира. В Российской Федерации препарат имеет регистрационное удостоверение № ЛСР — 001053/10, 16.02.2010 и представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения во флаконах по 50 и 100 мг.

Применение паливизумаба позволяет снизить частоту госпитализаций по поводу РСВ-инфекции, сократить их длительность, уменьшить продолжительность кислородотерапии, а также предотвратить необходимость перевода в отделение интенсивной терапии или сократить длительность пребывания в нем. Однако, на сегодняшний день

высокая стоимость курса терапии не позволяет охватить иммунизацией всех пациентов, для которых применение препарата принесло бы ощутимую пользу. На сегодняшний день сформулированы дифференцированные критерии для назначения данной терапии пациентам разных групп риска по развитию РСВ-инфекции.

#### Схема введения паливизумаба

Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела ребенка. Для разведения используется только стерильная вода для инъекций. Приготовленный раствор хранят не более 3 ч. Вводят препарат внутримышечно,

предпочтительно в наружную боковую область бедра. Инъекции проводятся ежемесячно в течение всего эпидемического сезона. Допустимое отклонение  $\pm 5$  дней. Курс иммунопрофилактики может включать от 3 до 5 инъекций препарата в зависимости от даты рождения ребенка. Эффективность курса профилактики кратностью менее 3 инъекций в клинических исследованиях не доказана. Количество инъекций определяется датой назначения курса иммунопрофилактики и особенностями сезонного течения РСВ-инфекции в конкретном регионе.

Назначение иммунопрофилактики показано в соответствии с сезонным пиком заболеваемости. По дан-

Таблица. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
<b>1A</b> Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
<b>1B</b> Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
<b>1C</b> Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
<b>2A</b> Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений
<b>2B</b> Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может являться для некоторых пациентов лучшим выбором
<b>2C</b> Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

ным Российского эпидемиологического исследования, пик заболеваемости РСВ-инфекцией в Российской Федерации приходится на период ноября–апреля.

#### Показания к проведению иммунопрофилактики паливизумабом

Положительный эффект иммунопрофилактики детей групп риска не вызывает сомнений. Имеющиеся на сегодняшний день доказательства обусловили выделение отдельной группы пациентов с высоким риском развития РСВ-инфекции тяжелого течения, угрожающего жизни/повышающего риск дальнейшей инвалидизации, для которых рекомендации проведения иммунопрофилактики паливизумабом имеют **уровень доказательности 1A** (табл.):

- дети, рожденные с 29-й нед 0 дней до 32-й нед 6 дней гестации, в первые 6 мес жизни не менее 3 инъекций препарата в период сезона инфекции (**1A**);
- дети, рожденные до 28-й нед 6 дней гестации, в первые 12 мес жизни (**1A**);
- пациенты с БЛД в возрасте до 12 мес жизни, нуждающиеся в постоянной медикаментозной терапии и/или дополнительной оксигенации в связи с тяжелым течением заболевания в последние 6 мес, не менее 3 инъекций в период сезона инфекции (**1A**).

#### Иммунопрофилактика РСВ-инфекции тяжелого течения показана пациентам следующих групп (уровень доказательности 2A):

- дети, рожденные с 33-й нед 0 дней до 35-й нед 6 дней гестации, возраст которых на момент назначения курса иммунопрофилактики паливизумабом составляет не более 6 мес (**2A**);
- дети в возрасте с 12 до 24 мес жизни с установленным диагнозом БЛД (определяемой как потребность в кислороде в постконцептуальном возрасте 36 нед), которым требовалась патогенетическая терапия (диуретики, бронходилататоры, кортикостероиды и др.) в последние 6 мес (**2A**);
- дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, не оперированными или частично скорректированными, независимо от гестационного возраста при рождении, до 24 мес жизни при наличии (**2A**):
  - сердечной недостаточности функционального класса II–IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) (I–III степени по Василенко–Стражеско), требующей медикаментозного лечения (**2A**);
  - легочной гипертензии средней или тяжелой степени (давление в легочной артерии  $\geq 40$  мм рт. ст.) по результатам эхокардиографии (**2A**);
- дети с врожденными пороками сердца после операции на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения или экстракорпоральной мембранной оксигенации, которым проводилась иммунопрофилактика РСВ-инфекции, требуют дополнительного введения паливизумаба сразу после стабилизации состояния (следует помнить, что при использовании аппарата искусственного кровообращения или экстракорпоральной мембранной оксиге-

нации отмечается снижение концентрации препарата в плазме крови более чем на 50%) (**2A**).

#### По индивидуальным показаниям пассивная иммунизация может быть назначена:

- новорожденным, а также недоношенным с тяжелой нервно-мышечной патологией (миотония, мышечная дистрофия), затрагивающей функцию дыхательной системы; перенесшим травму центральной нервной системы, включая внутрижелудочковые кровотечения, гипоксическую ишемическую энцефалопатию, повреждения спинного мозга, болезни периферической нервной системы, нервно-мышечного соединения; пациентам с перивентрикулярной лейкомалацией и церебральным параличом в случаях, когда зафиксировано нарушение дыхательной функции;
- пациентам с врожденными аномалиями дыхательных путей, интерстициальными легочными заболеваниями, а также врожденной диафрагмальной грыжей;
- детям с генетически обусловленной патологией, затрагивающей бронхолегочную систему, например с муковисцидозом, врожденным дефицитом  $\alpha 1$ -анти-трипсина;
- пациентам с врожденными иммунодефицитами, первичной или вторичной гипо- и аплазией костного мозга, различными дефектами гуморального или клеточного звеньев иммунитета.

**Принятие решения о проведении пассивной иммунизации паливизумабом пациентам с перечисленными выше патологиями осуществляет консилиум специалистов на основании результатов оценки риска развития РС-вирусной инфекции тяжелого течения.**

#### Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату или к одному из вспомогательных веществ (глицин, гистидин, маннитол) и/или другим гуманизированным моноклональным антителам, острое токсическое состояние пациента.

Введение паливизумаба может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, поэтому пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин, а помещение, в котором осуществляется введение, должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии.

#### Правила проведения иммунопрофилактики препаратом паливизумаб

Паливизумаб вводится только в условиях лечебного учреждения — в стационаре (перед выпиской домой) или в условиях поликлиники. Перед введением препарата уточняется аллергоанамнез и проводятся полное физикальное обследование, взвешивание пациента, аускультация; оцениваются основные показатели жизнедеятельности, включающие измерение температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, измерение артериального давления.

Через 30 мин после введения препарата рекомендуется измерение температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, измерение арте-

риального давления: результаты фиксируются в истории развития ребенка, где также указываются и возможные нежелательные реакции.

Необходимо консультирование родителей ребенка, которому назначается курс иммунопрофилактики препаратом. Родителям важно дать подробную информацию о целях назначения, кратности введения, дозировках, возможных осложнениях. Для того чтобы родители смогли осмыслить полученную информацию и четко следовать рекомендациям, можно подготовить листовки-подсказки, написанные понятным языком и содержащие не только информацию о препарате, но и точные даты и место проведения последующих инъекций, а также телефоны, чтобы уточнить информацию.

Первую инъекцию, если возможно, рекомендуется делать перед выпиской из отделения патологии новорожденных и недоношенных детей. Последующие инъекции

проводят в условиях детской поликлиники или в отделении (кабинете) катамнеза.

### **Побочные реакции**

С осторожностью назначать пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Паливизумаб не препятствует развитию иммунитета при вакцинации, поэтому возможно проведение традиционной иммунизации как за сутки до введения препарата, так и на следующий день.

### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнаружить.

### **СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Таксономия вирусов на сайте Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV). <http://ictvonline.org/virus/Taxonomy.asp>
2. Tawar RG, Duquerroy S, Vonnrhein C, Varela PF, Damier-Piolle L, Castagne N, MacLellan K, Bedouelle H, Bricogne G, Bhella D, Eleouet JF, Rey FA. Crystal structure of a nucleocapsid-like nucleoprotein-RNA complex of respiratory syncytial virus. *Science*. 2009 Nov 27; 326(5957):1279–83.
3. Shi T, McLean K, Campbell H, Nair H. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015 Jun;5 (1):010408.
4. Langley GF, Anderson LJ. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections among infants and young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(6):510–517.
5. Jansen R. et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis*. 2007; 196: 825–834.
6. Mitchell Goldstein, T. AllenMerritt, Raylene Phillips, Gilbert Martin, Sue Hall, Rami Yogev, Alan Spitzer. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Guideline. *Neonatology Today*. 2014; 9 (11): 1–11.
7. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee, Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health*. 2014 Nov;19(9):485–98.
8. Paediatric Respiratory Medicine. ERS Handbook 1st Edition. Editors Ernst Eber, Fabio Midulla, 2013. European Respiratory Society, 719 P.
9. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J; IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33–35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Sep; 23(9):815–20.
10. Joan L Robinson, Nicole Le Saux. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health*. 2015;20(6):321–26.
11. Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EA, Jensen H, Nielsen J, Benn CS, Aaby P; Danish RSV Data Network. Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics*. 2006 Nov; 118 (5): e1360–8.
12. Orphan Lung Diseases Edited by J-F. Cordier. European Respiratory Society Monograph, Vol. 54. 2011. P. 84–103 Chapter 5. Bronchiolitis.
13. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. В.К. Таточенко. Новое изд., доп. М.: «ПедиатрЪ», 2012. 480 с.
14. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V et al. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax* 2006; 61: 611
15. UpToDate.com.
16. Committee on infectious diseases and bronchiolitis guidelines committee: Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2014 Vol. 134 No. 2 August 1, 2014 pp. e620–e638.
17. Ralston S.L., Lieberthal A. S., Meissner H. C., Alverson B. K., Baley J. E., Gadomski A. M., Johnson D. W., Light M. J., Maraga N. F., Mendonca E. A., Phelan K. J., Zorc J. J., Stankovic-Lopp D., Brown M. A., Nathanson I., Rosenblum E., Sayles S. 3rd, Hernandez-Cancio S.; American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis *Pediatrics* Vol. 134 No. 5 November 1, 2014 e1474–e1502.
18. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Red Book Pediatrics*. 2014;134:415–420.
19. Паливизумаб: четыре сезона в России. Баранов А.А., Иванов Д.О., Алямовская Г.А., Амирова В.Р., Антонюк И.В., Асмолова Г.А., Беляева И.А., Бокерия Е.Л., Брюханова О.А., Виноградова И.В., Власова Е.В., Галустьян А.Н., Гафарова Г.В., Горев В.В., Давыдова И.В., Дегтярёв Д.Н., Дегтярёва Е.А., Долгих В.В., Донин И.М., Захарова Н.И., Л.Ю. Зернова, Е.П. Зимина, В.В. Зуев, Е.С. Кешишян, И.А. Ковалев, И.Е. Колтунов, А.А. Корсунский, Е.В. Кривощёков, И.В. Кршенинская, С.Н. Кузнецова, В.А. Любименко, Л.С. Намазова-Баранова, Э.В. Нестеренко, С.В. Николаев, Д.Ю. Овсянников, Т.И. Павлова, М.В. Потапова, Л.В. Рычкова, А.А. Сафаров, А.И. Сафина, М.А. Скачкова, И.Г. Солдатова, Т.В. Турти, Н.А. Филатова, Р.М. Шакирова, О.С. Янулевич. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014: 7–8; 54–68.
20. Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева, Т.В. Куличенко, А.Ю. Томилова, А.А. Алексеева, Т.В. Турти. Паливизумаб: новые возможности в профилактике астмы? *Педиатрическая фармакология*. 2011 (8) 3. С. 24–30.

DOI: 10.15690/pf.v12i5.1457

А.А. Баранов<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Н.И. Брико<sup>1, 2</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>4</sup>, В.К. Таточенко<sup>1</sup>, С.М. Харит<sup>4</sup>, М.В. Федосеенко<sup>1, 2</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей

### Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, к.м.н., заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 30.07.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Известно, что пневмококковая инфекция до широкого внедрения вакцинации ежегодно становилась причиной смерти более 1,5 млн человек повсеместно, из которых 40% составляли дети раннего возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пневмококковая инфекция признается самой опасной из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой болезней. Устойчивость пневмококка к антибактериальным препаратам — глобальная проблема, затрудняющая борьбу с пневмококковой инфекцией во всем мире. Растущая резистентность возбудителя осложняет лечение больных с различными формами заболеваний пневмококковой этиологии, требует применения antimicrobных препаратов второй и третьей линий терапии, увеличивает продолжительность госпитализации и расходы на лечение. В настоящее время, ведущим направлением предупреждения инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам пневмококками, признана вакцинация. Коллективом авторов представлены самые современные позиции по вакцинопрофилактике болезней, вызванных пневмококком.

**Ключевые слова:** пневмококковая инфекция, инвазивная пневмококковая инфекция, неинвазивные формы инфекции, антибиотикорезистентность пневмококка, иммунопрофилактика, вакцинация, пневмококковая полисахаридная вакцина, пневмококковые конъюгированные вакцины.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Таточенко В.К., Харит С.Р., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (5): 550–558. doi: 10.15690/pf.v12i5.1457)

### ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

*Streptococcus pneumoniae* — неподвижный грамположительный, каталазо- и оксидазоотрицательный ланцетовидный диплококк. Основой клеточной стенки

пневмококка является пептидогликан со встроенными углеводами, тейхоевыми кислотами, липопротеинами и поверхностными белками. Полисахаридная капсула пневмококка — главный фактор патогенности и виру-

A.A. Baranov<sup>1, 2</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, N.I. Briko<sup>1, 2</sup>, Y.V. Lobzin<sup>4</sup>, V.K. Tatochenko<sup>1</sup>, S.M. Kharit<sup>4</sup>, M.V. Fedoseyenko<sup>1, 2</sup>, E.A. Vishnyova<sup>1</sup>, L.R. Selimzyanova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Federal State Institution "Research Institute of Pediatric Infections" of the Federal Biomedical Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

## Vaccinal Prevention of Pneumococcal Infection in Children

It is known that before vaccination had been widely introduced pneumococcal infection was the cause of death of more than 1.5 mn people around the world annually, 40% of whom were infants. According to the World Health Organization (WHO), pneumococcal infection is the most dangerous of the vaccinally prevented diseases. Resistance of pneumococcus to antibacterial drugs is a global issue complicating control of pneumococcal infection around the world. Increasing resistance of the causative agent complicates treatment of patients with various forms of pneumococcal diseases, requires use of the second- and the third-line therapeutic antimicrobial drugs and increases duration of hospitalization and treatment costs. Vaccination is considered the main method of preventing antibiotic-resistant pneumococcus-induced infections. The authors present the newest opinions on vaccinal prevention of pneumococcus-induced diseases.

**Key words:** pneumococcal infection, invasive pneumococcal infection, non-invasive infection forms, pneumococcal antibiotic resistance, immunoprophylaxis, vaccination, pneumococcal polysaccharidic vaccine, pneumococcal conjugate vaccines.

(For citation: A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, N.I. Briko, Y.V. Lobzin, V.K. Tatochenko, S.M. Kharit, M.V. Fedoseyenko, E.A. Vishnyova, L.R. Selimzyanova. Vaccinal Prevention of Pneumococcal Infection in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 550–558. doi: 10.15690/pf.v12i5.1457)

лентности возбудителя — способна ограничивать аутолиз и снижать активность антибиотиков. В то же время выработка протективных специфических антител в ходе развития инфекционного процесса, а также в результате вакцинации происходит именно в отношении антигенов полисахаридной оболочки пневмококка.

На основании разнообразия состава полисахаридной капсулы в настоящее время выделено 96 серотипов *S. pneumoniae*. Серотип определяет степень вирулентности пневмококка, уровень устойчивости к антибиотикам, форму и тяжесть заболевания. Распространение серотипов варьирует в зависимости от возраста, практики применения антибактериальной терапии, клинических проявлений, географического местоположения и сезона. Результаты исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют, что более 80% наиболее тяжелых инвазивных случаев болезни обусловлены 20 серотипами пневмококка, еще 13 вызывают до 70–75% случаев заболеваний. Повышенной устойчивостью к основным антибактериальным препаратам обладают пневмококки 23, 19 и 6-й серогрупп.

*S. pneumoniae* — представитель условно-патогенной флоры человека. Единственно эпидемически значимым резервуаром возбудителя является человек, больной той или иной формой пневмококковой инфекции, или бактерионоситель.

#### ПАТОГЕНЕЗ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Первым этапом в патогенезе пневмококковой инфекции является адгезия и колонизация возбудителя на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Далее, при благоприятных условиях (вирусная инфекция, особенно грипп, переохлаждение, стресс и т.д.), происходит распространение *S. pneumoniae* с развитием местной (отит, синусит, бронхит, пневмония) или генерализованной формы инфекции (пневмония с бактериемией, менингит, сепсис) при проникновении микроорганизма в кровеносное русло.

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пневмококковая инфекция (ПИ) признается самой опасной из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой болезней, которая до внедрения универсальной вакцинации обуславливала до 1,6 млн летальных исходов ежегодно, причем на долю детей первых 5 лет жизни приходилось 0,7–1 млн (40%).

Наиболее полные данные по заболеваемости ПИ представлены в странах Северной Америки и Европы. Некоторые региональные различия в уровне заболеваемости можно объяснить разницей в диагностике заболевания и работе систем эпидемиологического надзора. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности отмечаются в развивающихся странах.

Выделяют неинвазивные и инвазивные формы пневмококковых заболеваний.

- **Неинвазивные формы инфекции** — это бронхит, внебольничная пневмония, отит, синусит, конъюнктивит.
- **Инвазивная пневмококковая инфекция** (ИПИ) диагностируется на основании выделения пневмококка или его ДНК из исходно стерильных органов и тканей и представляет собой целый ряд тяжелых и угрожающих жизни заболеваний — бактериемию без видимого очага инфекции, менингит, пневмонию, сепсис, перикардит, артрит.

Распространенность инвазивных форм пневмококковой инфекции составляет от 10 до 100 случаев на

100 тыс. населения. Вариабельность показателя находится в зависимости от возрастного критерия, определяется социально-экономическими и генетическими особенностями, а также серьезными различиями статистического учета в разных странах.

Важно помнить, что диагноз ИПИ основан на высеве пневмококка или обнаружении его ДНК в исходно стерильных жидкостях — крови, ликворе, плевральной, перитонеальной, перикардиальной, суставной: для точной оценки распространенности необходима практика стандартного посева вышеуказанных жидкостей на специфические питательные среды до назначения антибактериальной терапии, либо проведение полимеразной цепной реакции в реальном времени непосредственно из биожидкостей. Если такая практика отсутствует, то бремя ИПИ недооценивается, и в таком случае следует опираться на данные сходных популяций, либо экспертные оценки уровня заболеваемости.

Прогноз при инвазивной форме обуславливают многие факторы — индивидуальный иммунитет, своевременность антибиотикотерапии и др. Значительную роль в развитии эпидемического процесса играют социальные факторы (скученность, детский коллектив, низкий достаток семьи и т.д.). Показатель летальности при ИПИ может быть высоким, колеблясь от 20% при септицемии до 50% при менингите в развивающихся странах. Показатели смертности наиболее высоки среди детей раннего возраста и лиц старше 65 лет.

**Пневмония.** Пневмококк играет первостепенную роль в качестве возбудителя пневмонии. Пневмококковая инфекция является ведущей причиной развития тяжелых пневмоний у детей в возрасте до двух лет и самой частой причиной бактериальных пневмоний в целом. По данным зарубежных авторов, этот возбудитель ответственен за 25–35% всех внебольничных и 3–5% госпитальных пневмоний. В России из 500 тыс. случаев пневмоний в год пневмококковую этиологию у взрослых имеют 76%, у детей в возрасте до 5 лет — до 90% случаев. Частота пневмококковых пневмоний среди детей до 15 лет составляет 490 на 100 тыс., в возрасте до 4 лет — 1060.

**Эмпиема.** Пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, чаще других осложняется эмпиемой легких, что приводит к летальному исходу (до 2/3 случаев). При обследовании детей в возрасте до 5 лет, госпитализированных в московские стационары по поводу *острой бактериальной инфекции* (сепсис, бактериемия, менингит, пневмония, острый отит, синусит), в посевах назофарингеальных образцов в 47% случаев был выявлен *S. pneumoniae*, что подтверждает его лидирующую роль в структуре инфекционных заболеваний.

**Бактериемия.** Пневмококковая бактериемия в большинстве случаев (до 80%) протекает в виде лихорадки без очага инфекции. Частота встречаемости бактериемии, обусловленной именно *S. pneumoniae*, составляет 8–22% у детей раннего возраста.

**Сепсис.** Жизнеугрожающей формой пневмококковой инфекции является пневмококковый сепсис с развитием тяжелого шокового повреждения органов. Частота данной нозологической формы у детей до 5 лет в среднем составляет 9000 случаев в год; уровень смертности достигает 20–50%.

**Менингит.** Заболеваемость пневмококковым менингитом в Европе среди детей в возрасте до 2 лет колеблется от 5 до 10 случаев на 100 тыс. детей (по некоторым данным, 3,8–15 случаев на 100 тыс. детского населения). Заболеваемость менингитом пневмококковой этиологии в Российской Федерации (РФ) в среднем составляет 8 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 5 лет. Несмотря на то, что по этиологической зна-

чимости менингитов *S. pneumoniae* занимает третью позицию после *Haemophilus influenzae* тип b и *Neisseria meningitidis*, прогноз при пневмококковом менингите гораздо серьезней. Уровень летальности у детей превышает 15%, что примерно в 5–7 раз выше, чем при менингококковом менингите, и в 2–4 раза выше, чем при менингите, вызванном гемофильной палочкой типа b. Осложнения в виде задержки умственного развития, эпилепсии и глухоты встречаются достоверно чаще, чем после бактериальных менингитов иной этиологии.

**Острый средний отит.** Одно из наиболее распространенных заболеваний ЛОР-органов у детей раннего возраста — острый средний отит — зачастую также вызвано пневмококком; доля пневмококковых средних отитов, согласно мировой статистике, составляет от 28 до 55% всех зарегистрированных случаев. В частности, в рамках исследования роли пневмококковой инфекции в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационарные отделения лечебных учреждений г. Москвы, проведенного в 2011–2012 гг., включившего 864 пациента младше 5 лет, было показано, что в структуре возбудителей острого среднего отита на основании культурального исследования жидкости среднего уха пневмококк занимал лидирующую позицию и составил 53% всех выделенных патогенов. В ходе масштабного российского исследования PAPIRUS (Prospective Assessment of Pneumococcal Infection in Russia), проведенного в 2012–2013 гг. в крупных стационарах страны, осуществлялась регистрация всех случаев заболеваний внебольничной пневмонией и острым средним отитом у детей до 60-месячного возраста. В стационарах Барнаула, Екатеринбурга и Мурманска насчитывалось 1400 таких пациентов. Из 47% проанализированных образцов жидкости среднего уха удалось выделить бактериальный возбудитель. При этом высеивание пневмококка в качестве причинно-значимого возбудителя острого среднего отита было подтверждено в 35,3% случаев. Следует отметить, что отиты пневмококковой этиологии отличаются тяжестью течения и высоким риском развития отогенных осложнений, в том числе перфорации барабанной перепонки.

**Острый синусит.** Пневмококк остается ведущим возбудителем острого синусита у детей. При остром синусите частота высева пневмококка достигает 60%, практически совпадая по частоте с *H. influenzae* (56%). Острый гнойный синусит, протекающий с отеком клетчатки орбиты, в большинстве случаев обусловлен пневмококком.

**Острый конъюнктивит.** Среди основных возбудителей острого конъюнктивита у детей признаются *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и аденовирусы. Пневмококковый конъюнктивит возникает в результате аутоинфицирования у больных пневмонией или при заражении от других лиц.

**Носительство *S. pneumoniae*** в носоглотке в большинстве случаев протекает бессимптомно, однако у детей первых лет жизни может сопровождаться насморком. *Формирование носительства — обязательный фактор патогенеза всех форм пневмококковой инфекции и основной триггер распространения антибиотикоустойчивых штаммов.*

Большинство случаев пневмококковой инфекции — спорадические, вспышки не характерны, но могут встречаться в закрытых детских коллективах (дома ребенка, детские сады, стационары длительного пребывания, интернаты и др.), где определяется наиболее высокий уровень носительства пневмококка.

Подтверждение пневмококковой этиологии болезни легко проводится при менингите, однако далеко не всегда в случаях пневмококковой бактериемии или пневмонии, а также при остром отите, синусите. В связи с недостаточ-

ным уровнем диагностики пневмококковой инфекции в РФ данные ее статистического учета не отражают истинного уровня заболеваемости. Однако, проведенные в последние 20 лет исследования серотипового пейзажа при разных формах пневмококковой инфекции подтверждают актуальность введения рутинной иммунизации для детей первых лет жизни и вакцинации пациентов групп риска.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

### Проблема устойчивости возбудителя к антибактериальной терапии

Устойчивость пневмококка к антибиотикам — глобальная проблема, затрудняющая борьбу с пневмококковой инфекцией во всем мире, которая осложняет лечение больных с пневмококковой инфекцией, требует применения антимикробных препаратов второй и третьей линий терапии, увеличивает продолжительность госпитализации и расходы на лечение. Антибиотикорезистентные свойства пневмококка обусловлены его способностью приобретать чужеродные гены от других микроорганизмов.

Выделение устойчивых к антибиотикам пневмококков при различных клинических формах не одинаково. Наиболее часто они выявляются при остром среднем отите и гайморите, редко — при бактериемии и из исходно стерильных локусов. Устойчивые пневмококки выделяются у больных детей младшего возраста, особенно от пребывающих в специальных организованных коллективах, а также у пожилых. Главным фактором развития антибиотикоустойчивости пневмококка является нерациональный прием антибактериальных препаратов. Существует прямая зависимость между предшествующим приемом антибиотиков и уровнем высеивания антибиотикорезистентных штаммов возбудителя, особенно у бессимптомных носителей.

В России ситуация менее критична. При проведении мониторинга в 2004–2005 гг. общий уровень встречаемости резистентных штаммов пневмококка составил в среднем 9,6%: из них 11% были устойчивы к пеницилинам, 7% — к макролидам. Наиболее часто выделялись серотипы с устойчивостью к ко-тримоксазолу (40,8%) и тетрациклину (29,6%). Исследование 2011–2012 гг. показало, что 29% штаммов *S. pneumoniae* имеют сниженную чувствительность или резистентны к пенициллину, 26% — резистентны к макролидам, 50% штаммов — к ко-тримоксазолу.

В России серотиповой пейзаж пневмококковой инфекции (лидирующая роль серотипов 23F, 14, 6B, 19F) у детей и взрослых при заболеваниях и носительстве совпадает с таковым в других странах мира до начала массовой иммунизации пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ). Однако, уже сегодня значимую роль играют серотипы 6A и 19A, обладающие повышенной устойчивостью к антибиотикам, и серотип 3, имеющий высокий удельный вес при пневмококковых отитах (11–14%).

Ведущим направлением предупреждения инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам пневмококками, признана вакцинация. Рациональная антибиотикотерапия в комбинации с универсальной вакцинацией препятствуют распространению устойчивых к антибиотикам штаммов пневмококка и, соответственно, наиболее тяжелых клинических форм инфекции.

## ПРОФИЛАКТИКА

### Специфическая профилактика пневмококковой инфекции

Согласно позиции ВОЗ, вакцинация — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость и смертность от ПИ, снижение уровня антибиотикорези-

стентности. Имея подтверждение безопасности и эффективности пневмококковых конъюгированных вакцин, ВОЗ и ЮНИСЕФ считают необходимым включить эти вакцины для детей во все национальные программы иммунизации. При этом следует обратить внимание, что максимальный защитный эффект достигается при рутинной вакцинации всех детей до 2 лет жизни, а не только пациентов групп риска.

При проведении вакцинопрофилактики ПИ необходимо руководствоваться действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации, и прежде всего **Российским национальным календарем профилактических прививок**, а также инструкциями по применению иммунобиологических препаратов.

#### Характеристика противопневмококковых вакцин

В настоящее время для предупреждения заболеваний, вызванных пневмококком, в мире применяют вакцины двух типов (табл. 1):

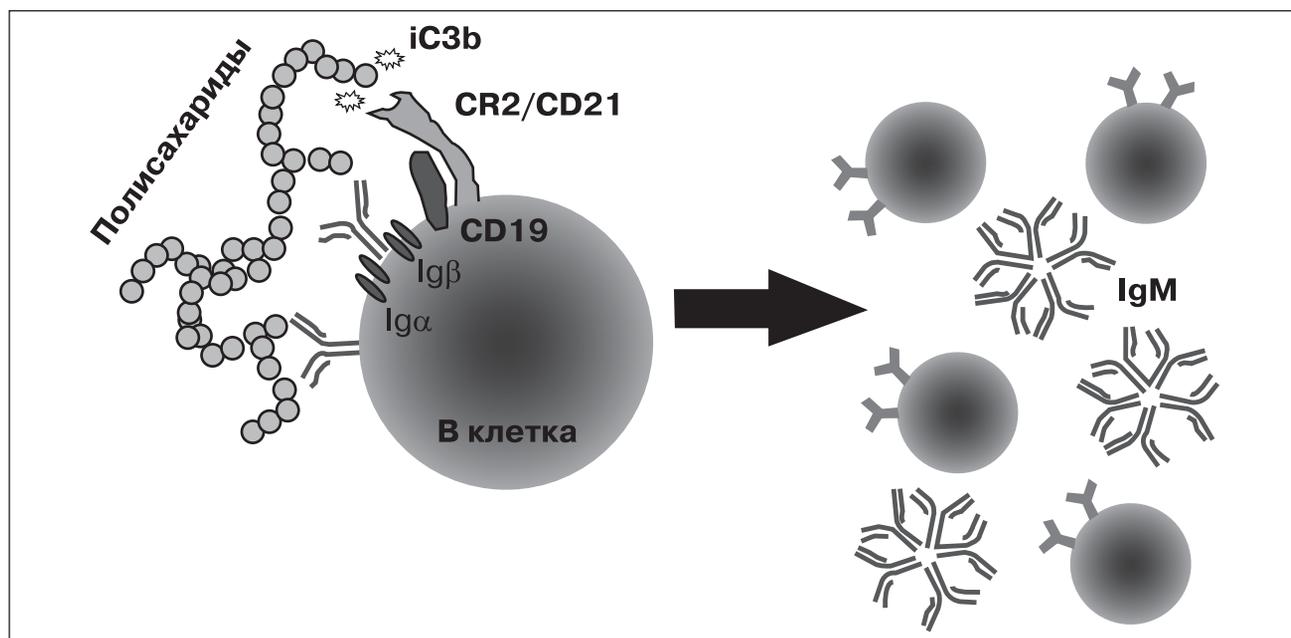
- **полисахаридные:** пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ);
- **конъюгированные:** пневмококковые конъюгированные вакцины 10- и 13-валентные (ПКВ10, ПКВ13). Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина (ПКВ7) в настоящее время не выпускается.

В основе действия **полисахаридных вакцин** лежит Т-независимый иммунный ответ. Полисахаридные вакцины содержат высокоочищенные капсульные полисахариды (в дозе по 25 мкг каждого) в качестве антигенов, которые активируют В лимфоцит, запуская клональную экспансию В лимфоцитов и продукцию ими антител (Ig) класса М (рис. 1). При таком механизме иммунного ответа выработанная защита недолговременна и не способствует развитию иммунной памяти. Существенным недостатком полисахаридных вакцин является низкая эффективность иммунного ответа у детей до 2 лет, так как В-зависимые антигены труднораспознаваемы незрелой иммунной системой новорожденных и грудных детей.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика полисахаридных и конъюгированных вакцин

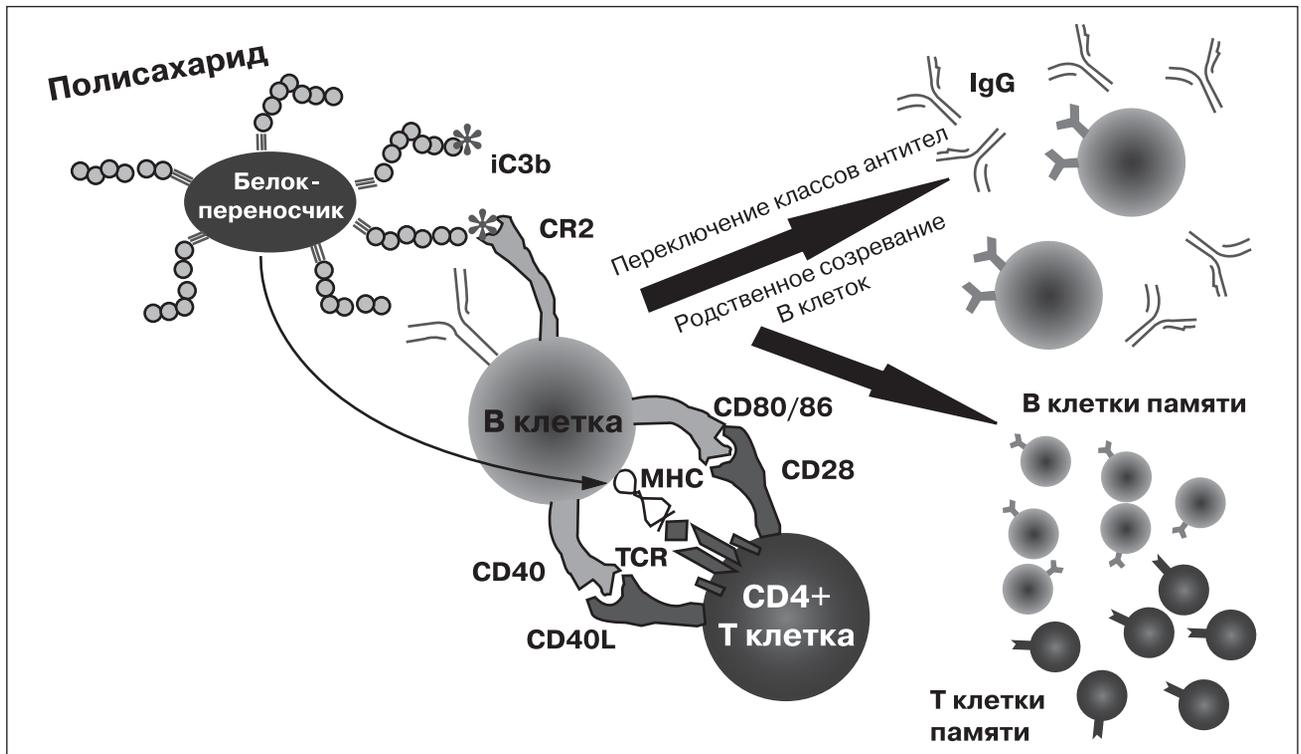
Полисахаридная вакцина	Конъюгированная вакцина
Очищенный капсулярный полисахарид	Капсулярный полисахарид, конъюгированный с белком-носителем
Т-независимый иммунный ответ не эффективен у детей раннего возраста	Т-зависимый иммунный ответ эффективен у детей раннего возраста
Нет выработки иммунной памяти	Выработка долговременной иммунной памяти
Выработка преимущественно антител класса IgM	IgG-бактериальная активность сыворотки
Низкая эффективность бустерных доз, риск гипореспонсивности	Выраженный вторичный иммунный ответ, в том числе на ревакцинирующую дозу
Используется для вакцинации декретированных групп риска	Применяется в комплексе с основными педиатрическими вакцинами Национального календаря профилактических прививок
-	Формирование популяционного эффекта (доказан для ПКВ13)
-	Снижение носительства серотипов, входящих в состав вакцины (достоверно доказано для ПКВ13)
-	Уменьшение распространенности антибиотикоустойчивых серотипов (доказано для ПКВ13). Профилактика средних отитов, вызванных вакцин-специфичными серотипами

**Рис. 1.** Т-независимый тип иммунного ответа при использовании полисахаридной вакцины



*Примечание.* На рисунке вакцина представлена в виде полисахаридных молекул.

Рис. 2. Т-зависимый тип иммунного ответа при использовании конъюгированной полисахаридной вакцины



Примечание. На рисунке вакцина представлена в виде комплекса белка-переносчика конъюгированного с молекулами полисахаридов.

**Конъюгированные вакцины.** В результате конъюгации полисахаридов с белком-носителем формируется качественно другой, по сравнению с простыми полисахаридными вакцинами, иммунный ответ — он становится Т-зависимым (рис. 2). Антигенпрезентирующая клетка распознает полисахаридный антиген, захватывая белок-носитель, одновременно обрабатывая и презентуя его Т клеткам в составе с молекулами комплекса гистосовместимости. Т клетки, в свою очередь, обеспечивают необходимые процессы для переключения классов антител преимущественно с IgM и IgG<sub>2</sub> на IgG<sub>1</sub> типы, связанные с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки, а также для родственного созревания и выработки В клеток памяти. Кроме того, происходит прайминг для последующей ревакцинации, что выражается быстрым нарастанием титра антител при последующей иммунизации конъюгированной вакциной.

#### Пневмококковые конъюгированные вакцины

Назначение пневмококковых конъюгированных вакцин: профилактика пневмококковых заболеваний, включая инвазивные инфекции, пневмонии и средние отиты, вызываемых серотипами *S. pneumoniae*, включенными в состав вакцины.

#### Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина<sup>1</sup>

**Состав:** содержит полисахариды 7 серотипов пневмококка (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F), конъюгированные с белком-носителем CRM<sub>197</sub>, адсорбированные на фосфате алюминия. Белковый конъюгат является генно-модифицированной нетоксичной формой дифтерийного анатоксина. Вспомогательные вещества — натрия хлорид и вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта.

#### Пневмококковая конъюгированная 10-валентная вакцина (ПКВ10)

**Состав:** содержит полисахариды 10 серотипов пневмококка (1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F), конъюгированные с D-протеином нетипируемой *H. influenzae* (серотипы 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 23F), а также со столбнячным (серотип 18С) и дифтерийным (серотип 19F) анатоксинами в качестве белков-носителей, адсорбированные на фосфате алюминия. Вспомогательные вещества — натрия хлорид и вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта.

**Возраст возможного проведения вакцинации:** с 6 нед жизни до 5 лет включительно.

#### Пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ13)

**Состав:** содержит полисахариды 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F), индивидуально конъюгированные с белком-носителем CRM<sub>197</sub>, адсорбированные на фосфате алюминия. Белковый конъюгат является генно-модифицированной нетоксичной формой дифтерийного анатоксина. Вспомогательные вещества — алюминия фосфат, натрия хлорид, янтарная кислота, полисорбат 80, вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта.

**Возраст возможного проведения вакцинации:** с 2 мес жизни и далее без ограничения по возрасту (уровень доказательности **1А**).

ПКВ13 рекомендована для вакцинации детей, в том числе младше 72 мес при нарушении графика иммунизации в случае высокого риска развития пневмококковой инфекции, а также для детей в возрасте от 72 мес до 18 лет, в том числе при анатомической или функциональной асплении, при серповидно-клеточной анемии,

<sup>1</sup> В настоящее время не производится.

иммунокомпрометированных состояниях (например, ВИЧ-инфекции), хронической почечной недостаточности, нефротическом синдроме, пациентам с кохлеарным имплантом, при подтекании спинномозговой жидкости (уровень доказательности **1A**).

**Способ введения.** Конъюгированные пневмококковые вакцины вводятся внутримышечно. Рекомендуемые места введения — переднебоковая поверхность бедра (*vastus lateralis*) у детей первых двух лет жизни или дельтовидная мышца плеча у детей старше 2 лет и взрослых.

Возможно подкожное введение ПКВ13 пациентам с нарушениями в системе свертывания крови (гемофилия, тромбоцитопения, лечение антикоагулянтами). Данные о подкожном введении ПКВ10 отсутствуют.

### Пневмококковая полисахаридная вакцина

Назначение пневмококковой полисахаридной вакцины: профилактика инвазивных форм пневмококковой инфекции, вызванных вакцинными серотипами *S. pneumoniae*, у лиц группы риска (см. раздел Пациенты из группы риска по развитию тяжелой ПИ).

### Пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ23)

**Состав:** содержит очищенные капсульные полисахариды 23 серотипов пневмококков (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10F, 11F, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Вспомогательные вещества — фенольный буферный раствор в качестве консерванта, натрия хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат и вода для инъекций.

**Возраст возможного начала вакцинации:** с 2 лет жизни.

**Способ введения:** подкожное или внутримышечное (преимущественно) введение в область дельтовидной мышцы плеча.

### СХЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ

#### 1. Пневмококковые конъюгированные вакцины (табл. 2)

При нарушении графика первичной вакцинации ПКВ10/ПКВ13 минимальный интервал у детей в возрасте до 12 мес составляет 4 нед при схеме 3 + 1 и не менее 8 нед при схеме 2 + 1; при начале вакцинации в 12 мес и старше — 8 нед.

Ревакцинацию рекомендуется проводить не ранее чем через 6 и 4–6 мес (для ПКВ10 и ПКВ13, соответ-

ственно) после последней прививки курса первичной вакцинации.

Прерванный цикл прививок не требует повторения предыдущих доз.

Взаимозаменяемость вакцин ПКВ10 и ПКВ13 не доказана: при начале первичной иммунизации одной из конъюгированных вакцин рекомендуется закончить схему введением той же вакцины.

### Особенности плана вакцинации ПКВ10/ПКВ13 при нарушенной схеме («догоняющая» вакцинация)

Детям в возрасте 7–11 мес применяется схема 2 + 1: при имеющейся 1 дозе делают вторую прививку с интервалом не менее 2 и 1 мес (для ПКВ10 и ПКВ13, соответственно) между введениями и ревакцинацию не ранее чем через 6 и 4–6 мес (для ПКВ10 и ПКВ13, соответственно) после второй дозы вакцинации; при полученных 2 дозах ПКВ13 ревакцинирующая доза вводится в 12–15 мес, но не ранее чем через 6 и 4–6 мес (для ПКВ10 и ПКВ13, соответственно) после предыдущей дозы.

Детям в возрасте 12–23 мес: получившим 1 дозу ПКВ10/ПКВ13 до 12 мес вводятся 2 дозы ПКВ10/ПКВ13 с интервалом не менее 8 нед между введениями; имеющим 1 дозу ПКВ10/ПКВ13 после 12 мес или 2–3 дозы — до 12 мес вводится 1 доза не ранее чем через 8 нед от последней прививки ПКВ.

Детям в возрасте 2–5 лет: имеющим неполную схему из 1 или 2 доз до 2-летнего возраста вводят 1 дозу ПКВ10/ПКВ13, но не ранее чем через 8 нед от предшествующей.

В возрасте старше 5 лет при незавершенной ранее схеме иммунизации (1 или 2 дозы до 2-летнего возраста) вводится 1 доза ПКВ13.

При использовании последовательной иммунизации ПКВ13 и ППВ23 у иммунокомпрометированных пациентов рекомендуется начинать с ПКВ13 для формирования иммунной памяти и увеличения длительности возможной защиты. Минимальный допустимый интервал между введением ПКВ13 и ППВ23 составляет 8 нед.

#### 2. Пневмококковая полисахаридная вакцина

Вакцинация пневмококковой полисахаридной вакцины проводится однократно взрослым и детям из групп риска старше 2-летнего возраста.

Таблица 2. Правила проведения вакцинации конъюгированными пневмококковыми вакцинами

Начало вакцинации, мес	ПКВ10	ПКВ13
2–6	<b>3-кратно</b> с интервалом не менее 1 мес и ревакцинацией на 2-м году (в 12–15 мес) <sup>2</sup> или <b>2-кратно</b> с интервалом не менее 2 мес и ревакцинацией на 2-м году (15 мес) <sup>3</sup>	<b>3-кратно</b> с интервалом не менее 1 мес и ревакцинацией на 2-м году (в 12–15 мес) <sup>2</sup> или <b>2-кратно</b> с интервалом не менее 2 мес и ревакцинацией в 15 мес <sup>3</sup>
7–11	<b>2-кратно</b> с интервалом не менее 1 мес и ревакцинацией на 2-м году жизни	<b>2-кратно</b> с интервалом не менее 1 мес и ревакцинацией на 2-м году жизни
12–23	<b>2-кратно</b> с интервалом не менее 2 мес	<b>2-кратно</b> с интервалом не менее 2 мес
24–71 (2–5 лет)		<b>Однократно</b>
с 72 (старше 5 лет)	Не применяется	<b>Однократно</b>

<sup>2</sup> Схема трехкратной первичной вакцинации и ревакцинации на втором году жизни должна использоваться при осуществлении индивидуальной иммунизации детей против ПИ.

<sup>3</sup> Серия двукратной первичной вакцинации и ревакцинации на втором году жизни (2 + 1) эффективна при осуществлении массовой вакцинации детей первого года жизни. В рамках рутинной иммунизации Национального календаря профилактических прививок РФ (Приказ МЗ РФ №125н от 21.03.2014) предусмотрена схема 2 + 1, включающая 2 дозы первичной серии в 2 и 4,5 мес и ревакцинацию в 15 мес жизни.

Ревакцинирующая доза полисахаридной пневмококковой вакцины может вводиться по истечении не менее 3 лет.

### ВОЗМОЖНОСТЬ ОДНОВРЕМЕННОЙ ВАКЦИНАЦИИ С ДРУГИМИ ВАКЦИНАМИ

Пневмококковую вакцину (ПКВ10, ПКВ13, ППВ23) можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми вакцинами Национального календаря профилактических прививок, кроме вакцины БЦЖ (БЦЖ-м). Вводить вакцины при одновременном применении следует в разные участки тела.

При одновременном введении пневмококковой конъюгированной вакцины с цельноклеточными коклюшными вакцинами у детей с судорожными расстройствами в анамнезе с целью предупреждения фебрильных судорог возможно назначение жаропонижающих средств в раннем поствакцинальном периоде<sup>4</sup>.

Несмотря на то, что после введения вакцины ПКВ10 наблюдается иммунный ответ на дифтерийный, столбнячный анатоксин и D-протеин *H. influenzae*, иммунизация не заменяет плановую вакцинацию против дифтерии, столбняка и *H. influenzae* типа b.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ВАКЦИНАЦИИ

Вакцинацию против ПИ рекомендуется проводить в качестве универсальной в рамках Национального календаря профилактических прививок РФ по схеме из двух доз детям в возрасте 2 и 4,5 мес жизни и ревакцинации в 15 мес. Также рекомендована вакцинация по эпидемическим показаниям детей 2–5 лет и взрослых из групп риска (Приказ МЗ РФ № 125н от 21.03.2014).

Необходимо соблюдать основные правила организации и проведения иммунопрофилактики (СП 3.3.2342-08). Прививки проводятся в условиях прививочного кабинета. После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики не менее 30 мин.

### ВАКЦИНАЦИЯ ГРУПП РИСКА

Иммунизация пневмококковыми вакцинами необходима детям любого возраста из групп риска по развитию и тяжелому течению ПИ. Вакцинацию против пневмококковой инфекции в группах риска рекомендуется начинать с ПКВ в соответствии с возрастными показаниями. Дети с нарушениями иммунологической реактивности, будь то в связи с использованием иммуносупрессивной терапии, генетического дефекта, ВИЧ-инфекции, или в силу других причин, возможно, могут иметь сниженный антительный ответ на вакцинацию, что может потребовать введения дополнительной дозы вакцины.

#### Пациенты групп риска по развитию тяжелой ПИ:

- с иммунодефицитными состояниями, в том числе вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), онкологическими заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию;
- с анатомической/функциональной аспленией;
- недоношенные дети (см. следующий раздел);
- лица, пребывающие в особых организованных учреждениях (детские дома, интернаты, армейские коллективы);
- с установленным кохлеарным имплантатом или планирующие эту операцию;
- пациенты с подтеканием спинномозговой жидкости;

- с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом;
- больные бронхиальной астмой;
- реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии;
- длительно и часто болеющие дети;
- пациенты, инфицированные микобактерией туберкулеза.

При планировании оперативного вмешательства или курса химиотерапии вакцинацию рекомендуется провести не позднее 2 нед до предполагаемого вмешательства.

**Вакцинация недоношенных детей.** Рекомендуемая схема иммунизации 3 + 1 (3 дозы в серии первичной вакцинации, начиная с возраста 6 нед, с интервалом между введениями не менее 1 мес и однократной ревакцинацией в возрасте 12–15 мес). Для вакцины ПКВ10 — срок гестации не менее 27 нед. Для вакцины ПКВ13 возможна вакцинация ребенка с тяжелой степенью недоношенности (< 27 нед гестации) в условиях стационара под наблюдением не менее 48 ч. Дети вакцинируются в соответствии с календарным возрастом.

**У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** рекомендуется серия иммунизации из 4 доз ПКВ13. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз вакцины с интервалом 1 мес, причем первая доза вводится с 3-го по 6-й мес после трансплантации. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 мес после введения третьей дозы.

Детям, привитым ПКВ13 и входящим в группу высокого риска, рекомендуется **дополнительное введение ППВ23** с минимальным интервалом 8 нед. В свою очередь, иммунокомпрометированные пациенты, входящие в группу высокого риска пневмококковой инфекции, ранее вакцинированные одной или несколькими дозами ППВ23, должны получить как минимум одну дозу ПКВ13 не раньше, чем через 1 год после последней дозы ППВ23.

Рекомендации по вакцинации **ВИЧ-инфицированных пациентов** отличаются по возрасту:

- дети до 2 лет должны получить полный курс иммунизации ПКВ по схеме 3 + 1;
- если ребенок в возрасте до 24 мес получил неполный график вакцинации ПКВ (2 или менее доз ПКВ10 или ПКВ13 до возраста 24 мес), то в возрасте 2–5 лет необходимо сделать 1 дозу ПКВ13.

Пациентам, ранее иммунизированным ППВ23, ПКВ13 следует вводить не ранее, чем через 1 год после последней дозы ППВ23.

Детям с **хроническими воспалительными заболеваниями**, получающими иммуносупрессивную терапию, ПКВ13 вводится по следующим схемам в зависимости от возраста:

- до 2 лет вакцинация ПКВ13 осуществляется по схеме 3 + 1;
  - в возрасте 2–5 лет необходима однократная вакцинация ПКВ13, если ребенок в возрасте до 24 мес получил 3 дозы ПКВ7 или получил неполный график вакцинации ПКВ (2 или менее доз ПКВ10 или ПКВ13).
- Пациентам с **хроническими воспалительными заболеваниями, нуждающимся в иммуносупрессивной терапии**, пневмококковые вакцины следует вводить не позднее, чем за 2 нед до начала иммуносупрессивной терапии.

<sup>4</sup> Профилактическое применение парацетамола в качестве жаропонижающего средства может снизить иммунный ответ на введение пневмококковых вакцин (Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R. et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1339–50.)

### Общие принципы вакцинации детей с хроническими заболеваниями

1. Прививки проводят под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением не менее 30 мин.
2. Вакцинация осуществляется на фоне противоречивой (базисной) терапии, согласованной со специалистом. Прививки проводят через 2 нед после стабилизации процесса или начала ремиссии.
3. При проведении вакцинации детей с поражением нервной системы, особенно с фебрильными судорогами в анамнезе, также рекомендуется измерение температуры после вакцинации 3–4 раза в сут первые 3 дня, по показаниям назначается жаропонижающее средство.

### Общие принципы вакцинации детей с аллергическими заболеваниями

1. Прививки проводят под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением не менее 30 мин.
2. Необходимо рекомендовать строгое соблюдение диеты с исключением продуктов, на которые ранее отмечались аллергические реакции, продуктов с высокой сенсibiliзирующей активностью (шоколад, мед, орехи, рыба, цитрусовые, клубника, продукты с красителями и консервантами), а также строгое поддержание гипоаллергенного быта за 1 нед до вакцинации и в течение 2 нед после нее.
3. Вакцинация выполняется в период ремиссии или через 1–2 нед (в зависимости от патологии) после достижения контроля над заболеванием. Проводится согласованная с врачом-аллергологом базисная терапия аллергического заболевания, которая при необходимости может быть «усилена» на 30% в течение 2–3 дней до вакцинации и 1 нед после вакцинации.
4. Назначение антигистаминного препарата 2-го поколения в возрастной дозировке обособно в день проведения вакцинации и в течение 3–5 дней после нее.
5. Кожное тестирование с аллергенами может быть проведено за 1–1,5 нед до и через 1 мес после вакцинации.
6. Курс аллергенспецифической иммунотерапии можно начинать через 2 нед после вакцинации, и, наоборот,

вакцинацию можно выполнить через 2–4 нед после введения очередной дозы аллергена.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ВАКЦИНАЦИИ

1. Выраженные, тяжелые системные реакции на предыдущее введение вакцины (анафилактические реакции).
2. Гиперчувствительность к любому компоненту вакцины.
3. Острые инфекционные заболевания или обострение хронического процесса (основного заболевания).  
Вакцинацию можно проводить через 1–2 нед после достижения ремиссии или выздоровления от острого инфекционного заболевания. Перенесенная ранее пневмококковая инфекция не является противопоказанием к проведению иммунизации.

### ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

**Поствакцинальный период пневмококковых конъюгированных вакцин.** Наиболее часто (более чем в 20% случаев) в поствакцинальном периоде пневмококковых конъюгированных вакцин ПКВ10 и ПКВ13 возникают следующие реакции: лихорадка, редко превышающая 39°C, возбудимость, снижение аппетита и расстройство сна, а также местные реакции в виде отека, гиперемии, болезненности, уплотнения в месте введения вакцины (табл. 3).  
Значительная доля этих реакций развивается в первые 48 ч после вакцинации и купируется самостоятельно или при использовании жаропонижающих и антигистаминных препаратов.

У детей старшего возраста при первичной вакцинации ПКВ наблюдается более высокая частота местных реакций, чем у детей первого года жизни. При вакцинации недоношенных детей (родившихся в сроке гестации  $\leq 37$  нед), включая глубоконедоношенных детей, родившихся при сроке беременности менее 28 нед, и детей с экстремально низкой массой тела ( $\leq 500$  г), характер, частота и выраженность поствакцинальных реакций не отличаются от таковых у доношенных детей.

При введении первой серии иммунизации ПКВ следует учитывать потенциальный риск апноэ и необходимость дыхательного мониторинга в течение 48–72 ч у глубоконедоношенных детей (рожденных ранее 28-й нед беременности), и особенно у детей с незрелостью дыхательной системы

**Таблица 3.** Ожидаемая частота нежелательных явлений после иммунизации ПКВ в категориях частоты Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS)

Частота нежелательных явлений	ПКВ10	ПКВ13
Очень редко ( $< 1/10\ 000$ )	Ангионевротический отек, анафилаксия	-
Редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но $< 1/1\ 000$ )	Аллергические реакции (например, аллергический дерматит, атопический дерматит, экзема); аллергическая сыпь; гипотонически-гипореактивный эпизод	Гипотонический-гипореактивный эпизод, реакции повышенной чувствительности, включая отек лица, одышку, бронхоспазм
Нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но $< 1/100$ )	Апноэ у глубоконедоношенных детей ( $< 28$ нед беременности); сыпь; реакции в месте инъекции, такие как гематомы, кровоизлияния и уплотнения в месте инъекции	Плаксивость, судороги (включая фебрильные), крапивница, покраснение кожи в месте введения или уплотнение/отек более 7,0 см в диаметре
Часто ( $> 1/100$ до $< 1/10$ )	Реакции в месте инъекции, такие как уплотнение, лихорадка выше 39°C ректально (возраст $< 2$ лет)	Диарея, рвота, сыпь, температура выше до 39°C; покраснение кожи в месте введения или уплотнение/припухание до 2,5–7,0 см; болезненные ощущения в месте введения вакцины, мешающие движению
Очень часто ( $> 1/10$ )	Боль, покраснение, отек в месте инъекции, лихорадка $> 38^\circ\text{C}$ ректально (возраст $< 2$ лет)	Снижение аппетита, раздражительность, изменения сна, жар, покраснение кожи в месте введения или уплотнение/припухание до 2,5–7,0 см (после одной дозы у младенцев и детей 2–5 лет)

в анамнезе. Поскольку польза вакцинации для этой группы детей высока, не следует отменять ее или откладывать.

Как и со всеми инъекционными вакцинами, следует всегда быть готовыми к надзору и оказанию соответствующей медицинской помощи в случае развития редкой анафилактической реакции после введения вакцины.

**Поствакцинальный период пневмококковой полисахаридной вакцины.** При проведении вакцинации пневмококковой полисахаридной вакциной возможно развитие поствакцинальных реакций различной степени выраженности в течение первых 3 сут, среди которых чаще всего отмечаются местные реакции в виде болезненности, покраснения, уплотнения или припухлости в месте инъекции. Очень редко описаны тяжелые местные реакции у лиц, ранее переболевших пневмококковой инфекцией и имеющих вследствие этого высокий уровень специфических антител.

Умеренное повышение температуры тела может сохраняться от нескольких часов до 3 сут после вакцинации. В очень редких случаях возможно развитие других общих реакций — аденопатий, артралгии, сыпи и аллергических реакций (крапивница, отек Квинке, анафилактическая реакция).

### НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Для профилактики детей с функциональной или анатомической аспленияй, а также детей после спленэктомии, находящихся на интензивной химио- или цитозамещающей терапии, используют пенициллин G или V. Кроме того, с целью пассивной иммунизации применяют внутримышечное или внутривенное введение иммуноглобулинов (по показаниям). Их назначают детям с врожденным или приобретенным иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция) или тем из них, которые в течение 1 года перенесли две или более серьезных инфекции (бактериемия, менингит, пневмония).

Важнейшим направлением общей профилактики первичных пневмококковых пневмоний является адекватное лечение острых респираторных инфекций и ведение здорового образа жизни.

Из числа других перспективных направлений профилактики следует выделить санацию носоглоточного носительства пневмококка с помощью литических ферментов бактериофагов *S. pneumoniae*, которые действу-

ют на 15 наиболее распространенных серотипов пневмококков, включая штаммы, устойчивые к пенициллину, но не оказывают неблагоприятного эффекта на нормофлору ротоглотки.

### МЕРОПРИЯТИЯ В ОЧАГЕ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

**Госпитализация** больного пневмококковой инфекцией осуществляется с учетом общего состояния, клинических и социальных показаний. Больные с клинической картиной менингита или сепсиса в срочном порядке помещаются в инфекционный стационар или специализированные отделения/боксы для круглосуточного наблюдения и лечения. Пациенты с пневмонией, синуситом, острым средним отитом госпитализируются в зависимости от тяжести состояния.

**Эпидемиологическое расследование** в очаге пневмококковой инфекции направлено на выявление источника возбудителя инфекции и определение круга лиц, подвергшихся риску заражения.

**Контактные лица** с клиническими проявлениями локальной гнойно-септической инфекции (бронхит, отит, синусит и др.), выявленные при медицинском осмотре в коллективе или по месту жительства заболевшего, направляются на лечение и наблюдение в лечебно-профилактические учреждения по месту жительства или (по клиническим показаниям) госпитализируются в стационары. Бактериологическое обследование контактных лиц не проводится.

Лицам, отнесенным к группам риска, рекомендуется проведение профилактических прививок.

**Карантин.** В детских дошкольных учреждениях и домах ребенка, в группах, включающих детей младше 5 лет, в течение 10 дней с момента изоляции больного пневмококковой инфекцией не рекомендуется прием новых или временно отсутствовавших детей, а также перевод детей и персонала в другие группы.

В очаге организуются дезинфекционные мероприятия, как и при других острых бактериальных респираторных заболеваниях.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ, 2012 год. Еженедельный бюллетень, 6 апреля 2012 г., 87-й год № 14. 2012;87:129–144. URL: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/WHO\\_PP\\_pneumococcal\\_2012\\_RU.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_RU.pdf)
2. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Маянский НА, Куличенко ТВ, Полунина ТА, Лазарева АВ, Алябьева НМ, Катосова ЛК, Пономаренко ОА, Колтунов ИЕ, Иваненко АМ, Дегтярева ЕА, Кондратенко НВ, Корсунский АА, Константинов КВ, Тулупов ДА, Лазарева МА. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–201 гг. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(5):6–12.
3. Козлов РС, Кречиков ОИ, Муравьев АА, Миронов КО, Платонов АЕ, Дунаева ЕА, Таточенко ВК, Щербаков МЕ, Родникова ВЮ, Романенко ВВ, Сафьянов КН. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(4):246–260.
4. Bocchini JA, Jr. et al. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*. 2010;126:186–190.
5. Johnson HL. et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Medicine*. 2010;7:e1000348.
6. Russel F. et al. 2011. Global review of the distribution of pneumococcal disease by age and region. SAGE meeting, 8–10 November 2011. URL: [http://www.who.int/immunization/sage/6\\_Russel\\_review\\_age\\_specific\\_epidemiology\\_PCV\\_schedules\\_session\\_nov11.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/6_Russel_review_age_specific_epidemiology_PCV_schedules_session_nov11.pdf), accessed March 2012.
7. DeStefano F. et al. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and postlicensure data. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008;86:373–380.
8. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. Методические рекомендации МР 3.3.1.0027–11 (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 20 июля 2011 г.). М., 2011.
9. Сидоренко СВ, Лобзин ЮВ, Харит СМ, Королева ИС, Таточенко ВК. Пневмококковая инфекция и возможности ее профилактики — эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(1):54–61.
10. Рекомендации расширенного заседания Совета экспертов на тему «Бремя пневмококковых заболеваний в России». *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(2):104–108.

DOI: 10.15690/pf.v12i5.1458

Э.И. Пильгуй, Н.Н. Мурашкин

Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

# Клинические рекомендации по ведению детей с себорейным дерматитом

**Контактная информация:**

Пильгуй Элеонора Игоревна, врач-дерматовенеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: lina\_pilguy@mail.ru

Статья поступила: 17.04.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Себорейный дерматит — распространенное эритематозно-сквамозное заболевание, связанное с повышенной секреторной активностью сальных желез. В данной статье приведены эпидемиологические характеристики болезни и этиопатогенетические механизмы процесса ее зарождения. Учитывая высокую встречаемость состояния, представлена клиническая картина детской и взрослой формы заболевания, приведены подробный дифференциально-диагностический алгоритм и современные рекомендации по медикаментозному лечению и дальнейшему ведению пациентов с себорейным дерматитом.

**Ключевые слова:** себорейный дерматит, дети, пубертатный период, диагностика, лечение.

**(Для цитирования:** Пильгуй Э.И., Мурашкин Н.Н. Клинические рекомендации по ведению детей с себорейным дерматитом. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 559–561. doi: 10.15690/pf.v12i5.1458)

559

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Себорейный дерматит — это заболевание кожи, связанное с повышенной секрецией кожного сала и характеризующееся локализацией в зонах с большим скоплением сальных желез — на волосистой части головы, лице, верхней части туловища, интертригинозных складках [1–4].

**КОД ПО МКБ-10**

L21 Себорейный дерматит.

L21.1 Себорейный детский дерматит.

P83 Эритродермия Лейнера–Муссу.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Выделяют себорейный дерматит (СД) детского возраста и СД взрослых, имеющие разные этиопатогенетические факторы.

У детей болезнь развивается в первые месяцы жизни, чаще всего в течение первых десяти недель [2–5]. Распространенность себорейного дерматита у новорожденных первых 3 мес жизни достигает 70% [2, 6].

Клинические проявления СД взрослых встречаются в пубертатном и более старшем возрасте, чаще среди лиц мужского пола.

**ЭТИОПАТОГЕНЕЗ**

Высокая заболеваемость СД у новорожденных обусловлена наличием крупных сальных желез и повышенным уровнем секреции кожного сала, сравнимой с аналогичным показателем у взрослых. Эти особенности могут быть связаны с высоким содержанием циркулирующих материнских гормонов или повышенной выработкой адренокортикостероидов в раннем детском возрасте, а также с изменением биохимического состава липидов на поверхности кожи. Ряд современных исследований не подтвердил этиопатогенетического значения колонизации *Malassezia furfur* при себорейном дерматите у детей раннего возраста [3, 4, 6, 7].

Появление СД в пубертатном и старшем возрасте обусловлено высокой секреторной активностью сальных желез, отклонениями в составе липидов с преобладанием холестерина, триглицеридов

E.I. Pilguy, N.N. Murashkin

Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

## Clinical Recommendations on Managing Seborrheic Dermatitis in Children

*Seborrheic dermatitis is a widespread erythematous/squamous disease associated with high secretory activity of sebaceous glands. This article presents epidemiological characteristics of the disease and ethiopathogenetic mechanisms of the process. Given high prevalence of the disease, we present clinical pictures of the pediatric and adult forms of the disease, detailed differential/diagnostic algorithm and contemporary recommendations on pharmacological treatment and follow-up management of patients with seborrheic dermatitis.*

**Key words:** seborrheic dermatitis, children, puberty, diagnosis, treatment.

**(For citation:** E.I. Pilguy, N. N. Murashkin. Clinical Recommendations on Managing Seborrheic Dermatitis in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 559–561. doi: 10.15690/pf.v12i5.1458)

и т.д., а также значимой ролью липофильного гриба *Malassezia* [2–4, 7].

Взрослая форма себорейного дерматита часто ассоциируется с неврологическими заболеваниями; кроме того, прослежена тенденция обострений СД после воздействия стрессовых факторов. Частые рецидивы СД у взрослых могут быть кожным маркером синдрома приобретенного иммунодефицита человека [4].

Сезонные колебания температуры и влажности воздуха воздействуют на течение заболевания таким образом, что в холодное время года чаще случаются обострения СД.

#### **КЛАССИФИКАЦИЯ**

- СД детского возраста;
- СД взрослых.

#### **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Себорейный дерматит у детей характеризуется преимущественным поражением волосистой части головы и интратригинозных складок.

При себорейном дерматите волосистой части головы патологический процесс поражает наиболее часто лобную область, где отмечается наслоение жирных желтых корок (*crusta lactea* — молочная корка). Волосы при этом не выпадают, воспаление незначительное, зуд отсутствует. При обострении процесса гиперемия распространяется за линию роста волос, поражая кожу за ушными раковинами, лба; отмечаются массивные наслоения корок, возможно появление невыраженного зуда, беспокойства ребенка [2–4].

При себорейном дерматите туловища поражаются кожные складки — шейные, подмышечные, паховые, зона подгузников с возможным поражением кожи туловища. В складках элементы представлены эритематозными очагами, склонными к мацерации и появлению трещин. На коже туловища бляшки покрыты более тонкими, чем на голове, желтоватыми чешуйками и корками. Форма высыпаний может быть кольцевидной, монето-видной и полициклической. Расположение элементов разрозненное или сливного характера [2, 3, 6].

В редких случаях при себорейном дерматите наблюдается внезапное слияние очагов с развитием суб- или эритродермии Лейнера–Муссу.

Для данного состояния помимо (суб)тотальной гиперемии кожи с шелушением характерна триада симптомов в виде анемии, диареи и рвоты. Тяжелое общее состояние обусловлено лихорадкой, потерей массы тела, лимфаденопатией [2, 4].

Клиническая картина себорейного дерматита взрослых (может встречаться в пубертатном периоде) варьирует от незначительного отрубевидного шелушения на волосистой части кожи головы до распространенных поражений кожи лица и туловища, богатой сальными железами [4, 6].

Начальная стадия себорейного процесса характеризуется серовато-белой и желтовато-красной окраской кожи, выраженными фолликулярными отверстиями и шелушением в себорейных зонах.

Минимальным проявлением себорейного дерматита волосистой части головы является отрубевидное шелушение, при обострении процесса наблюдаются очаги гиперемии с наслоением желтоватых корок.

При поражениях лица и туловища патологический процесс локализуется в зонах, богатых сальными железами: брови, межбровная область, носогубные складки, грудь, спина, где высыпания представлены инфильтрованными эритематозными очагами с наличием шелушения и корочек на поверхности. Достаточно часто отмечается сочетанное поражение кожи лица и головы [2–4].

Все варианты себорейного дерматита могут сопровождаться зудом в диапазоне от легкого до интенсивного.

#### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Диагностика СД у детей основывается на клинической картине, дифференцируют его с другими заболеваниями кожи первого года жизни, для которых характерно наличие эритематозных очагов с элементами шелушения. Так, атопический дерматит имеет более позднее начало (8–12 нед); в большинстве случаев наблюдается семейный аллерго-анамнез; высыпания чаще представлены на коже лица, сгибов; в большинстве случаев присутствует зуд. Псориаз в подавляющем большинстве случаев не характерен для этой возрастной группы; бляшки интенсивно гиперемированы, имеют четкие границы, серебристое шелушение на поверхности; выявляется положительная псориазная триада; может быть поражена зона подгузников; в ряде наблюдений прослеживается семейный анамнез. Гистологическое исследование требуется в сомнительных случаях. Дерматофития гладкой кожи характеризуется наличием четко ограниченных эритематозных очагов с периферическим валиком. В анамнезе есть указания на контакты с животными. Микроскопический анализ с едким кали (КОН) подтверждает наличие грибкового поражения. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса сопровождается наличием высыпаний на коже головы, туловища, складок, где патологические элементы могут быть представлены эритематозными папулами, небольшими бляшками неправильной формы с шелушением, покрытыми желтоватыми корками. При подозрении на заболевание требуется гистологическое исследование [2–4, 6, 7].

Дифференциальный алгоритм СД юношеского периода ведется с учетом локализации очагов поражений кожи. Для псориазических поражений на волосистой части головы, ушных раковинах характерны более интенсивные гиперемия и инфильтрация элементов, наслоения серебристых корок, положительные псориазные феномены. Возможны поражения ногтевых пластин, наличие высыпаний других локализаций. При атопическом дерматите прослеживается аллергологический анамнез, определяются высыпания на других характерных участках тела, имеется более интенсивный зуд. Контактный дерматит характеризуется четкими границами очагов, которые соответствуют площади воздействия раздражителя, отсутствием характерного шелушения, корок. При наличии высыпаний на коже туловища проводят дифференциальную диагностику с розовым лишаем Жибера, для которого характерны этапность высыпаний, наличие нежного шелушения в центральной части бляшек. При наличии очагов в области наружного слухового прохода дифференциальный диагноз проводят с поражением кожи грибковой этиологии [3, 4, 6].

#### **ЛЕЧЕНИЕ**

В большинстве случаев себорейный дерматит детского возраста разрешается самостоятельно и не требует стационарного лечения.

Выбор тактики терапии зависит от степени и выраженности клинических проявлений, длительности заболевания, ранее проводимого лечения [3, 5].

**Медикаментозное лечение.** Целями терапии неосложненного себорейного дерматита являются разрыхление и удаление чешуек и корок, уменьшение эритемы, контроль над вторичной инфекцией.

При себорейном дерматите волосистой части головы используют кератолитические средства: крем с 1–2% салициловой кислотой, теплые компрессы с маслами (оливковым, персиковым, миндальным).

После удаления чешуек и корок в качестве противовоспалительных средств возможно нанесение слабых топических кортикостероидов: мазь с 1% гидрокортизоном, 0,1% преднизолоном, гидрокортизоном-17-бутиратом [8–10].

С периода новорожденности в качестве кераторегулирующих средств возможно использование кремов, содержащих эфир яблочной кислоты, масло карите, ши, глицерин.

При поражении интертригинозных зон тактика терапии направлена на уменьшение гиперемии, профилактику вторичной инфекции. С этой целью используют комбинированные топические средства — крема с гидрокортизоном/натамицином/неомицином.

При наличии мокнутия к лечению присоединяют водные растворы анилиновых красителей и цинксодержащие пасты, нанося их до применения топических стероидов.

При наличии зуда возможно использование антигистаминных препаратов.

При осложненном себорейном дерматите с развитием суб- или тотальной эритродермии лечение проводится в стационаре с применением коротких курсов гормональных и антибактериальных препаратов.

Цель терапии себорейного дерматита в юношеском возрасте — удаление шелушения и эритемы в зонах поражения, уменьшение зуда, контроль над вторичной инфекцией.

При локализации очагов на коже головы в качестве кератолитического, противовоспалительного, противозудного средства используют препараты, содержащие салициловую кислоту и глюкокортикостероиды.

Для подавления возможной диссеминации грибов *Malassezia* на коже волосистых частей головы и туловища применяют шампуни, содержащие противогрибковые компоненты [11].

В качестве средств с себорегулирующим, противовоспалительным, противогрибковым действием используют шампуни с сульфидом селена, шампунь и аэрозоль с пиритионом цинка.

После купирования острого воспаления поддерживающая терапия включает использование крема, шампуня с пиритионом цинка, шампуня и пасты с 1–2% сульфидом селена.

В качестве топической терапии для лечения больных себорейным дерматитом рекомендованы также препараты, содержащие метронидазол, литий, ингибиторы кальциневрина [12].

При наличии зуда используют антигистаминные препараты 2-го и 3-го поколения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чикин В. В., Минеева А. А., Заславский Д. В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с себорейным дерматитом. Москва. 2013.
2. Петер Г. Хегер. Детская дерматология. Дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков. Пер. с нем. В. П. Адаскевича. Под ред. А. А. Кубановой, А. Н. Львова. М.: Издательство Панфилова. 2013. 648 с.
3. Абек Д., Бургдорф В., Кремер Х. Болезни кожи у детей. Диагностика и лечение. М.: Мед. лит. 2007. 161 с.
4. Вольф К., Голдсмит Л. А., Кац С. И., Джилквест Б. А., Паллер Э. С., Леффель Д. Дж. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3-х т. Том 1, гл. 22. М.: Издательство Бино. Лаборатория знаний. 2012. С. 235–242.
5. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. 3-е изд. Пер. с англ. М.: Издательство МЕДпресс-информ. 2014. С. 459–461.
6. Naldi L, Rebora A. Clinical practice. Seborrheic dermatitis. *N Engl J Med*. 2009 Jan;360(4):387–96.
7. Crespo EV, Delgado FV. Malassezia species in skin disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2002 Apr;15(2):133–42.

При тяжелом себорейном дерматите, характеризующемся генерализованным или торпидным течением процесса, рекомендованы антимикотические препараты для перорального применения (кетоконазол, тербинафин, итраконазол, флуконазол) [5, 8, 9, 11, 13].

**Немедикаментозное лечение.** Общие рекомендации для детей с локальными зонами высыпаний включают рациональный режим питания самого ребенка и его мамы.

При поражении кожи туловища и интертригинозных зон рекомендованы воздушные ванны, купание в теплой воде с применением косметических масел.

При себорейном дерматите подросткового возраста следует соблюдать рациональный режим питания с ограничением экстраактивных веществ, исключить использование агрессивных моющих средств, ношение синтетической одежды.

Рекомендовано поддержание благоприятного психоэмоционального фона с исключением стрессовых триггерных факторов.

## ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С СЕБОРЕЙНЫМ ДЕРМАТИТОМ

Большинство пациентов с детской и взрослой формой себорейного дерматита получают терапию в амбулаторных условиях. В случаях генерализации кожного процесса, тяжелого общего состояния у детей первого года жизни, развития эритродермии Лейнера показано стационарное лечение.

Длительность пребывания в стационаре составляет в среднем 10–12 дней.

## ПРОГНОЗ И ТЕЧЕНИЕ

Себорейный дерматит детского возраста имеет благоприятный прогноз и обычно разрешается в течение нескольких недель, иногда месяцев. В редких случаях развивается генерализация процесса с переходом в эритродермию Лейнера.

Взрослая форма себорейного дерматита, дебютирующая в подростковом возрасте, может иметь персистирующее течение, но с продолжительными ремиссиями.

Связи между детской и взрослой формой заболевания не наблюдается.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

8. Ortonne JP, Lacour JP, Vitetta A, Le Fichoux Y. Comparative study of ketoconazole 2% foaming gel and betamethasone dipropionate 0.05% lotion in the treatment of seborrheic dermatitis in adults. *Dermatology*. 1992;184(4):275–280.
9. Taieb A, Legrain V, Palmier C. et al. Topical ketoconazole for infantile seborrheic dermatitis. *Dermatologica*. 1990;181:26–32.
10. Prakash A, Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs*. 1998;55(1):145–163.
11. Wannanukul S, Chiabuncana J. Comparative study of 2% ketoconazole cream and 1% hydrocortisone cream in the treatment of infantile seborrheic dermatitis. *Med Assoc Thai*. 2004;87(Suppl.2):S68–S71.
12. Meshkinpour A, Sun J, Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:145–147.
13. Faergemann J. Seborrheic dermatitis and Pityrosporum orbiculare: treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone. *Br J Dermatol*. 1986;114:695–700.

С.Г. Макарова<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский медицинский государственный университет им. И.А. Сеченова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей

### Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела по клиническим исследованиям в педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2. тел.: +7 (495) 967-04-20, доб. 16-03, e-mail: sm27@yandex.ru

Статья поступила: 22.04.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Известно, что при современном, «западном», типе питания ребенок не может получить достаточного количества всех витаминов и минеральных веществ с обычным рационом. Проблема недостаточной обеспеченности витаминами характерна для значительной части населения нашей страны, включая детей. У детей с аллергической патологией обеспеченность витаминами еще ниже, чем у аналогичных возрастных групп населения без аллергии. Поскольку применение витаминно-минеральных комплексов у детей с аллергическими болезнями вызывает у врачей и родителей определенные опасения в отношении возможных нежелательных реакций, обсуждение необходимости и безопасности витаминпрофилактики и витаминотерапии у этой категории больных стало темой настоящего обзора. В статье приведены современные данные о роли витаминов в формировании иммунного ответа у ребенка, а также в патогенезе аллергических заболеваний. Подробно изложены новые данные о многочисленных биологических эффектах витамина D, в том числе на уровне иммунной системы. Обзор клинических исследований по применению витаминно-минеральных комплексов у детей с аллергией проведен на примере как зарубежных работ, так и отечественных, в том числе представлен значительный клинический опыт, накопленный непосредственно в Научном центре здоровья детей. Показано, что использование витаминов в профилактических целях, а также при лечении аллергических болезней у детей оправдано как с позиций их доказанного воздействия на иммунный ответ, так и установленной роли дефицита ряда витаминов в иммунопатогенезе аллергической патологии.

**Ключевые слова:** витамины, витаминно-минеральные комплексы, аллергические болезни, пищевая аллергия, иммунный ответ, витамин D, витаминная недостаточность.

(Для цитирования: Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (5): 562–572. doi: 10.15690/pf.v12i5.1459)

### ВВЕДЕНИЕ

Витамины относятся к микронутриентам, то есть к таким питательным веществам, которые по сравнению с основными нутриентами — белками, жирами

и углеводами — необходимы человеку в небольших количествах. Однако, несмотря на то, что содержание витаминов в организме достаточно мало, они играют колоссальную роль, участвуя во всех видах обмена

S.G. Makarova<sup>1, 2</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow Medical State University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

## Vitamins in Prevention and Treatment of Allergic Diseases in Children

It is known that a child cannot receive the sufficient amount of all vitamins and minerals with the regular contemporary ("Western") type of diet. The issue of vitamin deficiency is characteristic of a considerable part of population of Russia, including children. Vitamin deficiency is even worse in children with allergic pathologies than in similar age groups. As use of vitamin/mineral complexes in children with allergic diseases raises specific concerns among physicians and parents due to possible adverse reactions, discussion of the need and safety of vitamin prevention and vitamin therapy in this category of patients was chosen as the topic of this review. The article presents the contemporary data on the role of vitamins in a child's immune response formation, as well as in the pathogenesis of allergic diseases. The authors recount new data on numerous biological effects of vitamin D, including the immune system level, in detail. The review of clinical studies of use of vitamin/mineral complexes in children with allergies involved both foreign and Russian studies, including the considerable clinical experience accumulated right at the Scientific Center of Children's Health. It has been shown that use of vitamins both for preventive purposes and for treatment of allergic diseases in children is reasonable not only because it reliably affects immune response, but also due to a deficiency of a range of vitamins in immunopathogenesis of an allergological pathology.

**Key words:** vitamins, vitamin/mineral complexes, allergic diseases, food allergy, immune response, vitamin D, vitamin deficiency.

(For citation: S.G. Makarova, L.S. Namazova-Baranova. Vitamins in Prevention and Treatment of Allergic Diseases in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 562–572. doi: 10.15690/pf.v12i5.1459)

веществ. Недостаточное поступление в организм витаминов и минеральных веществ является фактором, значительно снижающим устойчивость организма к инфекционным и неинфекционным заболеваниям, а выраженные дефициты сами по себе приводят к различным патологическим состояниям, в том числе опасным для жизни [1]. В последние годы детально изучаются механизмы влияния различных витаминов на иммунный ответ.

Как показывают исследования, при современном, «западном», типе питания ребенок не получает достаточного количества всех витаминов и минеральных веществ с рационом. Дети первого года жизни, как правило, получают необходимое количество витаминов с грудным молоком или через искусственные питательные смеси, а также с продуктами прикорма. У детей старше 1 года появляется проблема витаминдефицита и, соответственно, необходимость дополнительного потребления витаминов в составе обогащенных продуктов или витаминно-минеральных комплексов (ВМК) [2, 3].

**Цель.** Поскольку применение ВМК у детей с аллергическими заболеваниями вызывает у врачей и родителей ряд опасений в отношении возможных нежелательных реакций, обсуждение необходимости и безопасности витаминотерапии у данной категории больных стало темой настоящего обзора.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ВИТАМИНОВ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Согласно современным представлениям о влиянии витаминов на иммунитет, основная роль в регуляции иммунной функции принадлежит витаминам D и A [4].

#### Витамин D

**Влияние витамина D на иммунный ответ.** Активное изучение функции витамина D на протяжении последних 20 лет показало, что помимо хорошо известной ключевой роли в минеральном обмене его активные метаболиты оказывают существенное влияние на все виды обмена веществ, при этом его эффекты опосредуются в основном через эндокринную систему, что позволяет рассматривать витамин как вещество с выраженным гормоноподобным действием [5]. Многочисленные эффекты витамина D на уровне иммунного ответа доказаны. Рецепторы витамина D (VDR), как мембранные, так и нуклеарные, обнаружены почти во всех типах клеток

иммунной системы — нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, Т (CD4 и CD8) и В лимфоцитах, а также дендритных и эпителиальных клетках [6–8].

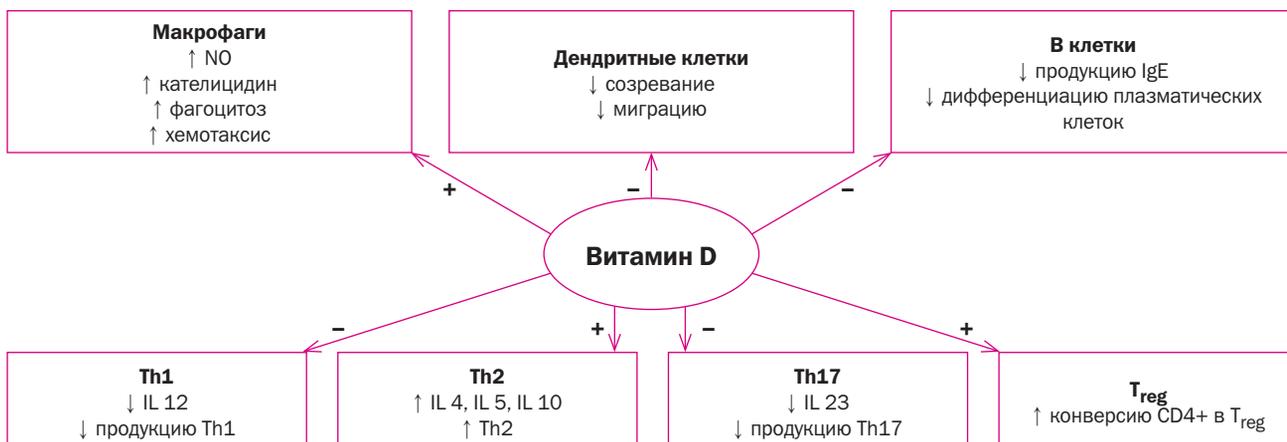
Накапливается все больше данных, доказывающих, что витамин D, помимо влияния на Th1 и Th2 иммунный ответ, способствует индукции регуляторных Т клеток [9]. Значительная концентрация рецепторов витамина D отмечается в популяциях Т лимфоцитов и макрофагов, но самая высокая — в незрелых иммунных клетках тимуса и зрелых CD8 Т лимфоцитах. Витамин D стимулирует выработку трансформирующего фактора роста (Transforming Growth Factor, TGF)  $\beta$ 1 и интерлейкина (IL) 4, что в свою очередь подавляет воспалительную активность Т клеток [10].

Показано, что витамин D оказывает выраженное влияние на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность тучных клеток, тем самым участвуя в аллергических реакциях [6, 11]. Соответственно, 1,25(OH) $_2$ D $_3$  (кальцитриол), с современных позиций, рассматривается как иммуномодулятор, воздействующий на различные клетки иммунной системы [12]. Основные эффекты витамина D на иммунную систему [13] представлены на рис. 1.

Помимо непосредственно иммуномодулирующего влияния, витамин D участвует в производстве дефензинов и кателицидина — антимикробных пептидов, которые обеспечивают естественную защиту от патогенов. Кателицидин активен и в отношении внутриклеточных микобактерий туберкулеза. Это объясняет те факты, что до появления антибиотиков туберкулез кожи успешно лечили с помощью ультрафиолетового облучения, а в 20-е годы прошлого века при туберкулезе легких рекомендовали регулярное пребывание на солнце [14].

Эффекты витамина D на уровне иммунных клеток кишечника могут быть реализованы с участием бактерий кишечной микробиоты. Так, активация моноцитов и эпителиальных клеток кишечника бактериальными продуктами (такими, как липополисахариды грамотрицательных бактерий) и цитокинами (такими, как TGF $\beta$  и  $\gamma$ -интерферон), приводит к синтезу 1,25(OH) $_2$ D с его влиянием на формирование иммунной толерантности за счет активации регуляторных Т клеток (T $_{reg}$ ). И, напротив, есть предположение, что модуляция кишечной микробиоты посредством использования пробиотиков способна изменять реакцию иммунных клеток на стимулирующее влияние

Рис. 1. Основные эффекты витамина D на уровне иммунной системы [13]



витамина D за счет повышения экспрессии его рецепторов (VDR) и снижать таким образом воспалительные реакции тканей [15].

Итак, исследования, посвященные влиянию витамина D на иммунный ответ, проведенные за последние 20 лет, показали, что обеспеченность витамином D критически важна для формирования адекватного иммунного ответа и имеет значение в патогенезе различных заболеваний. В настоящее время существует гипотеза, что сокращение времени пребывания людей на солнце, а также использование солнцезащитных кремов, привело к увеличению частоты встречаемости многих болезней по всему миру. В эпидемиологических исследованиях показана связь недостаточности витамина D с иммунными нарушениями, повышенной восприимчивостью к инфекциям, в том числе хроническим, а также с развитием аутоиммунных заболеваний [12]. Напротив, нормальный уровень витамина D формирует адекватный иммунный ответ, обеспечивая нормальное соотношение про- и противовоспалительных цитокинов [14]. Показано, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  может предотвращать или значительно подавлять экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, сахарный диабет 1-го типа и воспалительные заболевания кишечника [10].

**Дефицит витамина D.** В масштабном исследовании, включившем 18883 подростка, изучалась связь уровня  $25(\text{OH})\text{D}$  — основного метаболита витамина D, присутствующего в крови, — с частотой инфекций верхних дыхательных путей: показано, что при высокой обеспеченности витамином D частота острых респираторных инфекций меньше на 25–30% [16].

К сожалению, не только проживание в странах с недостаточной инсоляцией, но и сам по себе «западный» урбанистический образ жизни ведет к недостаточной обеспеченности населения витамином D. Так, результаты исследований показали, что распространенность дефицита витамина D в развитых странах составляет в среднем около 10%, недостаточной обеспеченности — 50%.

Признанным критерием оценки экзогенной обеспеченности витамином D является определение уровня  $25(\text{OH})\text{D}$  в крови. Оценка большинства взаимосвязей между потреблением витамина D, состоянием здоровья и различными заболеваниями привела к заключению, что желаемый (или достаточный) уровень циркулирующего витамина D составляет как минимум 30–40 (75–100) нмоль/л [9, 10, 13, 17–19], но для уточнения оптимальной обеспеченности потребуются дальнейшие исследования. Концентрация  $25(\text{OH})\text{D}$  в диапазоне до 20–30 (50–75) нмоль/л рассматривается как относительная недостаточность, выше 100 нг/мл соответствует избыточной обеспеченности, а выше 150 нг/мл считается токсической [20].

Дефицит витамина D документально подтвержден во многих популяциях мира, включая детей [21]. Особенно подвержены риску формирования дефицита витамина D дети младшего возраста, беременные и кормящие женщины, а также новорожденные [22, 23]. Распространенность дефицита витамина D в этих популяциях, по всей видимости, выше, чем принято считать. Так, в исследовании Мичиганского университета при обследовании пациентов родильного отделения городской больницы было показано, что 50% матерей и 65% новорожденных имели дефицит витамина D: уровень витамина в крови составлял менее

12 нг/мл (< 30 нмоль/л), даже несмотря на то, что большинство матерей принимали витамины на протяжении всего периода беременности [23]. Уровень витамина D в пуповинной крови коррелировал с таковым в крови матери [23].

В то же время показано, что низкий уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  в пуповинной крови имеет сильную обратную корреляцию с числом острых респираторных вирусных инфекций в первые 3 мес жизни ребенка, а также с заболеваемостью респираторно-синцициальными вирусными инфекциями в первый год жизни [24].

Целью многоцентрового исследования, проведенного в 2013–2014 гг. в России, была оценка обеспеченности витамином D детей раннего возраста [25]. В исследование были включены 1230 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, из них только у 1/3 определен нормальный уровень обеспеченности витамином D (> 30 нг/мл), у 24,4% — недостаточный (21–29 нг/мл), у 41,7% — дефицит (< 20 нг/мл). При этом в худшем положении оказались дети третьего года жизни: в этой возрастной категории процент дефицита витамина D составил 62,05%. По результатам исследования, проведенного в Казани, частота гиповитаминоза D составляет 61,1% у детей первых 3 лет жизни, у 25% находится на уровне дефицита. В группе детей от 2 до 3 лет частота встречаемости гиповитаминоза достигала 90,9% [26].

**Монопрепараты витамина D.** Для развития костно-мышечной системы ребенка и поддержания оптимального уровня витамина D используют монопрепараты. В конце 2014 г. на российском рынке появился Мульти-табс Витамин D<sub>3</sub> (Пфайзер, США), суточная доза которого удовлетворяет потребность в витамине D у детей старше 3 лет.

В настоящее время считается, что профилактическая доза витамина D 400 МЕ/сут оптимальна для поддержания уровня метаболизма кальция и фосфора, но недостаточна для реализации других функций холекальциферола и его активных метаболитов — «Enough for the bones, not for the body» («То, что достаточно для костей, не достаточно для всего организма») [27]. Вероятно, что после проведения необходимого количества доказательных исследований по эффективности и безопасности (что не менее важно) профилактические дозы витамина D у детей и взрослых могут быть увеличены.

Следует также отметить, что образование гормональной активной формы витамина D и реализация им своих многочисленных эффектов осуществимы исключительно на фоне обеспеченности организма другими витаминами (табл. 1) [5].

## Витамин А

**Влияние витамина А на иммунную систему.** Витамин А, так же, как и витамин D, обладает многочисленными эффектами на иммунную систему. Метаболит витамина А — трансретиноевая кислота (Retinoic Acid, RA) — играет ключевую роль в иммунных реакциях слизистой оболочки: она необходима для дифференцировки лимфоцитов и IgA-секретирующих клеток, модулирует белок FOXP3 (+), T<sub>reg</sub> клетки и дифференциацию Th17 эффекторных Т-клеток. Таким образом, RA играет ключевую роль в процессе формирования кишечной толерантности [4, 28].

Эффекты активного метаболита ретиноевой кислоты на адаптивный иммунный ответ включают усиление пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов за счет

**Таблица 1.** Роль витаминов в процессах биосинтеза и реализации функций активных форм витамина D [5]

Витамин С	Необходим для нормального осуществления процессов стероидогенеза
Витамин В <sub>2</sub>	Входит в активные центры флавопротеиновых монооксигеназ, ответственных за гидроксирование витамина D с образованием его активных оксиформ — 25(OH)D, 1,25(OH) <sub>2</sub> D
Витамин В <sub>6</sub>	Участвует в модификации некоторых белков, в том числе рецепторов стероидных гормонов
Витамин РР	Является источником восстановительных эквивалентов при синтезе оксипроизводных витамина D — 25(OH)D, 1,25(OH) <sub>2</sub> D и др.
Фолацин (фолиевая кислота)	Играет важную роль в биосинтезе белков, в том числе быстрообновляемых белковых рецепторов активных форм витамина D
Витамин Е (α-токоферолы)	Как антиоксидант выступает в качестве протектора микросомальных и митохондриальных гидроксилаз, участвующих в образовании активных оксиформ витамина D — 25(OH)D, 1,25(OH) <sub>2</sub> D и др.
Витамин К	Участвует в посттрансляционной модификации кальцийсвязывающих белков

повышения секреции IL 2. Ретиноевая кислота ингибирует как пролиферацию, так и апоптоз В лимфоцитов: показано, что эти действия опосредуются специальными рецепторами (Retinoic Acid Receptors, RAR). Различные метаболиты витамина А воздействуют на В лимфоциты, на активацию и пролиферацию Т лимфоцитов [4]. Так, 14-гидроксиретинол (14HRR) усиливает пролиферацию В клеток, тогда как ангидроретинол блокирует В клетки и индуцирует апоптоз Т лимфоцитов. Однако, рецепторы, обеспечивающие эти эффекты, пока не известны [4].

Показано, что ретиноевая кислота модулирует процесс презентации антигена за счет прямого влияния на дендритные клетки, в частности, обеспечивая противоопухольевый иммунный ответ [29]. Кроме того, в присутствии провоспалительных цитокинов, например фактора некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF), ретиноевая кислота способствует созреванию дендритных клеток и повышает их антигенпрезентирующую способность [30].

**Дефицит витамина А.** Метаболиты витамина А также влияют на баланс Th1/Th2 лимфоцитов и дифференциацию регуляторных клеток — T<sub>reg</sub> и Th17. Дефицит витамина А коррелирует со сниженным Th2-клеточным ответом, и, напротив, при высокой обеспеченности витамином А продукция Th1 цитокинов блокируется как *in vitro*, так и *in vivo* [4, 31]. Показано, что подобное влияние витамина А на дифференциацию Th1 и Th2 лимфоцитов обусловлено ретиноевой кислотой, которая усиливает пролиферацию Th2 клеток, индуцируя экспрессию гена IL 4 [4, 32]. Предполагают, что эффекты ретиноевой кислоты на пролиферацию Th2 лимфоцитов могут осуществляться как за счет прямого влияния на RAR-рецепторы, так и опосредованно антигенпрезентирующими клетками [4].

### **ВИТАМИНЫ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**

В последнее время растет число исследований, посвященных взаимосвязи между обеспеченностью витамином D и развитием различной аллергической патологии — пищевой аллергии, риносинусита, эпизодов свистящего дыхания, бронхиальной астмы, а также экземы и атопического дерматита [33–35].

Широкое признание получила гипотеза о том, что рост аллергической патологии может быть отчасти связан с дефицитом витамина D среди населения развитых стран, а большинство исследований показали защитную роль витамина D в отношении аллергических заболева-

ний [33–35]. Однако, отдельные авторы также обсуждают обратную возможность: использование витамина D в качестве добавки к питанию могло спровоцировать рост числа аллергических заболеваний и пандемию аллергии [36, 37].

Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и предрасположенностью к кожным проявлениям аллергии проанализирована в обзоре А.А. Venson с соавт. [13] (табл. 2).

В дальнейших исследованиях была показана более низкая обеспеченность витамином D детей с атопическим дерматитом по сравнению со здоровыми [38].

Изучение уровня обеспеченности витамином D у 498 детей с атопическим дерматитом и 328 детей группы сравнения показало, что дефицит органического соединения ассоциируется с более высоким уровнем IgE, более выраженными проявлениями дерматита по шкале SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) и более тяжелым его течением [39].

Показано также, что для детей со множественной сенсibilизацией к пищевым белкам характерна низкая обеспеченность витамином D по сравнению с детьми с моносенсibilизацией. А наличие дефицита витамина сопряжено с более тяжелым течением атопического дерматита [40].

При обследовании 114 детей с хронической идиопатической крапивницей отмечалось выраженное снижение уровня витамина D в крови пациентов. При этом низкие показатели обеспеченности витамином сочетались с высокой активностью крапивницы [41]. В то же время в исследовании E. Galli не обнаружено статистически значимых различий уровня 25(OH) витамина D в крови у детей в зависимости от тяжести проявлений экземы, которая оценивалась по индексу SCORAD, а также наличия или отсутствия IgE сенсibilизации. Назначение витамина D<sub>3</sub> в дозе 2000 МЕ/сут в течение 3 мес не повлияло ни на индекс SCORAD, ни на уровень общего IgE по сравнению с группой детей, не получавших витаминотерапию. Однако, следует отметить, что исследование включало небольшое количество наблюдений (89 детей с атопической экземой) [42].

Недостаточная обеспеченность витамином D как фактор риска развития пищевой аллергии изучена в широкомасштабном исследовании с участием 5276 детей в возрасте 1 года, проведенном под эгидой Всемирной организации здравоохранения в Австралии. У детей оценивалось наличие аллергии к наиболее распространен-

**Таблица 2.** Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и предрасположенностью к кожным проявлениям аллергии [13]

Исследование	Заключение
<b>Атопический дерматит</b>	
Camargo С.А. и соавт. (2007)	Прием беременными витамина D не коррелирует с детской экземой
Sidbury R. и соавт. (2008)	Положительный эффект (статистически незначимый) — снижение тяжести АД на фоне приема витамина D по сравнению с плацебо
Oren E. и соавт. (2008)	Более высокая предрасположенность к АД у детей с дефицитом витамина D
Gale C.R. и соавт. (2008)	Повышенный уровень витамина D в крови у матери — связь с АД у детей в возрасте 9 мес
Back O. и соавт. (2009)	Избыточное потребление витамина D в раннем детском возрасте коррелирует с повышенным риском АД в возрасте 6 лет
Miyake Y. и соавт. (2010)	Снижение риска АД у детей при нормальном потреблении витамина D во время беременности
Peroni D.G. и соавт. (2011)	Обратная корреляция между уровнем витамина D и тяжестью АД
Javanbakht M.H. и соавт. (2011)	Витамин D и сочетание витаминов D и E значительно снижают SCORAD в сравнении с плацебо
<b>Крапивница</b>	
Thorp W.A. и соавт. (2010)	Уровень витамина D значимо ниже у больных с хронической крапивницей по сравнению с пациентами с аллергическим ринитом
Goetz D.W. (2011)	Эффективность лечения витамином D у больных с идиопатической крапивницей и ангиоотеком — 70%
<b>Контактный дерматит</b>	
Malley R.C. и соавт. (2009)	Лабораторные животные с дефицитом витамина D более предрасположены к контактному дерматиту

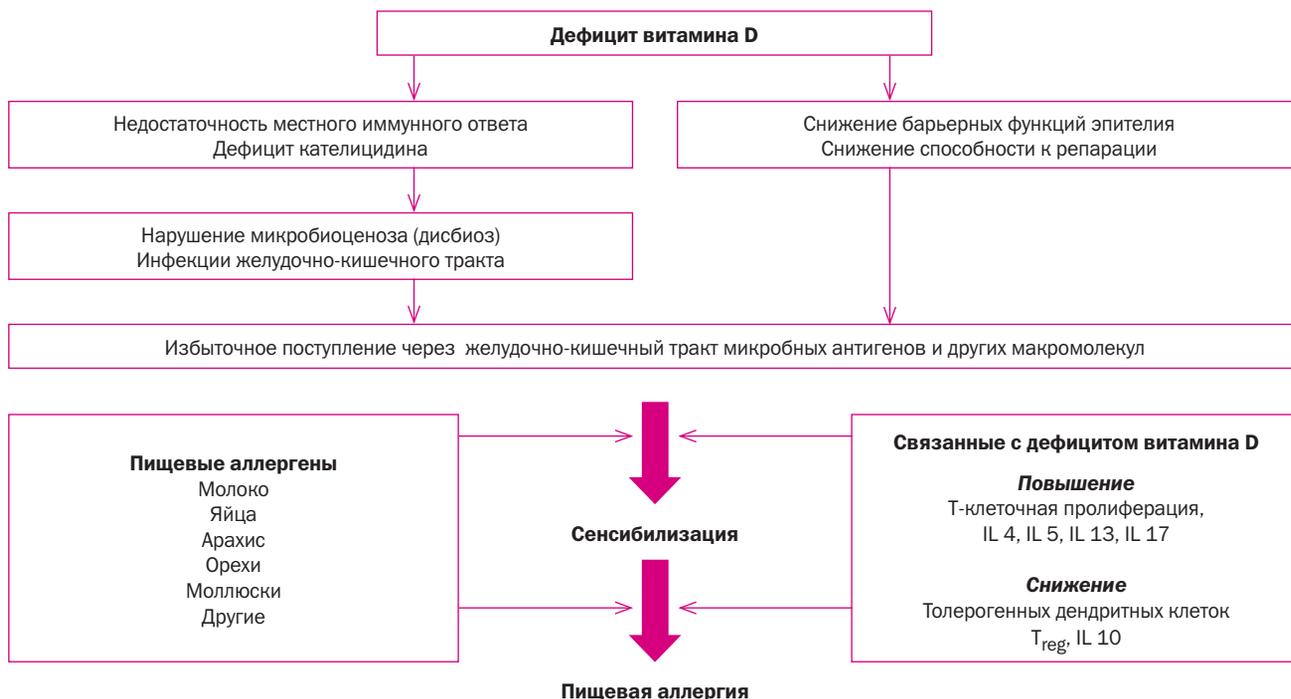
Примечание. АД — артериальное давление, SCORAD — шкала атопического дерматита.

ным пищевым аллергенам — арахису, коровьему молоку, куриному яйцу, кунжуту, креветкам. У 577 младенцев проанализировали сыворотку крови, из них 344 ребенка были с пищевой аллергией, подтвержденной провокационной пробой. На основании полученных данных был сделан вывод, что среди младенцев с недостаточностью витамина D ( $\leq 50$  нмоль/л) значимо преобладали дети австралийского происхождения. При этом у них чаще отмечалась множественная пищевая аллергия [43]. Предполагаемые патогенетические механизмы влияния дефицита витами-

на D на развитие пищевой аллергии у детей представлены на рис. 2 [44].

Уровень 25(OH) витамина D в крови пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом также статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ( $7,33 \pm 3,61$  и  $13,37 \pm 5,42$  нг/мл, соответственно ( $p = 0,010$ ) [45].

Поскольку наибольшая распространенность астмы наблюдается в европеизированных индустриальных странах, возникла гипотеза, что дефицит витамина D при урбанистическом образе жизни может частично объяснить

**Рис. 2.** Предполагаемые патогенетические механизмы влияния дефицита витамина D на развитие пищевой аллергии у детей [44]

это влияние [35]. При обследовании 1024 детей с легкой и среднетяжелой астмой сниженный уровень витамина D в крови отмечался в 35% случаев. При этом недостаточная обеспеченность витамином D была ассоциирована с высоким риском развития обострений астмы в 4-летний период. По мнению авторов работы, регулярный прием витамина D может выступить дополнительным фактором контроля над астмой к базисной терапии [46].

По всей видимости, влияние витамина D на развитие астмы не ограничивается иммуномодулирующим действием. Показано, что рецепторы витамина D (VDR) присутствуют в гладкомышечных клетках бронхов человека. Что более важно, после стимуляции  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в этих клетках регулируется экспрессия многочисленных генов, в том числе отвечающих за предрасположенность к бронхиальной астме и патогенез заболевания. Анализ данных по экспрессии генов позволил разработать различные биологические сценарии, по которым VDR могут быть связаны с развитием астмы, включая сокращение гладкомышечных клеток, воспаление, а также регуляцию глюкокортикоидов и простагландина. Более детальное изучение указало на сеть активируемых генов, влияющих на рост и пролиферацию клеток, клеточную смерть, и которая, вероятно, играет свою роль в ремоделировании воздушных путей, наблюдаемом у некоторых пациентов с бронхиальной астмой.

Таким образом, учитывая сложность механизмов влияния витамина D на различные патологические процессы при астме, требуется большее число исследований по изучению участия генов, регулирующих различные эффекты витамина D в метаболическом пути, а также взаимодействия этих генов [47].

В любом случае в настоящее время изучается возможность использования в комплексном лечении бронхиальной астмы витамина D как препарата, тормозящего ремоделирование дыхательных путей [48].

### **ВИТАМИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**

Целью проспективного исследования BAMSE (сокращение от шведского названия «Дети, Аллергические болезни, Окружающая среда, Стокгольм, Эпидемиология») было изучение влияния поливитаминных препаратов на развитие аллергических заболеваний у детей [49]. В период с февраля 1994 по ноябрь 1996 г. в исследование были последовательно включены 4089 новорожденных. В дальнейшем при достижении детьми возраста 1, 2, 4 и 8 лет их родители заполняли вопросники, где учитывались аллергические симптомы, питание, прием витаминных комплексов. По окончании исследования (в возрасте 8 лет) детям было проведено клиническое обследование. Сыворотки 2470 (60%) детей были протестированы на IgE, специфичные в отношении обычных ингаляционных и пищевых аллергенов. В результате не выявлено какой-либо сильной и стабильной корреляции между приемом витаминной добавки в последние 12 мес и аллергическими проявлениями. Обсуждая результаты, опровергающие расхожее мнение о возможном провоцировании аллергических симптомов приемом витаминно-минеральных комплексов, авторы обращают

внимание на то, что все дети получали добавки витаминов после 1 года жизни.

У детей, начавших прием поливитаминов не позднее 4-летнего возраста, выявлены обратная корреляция с сенсibilизацией к пищевым аллергенам (OR 0,61; 95% CI 0,39–0,97)\* и тенденция к обратной корреляции с аллергическим ринитом (OR 0,62; 95% CI 0,38–1,03). Такие же результаты сохранились и после добавления в модель ранних симптомов свистящего дыхания и экземы (OR 0,60; 95% CI 0,37–0,96 — для сенсibilизации к пищевым аллергенам; OR 0,59; 95% CI 0,34–1,00 — для аллергического ринита).

Интересно также отметить, что в обследованной популяции родители детей, принимавших добавки, чаще имели более высокий социально-экономический статус, а сами наблюдаемые — наследственную отягощенность по аллергии и симптомы экземы в первый год жизни по сравнению с детьми, в рационе которых ВМК отсутствовали. Другими словами, данные о снижении аллергической заболеваемости на фоне приема витаминно-минеральных комплексов получены на группе детей, более склонных к атопии, что делает полученные результаты еще более убедительными.

Показана эффективность витамина D в лечении детей с атопическим дерматитом [38]. Так, повторное обследование после применения витамина D<sub>3</sub> в дозе 2000 МЕ/сут в течение 3 мес детьми с атопическим дерматитом и исходно низкой обеспеченностью витамином D продемонстрировало улучшение показателей: уровень витамина в крови значимо повысился (с  $22,97 \pm 8,03$  до  $29,41 \pm 10,73$  нг/мл;  $p = 0,01$ ). Одновременно отмечалось снижение индекса SCORAD — с  $46,13 \pm 15,68$  на первом визите до  $22,57 \pm 15,28$  на втором ( $p < 0,001$ ), а также снижение уровня всех цитокинов, содержание которых было повышено при первом обследовании (IL 2, IL 4, IL 6, IFN  $\gamma$ ). На основании результатов авторы сделали вывод, что применение витамина D у детей с атопическим дерматитом не только позволяет уменьшить тяжесть клинических проявлений, но и нормализует показатели Th1 и Th2 иммунного ответа.

**Витамины с антиоксидантной активностью.** Определенный интерес представляет применение витаминов, обладающих антиоксидантной активностью, при аллергических заболеваниях. Известно, что накопление продуктов перекисного окисления липидов может спровоцировать аллергические реакции. И в то же время любой аллергический процесс сопровождается активацией перекисного окисления липидов, и накопление продуктов перекисной окисления липидов, и накопление продуктов перекисной окисления липидов, и накопление продуктов перекисной окисления липидов создает «оксидативный стресс». Наиболее выраженной антиоксидантной активностью обладают витамины E, A и C.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффекта приема витамина E у 300 детей в возрасте от 5 до 17 лет со среднетяжелой астмой было показано уменьшение клинических проявлений болезни и улучшение показателей функции внешнего дыхания [50].

В проспективном исследовании S. Martindale и соавт. [51], в которое были включены 1924 пациента, изучалось влияние витаминов-антиоксидантов в период бере-

\* OR (от англ. Odds Ratio) — отношение шансов, CI (от англ. Confidence Interval) — доверительный интервал.

менности на формирование у детей до 2 лет атопической экземы и свистящего дыхания. Дети обследовались в возрасте 6, 12 и 24 мес. На основании полученных данных авторы пришли к следующим выводам:

- употребление во время беременности витамина Е имело отрицательную корреляцию с наличием свистящего дыхания у детей второго года жизни;
- у детей, матери которых имели признаки атопических заболеваний, реже наблюдали проявления атопической экземы, если во время беременности мать получала витамин Е;
- употребление витамина С во время беременности снижало риск формирования атопической экземы на первом году жизни ребенка.

Изучена связь «антиоксидантного» питания с риском формирования атопического дерматита у детей дошкольного возраста: 180 (5,3 ± 0,9 лет) — с атопическим дерматитом, 242 (5,2 ± 1,0 лет) — без атопического дерматита. Авторы показали, что прием β-каротина, витамина Е (OR 0,33; 95% CI 0,16–0,67), фолиевой кислоты (OR 0,37; 95% CI 0,18–0,73) и железа (OR 0,39; 95% CI 0,19–0,79) снижал риск формирования атопического дерматита [52].

В метаанализе S. Saboori и соавт. [53] было изучено влияние дополнительного приема витамина Е на уровень С-реактивного белка в сыворотке. Были проанализированы 4374 публикации, из них 2121 исключена как дублирующая. После отбора только тех работ, где изучалось изолированное действие витамина Е, в окончательный анализ были включены 12 рандомизированных исследований с применением контроля. В результате было показано, что дополнительный прием витамина Е снижает уровень С-реактивного протеина, являющегося маркером воспалительных реакций.

В то же время в метаанализе исследований, посвященных эффективности витамина С и его влиянию на хроническое воспаление при атопической бронхиальной астме различной степени тяжести, в котором были суммированы результаты 11 рандомизированных клинических исследований с участием 419 детей и взрослых, сделано заключение, что гипотеза об эффективности приема витамина С с целью уменьшения тяжести течения астмы требует дальнейшего изучения и доказательства [54].

Дети с аллергическими заболеваниями имеют более низкую обеспеченность витаминами, чем здоровые сверстники. В исследовании, проведенном в НЦЗД, показано, что пациенты с бронхиальной астмой чаще, чем здоровые дети, имели дефицит витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, С, А [55].

Особую категорию по обеспеченности витаминами представляют собой дети с пищевой аллергией, поскольку длительное соблюдение элиминационных диет способствует еще большему дефициту микронутриентов, чем это отмечается в среднем в популяции [56–58].

Так, у детей с IgE-опосредованной пищевой аллергией показан дефицит таких микронутриентов, как витамин D, кальций и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, у детей с не-IgE-опосредованной формой — сниженное потребление микроэлементов, в том числе цинка, селена и магния [57, 59, 60]. Длительное соблюдение элиминационной диеты увеличивает риск развития витаминно-минерального дефицита с соответствующими функциональными нарушениями [56, 57]. В связи с этим

во многих международных согласительных документах по ведению детей с ПА указывается на необходимость оценки нутритивного статуса и рекомендаций по созданию адекватного рациона [61, 62].

Если у детей первого года жизни адекватность гипоаллергенного рациона обеспечивается за счет достаточного количества микроэлементов и витаминов, содержащихся в специализированных лечебных смесях и продуктах прикорма промышленного производства, то у детей старше 1 года для адекватной обеспеченности витаминами необходимо назначение ВМК.

При анализе рационов в исследовании R. Meyer и соавт. показано, что, даже несмотря на использование витаминно-минеральных комплексов, у детей с ПА, находящихся на элиминационных диетах, сохраняется дефицитное потребление витамина А в 9%, ниацина — в 22%, кальция — в 30%, рибофлавина — в 14%, витамина D — в 27% случаев. В результате авторы пришли к выводу о необходимости персонализированной коррекции потребления витаминов и микроэлементов с учетом состава рациона у детей, находящихся на элиминационных диетах [63].

**Витаминные комплексы целенаправленного действия.** В связи с вышесказанным о влиянии витаминов на реализацию иммунного ответа и роли их недостаточности в иммунопатогенезе аллергических болезней большой интерес представляют разработка и применение в клинической практике витаминных комплексов целенаправленного действия. Так, витаминный комплекс Мульти-табс Эзби содержит профилактические дозировки витаминов А, D<sub>3</sub> и С, то есть витаминов с наиболее выраженным влиянием на формирование иммунного ответа у детей. Синергичный эффект трех витаминов на уровне иммунной системы позволяет рекомендовать такую витаминную формулу как с профилактической целью, так и в комплексном лечении детей с различной патологией.

В НЦЗД было проведено несколько исследований по применению витаминов у детей с аллергической патологией.

В исследовании комплексного препарата, содержащего органическую форму селена и витамин Е, приняли участие 39 детей в возрасте от 10 до 17 лет с пищевой аллергией, из них 19 в комплексном лечении получали препарат, содержащий витамин Е и селен, 20 детей вошли в группу сравнения. Препарат применяли у детей с атопическим дерматитом вне периода обострения заболевания [64].

Наряду с хорошей клинической переносимостью препарата изучение состояния перекисного окисления липидов показало, что соответствующие средние показатели в группе детей, получавших препарат, имели тенденцию к снижению, а уровень малонового диальдегида 1 на фоне лечения снизился статистически значимо. В группе сравнения все изученные характеристики перекисного окисления липидов изменялись недостоверно, а для параметров механического и перекисного гемолиза отмечалась даже тенденция к нарастанию [64].

В другом исследовании, проведенном в НЦЗД, была показана эффективность и хорошая переносимость детьми в возрасте 7–9 лет с различными аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит, крапивница атопический дерматит) отечественного напитка (в виде сиропа), обогащенного комплексом

витаминов (витамин С, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, РР, фолиевая кислота, пантотеновая кислота, биотин, витамины А, Д, Е) и двумя микроэлементами — железом и йодом. Известно, что дефицит витаминов провоцирует развитие железодефицитных состояний: витамины С и В<sub>2</sub> влияют на всасывание и транспорт железа, В<sub>6</sub> участвует в синтезе гема, фолиевая кислота и витамин В<sub>12</sub> — в эритропоэзе [1, 65]. Дефицит железа в организме может развиться в результате несоответствия потребности в нем и поступления с пищей, многое зависит от биодоступности и потерь этого микроэлемента. Как показывают исследования, железодефицитная анемия часто сопровождается поливитаминовой недостаточностью [66, 67]. В нашем наблюдении дети находились на реабилитационном этапе лечения. Недостаточная обеспеченность витамином С (уровень аскорбиновой кислоты в крови < 0,7 мг/дл) отмечалась у 37% детей. На фоне применения продукта не отмечено кожных, гастроинтестинальных или других реакций, в том числе у детей с пищевой и лекарственной аллергией. Длительность приема продукта составила 3 нед [68]. У детей, получавших сироп, в среднем по группе отмечено достоверное различие между исходным (125,9 г/л) уровнем гемоглобина в крови и после 3-недельного приема сиропа (130,5 г/л), а также достоверная положительная динамика содержания железа в сыворотке крови (19,35 ± 4,97 и 25,33 ± 4,49 мкмоль/л, соответственно) в отличие от детей группы сравнения. Обеспеченность витамином С при повторном исследовании у всех детей основной группы соответствовала норме. Проведенное исследование показало хорошую переносимость напитка и его эффективность в качестве вспомогательного средства в терапии, а также в целях профилактики анемии и гиповитаминоза у детей, страдающих аллергическими заболеваниями.

В НЦЗД было проведено также исследование витаминной обеспеченности и оценена эффективность витаминотерапии у 300 детей с атопическим дерматитом [69]. При оценке исходного содержания в крови витаминов А, Е, С, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> только у 13 (4,3%) детей установлена адекватная обеспеченность витаминами, у 115 (38,3%) пациентов уровень был ниже средневозрастных значений, у остальных наблюдался явный дефицит витаминов.

Была установлена прямая связь между продолжительностью заболевания атопическим дерматитом и пока-

зателями обеспеченности витаминами. Так, у 195 (65%) детей с длительным течением болезни (≥ 4 лет) и 21 (36,2%) пациента при длительности заболевания < 3 лет выявлялся полигиповитаминоз (снижение в сыворотке крови всех исследуемых витаминов).

Дети, принявшие участие в исследовании, были рандомизированы в 5 групп по 60 человек в каждой. Пациенты I–IV групп в дополнение к комплексной традиционной терапии атопического дерматита получали различные витаминные препараты. Применение лечебной технологии у детей I и II групп обеспечивало дополнительное поступление витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в высоких дозировках. Пациенты III и IV групп получали профилактические ВМК с дозами витаминов, приближенных к суточной потребности детей дошкольного возраста. Детям V группы (группы сравнения) была назначена только стандартная терапия атопического дерматита.

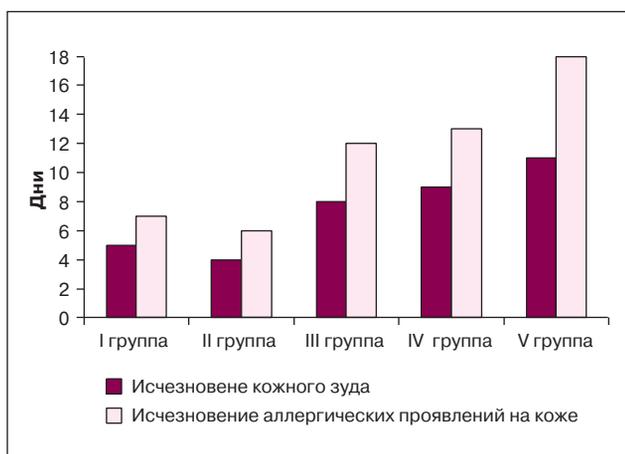
Эффективность лечения оценивали по динамике состояния и самочувствия ребенка, уменьшению/исчезновению зуда и других проявлений дерматита, увеличению содержания исследуемых витаминов в сыворотке крови, улучшению/восстановлению свойств кожи при ее ультразвуковом исследовании.

При наблюдении в течение 1 мес не было обнаружено побочных эффектов при использовании изучаемых витаминных препаратов в комплексе с другими фармакологическими средствами. Клиническая эффективность комплексной терапии с включением препарата, обеспечивающего дополнительное поступление витаминов в высоких лечебных дозировках (лечебная технология), была продемонстрирована в первые дни лечения (рис. 3).

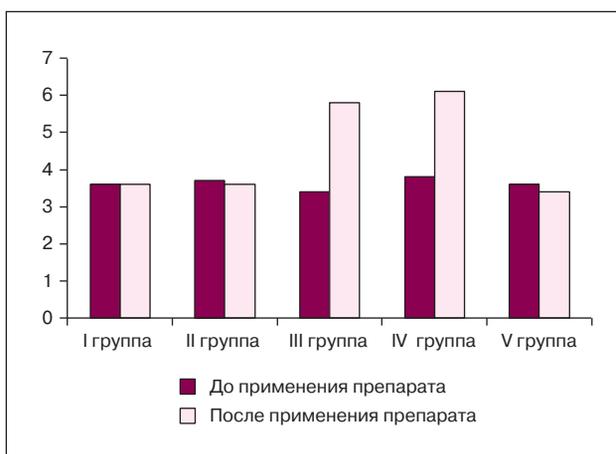
Таким образом, в период острых проявлений атопического дерматита использование лечебной технологии витаминотерапии предпочтительнее по сравнению с профилактической, поскольку позволяет более значительно ускорить регрессию кожных проявлений аллергии.

У больных III и IV групп, получавших комплекс водорастворимых витаминных препаратов в дозах, приближенных к суточной потребности, эффективность назначения ВМК продемонстрирована в более отдаленные сроки наблюдения: отмечено увеличение периода ремиссии атопического дерматита и уменьшение частоты обострений, а также амбулаторных обращений к специалистам (аллергологам и/или пульмонологам): продолжительность

**Рис. 3.** Динамика кожных проявлений аллергии и зуда на фоне проводимой терапии (в днях) [69]



**Рис. 4.** Длительность ремиссии атопического дерматита в течение последующих 6 мес наблюдения [69]



**Таблица 3.** Критерии нормальной обеспеченности витаминами организма здоровых взрослых и детей старше 7 лет [70]

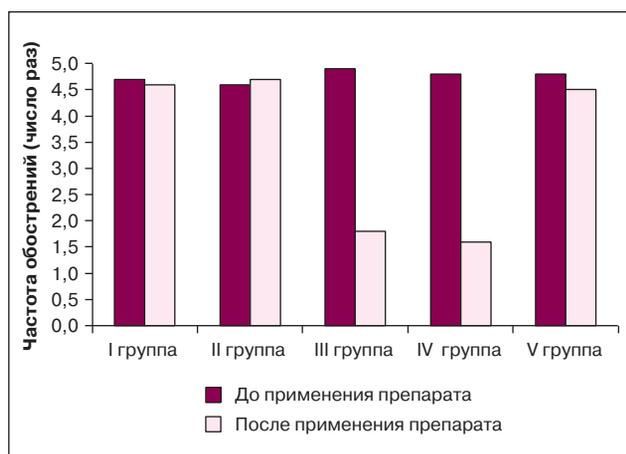
Витамин	Показатель	Нормальные значения	
		В традиционных единицах	В единицах СИ
C	Концентрация аскорбиновой кислоты в плазме крови	0,4–1,5 мг/дл	22,7–85 мкмоль/л
B <sub>1</sub>	Тиаминдифосфат-эффект	1,00–1,25	
B <sub>2</sub>	Флавинадениндинуклеотид-эффект	1,00–1,25	
	Концентрация рибофлавина в эритроцитах	> 130 нг/мл	> 345 нмоль/л
	Концентрация рибофлавина в плазме крови	5,0–20,0 нг/мл	13,3–53,1 нмоль/л
B <sub>6</sub>	Пиридоксальфосфат-эффект	1,0–2,5	
	Концентрация пиридоксаль-5'-фосфата в плазме крови	8–20 нг/мл	30–71 нмоль/л
Ниацин	Концентрация окисленных никотинамидных коферментов (НАД + НАДФ) в эритроцитах	> 40 мкг/мл	-
A	Концентрация ретинола в плазме крови	30–80 мкг/дл	1,0–2,8 мкмоль/л
E	Концентрация токоферолов в плазме крови	0,8–1,5 мг/дл	19–35 мкмоль/л
B <sub>12</sub>	Концентрация цианкобаламина в плазме крови	> 170 пг/мл	> 125 пмоль/л
ФК	Концентрация фолиевой кислоты в плазме крови	> 1,5 нг/мл	> 3,0 нмоль/л
D	Концентрация 25-ОН D в сыворотке крови	15–40 нг/мл	40–140 нмоль/л

Примечание. НАД/НАДФН — никотинамидадениндинуклеотид/ никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

ремиссий увеличилась до 6 мес, что почти в 2 раза превышало длительность ремиссии до начала терапии, а частота обострений сократилась почти в 2,7 раза (рис. 4, 5). Также статистически значимо улучшилась обеспеченность исследуемыми витаминами детей I–IV групп.

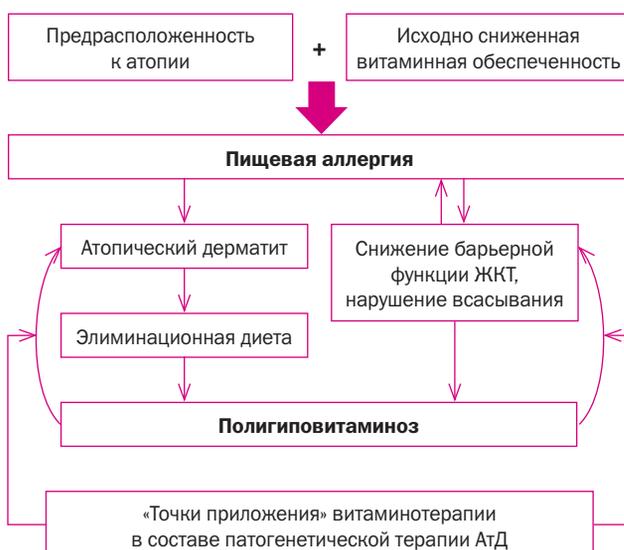
Дети, страдающие атопическим дерматитом, больше, чем другие, нуждаются в коррекции витаминного статуса. Длительное соблюдение ими элиминационных диет служит дополнительным фактором риска гиповитаминоза. Известно, что коррекция гипоаллергенных рационов по микронутриентам представляется достаточно сложной задачей [69]. Проведенный нами анализ гипоаллергенных рационов у детей показал, что при адекватном их составе по основным нутриентам в большинстве случаев отмечается недостаточное содержание большинства витаминов, кальция и полиненасыщенных жирных кислот [64, 69].

**Рис. 5.** Частота обострений атопического дерматита на протяжении 6-месячного наблюдения у детей после применения «лечебной» (I и II группа) и «профилактической» (III и IV группа) технологии витаминотерапии [69]



Выявленные значительные дефициты водо- и жирорастворимых витаминов в гипоаллергенных рационах, а также снижение их уровня в крови наряду с клиническими признаками гиповитаминоза диктуют необходимость включения ВМК в комплексную терапию детей с атопическим дерматитом [69]. При длительном соблюдении элиминационной диеты детям целесообразно периодически проводить полную оценку нутритивного статуса, включая обеспеченность витаминами, а по результатам обследования — индивидуальную коррекцию их витаминного статуса. Разработанные НИИ питания критерии обеспеченности витаминами детей старше 7 лет представлены в табл. 3 [70].

**Рис. 6.** Порочный круг полигиповитаминоза при пищевой аллергии и атопическом дерматите (АтД) у детей, а также «точки приложения» и предполагаемые эффекты витаминотерпии в составе комплексного лечения детей с атопическим дерматитом



Очевидно, что витаминотерапия у детей с пищевой аллергией и атопическим дерматитом имеет несколько точек приложения (рис. 6). Поскольку большинство детей с этой патологией страдают различными нарушениями со стороны органов пищеварения с изменением процесса всасывания и барьерной функции желудочно-кишечного тракта, замыкается своего рода «порочный круг», и только назначение ВМК позволяет разорвать его за счет улучшения трофики кожи, кишечника, а также влияния на состояние иммунного ответа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение витаминов в профилактике и лечении аллергических болезней оправдано с позиций их многочисленных доказанных эффектов на иммунный ответ, а также данных о роли дефицита ряда витаминов в иммунопатогенезе аллергических заболе-

ваний. В связи с расширением представлений о физиологической роли витамина D в организме человека, очевидно, что в ближайшее время должны быть пересмотрены взгляды на его профилактические дозы и разработаны алгоритмы применения у различных групп населения.

У детей с аллергическими заболеваниями отмечается более низкая обеспеченность витаминами, чем в среднем в популяции. Именно поэтому ВМК должны применяться у детей с аллергией, несмотря на то, что назначение витаминотерапии детям с аллергическими заболеваниями связано с боязнью негативных реакций. К тому же исследования, проведенные в НЦЗД, показали их хорошую переносимость и эффективность.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник. Чехов: МЦФР. 2004. 240 с.
2. Громов И.А., Баранник В.А., Торшхоева Р.М., Намазова Л.С. Применение поливитаминов у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4 (6): 38–41.
3. Торшхоева Р.М., Намазова Л.С., Вишнева Е.А., Баранник В.А., Алексеева А.А. Прием витаминов: реальная необходимость или опасное излишество? *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4 (2): 58–61.
4. Mora J.R., Iwata M., von Andrian U.H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8 (9): 685–698.
5. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия*. 2011; 90: 113–119.
6. Yu C., Fedoric B., Anderson P.H., Lopez A.F., Grimbaldston M.A. Vitamin D3 signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011; 43 (1): 41–46.
7. Vassallo M.F., Camargo C.A., Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (2): 217–222.
8. Abuzeid W.M., Akbar N.A., Zacharek M.A. Vitamin D and chronic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12 (1): 13–17.
9. Gregori S., Giarratana N., Smiroldo S., Uskokovic M., Adorini L. A 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D (3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2002; 51: 1367–1374.
10. Deluca H.F., Cantorina M.T. Vitamin D: its role and uses in immunology. *Faseb J*. 2001; 15 (14): 2579–2585.
11. Baroni E., Biffi M., Benigni F., Monno A., Carlucci D., Carmeliet G., Bouillon R., D'Ambrosio D. VDR dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Leukoc Biol*. 2007; 81 (1): 250–262.
12. Baeke F., Takiishi T., Korf H., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10 (4): 482–496.
13. Benson A.A., Toh J.A., Vernon N., Jariwala S.P. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy*. 2012; 67 (3): 296–301.
14. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol*. 2010; 124 (5): 465–469.
15. Lucas Robyn M., Gorman Sh., Geldenhuys S., Hart Prue H. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Reports*. 2014; 6: 118.
16. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2012; 169 (4): 384–390.
17. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357 (3): 266–281.
18. Ginde A.A., Liu M.C., Camargo C.A. Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (6): 626–632.
19. Hollis B.W., Wagner C.L., Drezner M.K., Binkley N.C. Circulating vitamin D (3) and 25-hydroxyvitamin D in humans: An important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 103: 631–634.
20. Cannell J., Hollis B. Use of vitamin D in clinical practice *Alternative medicine review*. 2008; 13 (1): 6–20.
21. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 353–373.
22. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 273.
23. Lee J.M., Smith J.R., Philipp B.L., Chen T.C., Mathieu J., Holick M.F. Vitamin d deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007; 46: 42–44.
24. Belderbos M.E., Houben M.L., Wilbrink B., Lentjes E., Bloemen E.M., Kimpfen J.L., Rovers M., Bont L. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*. 2011; 127 (6): 1513–1520.
25. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьяникова В.А., Творогова Т.М., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования «Родничок» (2013–2014 гг.). *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (6): 30–34.
26. Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Сафина Л.З., Закирова Л.М., Сулейманова З.Я. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков. *Педиатрия*. 2014; 93 (5): 32–37.
27. Vieth R., Bischoff-Ferrari H., Boucher B.J., Dawson-Hughes B., Garland C.F., Heaney R.P., Holick M.F., Hollis B.W., Lambert-Allardt C., McGrath J.J., Norman A.W., Scragg R., Whiting S.J., Willett W.C., Zittermann A. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 649–650.
28. Cassani B., Villablanca E.J., De Calisto J., Wang S., Mora J.R. Vitamin A and immune regulation: role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance. *Mol Aspects Med*. 2012; 33 (1): 63–76.
29. Darmanin S., Chen J., Zhao S., Cui H., Shirkoobi R., Kubo N., Kuge Y., Tamaki N., Nakagawa K., Hamada J., Moriuchi T., Kobayashi M. All-trans retinoic acid enhances murine dendritic cell migration to draining lymph nodes via the balance of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *J Immunol*. 2007; 179: 4616–4625.
30. Geissmann F., Revy P., Brousse N., Lepelletier Y., Folli C., Durandy A., Chambon P., Dy M. Retinoids regulate survival and antigen presentation by immature dendritic cells. *J Exp Med*. 2003; 198: 623–634.

31. Iwata M., Eshima Y., Kagechika H. Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors. *Int Immunol.* 2003; 15: 1017–1025.
32. Lovett-Racke A.E., Racke M.K. Retinoic acid promotes the development of Th2-like human myelin basic protein-reactive T cells. *Cell Immunol.* 2002; 215: 54–60.
33. Osborne N.J., Ukoumunne O.C., Wake M., Allen K.J. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129 (3): 865–867.
34. Jones A.P., Tulic M.K., Rueter K., Prescott S.L. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients.* 2012; 4 (1): 13–28.
35. Bozzetto S., Carraro S., Giordano G., Boner A., Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy.* 2012; 67 (1): 10–17.
36. Searing D.A., Leung D.Y. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010; 30 (3): 397–409.
37. Weiss S.T., Litonjua A.A. Vitamin D in asthma and allergy: what next? *Eur Respir J.* 2011; 38 (6): 1255–1257.
38. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D., Cingolani A., Attanasi M., Petrosino M.I., Chuang K., Di Pillo S., Chiarelli F. Vitamin D Supplementation Modulates the Immune System and Improves Atopic Dermatitis in Children. *Arch Allergy Immunol.* 2015; 166 (2): 91–96.
39. Wang S.S., Hon K.L., Kong A.P., Pong H.N., Wong G.W., Leung T.F. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25 (1): 30–35.
40. Baek J.H., Shin Y.H., Chung I.H., Kim H.J., Yoo E.G., Yoon J.W., Jee H.M., Chang Y.E., Han M.Y. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr.* 2014; 165 (4): 849–854.
41. Movahedi M., Tavakol M., Hirbod-Mobarakeh A., Gharagozlou M., Aghamohammadi A., Tavakol Z., Momenzadeh K., Nabavi M., Dabaghzade A., Mosallanejad A., Rezaei N. Vitamin D Deficiency in Chronic Idiopathic Urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015; 14 (2): 222–227.
42. Galli E., Rocchi L., Carello R., Giampietro P.G., Panei P., Meglio P. Serum Vitamin D levels and Vitamin D supplementation do not correlate with the severity of chronic eczema in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015; 47 (2): 41–47.
43. Allen K.J., Koplin J.J., Ponsonby A.L., Gurrin L.C., Wake M., Vuillermin P., Martin P., Matheson M., Lowe A., Robinson M., Tey D., Osborne N.J., Dang T., Tina Tan H.T., Thiele L., Anderson D., Czech H., Sanjeevan J., Zurzolo G., Dwyer T., Tang M.L., Hill D., Dharmage S.C. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (4): 1109–1116.
44. Vassallo M.F., Camargo C.A. Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (2): 217–222. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.011. Epub 2010 Jul 10.
45. Yenigun A., Dadaci Z., Oncel M. Plasma vitamin D levels of patients with allergic rhino-conjunctivitis with positive skin prick test. *Am J Rhinol Allergy.* 2015; 29 (2): 46–49.
46. Brehm J.M., Schuemann B., Fuhlbrigge A.L., Hollis B.W. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (1): 52–58.
47. Bosse Y., Maghni K., Hudson T.J. 1alpha, 25-dihydroxy vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility and remodeling processes. *Physiol Genomics.* 2007; 29: 161–168.
48. Rachel L. Clifford and Alan J Knox Vitamin D — a new treatment for airway remodelling in asthma? *Br J Pharmacol.* 2009; 158 (6): 1426–1428.
49. Marmsoj K., Rosenlund H., Kull I., Hakansson N., Wickman M., Pershagen G., Bergstrom A. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8 year old children. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90 (6): 1693–1698.
50. Ghaffari J., Farid Hossiani R., Khalilian A., Nahanmoghdam N., Salehifar E., Rafatpanah H. Vitamin E supplementation, lung functions and clinical manifestations in children with moderate asthma: a randomized double blind placebo controlled trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2014; 13 (2): 98–103.
51. Martindale S., McNeill G., Devereux G., Campbell D., Russell G., Seaton A. Antioxidant Intake in Pregnancy in Relation to Wheeze and Eczema in the First Two Years of Life. *Am J Respiratory and Critical Care Medicine.* 2005; 171: 121–128.
52. Oh S.Y., Chung J., Kim M.K., Kwon S.O., Cho B.H. Antioxidant nutrient intakes and corresponding biomarkers associated with the risk of atopic dermatitis in young children. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64: 245–252.
53. Saboori S. *Eur J of Clin Nutr.* 2015; 69 (8): 1–7.
54. Milan S.J., Hart A., Wilkinson M. Vitamin C for asthma and exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 10: CD010391. doi: 10.1002/14651858.CD010391.pub2.
55. Громов И.А., Намазова Л.С., Торшхоева Р.М., Боровик Т.Э., Степанова Т.Н., Макарова С.Г., Скворцова В.А. Обеспеченность витаминами и минеральными веществами детей с аллергическими заболеваниями в современных условиях. *Педиатрическая фармакология.* 2008; 5 (3): 76–81.
56. Christie L., Hine R.J., Parker J.G., Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc.* 2002; 102: 1648–1651.
57. Noimark L., Cox H.E. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 188–195.
58. Fox A.T., Du T.G., Lang A., Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 566–569.
59. Sova C., Feuling M.B., Baumler M., Gleason L., Tam J.S., Zafra H. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE mediated food allergies. *Nutr Clin Pract.* 2013; 28: 669–675.
60. Ojuawo A., Lindley K.J., Milla P.J. Serum zinc, selenium and copper concentration in children with allergic colitis. *East Afr Med J.* 1996; 73: 236–238.
61. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S. et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55: 221–229.
62. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A., Plaut M., Cooper S.F., Fenton M.J., NIAID-Sponsored Expert Panel, Arshad SH, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Lucciolli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwanger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID sponsored expert panel report. *Nutr Res.* 2011; 31: 61–75.
63. Meyer R., De Koker C.I., Dziubak R., Skrapac A.K., Godwin H., Reeve K., Chebar-Lozinsky A., Shah N. A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children. *Clinical and Translational Allergy.* 2015; 5: 11.
64. Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различных возрастных периодах Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2008. 60 с.
65. Ладодо К.С., Спиричев В.Б. Витамины и здоровье детей. *Педиатрия.* 1987; 3: 110–115.
66. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Малова Н.Е. Современные аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2002; 4 (1): 60–62.
67. Хотимченко С.А., Алексеева И.А., Батурин А.К. Распространенность и профилактика дефицита железа у детей и беременных женщин: влияние пищевого фактора. *Российский педиатрический журнал.* 1999; 1: 21–29.
68. Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Баканов М.И., Спиричев В.Б., Чибисов И.В., Спиричева Т.В., Скрипченко Н.Д. Диетологическая профилактика анемии и гиповитаминоза у детей с аллергическими заболеваниями. *Педиатрическая фармакология.* 2006; 3 (3): 62–64.
69. Баранник В.Н. Клинико-биохимическое обоснование коррекции витаминной недостаточности у детей с atopическим дерматитом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2012. 27 с.
70. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Спиричев В.Б. Изменение обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации за период 1987–2009 гг. (к 40-летию лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН). *Вопросы питания.* 2010; 79 (3): 68–72.

М.В. Ходжиева<sup>1</sup>, В.А. Скворцова<sup>1</sup>, Т.Э. Боровик<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Т.В. Маргиева<sup>1, 2</sup>, О.К. Нетребенко<sup>3</sup>, Т.В. Бушуева<sup>1</sup>, Н.Г. Звонкова<sup>1, 2</sup>, С.В. Некрасова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Современные взгляды на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей. Часть I

### Контактная информация:

Скворцова Вера Алексеевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: skvortsova@nczd.ru

Статья поступила: 08.06.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Ожирение относится к числу одних из самых распространенных хронических заболеваний в мире и достигает масштабов неинфекционной эпидемии. Практически во всем мире каждые три десятилетия удваивается количество детей с этим заболеванием. Нарастание числа детей с ожирением и избыточной массой тела происходит также и в России. Несмотря на утверждение, что основной причиной их развития является дисбаланс между расходом и потреблением энергии, в последние годы появилось много данных, свидетельствующих о ранних истоках ожирения, которые закладываются, возможно, в период внутриутробного развития и/или грудного и раннего возраста. Наиболее активный рост и максимальная пластичность обменных процессов наблюдаются на протяжении 1000 дней от момента зачатия, которые захватывают период внутриутробного развития и первые 2 года жизни ребенка. Количество и качество пищевых веществ, поступающих в это время, оказывают выраженное влияние на дифференцировку клеток и развитие органов посредством экспрессии генов, определяют характер метаболизма и влияют на состояние здоровья на протяжении всей последующей жизни. Учитывая значимость проблемы избыточной массы тела для детей и взрослых, нами предпринят анализ сложившейся ситуации и обследованы 652 ребенка младшего школьного возраста г. Москвы с определением параметров их физического развития. Изучены анамнестические данные, проведено углубленное обследование детей с избыточной массой тела и ожирением, рассчитаны рационы их питания. В первой части работы представлен обзор литературы.

**Ключевые слова:** избыточная масса тела, ожирение, распространенность, причины, влияние на здоровье, антенатальное программирование, диагностика, дети.

**(Для цитирования):** Ходжиева М.В., Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Нетребенко О.К., Бушуева Т.В., Звонкова Н.Г., Некрасова С.В. Современные взгляды на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей. Часть I. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 573–578. doi: 10.15690/pf.v12i5.1460

M.V. Khodzhiyeva<sup>1</sup>, V.A. Skvortsova<sup>1</sup>, T.E. Borovik<sup>1, 2</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, T.V. Margieva<sup>1, 2</sup>, O.K. Netrebenko<sup>3</sup>, T.V. Bushuyeva<sup>1</sup>, N.G. Zvonkova<sup>1, 2</sup>, S.V. Nekrasova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

## Contemporary Views on Development of Excess Body Weight and Obesity in Children. Part I

Obesity is one of the most widespread chronic diseases around the world and may be considered a non-infectious epidemic. Virtually everywhere around the world the number of obese children doubles every three decades. Increase in the number of children with obesity and excess body weight is observed in Russia as well. Despite the statement that the main cause of obesity is energy expenditure/consumption imbalance, numerous data obtained in recent years indicate early factors of obesity forming, probably, during the period of intrauterine development and/or infancy and early childhood. The most active growth and maximum plasticity of metabolic processes is observed within 1,000 post-conceptual days, which cover the period of intrauterine development and the first 2 years of a child's life. The number and quality of nutrients received during that period considerably affect cell differentiation and organ development by means of gene expression, determine the nature of metabolism and affect health condition throughout the whole subsequent life. Given significance of the issue of excess body weight in children and adults, we analyzed the current situation, examined 652 younger Moscow schoolchildren and determined parameters of their physical development. We analyzed anamnestic data, profoundly examined children with excess body weight and obesity and formulated diets for them. This article presents the first stage of our work and a literature review.

**Key words:** excess body weight, obesity, prevalence, causes, health effect, antenatal programming, diagnosis, children.

**(For citation):** M. V. Khodzhiyeva, V. A. Skvortsova, T. E. Borovik, L. S. Namazova-Baranova, T. V. Margieva, O. K. Netrebenko, T. V. Bushuyeva, N. G. Zvonkova, S. V. Nekrasova. Contemporary Views on Development of Excess Body Weight and Obesity in Children. Part I. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 573–578. doi: 10.15690/pf.v12i5.1460

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Ожирение у детей входит в число основных проблем современного здравоохранения в связи с высокой распространенностью, комплексным негативным влиянием на организм, риском развития осложнений и низкой эффективностью разрешенных методов лечения. Результаты эпидемиологических исследований позволяют считать ожирение одним из наиболее распространенных хронических заболеваний среди детского населения в мире.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ В МИРЕ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

По оценке Всемирной организации здравоохранения, в 2013 г. 42 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточную массу тела или ожирение [1]. В США средняя масса тела ребенка за последние 30 лет увеличилась на 5 кг, а избыточную массу тела или ожирение в педиатрической популяции имеет каждый третий [2]. Частота выявления избытка массы тела, включая ожирение, варьирует от 7–8% в Норвегии до 36% в Италии и 40% в Греции [3, 4]. Актуальность данной проблемы повышается в странах с низким и средним уровнем дохода: частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения у детей в этих странах на 30% выше, чем в развитых [1]. Вместе с тем показатели распространенности ожирения у детей в США и странах Европы к настоящему времени несколько стабилизировались [5].

В Российской Федерации (РФ) более 50% взрослого населения имеют избыточную массу тела, около 30% страдают ожирением той или иной степени тяжести [6]. По данным репрезентативного исследования, проведенного Эндокринологическим научным центром в 2004 г., распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах России составляла от 5,5 до 11,8%, ожирение отмечалось у 5,5% детей сельской местности и 8,5% городской популяции [7]. Мультицентровое исследование на основе репрезентативной выборки, включавшей 5 182 детей в возрасте 5, 10 и 15 лет, проживающих в пяти различных регионах РФ, выявило избыточную массу тела в 19,9% случаев и ожирение — в 5,6%. Пик распространенности избыточной массы тела и ожирения у лиц мужского и женского пола отмечен в 10-летнем возрасте (28,9 и 17,6%, соответственно), а минимальные показатели — в 15-летнем (17 и 11,5%, соответственно). Частота встречаемости данной патологии была сопоставимой в различных регионах РФ [8].

## БРЕМЯ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА

Большинство детей, имеющих избыток массы тела, развивают ожирение во взрослом возрасте, что негативно отражается не только на состоянии их здоровья, качестве жизни, но также на показателях здоровья общей популяции [9]. В проспективном исследовании T.J. Parsons и соавт. было показано, что у 33% девочек, индекс массы тела (ИМТ) которых в дошкольном возрасте соответствовал 91–95-му перцентилю, к 33 годам развивалось ожирение; у девочек, имевших ИМТ, соответствующий 95–98-му перцентилю, частота ожирения в возрасте 33 лет повышалась до 44%, а при ИМТ более 98-го перцентиля — достигала 60% [10].

У пациентов всех возрастных групп, включая дошкольников и младших школьников, при ожирении

наблюдаются многочисленные осложнения и коморбидные состояния, затрагивающие практически все органы и системы организма. С данным заболеванием ассоциированы метаболический синдром, артериальная гипертензия, атеросклероз, неалкогольный стеатогепатоз, сахарный диабет 2-го типа, желчекаменная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, заболевания опорно-двигательного аппарата, репродуктивной системы, онкологическая патология. От патологических состояний, связанных с ожирением, в мире ежегодно умирает около 2,5 млн человек [11].

Проблема ожирения находится на стыке различных областей медицины — педиатрии, терапии, эндокринологии, гастроэнтерологии, нутрициологии, гинекологии, андрологии, неврологии [12]. У детей увеличивается частота осложненного (морбидного) ожирения, ряд осложнений (неалкогольный стеатогепатоз, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна) может быть диагностирован уже в дошкольном и младшем школьном возрасте. По данным различных авторов, около 80% детей и подростков с избыточной массой тела имеют повышенное артериальное давление, 25% — нарушение толерантности к углеводам, 35% — неалкогольный стеатогепатоз [7, 13, 14].

К настоящему времени в нашей стране отсутствует целенаправленное выявление детей и подростков с ожирением, что приводит к поздней диагностике и коррекции этого заболевания [15]. Информированность и настороженность населения по проблеме избытка массы тела у детей находятся на низком уровне. Во многих семьях ожирение не рассматривается как заболевание, а напротив, считается признаком здоровья детей, особенно у мальчиков. Поводом для обращения к врачу обычно служит не избыток массы тела как таковой, а жалобы, связанные с развитием осложнений ожирения: головная боль, одышка, головокружение, жажда, боли в ногах, нарушения полового развития. Обнаружено, что на первичный педиатрический прием приходят лишь 5,5% детей с ожирением I степени, тогда как среди всех пациентов с ожирением они составляют не менее 65% [16].

Международным консенсусом по детскому ожирению для профилактики развития его осложнений рекомендуется раннее вмешательство, включающее диетотерапию, изменение пищевого поведения и физическую активность [17].

## ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ

Высокая медико-социальная значимость ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, которые развиваются в детском возрасте и сохраняются в последующие периоды жизни, объясняет актуальность исследований в этом направлении. Причины высокой распространенности ожирения и связанных с ним патологических состояний во всех развитых странах практически аналогичны. Они включают изменение характера питания, избыточное потребление жирной и сладкой пищи, снижение двигательной активности и многие другие факторы цивилизации. Однако, среди всех хорошо известных причин, способствующих развитию ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний, стали более отчетливо видны скрытые причины, связанные с ранним периодом развития — внутриутробным и младенческим. Механизмы их

воздействия обусловлены процессами метаболического программирования [18].

### **Метаболическое программирование как фактор риска развития ожирения**

Наличие избыточной массы тела до беременности и высокая прибавка в весе за время гестации у женщины — существенные факторы риска развития ожирения у потомства. Накоплено достаточно доказательств того, что влияние ожирения у матери в период беременности на плод выходит далеко за пределы первого года жизни, увеличивая риск развития ожирения и появления проблем со здоровьем в детском и взрослом возрасте [19]. Однако, в настоящее время получены убедительные доказательства того, что не только избыточное, но и недостаточное питание женщины в период беременности может способствовать формированию избыточной массы тела и ожирения у ребенка [20]. Это обусловлено специфическими изменениями метаболизма ребенка в период внутриутробного развития, которые сохраняются и в дальнейшей жизни. С современных позиций, ожирение рассматривается как хроническое воспалительное заболевание. Это подтверждается повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления [21]. Установлено, что у матерей с ожирением их дети уже антенатально имеют повышенный уровень С-реактивного белка и значительное увеличение концентраций лептина и провоспалительного цитокина — интерлейкина 6 [22]. Кроме того, ожирение в период беременности существенно повышает риск невынашивания, эклампсии и гестационного диабета [23]. Все эти состояния способствуют неблагоприятным изменениям метаболизма будущего ребенка — пролиферации жировой ткани и развитию инсулинорезистентности [20, 22].

В исследовании P.J. Surkan и соавт. показано, что рост распространенности ожирения у беременных женщин сопровождается увеличением частоты случаев макросомии у еще нерожденных детей и новорожденных и избыточной массы тела у детей первых 6 мес жизни [23]. N. Sirimi и соавт. предположили возможные механизмы развития макросомии [24]. Согласно этой теории, избыточное питание в период беременности вызывает повышение концентраций глюкозы и инсулина у ребенка внутриутробно, что способствует увеличению синтеза и секреции лептина адипоцитами. Повышение уровня лептина приводит к еще большему нарастанию концентраций глюкозы, инсулина и лептина и изменяет метаболический ответ нейронов гипоталамуса, что способствует развитию макросомии у плода и новорожденного ребенка и программирует повышенный ИМТ в детском и взрослом возрасте.

Следует отметить, что программирующим влиянием обладает не только наличие ожирения у матери до и во время беременности, но и высокая прибавка массы тела у здоровых женщин с нормальным ИМТ. В исследовании S. Woney и соавт. показано, что вне зависимости от ИМТ матери и наличия у нее гестационного диабета высокая масса тела при рождении увеличивает риск развития метаболического синдрома у ребенка к 5-летнему возрасту [25].

Собраны убедительные данные о том, что недостаточное питание во внутриутробном периоде и рож-

дение ребенка с низкой массой тела или симптомами задержки внутриутробного развития также являются достоверно высоким фактором риска развития ожирения, артериальной гипертензии и инсулинорезистентного диабета в дальнейшем. Классическим примером служит голод в Голландии зимой 1944/1945 г., когда на протяжении нескольких месяцев было нарушено снабжение населения продовольствием. Дети, родившиеся у матерей после голодания, имели низкую массу тела и впоследствии чаще развивали ожирение и инсулинорезистентность.

В более позднем ретроспективном исследовании T. Roseboom и соавт. показано, что низкая масса тела при рождении достоверно повышает риск развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа [26]. P.D. Gluckman и соавт. выдвинули гипотезу о том, что организм ребенка, родившегося от патологически протекавшей беременности, «прогнозирует» неблагоприятную ситуацию после рождения, и выстраивает стратегию подготовки к выживанию: маленький рост, ранний пубертат, изменение гормональной оси, изменение поведения, повышение резистентности к инсулину, склонность к накоплению жировой ткани [27].

Дефицит поступления питательных веществ уже внутриутробно нарушает у плода адекватную регуляцию развития жировой массы, которая сохраняется и во взрослой жизни потомства. Экспериментальные исследования на животных в условиях недостаточности питания показывают повышение уровня адипогенеза, что приводит к увеличению размеров и/или числа адипоцитов. Прежде всего эти нарушения связаны с изменением различных факторов транскрипции, участвующих в развитии адипоцитов. Основным фактором транскрипции дифференциации адипоцитов — это ядерный фактор PPAR- $\gamma$ , относящийся к семейству рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), регулирующих метаболизм липидов в организме. У животных с задержкой внутриутробного развития уровень PPAR- $\gamma$  повышен уже в первый день после рождения, и эти изменения сохраняются во взрослой жизни животного [28]. В этом и других исследованиях [29] показано, что при задержке внутриутробного развития адипоциты проходят процесс внутриутробного программирования в виде усиления адипогенеза путем более высокой экспрессии PPAR- $\gamma$  и повышения синтеза жирных кислот. При этом увеличивается пролиферация и дифференциация преадипоцитов, а также аккумуляция липидов, что удалось обнаружить сразу после рождения. Повышение активности факторов транскрипции (PPAR- $\gamma$  и др.) вместе с увеличенным синтезом жирных кислот усиливает адипогенез при задержке внутриутробного развития. Несмотря на то, что ожирение может и не манифестировать до взрослого возраста, обнаруженные изменения указывают на нарушения липидного обмена до наступления клинической картины заболевания. Активация адипогенеза у потомства при недостаточном питании во время беременности носит адаптационный характер и укладывается в понятие «экономный» фенотип, предложенное Hales и Barker [30]. Согласно этой гипотезе, недостаточное питание во внутриутробной жизни направляет метаболические процессы в сторону накопления и сохранения энергии с усилением липогенеза.

В современных условиях в развитых странах частой причиной развития предрасположенности к ожирению является маточно-плацентарная недостаточность как одно из осложнений беременности [31]. В такой ситуации, так же, как при недостаточном питании беременной женщины, возникает дефицит поступления нутриентов к ребенку, приводящий к задержке внутриутробного развития со всеми вышеизложенными последствиями.

В постнатальном периоде программирующим влиянием на метаболизм ребенка в отношении развития избыточной массы тела, ожирения и коморбидных заболеваний обладает высокое поступление с питанием белка. Установлено, что повышенное содержание белка в рационе ребенка первого года жизни способствует увеличению темпов роста и набору массы тела, что повышает риск развития ожирения, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в детском и взрослом возрасте.

Механизм воздействия высокого потребления молочного белка в грудном возрасте на риск развития ожирения, вероятнее всего, реализуется по следующему сценарию: потребление высокого уровня белка вызывает повышение концентрации инсулиногенных аминокислот в крови, которые в свою очередь стимулируют выработку инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (Insulin-Like Growth Factor, IGF). Повышение последнего вызывает усиление пролиферации и дифференцировки адипоцитов, что приводит к периоду раннего «жирового рикошета» и риску развития ожирения во взрослом возрасте [32, 33].

Эта теория получила подтверждение при изучении влияния детских смесей с различным уровнем белка на концентрацию IGF-1. В исследовании К. Массе и соавт. было установлено, что снижение уровня белка смеси до 12 г/л приводило к уменьшению содержания IGF-1 и таким образом снижало риск развития ожирения [34]. В последующем крупномасштабном исследовании были получены дополнительные доказательства: потребление смеси, содержащей 12 г/л белка, сопровождалось падением концентрации инсулиногенных аминокислот, инсулина и IGF-1 в крови у детей [35]. Результаты недавнего ретроспективного исследования показали, что вскармливание смесью с содержанием белка 12 г/л достоверно снижает число детей с избыточной массой тела и ожирением в 7-летнем возрасте [36]. Величина ИМТ у детей, получавших на первом году жизни смесь с пониженным содержанием белка (12 г/л), была сопоставима с таковой у находившихся на грудном вскармливании и статистически достоверно ниже, чем у детей, получавших смеси с содержанием белка 13–18 г/л. Таким образом, результаты приведенных исследований убедительно доказывают роль высокого содержания белка в программировании риска развития избыточной массы тела и ожирения у детей.

### **ДИАГНОСТИКА ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ**

Диагностика избыточной массы тела и ожирения осуществляется преимущественно клиническими методами и основана на антропометрических измерениях. В настоящее время общепринятым критерием для выявления избыточной массы тела и ожирения у детей и взрослых

является ИМТ, или индекс Кетле. ИМТ — это антропометрический индекс, представляющий собой отношение массы тела (в кг) к квадрату роста (в метрах). Использование ИМТ для диагностики ожирения обосновано высокой корреляцией его значения с общим количеством жира в организме, заболеваемостью и смертностью. Так, в исследованиях у взрослых установлено, что избыточная масса тела, связанная с повышенным риском заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистой патологией, диагностируется при значениях ИМТ от 25 до 30 кг/м<sup>2</sup>, а ожирение — при ИМТ, превышающем или равном 30 кг/м<sup>2</sup> [37]. При обследовании детей было установлено, что ИМТ более точно, чем другие антропометрические индексы, в частности Z-score веса для роста, отражает количество жировой ткани в организме [38, 39], имеет высокую корреляцию с количеством жировой ткани, измеренной при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) [40]. Так же, как у взрослых, у детей и подростков выявлена взаимосвязь между значением ИМТ и артериальным давлением, изменениями в липидном спектре крови, развитием сахарного диабета 2-го типа и раннего атеросклероза [41]. Кроме того, в крупных наблюдательных исследованиях обнаружена зависимость заболеваемости у взрослых от значений ИМТ в детском возрасте. Установлено, что девочки и мальчики с избыточной массой тела имеют повышенный риск развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, чем их сверстники с нормальной массой тела [42]. Взрослые, имевшие в детском возрасте значение ИМТ более 75-го перцентиля, чаще страдают ишемической болезнью сердца, чем те, у которых ИМТ в детстве находился в пределах 25–49-го перцентиля [43]. В том же исследовании было доказано, что дети с дефицитом массы тела также имеют повышенный риск заболеваемости во взрослом возрасте по сравнению со сверстниками, имеющими нормальные значения ИМТ.

В отличие от взрослых, у которых значения ИМТ для избыточной массы тела и ожирения постоянны, у детей интерпретация значений ИМТ имеет свои особенности. Это обусловлено процессами роста, физиологическими и половыми особенностями развития. Именно поэтому для диагностики пищевого статуса у детей используются значения ИМТ, учитывающие возраст и пол.

В разных странах разработаны национальные карты для диагностики избыточной массы тела и ожирения с перцентильным распределением значений ИМТ в зависимости от возраста и пола, согласно которым ожирение диагностируется при ИМТ равном и выше 95-го перцентиля, а избыточная масса — при ИМТ от 85 до 95-го перцентиля. Однако, такой подход не всегда адекватно отражает развитие детей, затрудняет оценку полученных результатов, особенно при проведении клинических исследований.

В настоящее время в качестве международного стандарта для оценки пищевого статуса у детей приняты критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [44, 45]. Они были разработаны на основании многоцентрового исследования в 6 странах мира — Бразилии, Гане, Индии, Омане, Норвегии и США. Критерием отбора детей было наличие нормального ухода, грудного вскармливания, удовлетворительных санитарно-гигиенических условий и медицинской помощи, которые обеспечивали

реализацию генетических возможностей роста и развития ребенка. Дополнительно к антропометрическим индексам масса для возраста, рост (длина тела) для возраста и масса тела для роста (длины тела) был разработан новый показатель — ИМТ для возраста.

Для оценки показателей длины, массы тела и ИМТ ребенка принят показатель среднего квадратичного отклонения (Z-score), отражающий число стандартных отклонений или сигм, на которое исследуемый антропометрический показатель отличается от медианы стандартной популяции: чем больше абсолютная величина Z-score, тем больше антропометрический показатель ребенка (или популяции) отличается от стандартной величины.

Для диагностики избыточной массы тела и ожирения используется Z-score ИМТ для возраста, поскольку показатель массы тела для возраста более точно отражает недостаточность питания, чем его избыток [46]. Его предельные величины для детей таковы: величина Z-score ИМТ от +1 до +2 соответствует избыточной массе тела, Z-score ИМТ более +2 свидетельствует об ожирении. Недавнее исследование показало, что диагностика ожирения и избыточной массы тела у детей школьного возраста и подростков по критериям ВОЗ в значительной мере коррелирует с наличием факторов риска развития некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как артериальная гипертензия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, а также с высоким уровнем мочевой кислоты [47]. Это подтверждает, что критерии избыточной массы тела и ожирения ВОЗ могут быть использованы для выявления детей с риском развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

На основе стандарта антропометрических показателей для детей ВОЗ разработала компьютерную программу AnthroPlus (2009), позволяющую проводить комплексную оценку пищевого статуса детей в возрасте от 0 до 19 лет на основании показателей Z-score массы тела для возраста, роста для возраста и ИМТ для возраста. Это дает возможность провести как точную оценку индивидуальных антропометрических показателей ребенка, так и анализ эпидемиологических данных, полученных при массовых осмотрах детей.

В исследовании, проведенном специалистами НИИ питания РАМН с 1994 по 2012 г., были проанализи-

рованы основные статистические параметры величин Z-score популяции детей России в сравнении с новыми стандартами ВОЗ [48]. Полученные результаты позволили рекомендовать антропометрические стандарты ВОЗ для оценки состояния нутритивного статуса детей России.

Учитывая значимость проблемы избыточной массы тела для детей и взрослых, нами проведено обследование 652 детей в г. Москве с определением параметров их физического развития и оценкой с помощью компьютерной программы ВОЗ AnthroPlus (2009). Поскольку первые признаки метаболического синдрома могут проявиться с уже с 5–7-летнего возраста, антропометрические показатели изучены у детей 7–10 лет включительно. В дальнейшем для более углубленного изучения нутритивного статуса были выделены 2 группы детей: с избыточной массой тела и ожирением и группа сравнения, в которую вошли дети с нормальным физическим развитием. Исследованы их биохимические показатели (гормоны, адипокины), проведена биоимпедансометрия, определен уровень артериального давления, проанализированы рационы питания (расчет уровня потребления основных пищевых веществ и калорийности) и анамнестические параметры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тревожные данные о росте числа детей с ожирением требуют подробного анализа и осмысления. Хорошо известно, что эффективность методик, используемых для лечения этого заболевания невелика, а лекарственные препараты практически не применяются у детей до 12-летнего возраста. Поэтому усилия исследователей, врачей и членов семьи должны быть направлены на выявление факторов риска развития ожирения, начиная с антенатального периода, для предупреждения их реализации.

В последующих статьях будет проведен анализ анамнестических данных с учетом состояния здоровья матери, характера вскармливания и других факторов, влияющих на риск развития ожирения, а также дана оценка результатам обследования.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес [Electronic resource]. WHO. 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (accessed: 13.03.2015).
2. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, James WP, Wang Y, McPherson K. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2510–20. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3. Epub 2015 Feb 19.
3. Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A, Rito AI, Hovengen R, Kunesova M, Starc G, Rutter H, Sjoberg A, Petrauskiene A, O'Dwyer U, Petrova S, Farrugia Sant'angelo V, Wauters M, Yngve A, Rubana IM, Breda J. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6–9-year-old children. *Pediatr Obes*. 2013;8(2):79–97.
4. OECD. Health at a Glance 2013. OECD Publishing, 2013. DOI: 10.1787/health\_glance-2013-en.
5. Chung A, Backholer K, Wong E, Palermo C, Keating C, Peeters A. Trends in child and adolescent obesity prevalence according to socioeconomic position: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2014;3(1):52.
6. Branca F., Nikogosian H., Lobstein T. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения. *Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ*. 2009. 392 с.
7. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мальниченко. *Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»*. 2006. С. 312–329.

8. Тутельян ВА, Батурина АК, Конь ИЯ, Углицких АГ, Коростелёва ММ. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. *Педиатрия. Журнал им Г. Н. Сперанского*. 2014;93(5):28–31.
9. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults — the Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998; 6(Suppl 2):51S–209S.
10. Parsons TJ, Power C, Manor O. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study. *BMJ*. 2001;323(7325):1331–1335.
11. Павловская ЕВ, Строкова ТВ, Сурков АГ, Богданов АР. Ожирение у детей: критерии диагностики и клинические проявления. *Вопросы детской диетологии*. 2012;10(3):18–22.
12. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Ожирение у подростков. *Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб*. 2003. 216 с.
13. Сорвачева ТН, Петеркова ВА, Титова ЛН, Пырьева ЕА, Витебская АВ. Ожирение у подростков. *Лечащий врач*. 2006;4:50–54.
14. Старкова Н.Т., Бирюкова Е.В. Ожирение у подростков. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мальниченко. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2006. С. 330–349.
15. Аверьянов АП, Болотова НВ, Зотова ЮА, Райгородская НЮ, Лазебникова СВ. Новые технологии в комплексном лечении осложненных форм ожирения у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им Г. Н. Сперанского*. 2006;85(4):45–49.
16. Картелишев АВ. Вопросы ранней диагностики предрасположенности детей к конституционально-экзогенному ожирению. *Педиатрия. Журнал им Г. Н. Сперанского*. 2006;85(4):7–10.
17. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, Freemerk M, Gruters A, HersHKovitz E, Iughetti L, Krude H, Latzer Y, Lustig RH, Pescovitz OH, Pinhas-Hamiel O, Rogol AD, Shalitin S, Sultan C, Stein D, Vardi P, Werther GA, Zadik Z, Zuckerman-Levin N, Hochberg Z. Obesity Consensus Working Group. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1871–1887.
18. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiol Bethesda Md*. 2006;21:29–37.
19. Нетребенко ОК. Метаболическое программирование в антенатальном периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011;11(6):58–65.
20. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reprod Camb Engl*. 2010;140(3):387–398.
21. Basu S, Haghiaç M, Surace P, Challier JC, Guerre-Millo M, Singh K, Waters T, Minium J, Presley L, Catalano PM, Hauguel-de Mouzon S. Pregravid obesity associates with increased maternal endotoxemia and metabolic inflammation. *Obes Silver Spring Md*. 2011;19(3):476–482.
22. Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1076–1080.
23. Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson AL, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):720–726.
24. Sirimi N, Goulis DG. Obesity in pregnancy. *Horm Athens Greece*. 2010;9(4):299–306.
25. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115(3): e290–e296.
26. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(5):1101–1106.
27. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. Part C *Embryo Today Rev. Birth Defects Res*. 2011;93(1):12–18.
28. Desai M, Guang Han, Ferelli M, Kallichanda N, Lane RH. Programmed upregulation of adipogenic transcription factors in intrauterine growth-restricted offspring. *Reprod Sci*. 2008; 15(8):786–796.
29. Yee JK, Lee WN, Ross MG, Lane RH, Han G, Vega J, Desai M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulation and lipogenic response in adipocytes of small-for-gestational age offspring. *Nutritio Metabolism*. 2012;9:62–73.
30. Hales CN, Barker DJN. The thrifty phenotype hypothesis. *BMJ*. 2001;60:5–20.
31. Sarr O, Yang K, Regnault T. In utero programming of later adiposity: the role of fetal growth restriction. *J Pregnancy*. 2012; article ID 134758.
32. Larnkjaer A, Molgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(3):285–292.
33. Smith PJ, Wise LS, Berkowitz R, Wan C, Rubin SC. Insulin-like growth factor-I is an essential regulator of the differentiation of 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem*. 1988;263(19):9402–9408.
34. Mace K, Steenhout P, Klassen P, Donnet A. Protein quality and quantity in cow's milk-based formula for healthy term infants: past, present and future. *Nestle Nutr Workshop Ser Paediatr Programme*. 2006;58:189–203; discussion 203–205.
35. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, Beyer J, Demmelmair H, Gruszfeld D, Dobrzanska A, Sengier A, Langhendries JP, Rolland Cachera MF, Grote V. European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1836–1845.
36. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5):1041–1051.
37. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ. *Tech Rep Ser*. 1995. V. 854. 452 p.
38. Maffei C, Banzato C, Talamini G. Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr*. 2008;152(2):207–213.
39. Killeen J, Vanderburg D, Harlan WR. Application of weight-height ratios and body indices to juvenile populations — the National Health Examination Survey Data. *J Chronic Dis*. 1978;31(8):529–537.
40. Pietrobello A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr*. 1998;132(2):204–210.
41. Dietz WH, Robinson TN. Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. *J Pediatr*. 1998;132(2):191–193.
42. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*. 1992;327(19):1350–1355.
43. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(6):1111–1118.
44. WHO. The WHO Child Growth Standards [Electronic resource]. WHO. 2015. URL: <http://www.who.int/childgrowth/en/> (accessed: 13.03.2015).
45. WHO I Growth reference data for 5–19 years [Electronic resource]. WHO. 2015. URL: <http://www.who.int/growthref/en/> (accessed: 13.03.2015).
46. Cole TJ. J. Weight-Height indices to measure underweight, overweight, and obesity. Anthropometric assessment of nutritional status. Ed. Himes J. H. *New York: Alan R Liss*. 1991. P. 83–111.
47. De Onis M, Martinez-Costa C, Nunez F, Nquefack-Tsaque G, Montal A, Brines J. Association between WHO cut-offs for childhood overweight and obesity and cardiometabolic risk. *Public Health Nutr*. 2013;16(4):625–630.
48. Мартинчик АН, Батурин АК, Кэшабянц ЭЭ, Пескова ЕВ. Ретроспективная оценка антропометрических показателей детей России в 1994–2012 гг. по новым стандартам ВОЗ. *Педиатрия. Журнал им Г. Н. Сперанского*. 2015;94(1):156–160.

Г.Т. Яхьяева<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Т.В. Маргиева<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Новые аспекты генетической основы, классификации и лечения несовершенного остеогенеза: литературный обзор

## Контактная информация:

Яхьяева Гузал Тахировна, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-07-43, e-mail: guzall\_2404@mail.ru

Статья поступила: 14.03.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Несовершенный остеогенез характеризуется повышенной ломкостью костей наследственного характера с широким спектром клинических проявлений — от перинатально-летальной формы и тяжелых деформаций костей до самых легких типов течения. В большинстве случаев заболевание развивается вследствие аутосомно-доминантной мутации в гене коллагена I типа. В настоящее время подход к пациентам с несовершенным остеогенезом мультидисциплинарный. В качестве лечения с целью уменьшения числа переломов проводится медикаментозная терапия бисфосфонатами, а также активная реабилитация и хирургическая коррекция деформации костей. Более глубокое понимание патогенеза несовершенного остеогенеза может привести к разработке новых и эффективных терапевтических подходов, которые улучшат функциональный исход у пациентов.

**Ключевые слова:** несовершенный остеогенез, хрупкие кости, голубые склеры, частые переломы костей, коллаген, бисфосфонаты, RANKL, склеростин, дети.

(Для цитирования: Яхьяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. Новые аспекты генетической основы, классификации и лечения несовершенного остеогенеза: литературный обзор. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 579–588. doi: 10.15690/pf.v12i5.1461)

## ВВЕДЕНИЕ

Несовершенный остеогенез является клинически и генетически гетерогенным наследственным заболеванием соединительной ткани, которое характеризуется повышенной ломкостью костей и восприимчивостью к переломам вследствие травм с несоответствующей силой. Другие клинические симптомы, такие как голубые склеры, низкий

рост, несовершенный дентиногенез, гипермобильность суставов и прогрессирующая потеря слуха, встречаются в зависимости от типа и степени тяжести заболевания.

Первые научные описания болезни появились уже в 1788 г. [1], однако только в последние 10 лет отмечается значительный прогресс в понимании ее генетической и патогенетической основы.

G.T. Yakhyayeva<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, T.V. Margieva<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

# New Aspects of Genetic Basis, Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta: Literature Review

*Osteogenesis imperfecta is characterized by increased congenital brittleness of bones with a broad spectrum of clinical manifestations — from perinatal/lethal form and severe bone deformities to the mildest forms. In most cases, the disease is caused by autosomal-dominant mutation in the collagen 1 gene. At present, the approach to patients with osteogenesis imperfecta is multidisciplinary. Bisphosphonate drug therapy is conducted to reduce the incidence of fractures in the process of treatment, which also involves active rehabilitation and surgical correction of bone deformities. A more profound understanding of pathogenesis of osteogenesis imperfecta may lead to a development of new and effective therapeutic approaches capable of improving functional outcomes in patients.*

**Key words:** osteogenesis imperfecta, brittle bones, blue sclerae, frequent bone fractures, collagen, bisphosphonates, RANKL, sclerostin, children.

(For citation: G. T. Yakhyayeva, L. S. Namazova-Baranova, T. V. Margieva. New Aspects of Genetic Basis, Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta: Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 579–588. doi: 10.15690/pf.v12i5.1461)

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота возникновения несовершенного остеогенеза (6–7:100 000) [2], как и распространенность, варьирует в зависимости от типа заболевания, а также в связи с перинатальной смертностью младенцев, у которых была диагностирована летальная форма несовершенного остеогенеза. I и IV тип несовершенного остеогенеза составляют почти половину всех случаев болезни.

В 1979 г. Sillence и колл. была представлена информация о распространенности заболевания: 3,5; 1,6 и 1–2 на 100 000 населения для I, II и III типа, соответственно; для самого распространенного IV типа показатель определить не удалось, поскольку во многих случаях нозология остается недиагностированной [3]. Несовершенный остеогенез встречается в разных расовых и этнических группах с одинаковой частотой среди мужчин и женщин. По оценке специалистов, в США распространенность несовершенного остеогенеза достигает 25 000–50 000 случаев [4].

## ЭТИОЛОГИЯ

Причиной заболевания является нарушение синтеза коллагена I типа: либо дефект в его первичной структуре, либо его недостаточное количество.

Синтез и созревание коллагена — сложный многоэтапный процесс, начинающийся в ядре клетки, завершающийся в межклеточном матриксе. Коллаген I типа — гетеротример, который состоит из двух  $\alpha 1(I)$  и одной  $\alpha 2(I)$  полипептидных цепей —  $[\alpha-1(I)]_2\alpha-2(I)$ . После трансляции про- $\alpha 1$ - и про- $\alpha 2$ -цепи переносятся в эндоплазматический ретикулум, где иницируется процесс образования тройной спирали проколлагена I типа. В процессе спирализации необходимо присутствие посттрансляционных белков (CRTAP, СуРВ, РЗН1). Наличие мутации в генах *CRTAP*, *LEPRE1*, *PP1B*, кодирующих данные белки, приводит к развитию заболевания. После транспорта проколлагена I типа в комплекс Гольджи и последующего экзоцитоза в экстрацеллюлярный матрикс, отщепления C- и N-пропептидов образуется коллаген I типа. Наличие ковалентных связей (cross-linking) между коллагенами I типа способствует образованию множественных коллагеновых фибрилл, формирующих коллагеновые фибры — наиважнейший протеин органической части костной ткани [5].

## КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время общепринята классификация Sillence и колл. (1979) [3], в которой предложено разде-

ление несовершенного остеогенеза на 4 группы в зависимости от клинических и рентгенологических данных пациентов (табл. 1).

- I тип — аутосомно-доминантный тип наследования; характеризуется легкой и средней степени тяжести заболевания, наличием голубых склер.
- II тип — чаще аутосомно-рецессивный тип наследования (реже доминантный), перинатально-летальный; в зависимости от рентгенологических данных подразделяется на подтипы IIA, IIB и IIC. Наблюдаются тяжелые деформации и укорочения конечностей. Респираторные осложнения часто приводят к летальному исходу.
- III тип — чаще аутосомно-рецессивный тип наследования (реже доминантный), прогрессивно деформирующий; характеризуется значительными деформациями костей, тяжелым сколиозом.
- IV тип — аутосомно-доминантный тип наследования; характеризуется нормальными склерами и варьирующей клинической гетерогенностью.

Следует отметить, что возможны спорадические случаи болезни, мутации *de novo* и мозаицизм, что указывает на генетическую гетерогенность заболевания.

В 1983 г. впервые была описана генетическая [6] природа заболевания — делеция в гене коллагена *COL1A1* у пациента с летальной формой несовершенного остеогенеза. Причиной заболевания является нарушение первичной структуры коллагена I типа или его недостаточный синтез вследствие мутации в двух генах, кодирующих коллаген I типа —  $\alpha 1$ - (*COL1A1*) и  $\alpha 2$ -цепи (*COL1A2*). В настоящее время изучены более 1500 доминантных мутаций, приводящих к развитию патологии [http://www.le.ac.uk/ge/collagen/от 20 февраля 2015 г.], однако не у всех пациентов удается обнаружить генетический дефект [7, 8].

В 2000 г. Glorieux и колл. наблюдали 7 пациентов, заболевание которых было отнесено к IV типу классификации. Однако, у детей были отмечены нехарактерные клинические признаки, такие как образование гиперпластических костных мозолей (ГКМ) и гистологические признаки, в связи с чем было предложено выделить V тип несовершенного остеогенеза. ГКМ обычно развиваются после перелома костей или остеотомии. По данным источников, в 65% случаев V тип несовершенного остеогенеза характеризовался образованием ГКМ, из них у половины пациентов локализация отмечена в бедренных костях. Генетическая причина заболевания у всех наблюдаемых также осталась нераспознанной [9].

Таблица 1. Классификация несовершенного остеогенеза по Sillence (1979; расширение в 1984 г.)

Тип	Общие признаки	Характерные признаки
I. Аутосомно-доминантный тип с голубыми склерами	В различной степени ломкость костей, голубые склеры, ранняя потеря слуха, незначительное отставание линейного роста	IA: нормальные зубы IB и IC: несовершенный дентиногенез
II. Перинатально-летальная форма. Рентгенологически характеризуется тяжелыми саблевидно-варусными деформациями бедренных костей и переломами ребер	Крайне высокая ломкость костей, перинатальная смерть	IIA: короткие и широкие длинные трубчатые кости с переломами, широкие ребра с переломами IIB: короткие и широкие длинные трубчатые кости с переломами, широкие ребра с единичными переломами IIC: тонкие длинные трубчатые кости с переломами, тонкие ребра
III. Прогрессивно-деформирующий тип с нормальными склерами	Ломкость костей — от средней до тяжелой степени; голубые склеры в младенчестве	Раннее начало кифосколиоза Возможен несовершенный дентиногенез
IV. Аутосомно-доминантный с нормальным цветом склер	Ломкость костей — от средней до тяжелой степени; деформации длинных трубчатых костей и позвоночника; нормальный цвет склер; отставание линейного роста — от незначительного до тяжелой степени	IVA: нормальные зубы IVB: несовершенный дентиногенез

Благодаря работам Glorieux и Rauch [10] оригинальная классификация Sillence была расширена: в нее вошли V тип с аутосомно-доминантным и VI, VII типы несовершенного остеогенеза с аутосомно-рецессивным путем наследования. При VI типе отмечались характерное гистологическое строение костной ткани, повышенное образование остеоида (вдвое больше, чем в норме), что свидетельствовало о значительном дефекте минерализации костной ткани. Среди клинических проявлений также наблюдались частые переломы костей, но с отсутствием голубых склер и несовершенного дентиногенеза. Мутации в генах *COL1A1/A2* не обнаружены [11]. VII тип был описан у 8 пациентов, у которых тяжесть заболевания варьировала от средней до тяжелой степени; кроме ломкости костей, голубых склер, деформации костей наблюдалась ризомелия, также с отсутствием генетической мутации [12].

В 2006 г. выявлены первые мутации неколлагеновых генов, ответственных за рецессивные варианты несовершенного остеогенеза:

- *CRTAP* (VII тип) — хрящассоциированный протеин [13];
- *LEPRE1* (VIII тип) — кодирует пролил-3-гидроксилазу-1 (P3H1) [14];
- *PPIB* (IX тип) — ген, ответственный за синтез белка СуРВ (циклофилин В) [15].

*CRTAP*, *LEPRE1* и *СуРВ* образуют внутриклеточный комплекс, который крайне важен для образования тройничной спирали коллагеновых цепей. Таким образом, было выявлено, что причина заболевания связана не только с дефектом коллагена, но также с нарушением его посттрансляционной модификации и с дефектом белков, участвующих в костном ремоделировании в целом.

Генетическая природа V типа заболевания оставалась неясной до 2012 г., когда в двух независимых публикациях [16, 17] была описана точечная гетерозиготная мутация с.-14С>Т в области 5' нетранслируемого региона гена, кодирующего IFITM5 (interferon-induced transmembrane protein 5), также называемого BRIL-белком (bone-restricted IFITM-like protein), участвующего в формировании остеобластов [18]. IFITM5/BRIL — мембранный белок, продуцируемый исключительно в остеобластах, наибольшая экспрессия которого наблюдается на ранних стадиях процесса созревания остеобластов. Вероятнее всего, данный белок участвует в формировании костной ткани в эмбриональном периоде. Также в исследованиях было описано, что IFITM5 участвует не только в формировании костной ткани, но также в формировании иммунной системы [19].

За последние годы выявлено более 20 новых мутаций, вызывающих несовершенный остеогенез (табл. 2) [5], включая изменения в генах *COL1A1/A2*, которые встречаются в 90% случаях. Таким образом, путем добавления последующих типов к существующей классификации их число достигло 15. Для облегчения диагностики клинические и рентгенологические признаки рецессивных типов заболевания, существенно не отличающиеся от аутосомно-доминантных IIB, III или IV типов несовершенного остеогенеза, было предложено рассматривать как подтипы, и обозначать IIB/III/IV-PPIB/SERPINH1/FKBP10/SP7/SERPINF1 связанные типы [20].

В 2009 г. на собрании Международного комитета номенклатуры конституциональных нарушений скелета (International Committee of nomenclature of constitutional disorders of the skeleton, INCDS) было предложено распределить типы несовершенного остеогенеза в 5 групп. Все вновь обнаруженные мутации, которые в дальнейшем увеличат генетическую гетерогенность заболевания, будут распределены как подтипы фенотипических групп.

В довершение к данной классификации была присоединена большая группа синдромов, которые также сопровождаются пониженной минеральной плотностью костей (множественные контрактуры суставов, например при синдроме Брука 1-го и 2-го типа) и имеют перекрестную клиническую картину с несовершенным остеогенезом (хрупкость костей, остеопороз) [21]. Считалось, что наследование этих болезней происходит аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным путем, однако в 2013 г. в 5 семьях была описана мутация в гене *PLS3*, кодирующем пластин 3, наследуемая по X-сцепленному типу. Пластин 3 участвует в синтезе нитевидных актиновых пучков, важен для сохранения костной ткани. У гомозиготных мужчин наблюдались остеопороз и остеопоротические переломы, возникающие в раннем детстве; у гетерозиготных женщин клиническая картина варьировала от раннего начала переломов с остеопорозом до нормальной костной структуры с отсутствием переломов костей. У мужчин не наблюдались экстра-скелетные симптомы, в связи с чем данный тип несовершенного остеогенеза занесли в классификацию как подтип IV типа [22].

Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических основ несовершенного остеогенеза, отмечаются значительные трудности в сопоставлении результатов молекулярно-генетического анализа с клинической картиной заболевания. В исследовании установлено, что схожие фенотипические признаки костного ремоделирования могут наблюдаться и при других заболеваниях, с отсутствием каких-либо причинно-значимых мутаций в коллагене I типа, даже после проведения обширного геномного секвенирования ДНК [23].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

**Тип I.** Недеформирующий тип с голубыми склерами — самая легкая и распространенная форма заболевания: составляет около 50% среди всех пациентов с несовершенным остеогенезом. Характеризуется легкой степенью хрупкости костей; эпизоды переломов отмечаются значительно реже. Деформации костей конечностей чаще всего умеренные или могут совсем отсутствовать. Деформации позвоночника обычно не характерны для данного типа, и если развивается сколиоз, то, вероятно всего, имеет идиопатический характер. Первые переломы костей возникают обычно с момента начала ходьбы, т.е. когда увеличиваются подвижность ребенка и осевая нагрузка на нижние конечности. Частота переломов значительно сокращается к моменту закрытия зон роста в костях и уменьшения темпа обмена веществ в костной ткани. Однако, переломы костей могут возобновиться к старческому возрасту вследствие возрастных и гормональных изменений костной ткани. Голубые склеры встречаются почти всегда (рис. 1). Рост ребенка обычно среднестатистического уровня или немного ниже для сво-

Рис. 1. Голубые склеры



Таблица 2. Новая классификация несовершенного остеогенеза с причинно-значимыми мутациями

Название типов	Типы	Ген	MIM	Локус	Белок	Наследственность
Недеформирующий тип с голубыми склерами	I	COL1A1	#166200	17q21.33	Коллаген $\alpha$ -1(I) цепь	АД
-	-	COL1A2	#166200	7q22.3	Коллаген $\alpha$ -2(I) цепь	АД
Вариабельный с голубыми склерами	IV	COL1A1	#166220	17q21.33	Коллаген $\alpha$ -1(I) цепь	АД
-	-	COL1A2	#166220	7q22.3	Коллаген $\alpha$ -2(I) цепь	АД
-	-	WNT1	#615220	12q13.12	Белки сигнального пути WNT	АД
-	-	CRTAP	#610682	3p22.3	Хрящассоциированный белок (CRTAP)	АР
-	-	PPIB	#259440	15q22.31	Циклофилин В (СуРВ)	АР
-	-	SP7	#613849	12q13.13	Остерикс	АР
-	-	PLS3	-	Xq23	Пластин 3	X-сцепленный
С оксификацией межкостной мембраны предплечья	V	IFITM5	#610967	11p15.5	Интерферониндуцированный трансмембранный белок 5	АД
Прогрессивно-деформирующий	III	COL1A1	#259420	17q21.33	Коллаген $\alpha$ -1(I) цепь	АД
-	-	COL1A2	#259420	7q22.3	Коллаген $\alpha$ -2(I) цепь	АД
-	-	BMP1	#614856	8p21.3	Морфогенетический протеин кости 1	АР
-	-	CRTAP	#610682	3p22.3	Хрящассоциированный белок (CRTAP)	АР
-	-	FKBP10	#610968	17q21.2	Ген ядерного фактора каппа $\beta$ (FKBP10)	АР
-	-	LEPRE1	#610915	1p34.2	Пролил-3-гидроксилаза-1 (P3H1)	АР
-	-	PLOD2	#609220	3q24	Проколлаген-лизин, 2-оксоглутарат 5-диоксигеназа	АР
-	-	PPIB	#259440	15q22.31	Циклофилин В (СуРВ)	АР
-	-	SERPINF1	#613982	17p13.3	Пигментный эпителийпроизводный фактор (PEDF)	АР
-	-	SERPINH1	#613848	11q13.5	Белок теплового шока 47 (HSP47)	АР
-	-	TMEM38B	#615066	9q31.1	Тримерный внутриклеточный катион, канал В (TRIC-B)	АР
-	-	WNT1	#615220	12q13.12	Белки сигнального пути WNT	АР
-	-	CREB3L1	-	11q11	Проколлаген I типа	АР
Перинатально-летальный	II	COL1A1	#166220	17q21.33	Коллаген $\alpha$ -1(I) цепь	АД
-	-	COL1A2	#166220	7q22.3	Коллаген $\alpha$ -2(I) цепь	АД
-	-	CRTAP	#610682	3p22.3	Хрящассоциированный белок (CRTAP)	АР
-	-	LEPRE1	#610915	1p34.2	Пролил-3-гидроксилаза-1 (P3H1)	АР
-	-	PPIB	#259440	15q22.31	Циклофилин В (СуРВ)	-

Примечание. АД — аутосомно-доминантный путь наследования, АР — аутосомно-рецессивный путь наследования.

его возраста. Большая степень потери слуха [24]. Обычно первые симптомы проявляются в подростковом периоде. Несовершенный дентиногенез встречается очень часто. По данным анализа биопсии кожи выявляется снижение количества коллагена I типа. Структура коллагена в норме. Лечение бисфосфонатами не всегда показано; в основном направлено на максимализацию мобильности (подвижности), повышение массы костной ткани и развитие мышечной силы.

**Тип II.** Перинатально-летальный тип: все изменения со стороны скелета, суставов и другие системные

изменения внутренних органов очень тяжелые. При ультразвуковом исследовании на 18–20-й нед беременности обычно выявляются характерные признаки болезни будущего ребенка: укороченные и искривленные конечности, недостаточная оксификация мозговой и лицевой части черепа. Отмечаются признаки переломов ребер, которые приводят к их деформации и уплощению. Комбинация указанных признаков с загнутыми длинными трубчатыми костями (гармошкообразные) свидетельствует о крайне тяжелом подтипе — А — несовершенного остеогенеза II типа. Пациенты с менее

тяжелыми внешними проявлениями соответствуют под-типу В. При рождении дети имеют массу и длину тела, не превышающие 5-го перцентиля; бедра — в отведенной и в положении наружной ротации (поза лягушки). Склеры обычно темно-синего или серого цвета. Грудная клетка маленького размера, в связи с чем наблюдаются недостаточность пищеварения и дыхания (недоразвитые легкие); за счет болевого синдрома ограничена экскурсия грудной клетки, что также приводит к дыхательной недостаточности. Отмечаются чрезмерное потоотделение, бледность, беспокойство при прикосновении и ограничение движения конечностей из-за болевого синдрома вследствие множественных переломов. Обычно новорожденные с данным типом проживают несколько недель, смерть наступает вследствие сердечно-дыхательной недостаточности [25].

По опыту [5], применение у таких детей циклического внутривенного препарата памидроновой кислоты не показано в связи с тяжелой недостаточностью развития костей, лишаящей ребенка способности к выживанию, большинство из них умирает в течение нескольких недель с момента рождения (от дыхательных и сердечно-сосудистых осложнений), однако в любом случае терапия бисфосфонатами решается в индивидуальном порядке. Родителям ребенка с данным типом заболевания при планировании следующей беременности требуется консультация генетика.

**III тип** — прогрессивно-деформирующий — тяжелая форма несовершенного остеогенеза. Пациенты обычно уже рождаются со множественными переломами костей и деформациями, которые прогрессируют и приводят к стойким нарушениям всей биологической системы. Степень ломкости костей и количество переломов сильно варьируют. В целом такие дети рождаются ближе к своему гестационному сроку, имеют нормальные массо-ростовые показатели, хотя вследствие деформации конечностей при рождении может отмечаться укорочение длины тела (рис. 2). Голова, как правило, относительно больше размеров тела; наблюдается характерная треугольная форма лица вследствие недоразвития костей лицевой области черепа. Хотя пациенты и рождаются с голубыми склерами, но с возрастом, по наблюдениям, цвет склер становится менее интенсивным. Все пациенты обычно низкого роста (антропометрические показатели менее 3-го перцентиля). Часты случаи искривления позвоночника, его компрессионные переломы; с детского возраста прогрессивно развивается кифосколиоз и деформация грудной клетки [26].

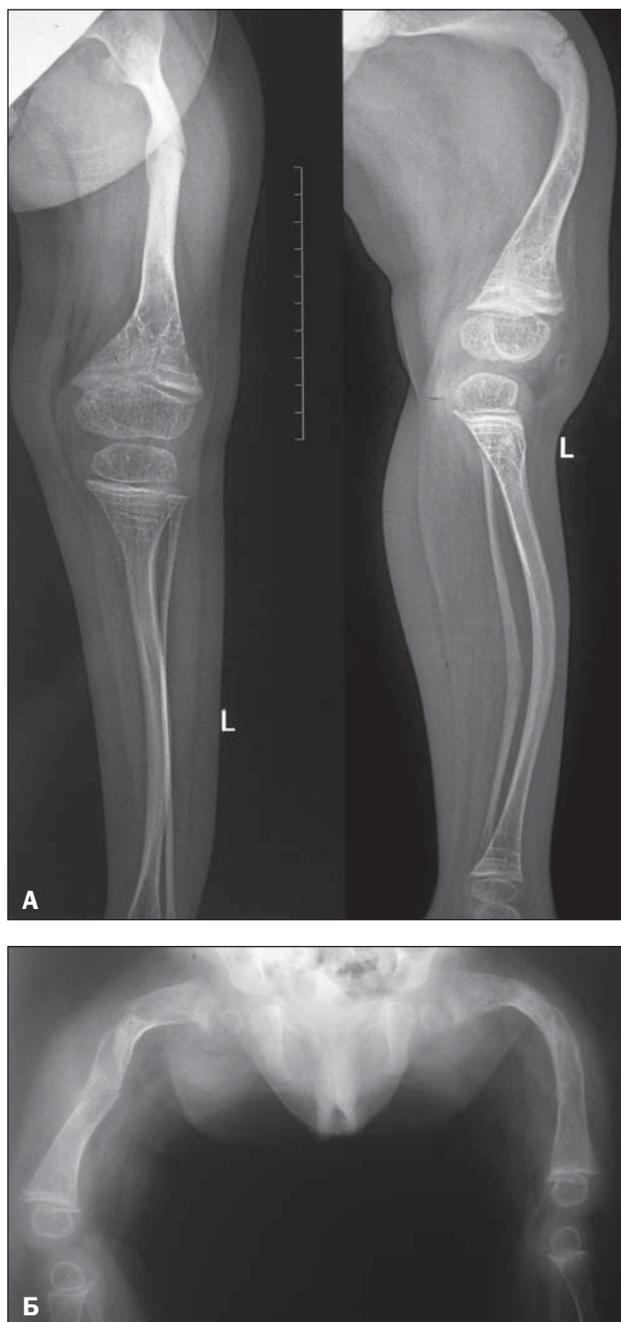
Нарушения слуха не наблюдались и не описаны у детей с прогрессивно-деформирующим типом заболевания. Несовершенный дентиногенез встречается с различной степенью выраженности.

При рождении у пациентов при рентгенологическом исследовании можно обнаружить генерализованную остеопению/остеопороз, множественные переломы, искривления и деформации костей. В течение недель-месяцев кости могут приобрести вид «плоских костей». Позвонок тонкие, остеопенические, прогрессивно искривляются с развитием платиспондии (рентгенодиагностический признак — увеличение поперечных размеров тел позвонков обычно в сочетании с уменьшением их высоты — бревиспондиией). Генетическая консультация при планировании беременности рекомендуется в обязательном порядке семьям, уже имеющим ребенка с данным типом несовершенного остеогенеза. Основная цель лечения — уменьшение эпизодов переломов костей; важно вовремя поставить диагноз и приступить

к лечению. Наряду с медикаментозной терапией необходима активная реабилитация за счет физических упражнений: максимальная мобильность и функциональность ребенка для увеличения массы костной ткани и мышечной силы. Оперативные вмешательства требуются при деформации костей конечностей. Предотвращение прогрессирования сколиоза и других деформаций позвоночника крайне важно, поскольку изменение конфигурации грудной клетки способствует нарушению ее экскурсии, работы легких, что приводит к воспалительным процессам и, соответственно, проблемам дыхательной системы.

**IV тип.** Клинически вариабельный. Характеризуется повторными переломами костей у пациентов, остеопорозом и различной степенью деформации длинных трубчатых костей (верхние и нижние конечности) и позвоночника. У ребенка переломы костей могут отсутствовать

**Рис. 2 (А, Б).** Тяжелые варусные деформации нижних конечностей с признаками остеопороза у пациента с III типом несовершенного остеогенеза



**Рис. 3** Гиперпластические костные мозоли вследствие неоднократных переломов левой бедренной кости



**Рис. 4.** Внешний вид увеличенного в объеме левого бедра



до тех пор, пока он не начнет ходить. Число переломов может варьировать в зависимости от степени тяжести — от относительных, характерных для I типа несовершенного остеогенеза, до более тяжелых проявлений, схожих с заболеванием III типа. Наблюдается задержка роста, степень которой также варьирует от незначительной до тяжелой. Дугообразное искривление трубчатых костей встречается часто, однако степень его проявления меньше в сравнении с III типом. Цвет склер при рождении может иметь голубоватый оттенок, который приближается к нормальному (белому) в процессе роста ребенка. У пациентов с несовершенным дентиногенезом в 5 раз повышен риск развития базиллярной импрессии (30% пациентов с IV типом, из них у 16% болезнь носит асимптоматический характер) [27].

Основная цель лечения пациентов с IV типом также заключается в уменьшении эпизодов переломов костей.

**Тип V** — несовершенный остеогенез с гиперпластическими костными мозолями [28]. Его характерными признаками являются:

- оссификация межкостной (лучелоктевой) мембраны предплечья;
- дислокация головки лучевой кости;
- образование гиперпластических костных мозолей (рис. 3);
- метафизарные рентгеноплотные полосы;
- аутосомно-доминантное наследование (наблюдаются и спонтанные мутации);
- характерные гистологические изменения при костной биопсии: сетчатообразный и ламеллярный паттерн.

У всех пациентов с данным типом выявляют одну и ту же мутацию [29] в гене, кодирующем IFITM. Пациенты с V типом не имеют голубых склер. Хрупкость костей, а также деформации костей конечностей и позвоночника средней степени тяжести. Сколиоз может развиваться более чем у половины пациентов. Генерализованная слабость и гиперподвижность суставов не наблюдаются;

мягкие ткани, такие как кожа, сухожилия и фасции, более прочные и имеют нормальную текстуру, чем при других типах заболевания.

**Гиперпластические костные мозоли и межкостная оссификация.** В норме костные мозоли образуются на поверхности костных сегментов в процессе заживления после переломов или остеотомии. При V типе костные мозоли в избыточном количестве нарастают в местах переломов, однако встречались сообщения о случаях образования костных мозолей без предшествующих переломов костей, приводящих к деформации оси конечностей, а также возникающих спонтанно. Так, у одного пациента наблюдали образование 9 гиперпластических костных мозолей после 35 переломов нижних конечностей. Гиперпластические мозоли чаще всего поражают длинные трубчатые, в частности бедренные, кости (рис. 4). Рентгенологически подобные образования необходимо дифференцировать от остеосаркомы, юстакортикальных миозитных оссификаций и остеохондромы. Компьютерная и магнитно-резонансная томография помогают в постановке диагноза. Лечение соответствует таковому при других типах несовершенного остеогенеза (внутривенные введения бисфосфонатов). Требуется обязательное ортопедическое сопровождение пациента: деформации костей конечностей вследствие переломов и развития гиперпластических костных мозолей приводят к нарушению оси конечности и изменению механики ее работы. Оперативные вмешательства требуют особой осторожности в связи с высоким риском образования гиперпластических мозолей после остеотомии, однако следует учитывать и риск перелома в месте образования деформации конечности и замещения нормальной костной ткани гиперпластическими костными мозолями.

**VI тип.** Несовершенный остеогенез с аутосомно-рецессивным типом наследования. В 2002 г. F. Glorieux [11] впервые описал группу пациентов, которых изначально классифицировали по IV типу заболевания, однако младенцы рождались с нормальными антропометрическими данными, первые переломы отмечались в возрасте 4–18 мес жизни, а их количество превышало показатели при IV типе. У пациентов отсутствовал несовершенный дентиногенез; почти у половины из них наблюдалась гипермобильность суставов. Диагноз был выставлен на основе проведенной биопсии: отсутствовали ламеллярный паттерн строения костной ткани и минерализованная часть остеоида. При других типах несовершенного остеогенеза также наблюдается низкое содержание остеоида, однако сохраняется его нормальная толщина с высоким уровнем костного ремоделирования. Данный тип заболевания развивается вследствие мутации в гене *SERPINF1*, кодирующем белок серпин F1, который ингибирует остеопротегерин — блокатор рецепторов RANK. Активатор рецептора NF-κB (RANK), лиганд RANKL и блокирующий рецептор остеопротегерин (OPG) считаются регуляторами дифференцировки остеокластов. При отсутствии белка остеопротегерина происходит массивная активация остеокластов путем активации RANKL и разрушение костной ткани. Стандартная терапия бисфосфонатами малоэффективна. В настоящее время в лечении VI типа заболевания применяются моноклональные антитела к RANKL — деносумаб.

#### ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время не существует общепринятого этиологического и патогенетического лечения несовершенного остеогенеза, используемые варианты терапии ограничиваются исключительно симптоматическими методами.

Лечение, как было упомянуто выше, направлено на предотвращение или снижение частоты переломов костей, возникающих вследствие низкой минеральной плотности костной ткани, деформации и искривления костей.

Пациенты с несовершенным остеогенезом требуют обязательного мультидисциплинарного подхода. Необходимо взаимодействие врачей — педиатров, имеющих знания в области костной патологии у детей, хирургов-ортопедов, реабилитологов, эндокринологов, стоматологов и сурдологов, психологов-педагогов.

В настоящее время «золотым стандартом» лечения несовершенного остеогенеза считается терапия бисфосфонатами.

### Бисфосфонаты

В 1987 г. J.P. Devogelaer и др. впервые продемонстрировали улучшение клинической и рентгенологической картины у 12-летнего пациента с несовершенным остеогенезом после применения памидроновой кислоты в течение года [30]. После накопления положительного опыта применения бисфосфонатов они стали «золотым» методом лечения у детей с клиническими признаками значительного снижения минеральной плотности костной ткани.

Бисфосфонаты (P–C–P) по химической структуре являются синтетическими аналогами естественных пирофосфатов (P–O–P), характеризуются быстрым и прочным соединением с кристаллами гидроксиапатита в костной ткани [31], где преимущественно накапливаются в зонах активного костного ремоделирования [32].

Бисфосфонаты подразделяют на две группы (классы) по содержанию в молекуле азотного остатка в боковой цепи R2. При этом аминобисфосфонаты обладают более выраженным эффектом, чем «простые» бисфосфонаты — наличие азотистого основания усиливает антирезорбтивный эффект в 10–10 000 раз [33, 34].

Механизм действия бисфосфонатов 1-го поколения, не содержащих азотную группу (этидронат, клондронат и тилудронат), основан на эндоцитозе остеокластами бисфосфоната, связанного с кристаллами гидроксиапатита костей, которые интрацеллюлярно внедряются в молекулу только что сформировавшегося аденозинтрифосфата в клетках остеокласта. Накапливание негидролизированных аналогов аденозинтрифосфата приводит к апоптозу остеокластов, что обеспечивает подавление резорбции костной ткани.

В отличие от бисфосфонатов 1-го поколения препараты 2-го и 3-го поколения (алендронат, ризедронат, ибандронат, памидронат и золедроновая кислота) имеют в своем составе азотистое основание. Попадая в остеокласт, соединения подавляют активность данных клеток через нейтрализацию фарнезилпирофосфатсинтетазы, фермента мевалонат-холестеринового пути [35]. Антирезорбтивное действие разных аминобисфосфонатов возрастает именно в зависимости от способности препятствовать мевалонат-холестериновому ферментному пути. Подавление фарнезилпирофосфатсинтетазы нарушает обменные процессы остеокласта, разрывая его сцепление с костной поверхностью, и ускоряет апоптоз клетки. Воздействие на остеокласты приводит к замедлению резорбции костной ткани, изменению баланса костного ремоделирования, особенно в начале лечения, в пользу формирования костной ткани. Помимо этого, в механизме действия отдельных препаратов играет роль уменьшение геранилгеранил-дифосфата, требующегося для синтеза белков остеокластов и регуляции местного кровоснабжения кости [36].

F. Glorieux с колл. при лечении 30 детей (в возрасте от 3 до 16 лет) с тяжелыми проявлениями несовершенного остеогенеза впервые продемонстрировали, что циклические введения памидроновой кислоты (3-дневные циклы с периодичностью каждые 2–4 мес в году в дозе 9 мг/кг в год) приводят к снижению частоты переломов, уменьшению процессов костной резорбции, нарастанию минеральной плотности костной ткани и увеличению размеров тел позвонков [37]. Важно, чтобы лечение было назначено достаточно рано — до наступления необратимых деформаций — и проводилось непрерывно в течение длительного периода времени (весь период роста) [38].

Неридронат из группы аминобисфосфонатов — единственный зарегистрированный препарат (в Италии), в показаниях к применению которого указаны несовершенный остеогенез и болезнь Педжета. В отличие от других бисфосфонатов неридронат может назначаться как внутривенно, так и внутримышечно [39], разрешен к применению у детей с грудного возраста.

В контролируемых исследованиях у подростков с несовершенным остеогенезом, принимавших неридронат, результаты эффективности терапии были схожие с результатами лечения памидронатом [40, 41]. В проспективном исследовании эффективности терапии неридронатом у младенцев с несовершенным остеогенезом продемонстрированы более высокие показатели физического развития и редкие эпизоды переломов костей в группе пациентов, у которых к лечению приступили сразу же после рождения, чем в группе детей, у которых терапия была начата после 6 мес жизни [42].

Безопасность другого представителя группы бисфосфонатов золедроновой кислоты, или золедроната, доказана в исследованиях, а ее эффективность проявляется в виде клинического и денситометрического улучшения, как и у памидроновой кислоты [43]. При этом инфузия бисфосфонатом проводится около 45 мин в течение одних суток, что является преимуществом в плане сокращения коечного дня, меньшего психологического стресса и делает золедронат препаратом выбора [44].

Пероральные бисфосфонаты имеют очевидные преимущества перед парентеральными формами, по крайней мере у пациентов, которые по возрасту уже в состоянии глотать таблетки. Однако, у пероральных форм бисфосфонатов низкая степень всасываемости и высокий риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. В одном из последних исследований, где была доказана эффективность пероральной формы ризедроната у детей в возрасте от 4 до 15 лет, принимали участие 147 пациентов с несовершенным остеогенезом: в лечении 97 из них использовали ризедронат, 50 составили группу плацебо. Пероральная терапия ризедронатом по истечении одного года повышала минеральную плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и снижала риск первичных и повторных клинических переломов у детей с несовершенным остеогенезом; кроме того, данный препарат в целом хорошо переносился пациентами [45].

По результатам данных последнего Кохрейновского систематического обзора (14 исследований, 819 участников) показано, что пероральные бисфосфонаты и их внутривенные формы повышают минеральную плотность костной ткани у детей с несовершенным остеогенезом. Остается пока невыясненным вопрос, какая именно форма приема препарата больше влияет на снижение частоты переломов. Оптимальная продолжительность лечения и периодичность их курсов до конца не установлены, а окончательный вывод можно будет сделать после дальнейших исследований и накопления данных [46].

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

### Препараты, замедляющие процессы разрушения костной ткани

В конце 2011 г. в России был зарегистрирован первый генно-инженерный препарат для лечения постменопаузального остеопороза — деносумаб [47], который представляет собой полностью человеческие антитела к лиганду рецептора активатора ядерного фактора  $\kappa\beta$  (RANKL), относящегося к лигандам семейства фактора некроза опухоли. Препарат обладает высокой специфичностью и высоким сродством к RANKL. Как известно, костная резорбция осуществляется за счет экспрессии RANKL под воздействием так называемых прорезорбтивных и кальцитропных факторов в стромальных клетках костного мозга и остеобластах, а также в мезенхимальных стволовых клетках, активированных Т лимфоцитах, синовиальных фибробластах. Этот лиганд связывается с рецептором RANK, находящимся на клетках остеокластического ряда, что приводит к созреванию остеокластов и их активному функционированию. По мере созревания остеобласт начинает синтезировать еще один гликопротеин — остеопротегерин, который действует как ловушка для RANKL, в результате чего он не соединяется со своим рецептором, а приводит к торможению дифференцировки и созревания остеокластов. Характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и остеопротегерином. Деносумаб, подобно остеопротегерину, оказывает антирезорбтивное действие благодаря снижению дифференцировки, активности и жизнеспособности остеокластов, связывая RANKL и предотвращая его взаимосвязь с RANK.

В сентябре 2012 г. был представлен первый доклад [48] по использованию деносумаба при лечении тяжелых форм несовершенного остеогенеза у детей с мутацией в гене *SERPINF1*, который вызывает VI тип заболевания. При данном типе несовершенного остеогенеза наблюдается полная потеря функциональной активности гена *SERPINF1*, что ведет к активации остеокластов через RANK/RANKL пути. У пациентов с VI типом несовершенного остеогенеза терапия бисфосфонатами малоэффективна в связи с повышенным количеством неминерализованного остеоида в костной ткани, что ухудшает соединение бисфосфонатов с поверхностью костных тканей. Таким образом, снижается цитотоксический эффект препарата на остеокласты.

В одном из наблюдений у 4 пациентов мужского пола не были найдены мутации в генах *COL1A1* и *COL1A2*; при проведении полного геномного секвенирования обнаружена редкая мутация в *SERPINF1*, а при костной биопсии — характерные гистоморфометрические признаки, характерные для VI типа несовершенного остеогенеза (повышенное количество остеоида и большое число остеокластов). Проводились инъекции деносумаба (1 мг/кг массы тела) в течение 3 мес. Тяжелых побочных эффектов не наблюдалось, уровни костной резорбции снизились. Эти данные продемонстрировали новый терапевтический подход к лечению несовершенного остеогенеза VI типа.

Один из новых агентов с антирезорбционным эффектом является оданацатиб — селективный ингибитор катепсина К, играющий ключевую роль в деградации органической матрицы костной ткани. В ходе резорбции костной ткани в фазе цикла ремоделирования действия остеокластов можно разделить на два этапа: 1) секреция  $H^+$ , что создает кислую среду и способствует растворению минеральной части костей (гидроксиапатита); 2) секреция протеолитических ферментов, приводящих к деградации органической матрицы (в основном коллагена I типа). Катепсин К является наиболее важным из этой группы

ферментов. Экспрессия катепсина К регулируется RANKL, паратиреоидным гормоном, витамином D, различными интерлейкинами. Врожденное отсутствие данного фермента ведет к пикнодисостозу, при котором наблюдается повышенная минеральная плотность костей. Молекулы селективного ингибитора катепсина К подавляют процесс разрушения костной ткани только в резорбционных лакунах, не влияя на функцию остеокластов, тем самым не снижают темп костного ремоделирования. В настоящее время оданацатиб находится в III фазе клинических испытаний у женщин с постменопаузальным остеопорозом, в I и II фазе исследований этот препарат уже доказал свою эффективность, безопасность и хорошую переносимость [49, 50].

### Препараты, усиливающие образование костной ткани

Гормон роста положительно влияет на костную ткань, воздействуя на пластинки эпифиза трубчатых костей и усиливая их продольный рост, а также стимулирует образование остеобластов, активирует синтез коллагена и хондроитинсульфата. На основании этих данных была изучена возможность применения гормона роста в лечении несовершенного остеогенеза. По данным исследований, у пациентов с умеренной степенью тяжести несовершенного остеогенеза, получавших лечение соматотропином, в краткосрочной перспективе наблюдалось значительное увеличение линейной скорости роста, улучшение содержания минеральных веществ в губчатой кости позвоночника [51]. При гистоморфометрическом исследовании подвздошной кости отмечалось повышение процессов костного ремоделирования. Однако, учитывая, что при несовершенном остеогенезе процесс костного ремоделирования усилен, лишняя стимуляция костеобразования дискутабельна.

Комбинированная терапия гормоном роста с бисфосфонатами также показала положительные результаты [52], особенно у детей с количественными дефектами коллагена I типа. Однако, учитывая небольшую выборку пациентов, у которых оценивалась эффективность препаратов, вопрос о применении гормона роста у детей с несовершенным остеогенезом и его влиянии на частоту переломов костей остается открытым.

Другим препаратом, стимулирующим остеобласты, является рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон терипаратид. В настоящее время имеются данные о его применении у взрослых с несовершенным остеогенезом. Минеральная плотность костей поясничного отдела позвоночника и шейки бедра значительно увеличивалась у пациентов, получавших терипаратид, по сравнению с пациентами в группе плацебо [53]. Положительные результаты терапии у взрослых делают терипаратид достойным «кандидатом» для лечения у детей. Однако, при исследовании у животных, которым вводились ежедневные инъекции препарата в течение двух лет, отмечался большой процент развития неоплазии (остеосаркомы). Таким образом, терипаратид требует дальнейших исследований для оценки эффективности и безопасности при его долгосрочном использовании [54].

В клинических испытаниях находятся другие биологические препараты, наиболее многообещающими из которых являются моноклональные антитела к склеростину.

Склеростин — небольшой белок, экспрессируемый геном *SOST* в остеоцитах, основной функцией которого является ингибирование образования остеобластов в костной ткани. На мысль, что ингибирование склеростина может быть полезно в лечении пациентов с остеопо-

розом и скелетными нарушениями, связанными с низкой костной массой, навели данные о патогенезе редких генетических заболеваний костей склеростозисе [55] и болезни Ван Бухема. Их причиной являются мутации в гене *SOST*, в результате чего наблюдается дефицит склеростина, фенотипически характеризующийся повышенной минеральной плотностью костной ткани и низким риском переломов. Моноклональные антитела к склеростину, в том числе ромосозумаб, бросозумаб и BPS804, продвинулись ко II фазе клинических испытаний. Подобно доклиническим исследованиям на животных, в клинических испытаниях у здоровых мужчин и постменопаузальных женщин в возрасте 45–59 лет наблюдалось дозозависимое увеличение маркеров костного образования (костной фракции щелочной фосфатазы и остеокальцина) как при внутривенном, так и подкожном введении препарата [56]. Дальнейшая оценка эффективности и безопасности этого препарата ожидается в III фазе контролируемого исследования [57].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несовершенный остеогенез — молекулярно-генетически и клинически гетерогенное заболевание. Учитывая вышеперечисленные аспекты заболевания, разработка

новых методов диагностики и современных препаратов для лечения остеопороза является очень сложным процессом. Многочисленные препараты для борьбы с остеопорозом применяются у взрослого контингента пациентов, и даже те лекарственные средства, которые продемонстрировали свою эффективность и безопасность, представляют сложную задачу при назначении их в детском возрасте, поскольку остается неясным их влияние на растущий скелет ребенка. Не менее важными остаются вопросы о длительности применения, долгосрочных эффектах на костную ткань и организм в целом.

Учитывая генетическую природу заболевания, нарушения первичной структуры коллагена, ни один из вышеперечисленных методов лечения не сможет полностью устранить прогрессирование заболевания; идеальной терапией было бы целенаправленное специфическое лечение генетических мутаций. Клеточная терапия, генная терапия и их сочетание представляют собой новый подход в лечении несовершенного остеогенеза.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, которые необходимо обозначить.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ekman O.J. Dissertatio medica descriptionem et casus aliquot osteomalaciae sistens. Upsaliae. *J Edman*. 1788.
- Steiner R.D., Adsit J., Basel D. COL1A1/2-Related Osteogenesis Imperfecta. *Gene Reviews*. Seattle: University of Washington. 1993.
- Sillence D.O., Senn A., Danks D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979 Apr; 16 (2): 101–116.
- Martin E., Shapiro J.R. Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Current Osteoporosis Reports*. 2007 Sept; 5 (Issue 3): 91–97.
- Van Dijk F.S., Sillence D.O. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. Part A. *Am J Med Genet*. 2014; 164A: 1470–1481.
- Chu M.L., Williams C.J., Pepe G., Hirsch J.L., Prockop D.J., Ramirez F. Internal deletion in a collagen gene in a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. *Nature*. 1983 Jul 7–13; 304 (5921): 78–80.
- Wallis G.A., Sykes B., Byers P.H., Mathew C.G., Viljoen D., Beighton P. Osteogenesis imperfecta type III: mutations in the type I collagen structural genes, COL1A1 and COL1A2, are not necessarily responsible. *J Med Genet*. 1993 Jun; 30 (6): 492–496.
- Cheung M.S., Azouz E.M., Glorieux F.H., Rauch F. Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V: follow-up of three generations over ten years. *Skeletal Radiology*. 2008 May; 37 (Issue 5): 465–467.
- Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H., Ward L., Travers R., Roughley P., Lalic L., Glorieux D.F., Fassier F., Bishop N.J. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res*. 2000 Sep; 15 (9): 1650–8.
- Rauch F., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004 Apr 24; 363 (9418): 1377–85.
- Glorieux F.H., Ward L.M., Rauch F., Lalic L., Roughley P.J., Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002 Jan; 10.1359/jbmr.2002.17.1.30.
- Ward L.M., Rauch F., Travers R., Chabot G., Azouz E.M., Lalic L., Roughley P.J., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfect type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone*. 2002 Jul; 31 (1): 12–8.
- Barnes A.M., Chang W., Morello R., Cabral W.A., Weis M., Eyre D.R., Leikin S., Makareeva E., Kuznetsova N., Uveges T.E., Ashok A., Flor A.W., Mulvihill J.J., Wilson P.L., Sundaram U.T., Lee B., Marini J.C. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28; 355 (26): 2757–64.

- Cabral W.A., Chang W., Barnes A.M., Weis M., Scott M.A., Leikin S., Makareeva E., Kuznetsova N.V., Rosenbaum K.N., Tiffit C.J., Bulas D.I., Kozma C., Smith P.A., Eyre D.R., Marini J.C. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet*. 2007 Mar; 39 (3): 359–65. Epub 2007 Feb 4.
- Van Dijk F.S., Nesbitt I.M., Zwikstra E.H., Nikkels P.G.J., Pierasma S.R., Fratantoni S.A., Jimenez C.R., Huizer M., Morsman A.C., Cobben J.M., van Rooij M.H.H., Elting M.W., Verbeke J.I.M.L., Wijnaendts L.C.D., Shaw N.J., Hogler W., McKeown C., Sistermans E.A., Dalton A., Meijers-Heijboer H., Pals G. PPIB Mutations Cause Severe Osteogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2009; 85: 521–527.
- Cho T.J., Lee K.E., Lee S.K., Song S.J., Kim K.J., Jeon D., Lee G., Kim H.N., Lee H.R., Eom H.H., Lee Z.H., Kim O.H., Park W.Y., Park S.S., Ikegawa S., Yoo W.J., Choi I.H., Kim J.W. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet*. 2012 Aug 10; 91 (2): 343–8. Doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005. Epub 2012 Aug 2.
- Semler O., Garbes L., Keupp K., Swan D., Zimmermann K., Becker J., Iden S., Wirth B., Eysel P., Koerber F., Schoenau E., Bohlander S.K., Wollnik B., Netzer C. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet*. 2012 Aug 10; 91 (2): 349–57. Doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.011. Epub 2012 Aug 2.
- Kasaai B., Gaumond M.-H., Moffatt P. PMC3650367 Regulation of the Bone-restricted IFITM-like (Bril) Gene Transcription by Sp and Gli Family Members and CpG Methylation. *J Biol Chem*. 2013 May 10; 288 (19): 13278–13294.
- Hanagata N., Li X., Morita H., Takemura T., Li J., Minowa T. Characterization of the osteoblast-specific transmembrane protein IFITM5 and analysis of IFITM5-deficient mice. *J Bone Miner Metab*. 2011 May; 29 (3): 279–90. Doi: 10.1007/s00774-010-0221-0. Epub 2010 Sep 14.
- van Dijk F.S., Cobben J.M., Kariminejad A.A., Maugeri P.G.J., Nikkels R.R., van Pals R.G. Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples. *Mol Syndromol*. 2011; 2: 1–20.
- Warman M.L., Cormier-Daire V., Hall C., Krakow G., Lachman R., LeMerrer M., Mortier G., Mundlos S., Nishimura G., Rimoin D.L., Robertson S., Savarirayan R., Sillence D., Spranger J., Unger S., Zabel B., Superti-Furga A. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 Revision. *Am J Med Genet*. 2011 May; 155 (5): 943–968. Published online 2011 Mar 15. Doi: 10.1002/ajmg.a.33909.

22. van Dijk F. S., Zillikens M. C., Micha D., Riessland M., Marcelis C. L., de Die-Smulders C. E., Milbradt J., Franken A. A., Harsevoort A. J., Lichtenbelt K. D., Pruijs H. E., Rubio-Gozalbo M. E., Zwertbroek R., Moutaouakil Y., Egthuijsen J., Hammerschmidt M., Bijman R., Semeins C. M., Bakker A. D., Everts V., Klein-Nulend J., Campos-Obando N., Hofman A., Meerman G. J., Verkerk A. J., Uitterlinden A. G., Maugeri A., Sistermans E. A., Waisfisz Q., Meijers-Heijboer H., Wirth B., Simon M. E., Pals G. PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures. *N Engl J Med*. 2013 Oct 17; 369 (16): 1529–36. Doi: 10.1056/NEJMoa1308223. Epub 2013 Oct 2.
23. Venturi G., Tedeschi E., Mottes M., Valli M., Camilot M., Viggio S., Antoniazzi F., Tato L. *Clin Genet*. 2006 Aug; 70 (2): 131–9.
24. Kuurila K., Kaitila I., Johansson R., Grenman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002 Oct; 111 (10): 939–46.
25. Sillence D. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants. *Am J Med Genet*. 1984 Feb; 17 (2):407–23.
26. Sinikumpu JJ, Ojaniemi M, Lehenkari P, Serlo W. Severe osteogenesis imperfecta Type-III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review. *Injury*. 2015 Aug; 46 (8): 1440–6. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.021.
27. Mercedes Rios-Rodenas, Joaquin de Nova, Maria-Pilar Gutierrez-Diez, Gonzalo Feijoo, Maria-Rosa Mourelle, Mario Garcilazo, and Ricardo Ortega-Aranegui. A cephalometric method to diagnosis the craniovertebral junction abnormalities in osteogenesis imperfecta patients. *J Clin Exp Dent*. 2015 Feb; 7 (1): e153–e158. doi: 10.4317/jced.52126
28. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, Lalic L, Glorieux DF, Fassier F, Bishop NJ. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res*. 2000 Sep; 15 (9): 1650–8.
29. Tae-Joon Cho, Kyung-Eun Lee, Sook-Kyung Lee, Su Jeong Song, Kyung Jin Kim, Daehyun Jeon, Gene Lee, Ha-Neui Kim, Hye Ran Lee, Hye-Hyun Eom, Zang Hee Lee, Ok-Hwa Kim, Woong-Yang Park, Sung Sup Park, Shiro Ikegawa, Won Joon Yoo, In Ho Choi, and Jung-Wook Kim. A Single Recurrent Mutation in the 5'-UTR of IFITM5 Causes Osteogenesis Imperfecta Type V. *Am J Hum Genet*. 2012 Aug 10; 91 (2): 343–348. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005
30. Devogelaer J.P., Malghem J., Maldague B., Nagant de Deuxchaisnes C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a children suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol*. 1987; 16 (5): 360–363. [PubMed].
31. Monti E., Mottes M., Frascini P., Brunelli P.C., Forlino A., Venturi G., Doro F., Perlini S., Cavarzere P., Antoniazzi F. *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 6: 367–381. Published online 2010 Sept. 7. PMID: PMC2940745.
32. Drake M.T., MD, PhD, Clarke B.L., MD, Khosla S., MD. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008 Sep; 83 (9): 1032–1045. Doi: 10.4065/83.9.1032.
33. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998; 19: 80–100. [PubMed].
34. Russell R.G. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N.Y. Acad Sci*. 2006; 1068: 367–401. [PubMed].
35. Luckman S.P., Hughes D.E., Coxon F.P. et al. Nitrohen-containing bisphosphonates inhibit mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins including RAS. *J Bone Miner Res*. 1998; 13: 581–9.
36. Bergstrom J.D. et al. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 373: 231–41.
37. Glorieux F.H., Bishop N.J., Plotkin H., Chabot G., Lanoue G., Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998; 339: 947–952. [PubMed].
38. Andiran N., Alikasifoglu A., Gonc N., Ozon A., Kandemir N., Yordam N. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008 Jan; 21 (1): 63–72.
39. Gatti D., Rossini M., Viapiana O., Idolazzi L., Adami S. Clinical development of neridronate: potential for new applications. *Ther Clin Risk Manag*. 2013; 9: 139–147. Doi: 10.2147/TCRM.S35788.
40. Semler O., Beccard R., Palmisano D., Demant A., Fricke O., Schoenau E., Koerber F. Reshaping of vertebrae during treatment with neridronate or pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76 (5): 321–7. Doi: 10.1159/000331128. Epub 2011 Sep 27.
41. Gatti D., Antoniazzi F., Prizzi R., Braga V., Rossini M., Tato L., Viapiana O., Adami S. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: A randomized controlled study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005 May; 20 (Issue 5): 758–763.
42. Antoniazzi F., Zamboni G., Lauriola S., Donadi L., Adami S., Tato L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 2006 Aug; 149 (2): 174–179.
43. Barros E.R., Saraiva G.L., de Oliveira T.P., Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfect. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25 (5–6): 485–91.
44. Vuorimies I., Toiviainen-Salo S., Hero M., Makitie O. Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfect. *Horm Res Paediatr*. 2011; 75 (5): 346–53. Doi: 10.1159/000323368. Epub 2011 Feb 2.
45. Bishop N., Adami S., Faisal S., Arundel P., Burren C.P., Devogelaer J.-P., Hangartner T., Hosszu E., Lane J.M., Lorenc R., Makitie O., Munns C.F., Paredes A. et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Oct; 382 (Issue 9902): 1424–1432. Doi:10.1016/S0140-6736(13)61091-0.
46. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 23;7: CD005088. doi: 10.1002/14651858.CD005088.pub3
47. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Деносумаб — первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза. *Современная ревматология*. 2012; 3. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/denosumab-pervyy-genno-inzhenernyy-preparat-dlya-lecheniya-osteoporoza> (дата обращения: 07.09.2014).
48. Semler O., Netzer C., Hoyer-Kuhn H., Becker J., Eysel P., Schoenau E. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfect type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2012 Sep; 12 (3): 183–8.
49. Eisman J.A., Bone H.G., Hosking D.J., McClung M.R., Reid I.R., Rizzoli R. et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res*. 2011; 26 (2): 242.
50. Bone H.G., McClung M.R., Roux C., Recker R.R., Eisman J.A., Verbruggen N. et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res*. 2010; 25 (5): 937–47.
51. Antoniazzi F., Bertoldo F., Mottes M., Valli M., Sirpresi S., Zamboni G., Valentini R., Tato L. Growth hormone treatment in osteogenesis imperfect with quantitative defect of type I collagen synthesis. *J Pediatr*. 1996 Sep; 129 (3): 432–9.
52. Antoniazzi F., Monti E., Venturi G., Franceschi R., Doro F., Gatti D., Zamboni G., Tato L. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Endocrinol*. 2010 Sep; 163 (3): 479–87. Doi: 10.1530/EJE-10-0208. Epub 2010 Jun 30.
53. Orwoll E.S., Sandesh C.S. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta Published February 3, 2014 Citation Information. *J Clin Invest*. 2014; 124 (2): 491–498. Doi: 10.1172/JCI71101.
54. Vahle J., Sato M., Long G., Young J., Francis P., Engelhardt J. et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol*. 2002; 30: 312–321. [PubMed].
55. Balemans W., Ebeling M., Patel N., van Hul E., Olson P., Dioszegi M., Laczka C., Wuyts W., van den Ende J., Willems P., Bueno M., Ramos F.J., Tacconi P., Dikkers F.G., Stratakis C., Lindpaintner K., Vickery B., Foerzler D., van Hul W. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet*. 2001; 10 (5): 537–543. Doi: 10.1093/hmg/10.5.537.
56. Costa A.G., Bilezikian J.P., Lewiecki E.M. Update on romosozumab: a humanized monoclonal antibody to sclerostin. 2014 May; 14 (5): 697–707. Doi:10.1517/14712598.2014.895808.
57. Clarke B.L. Anti-sclerostin antibodies: utility in treatment of osteoporosis. 2014 Jul; 78 (3): 199–204. Doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.016. Epub 2014 May 2.

А.А. Баранов<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, О.И. Симонова<sup>1, 2</sup>, Н.Ю. Каширская<sup>4</sup>,  
Е.А. Рославцева<sup>1</sup>, Ю.В. Горинова<sup>1</sup>, С.А. Красовский<sup>5</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва, Российская Федерация

## Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом

### Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-93-31

Статья поступила: 24.04.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Проблема своевременной диагностики и правильного ведения пациентов с муковисцидозом актуальна не только в нашей стране, но и во всем мире. Несмотря на достижения современной медицинской науки, продолжается гиподиагностика этой генетической болезни, которая носит системный характер, приводит к тяжелой инвалидизации и смерти в преобладающем большинстве от легочной и сердечной недостаточности. Бремя болезни настолько тяжело, что введен скрининг среди новорожденных, который позволяет как можно раньше заподозрить и выявить болезнь и начать патогенетическое лечение с целью остановить или замедлить прогрессирование болезни. Помимо современной классификации и критериев диагностики, подробно представлены цели и компоненты лечения, требующие мультидисциплинарного подхода. Особое внимание уделено методикам кинезитерапии, применению антибактериальных средств, ферментозаместительной терапии, во многом определяющим прогноз болезни.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, диагностика, патогенез, классификация, лечение, кинезитерапия, ферментозаместительная терапия, дети.

**(Для цитирования:** Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И., Каширская Н.Ю., Рославцева Е.А., Горинова Ю.В., Красовский С.А., Селимзянова Л.Р. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 589–604. doi: 10.15690/pf.v12i5.1462)

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кистозный фиброз (муковисцидоз, МВ) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем.

### КОД ПО МКБ-10

E84 Кистозный фиброз.

E84.0 Кистозный фиброз с легочными проявлениями.

E84.1 Кистозный фиброз с кишечными проявлениями.

A.A. Baranov<sup>1, 2</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, O.I. Simonova<sup>1, 2</sup>, N.Y. Kashirskaya<sup>4</sup>, E.A. Roslavl'tseva<sup>1</sup>,  
Y.V. Gorinova<sup>1</sup>, S.A. Krasovskiy<sup>5</sup>, L.R. Selimzyanova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Research Institution «Medical/Genetic Scientific Center», Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Federal State Institution «Research Institute of Pulmonology» of the Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

## Contemporary Understanding of Diagnosis and Treatment of Children with Cystic Fibrosis

The issue of contemporary diagnosis and correct management of patients with cystic fibrosis is relevant not only for Russia, but for the entire world. Despite achievements of the contemporary medical science, underdiagnosis of this systemic genetic disorder leading to severe incapacitation and death of pulmonary and heart failure in the vast majority of cases is still observed. The burden induced by this disease is so severe that neonatal screening has been introduced to suspect and detect disease and start pathogenetic treatment capable of stopping or slowing progression of the disease as soon as possible. Apart from the contemporary classification and diagnostic criteria, the article presents treatment goals and components requiring a multidisciplinary approach in detail. Specific attention is given to methods of kinesitherapy, use of antibacterial drugs and enzyme replacement therapy, which primarily determine prognosis of the disease.

**Key words:** cystic fibrosis, diagnosis, pathogenesis, classification, treatment, kinesitherapy, enzyme replacement therapy, children.

**(For citation:** A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova, O. I. Simonova, N. Y. Kashirskaya, E. A. Roslavl'tseva, Y. V. Gorinova, S. A. Krasovskiy, L. R. Selimzyanova. Contemporary Understanding of Diagnosis and Treatment of Children with Cystic Fibrosis. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 589–604. doi: 10.15690/pf.v12i5.1462)

E84.8 Кистозный фиброз с другими проявлениями.  
E84.9 Кистозный фиброз неуточненный.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота МВ среди представителей европеоидной расы колеблется от 1:600 до 1:17 000 новорожденных. В Российской Федерации (РФ), по данным ФГБУ «Медико-генетический научный центр», частота муковисцидоза составляет 1:10 000 новорожденных.

В Москве медиана выживаемости достигает 39,5 лет.

### ЭТИОЛОГИЯ

Ген муковисцидоза был изолирован в 1989 г.: он расположен в середине длинного плеча 7-й аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов. Ген контролирует структуру и функцию белка, названного трансмембранным регулятором МВ (МВТР). На сегодняшний день выделено более 2000 мутаций гена МВТР, ответственных за развитие симптомов МВ. Согласно данным Российского национального регистра, наиболее часто встречаются следующие из них:

- F508del — 52,79%;
- CFTRdele — 2,3–6,32%;
- E92K — 2,65%;
- 2184insA — 2,02%;
- 3849+10kbC>T — 1,65%;
- 2143delT — 1,65%;

- G542X — 1,33%;
- N1303K — 1,33%;
- W1282X — 1,11%;
- L138ins — 1,06%.

### ПАТОГЕНЕЗ

МВТР локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), и регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. Последние исследования показали, что МВТР является собственно хлоридным каналом. Мутации гена МВ нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система (табл. 1).

Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является наиболее частой причиной смерти больных (95%). Среди других причин в экономически развитых

Таблица 1. Патогенез муковисцидоза

Органы и системы	Патологические процессы	Конечный результат
Легкие	Бронхообструкция, снижение толерантности к инфекции, колонизация дыхательных путей <i>P. aeruginosa</i> и другими патологическими микроорганизмами, хроническое воспаление дыхательных путей, бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких	Дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, сердечная недостаточность
Поджелудочная железа	Обструкция протоков железы, появление кист, недостаточность поджелудочной железы (внутренняя и внешнесекреторная), кишечная мальабсорбция	Нарушение стула (частый, жирный, зловонный, обильный), снижение нутритивного статуса (у детей — отставание в развитии), авитаминозы, выпадения прямой кишки, сахарный диабет, нарушенная толерантность к глюкозе
Печень	Холестаз, холелитиаз	Цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм, печеночная недостаточность
Кишечник	Увеличение вязкости/адгезивности каловых масс	Кишечная непроходимость, мекониевый илеус
Репродуктивная система (у мужчин)	Обструкция и последующая атрезия выносящих протоков яичек, азооспермия	Бесплодие

Таблица 2. Клиническая классификация муковисцидоза

Форма болезни	Фаза и активность процесса	Характеристика бронхолегочных изменений				Осложнения
		Клиническая	Эндоскопическая	Функциональная: вентиляционная недостаточность		
				Тип	Степень	
Смешанная (легочно-кишечная)	Ремиссия	Бронхит: острый, рецидивирующий, хронический	Эндобронхит: катаральный, катарально-гнойный	Обструктивный	I	Абсцессы, ателектазы, пневмо-пиопневмоторакс, легочное сердце, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное), синусит, отечный синдром, цирроз печени, эквиваленты меконияльного илеуса, выпадение прямой кишки, отставание в физическом развитии
	Рестриктивный			II		
Легочная	Активность: малая, средняя, высокая	Пневмония: повторная, рецидивирующая	Гнойный	Комбинированный	III	
Кишечная	Обострение: бронхит, пневмония					

странах выделяют осложнения при трансплантации органов (12%), заболевания печени и печеночную недостаточность (2,3%), травмы (2,1%), суицид (0,8%), другие (1,3%).

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Всемирная организация здравоохранения, Международная ассоциация муковисцидоза, Европейская тематическая сеть по проблемам муковисцидоза, Европейская ассоциация муковисцидоза организовали совместную рабочую группу с целью разработки новой классификации.

В современной клинической практике используют классификацию, представленную в табл. 2. Несомненно, в будущем, по мере углубления знаний, эта классификация также потребует пересмотра.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У большинства пациентов первые симптомы МВ выявляются уже на первом году жизни, хотя известны случаи более позднего развития заболевания — вплоть до зрелого возраста. Наличие у больного ряда симптомов требует проведения дифференциального диагноза с МВ (табл. 3). Необходимо учитывать, что перечни симптомов составлены в примерном соответствии каждой из рассматриваемых возрастных групп больных МВ. Любой из указанных симптомов может наблюдаться у детей младшего или старшего возраста.

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических проявлений МВ в сочетании с доказательством наличия мутации гена *МВТР*: выявление мутаций гена *МВТР* при генотипировании или увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез больного.

**Метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия).** Классический метод пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959) — «золотой стандарт» диагностики, проводится трижды. Пограничные значения хлора — 40–59 ммоль/л, патология —  $\geq 60$  ммоль/л (при навеске пота не менее 100 мг).

Потовый тест с помощью специальных потовых анализаторов позволяет получить результат электролитов в течение 30 мин с минимальной навеской 3–10 мкг.

При определении проводимости положительным результатом для муковисцидоза считается показатель выше 80 ммоль/л, пограничным — 50–80 ммоль/л, нормальным — до 50 ммоль/л. Показатели проводимости выше 170 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

**Исследование разности назальных потенциалов** используется в качестве дополнительного теста. В норме пределы разности потенциалов колеблются от -5 до -40 mV, у больных муковисцидозом составляют от -40 до -90 mV.

При отсутствии фенотипических проявлений диагноз МВ может считаться установленным в тех случаях, когда:

- у обследуемого выявлена мутация гена *МВТР* и/или положительные результаты потовой пробы, а у его родных братьев или сестер подтвержден диагноз МВ;
- мутация гена *МВТР* и/или положительные результаты потовой пробы были выявлены у новорожденного.

### Диагностические критерии муковисцидоза

Для решения проблем диагностики МВ, в том числе и его атипичных форм, были разработаны критерии, согласно которым обязательным для МВ является нали-

**Таблица 3.** Клинические проявления, требующие дифференциального диагноза с муковисцидозом

Возраст	Симптомы и синдромы
Грудной	Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка Рецидивирующая или хроническая пневмония Отставание в физическом развитии Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул Хроническая диарея Выпадение прямой кишки Затяжная неонатальная желтуха Соленый вкус кожи Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде Хроническая гипозлектролитемия Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями Гипопротеинемия/отеки
Дошкольный	Стойкий кашель с/без гнойной мокроты Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка Отставание в весе и росте Выпадение прямой кишки Инвагинация Хроническая диарея Симптом «барабанных палочек» Кристаллы соли на коже Гипотоническая дегидратация Гипозлектролитемия и метаболический алкалоз Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени
Школьный	Хронические респираторные симптомы неясной этиологии <i>P. aeruginosa</i> в мокроте Хронический синусит Назальный полипоз Бронхоэктазы Симптом «барабанных палочек» Хроническая диарея Синдром дистальной интестинальной обструкции Панкреатит Выпадение прямой кишки Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами Гепатомегалия Заболевание печени неясной этиологии
Подростки и взрослые	Гнойное заболевание легких неясной этиологии Симптом «барабанных палочек» Панкреатит Синдром дистальной интестинальной обструкции Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами Признаки цирроза печени и портальной гипертензии Отставание в росте Задержка полового развития Инфертильность с азооспермией у лиц мужского пола Снижение фертильности у лиц женского пола

чие характерного клинического синдрома + доказательство какого-либо нарушения функции хлорного канала.

В настоящее время существует несколько вариантов диагностических критериев МВ, которыми пользуются специалисты. В случае доступности скрининга новорожденных и методики измерения разности назальных потенциалов актуальна схема, представленная в табл. 4.

**Таблица 4.** Диагностические критерии муковисцидоза

Характерные клинические проявления муковисцидоза (патология органов дыхания и придаточных пазух носа, желудочно-кишечные нарушения и нарушения питания, синдром потери солей, обструктивная азооспермия)	+	Положительный потовый тест
Муковисцидоз у сибсов		Положительная разность назальных потенциалов
Положительный неонатальный скрининг		Две значимые мутации в гене <i>МВТР</i>

**Таблица 5.** Диагностические критерии, утвержденные Европейскими стандартами-2014 [по Smyth A.R., 2014]

Положительная потовая проба	<b>и/или</b>
Две мутации <i>МВТР</i> , вызывающие муковисцидоз (согласно базе CFTR-2. URL: <a href="http://www.cftr2.org">http://www.cftr2.org</a> )	
	<b>и</b>
Неонатальная гипертрипсиногемия	<b>или</b>
Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для муковисцидоза патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия	

**Таблица 6.** Этапы неонатального скрининга в Российской Федерации

Этапы	Последовательность действий
I	На 3–4-й день у доношенного (на 7–8-й — у недоношенного) новорожденного: определение иммунореактивного трипсина (ИРТ) в высушенной капле крови
II	При положительном результате (> 70 нг/мл): на 21–28-й день повторный тест на ИРТ
III	При положительном результате (> 40 нг/мл): потовая проба
IV	При пограничном результате: ДНК-диагностика

Для подтверждения диагноза достаточно иметь два признака, по одному из каждого столбца.

Другим вариантом диагностических критериев является комбинация признаков (табл. 5), разработанная группой европейских экспертов (Smyth A. R., 2014).

**Скрининг.** Проводится у всех новорожденных. На первом этапе в высушенном пятне крови оценивают содержание иммунореактивного трипсина (ИРТ). Образцы с повышенным содержанием ИРТ направляют на ДНК-типирование с целью обнаружения мутаций в гене *МВТР*. При выявлении 1 или 2 мутаций результаты скрининга считаются положительными, и больной направляется в Центр муковисцидоза (либо профильное отделение для данной категории пациентов) для верификации диагноза. Если мутации не выявлены, а содержание ИРТ в крови высокое, проводят потовую пробу. Позитивный потовый тест у таких лиц также расценивают как положительный результат скрининга, и больные направляются в Центр муковисцидоза (либо профильное отделение).

Протокол скрининга на МВ в России включает 4 этапа (табл. 6):

- 1) ИРТ;
- 2) повторный ИРТ;
- 3) потовый тест;
- 4) ДНК-диагностику, при этом только первые три являются обязательными.

#### ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗОВ

1. Кистозный фиброз поджелудочной железы (код по МКБ-10 E84.0 и E84.1) [генотип: delF508/delF508], легочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Дыхательная недостаточность, 2-я степень. Хроническая панкреатическая недостаточность, легкая степень<sup>1</sup>. Отставание в физическом развитии.
2. Муковисцидоз (код по МКБ-10 E84.0 и E84.1) [генотип: гетерозигота по мутации 2143delT], легочно-кишечная форма, тяжелое течение.
3. Хронический диффузный бронхит. Распространенные цилиндрические бронхоэктазы обоих легких. Обострение бронхолегочного процесса по бронхитическому типу. Дыхательная недостаточность II степени.
4. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая степень.
5. Цирроз печени (F4 по шкале METAVIR — по данным фиброэластометрии печени<sup>2</sup>).
6. Дуоденит. Бульбит. Недостаточность привратника. Дуоденогастральный рефлюкс. Гастрит антрального отдела желудка.
7. Хронический полипозно-гнойный пансинусит. Назальный полипоз 2-й степени.
8. Нарушение толерантности к глюкозе.
9. Гипотрофия 2-й степени.

<sup>1</sup> Колебания активности эластазы-1 в стуле от 100 до 200 мкг/г кала свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы; снижение показателя активности эластазы-1 в стуле менее 100 мкг/г выявляет тяжелую степень панкреатической недостаточности.

<sup>2</sup> Стадии цирроза по шкале METAVIR: F1 — фиброз только портальных трактов, F2 — портальный фиброз с одиночными септами, F3 — фиброз портальных трактов с множественными септами без цирроза, F4 — цирроз.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Цель лечения

- обеспечить максимально высокое качество жизни пациента;
- предупреждать и лечить обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе;
- обеспечить адекватный рацион и режим питания.

### Обязательные составляющие лечения

- 1) методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура;
- 2) диетотерапия;
- 3) муколитическая терапия;
- 4) антибактериальная терапия;
- 5) заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы;
- 6) витаминотерапия.

### 1. МЕТОДИКИ ДРЕНИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА И ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

Кинезитерапия — один из важных компонентов комплексного лечения МВ. Главная цель кинезитерапии — очищение бронхиального дерева от скоплений вязкой мокроты, блокирующей бронхи и предрасполагающей к развитию инфекционных заболеваний бронхолегочной системы. Наиболее часто используют следующие методики кинезитерапии:

- постуральный дренаж;
- перкуссионный массаж грудной клетки;
- активный цикл дыхания;
- контролируемое откашливание.

Кинезитерапия показана всем новорожденным и детям первых месяцев жизни, больных МВ. У грудных детей обычно применяют пассивную технику кинезитерапии, включающую:

- положения, в которых улучшается эвакуация слизи из легких;
- контактное дыхание;
- массаж с легкой вибрацией и поглаживанием;
- занятия на мяче;
- дренаж с помощью специального вибрационного жилета: у пациентов с муковисцидозом в любом возрасте (от новорожденного до взрослого).

Эффективность тех или иных методов варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов с МВ. Чем младше ребенок, тем более пассивные методики дренирования следует использовать. Новорожденным выполняют только перкуссию и компрессию грудной клетки. По мере роста ребенка следует постепенно вводить более активные методики, обучая пациентов технике контролируемого откашливания.

- Регулярные занятия лечебной физкультурой позволяют:
- эффективно лечить и предупреждать обострения хронического бронхолегочного процесса;
- формировать правильное дыхание;
- тренировать дыхательную мускулатуру;
- улучшать вентиляцию легких;
- повышать эмоциональный статус ребенка.

С раннего детства необходимо поощрять желание пациентов заниматься любыми динамическими видами спорта, связанными с длительными нагрузками средней интенсивности, особенно сопряженными с пребыванием на свежем воздухе. Физические упражнения облегчают очищение бронхов от вязкой мокроты и развивают дыхательную мускулатуру. Некоторые упражнения укрепляют грудную клетку и исправляют осанку. Регулярные физические нагрузки улучшают самочувствие больных детей и облегчают общение со сверстниками. В редких случаях тяжесть состояния больного полностью исключает возможность занятия физическими упражнениями.

Детям с МВ не следует заниматься особенно травматичными видами спорта (тяжелая атлетика, футбол, хоккей и др.), поскольку длительное ограничение физической активности, связанное с восстановлением после травмы, неблагоприятно сказывается на дренажной функции легких.

### 2. ДИЕТОТЕРАПИЯ

Диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при МВ. Пациентам с МВ необходима ранняя и «агрессивная» нутритивная поддержка. Установлена непосредственная связь между состоянием питания и функцией легких. Существует прямая корреляция между показателем индекса массы тела (ИМТ), функцией легких и продолжительностью жизни. При ИМТ > 50-го перцентиля зарегистрировано существенное улучшение показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>). Высокий перцентиль показателя масса тела/возраст ассоциируется с лучшими показателями ОФВ<sub>1</sub>, линейного роста, а также со снижением сроков госпитализации, количества бронхолегочных обострений и, соответственно, увеличением продолжительности жизни.

**Недостаточность питания.** Недостаточность питания следует констатировать у пациентов детского возраста, если соответствие массы по росту и полу, или массоростовой индекс (МРИ: фактическая масса/идеальная масса по росту и полу × 100%) меньше 90%, а у подростков и взрослых — если ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup>. Ведение пациентов с МВ осуществляют в зависимости от их физического статуса (табл. 7). При показателях Z-score по ИМТ от -1 до -2 следует диагностировать среднетяжелую недостаточность питания, при > -2 — тяжелую недостаточность питания.

Таблица 7. Диетологические рекомендации по ведению больных муковисцидозом в зависимости от физического статуса

Рекомендации	Возраст, лет	
	меньше 2	2–18
Нормальное состояние питания: профилактическое консультирование	Массо-ростовой индекс (МРИ) 90–110%	МРИ 90–110%
После пересмотра режима питания рассмотреть необходимость введения специальных смесей	Любое снижение темпов увеличения массы тела	МРИ 85–89%, или потеря массы тела в последние 4–6 мес наблюдения, или отсутствие его нарастания через 6 мес наблюдения
Агрессивное питание: через гастростому или назогастральный зонд; парентеральное питание	Невозможность улучшить нутритивный статус на фоне применения дополнительного энтерального питания	МРИ < 85%, или падение массы тела ниже 2-го перцентиля на фоне применения дополнительного энтерального питания

Таблица 8. Рекомендуемые величины потребления белка и энергии

Возраст, лет	Белок, г/кг в сут	Энергия, ккал/кг в сут	
		Мин.	Макс.
0–1	3–4 (до 6)	130	200
1–3	4–3	90–100	150
3–10	3–2,5	70–80	100
11–14	2,5–1,5	45–70	90

**Энергия.** Потребность в энергии у детей с МВ, по данным различных источников, должна быть повышена до 120–200% по сравнению с теоретическими расчетами на фактический вес в зависимости от возраста и нутритивного статуса больного (табл. 8). Калорийность суточного рациона должна рассчитываться не на фактический, а на долженствующий вес.

Диета больных МВ должна быть максимально приближена к нормальной, богатой белками и калориями, без ограничений в количестве жиров.

Считается, что количество калорий в рационе больного МВ должно составлять 120–200% от калоража, рекомендуемого здоровым детям того же возраста, 35–45% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 15% — белками и 45–50% — углеводами.

Существуют довольно сложные формулы для расчета необходимых дополнительных калорий, однако в повседневной практике можно пользоваться следующими ориентирами:

- 1–2 года — 200 ккал;
- 3–5 лет — 400 ккал;
- 6–11 лет — 600 ккал;
- старше 12 лет — 800 ккал в сут.

**Белки.** Больные МВ нуждаются в повышенном количестве белка из-за его потерь (мальабсорбции) и дополнительном поступлении его в период катаболизма при легочных обострениях. Источником полноценного белка являются натуральные продукты (мясо, птица, рыба, морепродукты, молоко, кисломолочные продукты, творог, сыры, яйца). Детям старше 1 года рекомендуется включать в рацион высокобелковые продукты (яйца, рыба, творог, сыр) не реже 3 раз в день, молоко и кисломолочные продукты — не менее 500–800 мл в день.

В качестве дополнительного источника белка рекомендуется использование лечебных смесей для энтерального и дополнительного питания. Дополнительное питание назначают по 150–200–250 мл 1–3 раза в день (например, на второй завтрак, на полдник или перед сном, возможно в сочетании с фруктовым пюре, печеньем, хлопьями и т.п.). Объем дополнительного питания определяется степенью нутритивной недостаточности и аппетитом ребенка.

**Жиры.** Чрезвычайно важно сохранение высокопотребления жиров больными МВ. Жиры являются наиболее энергетически «плотным» энергоносителем (9 ккал/г); увеличение квоты жира в энергообеспечении снижает образование CO<sub>2</sub>, минимизирует его задержку в организме, положительно влияет на газообмен в легких. Возможность высокого потребления жира обеспечивается адекватной заместительной ферментной терапией.

Хотя количество жира в диете больных МВ не ограничивается, важное значение приобретает его качественный состав. В связи с нарушениями в гепатобилиарной сфере количество насыщенных и трансжиров (живот-

ные жиры, содержащиеся в жареных продуктах, колбасных изделиях, коже птицы, кулинарные жиры, маргарин) необходимо ограничивать, отдавая предпочтение жирам, богатым полиненасыщенными жирными кислотами омега-3 (содержатся в растительных маслах без термической обработки, жире морских рыб). Улучшить жирнокислотный профиль помогает включение в рацион таких продуктов, как льняное, рапсовое, сафлоровое, подсолнечное масло, грецкие орехи, мясо тунца.

Энергетическую плотность рационов позволяет увеличить дополнительное питание смесями с включением в жировой компонент среднецепочечных триглицеридов (СЦТ). Триглицериды со средней длиной углеродной цепи (C<sub>6</sub>–C<sub>12</sub>) являются легкодоступным источником энергии, так как не нуждаются в эмульгации желчными солями и гидролизе панкреатической липазой, и легко всасываются, минуя лимфатическую систему, непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены. Содержание СЦТ в специализированных смесях составляет 40–70% жирового компонента, остальные жиры представлены липидами с высоким содержанием эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот. При невозможности компенсировать стеаторею с помощью адекватных доз микросферических ферментов, возникновении осложнений (выпадение прямой кишки), выраженной степени нутритивной недостаточности возможно обогащение жирового компонента рациона специальными препаратами СЦТ.

**Углеводы.** Энергетический дефицит восполняется также за счет углеводов. Дисахариды, в том числе сахар, в большинстве случаев переносятся хорошо. В диету по аппетиту включают сахар, фрукты, сладкие напитки, мед, варенье, конфеты. В рационе питания простые углеводы не ограничиваются, однако в связи с возрастающим риском возникновения ассоциированного с МВ сахарного диабета их рекомендуется употреблять только после основных приемов пищи во избежание резких колебаний уровня гликемии.

Необходимо помнить, что у 91% больных отмечается кариозное поражение зубов, что требует тщательной гигиены полости рта и регулярного наблюдения у стоматолога.

Ограничения лактозы у большинства больных не требуется, так как лактазная недостаточность, по-видимому, встречается не чаще, чем в общей популяции.

В дигестии полимеров глюкозы — мальтодекстринов с небольшим числом глюкозных остатков (5–8) — в большей степени принимают участие глюкоамилаза и мальтаза (ферменты кишечного пристеночного пищеварения), чем панкреатическая амилаза. Мальтодекстрины имеют более низкую осмолярность, чем моно- и дисахариды, поэтому их использование в составе специализированных смесей для энтерального и дополнительного питания позволяет существенно увеличить калорийность без увеличения осмотической нагрузки на кишку.

Расщепление крахмала зависит от панкреатической амилазы, поэтому он усваивается хуже, чем ди- и моносахариды. Амилорея, так же как креаторея и стеаторея, нуждается в коррекции панкреатическими заменителями. Излишки нерасщепленного крахмала, поступая в толстую кишку, гидролизуются кишечной микрофлорой, что приводит к повышенному газообразованию, вздутию и болям в животе.

Больным МВ не ограничиваются продукты и блюда, богатые растворимыми пищевыми волокнами (пектины, камеди), которые способствуют профилактике запоров и синдрома дистальной интестинальной обструкции. Однако, при сохранении диспептических явлений не рекомендуется в больших количествах пища, богатая грубой клетчаткой и волокнами (бобовые, каши из цельного зерна, цельнозерновой и ржаной хлеб, отруби, косточки, кожица от фруктов и овощей, сухофрукты, низкосортное мясо с большим содержанием соединительной ткани), которые увеличивают объем каловых масс и усиливают метеоризм.

### 3. МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Выбор лекарственных средств определяется индивидуально. В клинической практике применяется несколько классов муколитических препаратов:

- 1) дорназа альфа (код АТХ: R05CB13): разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основой гнойной мокроты; применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сут;
- 2) тиолы: ацетилцистеин (код АТХ: R05CB01): используется ингаляционно, внутрь, внутривенно (в/в) и ректально; выпускается в виде гранул, таблеток, порошков, растворов; применяется из расчета 30 мг/кг в сут в 2–3 приема;
- 3) стимуляторы выработки легочного сурфактанта: амброксол (код АТХ: R05CB): используется внутрь по 5 мг/кг в сут 2–3 раза в день; выпускается в виде сиропа, таблеток, растворов для в/в введения и ингаляций;
- 4) 7% гипертонический раствор (код АТХ A12CA01): применяется ингаляционно через небулайзер по 4–5 мл 2 раза в день; улучшает клиренс дыхательных путей.

**Выбор пути введения:** предпочтение отдается ингаляционному введению муколитиков.

**Оценка эффективности лечения:** клинически (оценка суточного дебета мокроты, изменения ее консистенции, оценка степени дыхательной недостаточности).

**Оценка безопасности лечения:** клинически (специальных процедур оценки безопасности этих лекарственных средств не существует).

**Дополнительные замечания.** Все способы разжижения мокроты необходимо комбинировать с удалением ее из дыхательных путей, используя методы кинезитерапии. Ингаляциям муколитиков (перед сеансом кинезитерапии желательна, а при наличии бронхообструкции обязательно) должны предшествовать ингаляции бронхолитиков.

### Бронхолитики

**Показания:** больным с легким течением МВ, у которых при проведении спирометрии выявлена бронхообструкция (одышка, сухие хрипы при аускультации, снижение величины ОФВ<sub>1</sub> менее 85% от должного значения).

**Противопоказания:** индивидуальная непереносимость.

**Выбор лекарственных средств:** при возникновении затрудненного дыхания и одышки назначается сальбутамол (Код АТХ: R03CC02) в режиме «по требованию»; перед проведением кинезитерапии также назначается сальбутамол; при наличии обратимой бронхообструкции (прирост уровня ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции бронхолитика > 15%) назначается β<sub>2</sub>-адреностимулятор (сальбутамол) в сочетании с М-холинолитиком ипратропия бромидом (Код АТХ: R03BB01) или пролонгированные препараты салметерол (Код АТХ: R03AK06), формотерол (Код АТХ: R03AC13), тиотропия бромид<sup>3</sup> (Код АТХ: R03BB04); у больных с ночными эпизодами удушья и при невозможности регулярной ингаляционной терапии назначаются пролонгированные теофиллины внутрь.

**Выбор пути введения:** предпочтение отдается ингаляционному введению.

**Оценка эффективности лечения:** клинически (симптомы бронхообструкции) и по данным спирометрии.

**Оценка безопасности лечения:** клинически и по результатам объективного осмотра (число сердечных сокращений, сердечный ритм).

**Дополнительные замечания:** при назначении бронхолитиков детям до 10 лет и больным с тяжелой бронхообструкцией (ОФВ<sub>1</sub> < 30% от должного) ингаляции должны проводиться при помощи небулайзера или через спейсер, оснащенный лицевой маской.

### 4. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

**Показания:** все больные с легочными проявлениями МВ, у которых отмечается обострение МВ, или выявляются возбудители респираторной инфекции в количестве более 10<sup>3–4</sup> колониеобразующих единиц при плановом микробиологическом исследовании, или при хроническом высеве *Pseudomonas aeruginosa* (плановые курсы — каждые 3 мес независимо от наличия или отсутствия обострения).

**Противопоказания:** определяются индивидуально и зависят от непереносимости (в том числе аллергии), характера сопутствующих заболеваний (главным образом заболевания печени и почек) и возраста больного.

**Выбор лекарственных средств** определяется видом возбудителя (табл. 9), выявленного у больного; чувствительностью возбудителя (*in vitro*) к данному антибактериальному препарату (АБП); фазой заболевания (обострение/ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция/впервые выявленный возбудитель).

**Выбор пути введения** определяется видом возбудителя, выявленного у больного; фазой заболевания (обострение/ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция/впервые выявленный возбудитель); местом оказания медицинской помощи (амбулаторная/стационарная); эффективностью предшествующей антибактериальной терапии.

**Оценка эффективности лечения:** клинически (симптомы инфекционного процесса: лихорадка, хрипы в легких), по данным лабораторных методов обследования (лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка), по данным микробиологического исследования (эрадикация возбудителя, персистенция, суперинфекция, снижение выделения возбудителя < 10<sup>4</sup> колониеобразующих единиц и т.д.).

<sup>3</sup> Применение препарата у детей off label: вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного стационара.

**Таблица 9.** Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* (2С)

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
Амоксициллин + Клавулановая кислота (расчет по амоксициллину) Код АТХ: J01CA04	40–100 мг/кг	1,5–2 г	Внутрь	2–3
Оксациллин Код АТХ: J01CF04	100 мг/кг	2 г	Внутрь	4
Доксициклин Код АТХ: A01AB22	Дети старше 8 лет с массой тела до 45 кг: 1-й день лечения по 2,2 мг/кг 2 раза в день, а затем 2,2–4,4 мг/кг в одной дозе, или 1,1–2,2 мг/кг массы тела 2 раза в день Детям с массой тела более 45 кг (с 12 лет) доксициклин назначают, как взрослым	1-й день: 200 мг, затем по 100 мг 1 раз/сут	Внутрь	1–2
Цефалексин Код АТХ: J01DB01	25–50–100 мг/кг	-	Внутрь	3–4
Цефаклор Код АТХ: J01DC04	20–40 мг/кг до 1 года — 375 мг 1–7 лет — 500 мг > 7 лет — 1,5 г	1,5 г	Внутрь	3
Цефиксим Код АТХ: J01DD08	8 мг/кг 6 мес — 1 год — 75 мг 1–4 года — 100 мг 5–10 лет — 200 мг 11–12 лет — 300 мг	400 мг	Внутрь	1–2
Азитромицин Код АТХ: J01FA10	> 6 мес — 10 мг/кг в день 15–25 кг — 200 мг 26–35 кг — 300 мг 36–45 кг — 400 мг	500 мг	Внутрь	1 курс 7–10 дней
Кларитромицин Код АТХ: J01FA09	15 мг/кг 1–2 года — 125 мг 3–6 лет — 250 мг 7–9 лет — 375 мг > 10 лет — 500 мг	1 г	Внутрь	2
Джозамицин Код АТХ: J01FA07	40–50 мг/кг	1–3 г	Внутрь	2–3
Клиндамицин Код АТХ: J01FF01	20–40 мг/кг	1,8–2,4 г	Внутрь	3–4
Цефоперазон + Сульбактам Код АТХ: J01DD62	Дети от 1 мес до 12 лет — 80 мг/кг по цефоперазону Для тяжелых инфекций — до 160 мг/кг	2–4 г (максимально 8 г)	Внутривенно	2 (4)
Ко-тримоксазол Код АТХ: J01EE01	6–10 мг/кг по триметоприму до 5 мес — 240 мг 6 мес — 5 лет — 480 мг 6–12 лет — 480–960 мг старше 12 лет — 1920 мг При тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму 1600 мг по сульфометоксазолу	Внутрь	2–3
Рифампицин Код АТХ: J04AB02	10–20 мг/кг	0,6–1,2 г	Внутрь	2–4
Фузидовая кислота Код АТХ: J01XC01	40–60 мг/кг	2,25 г	Внутрь	3
Хлорамфеникол Код АТХ: J01BA01	50–100 мг/кг	2–4 г	Внутрь	3–4
Флуклоксациллин Код АТХ: J01CF05	100 мг/кг	4–8 г	Внутривенно	3–4
Цефтриаксон Код АТХ: J01DD04	50–80 мг/кг	4 г	Внутривенно Внутримышечно	1–2
Цефуросим Код АТХ: J01DC02 Цефуросим аксетил Цефуросим натрия	20–30 мг 150–200 мг/кг	0,5–1 г 3–9 г	Внутрь Внутривенно	2 3–4

**Оценка безопасности лечения** зависит от применяемого лекарственного средства (ЛС) и проводится с учетом возможных нежелательных лекарственных реакций.

#### Дополнительные замечания

- При назначении АБП следует использовать комбинации ЛС с различным механизмом действия (например, β-лактамы антибиотики в комбинации с аминогликозидами). При выделении в мокроте больного одновременно двух микроорганизмов выбор АБП зависит от свойств более резистентного возбудителя.
- Применение АБП в виде ингаляций через небулайзер:
  - может проводиться как в стационаре, так и в домашних условиях (при наличии небулайзера и соответствующих навыков у больного или его близких);
  - для решения вопроса о назначении ингаляционной терапии следует провести спирометрию до первой ингаляции антибиотика и через несколько минут после ингаляции (для выявления возможного бронхоспазма). У детей до 6 лет безопасность терапии оценивается, исходя из наличия симптомов бронхообструкции (появление кашля или хрипов в легких);
- перед ингаляцией АБП необходимо провести ингаляцию бронхолитиков (сальбутамол в дозе 2,5 мг через небулайзер за 15–30 мин до ингаляции антибиотика), муколитиков, а также постуральный дренаж;
- при ингаляции АБП в домашних условиях, если в одном помещении с больным проживают дети, необходимо использовать небулайзер, оснащенный фильтром для выдыхаемого воздуха;
- при ингаляции АБП лучше применять мундштук (загубник), чем маску, за исключением детей младшего возраста (обычно до 3 лет). Вдыхание препарата лучше осуществлять через рот, выдох — через нос;
- больные должны пользоваться только индивидуальными небулайзерами.
- Применение АБП *внутри* используется для терапии обострений МВ в домашних условиях или для профилактического лечения больных, инфицированных *P. aeruginosa*.
- Применение АБП **внутривенно** показано:
  - при тяжелых обострениях МВ (лечение в условиях лечебно-профилактического учреждения);
  - для профилактического лечения больных, инфицированных *P. aeruginosa*, в тех случаях, когда при-

**Таблица 10.** Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом, при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

Антибиотик	Суточные дозы для детей, мг/кг	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Число приемов в день
Амикацин Код АТХ: J01GB06	15–20	700–1000 мг	Внутривенно	1–2
Концентрация перед введением следующей дозы препарата < 3 мг/л				
Гентамицин Код АТХ: J01GB03	10	10 мг/кг	Внутривенно	1–2
Тобрамицин Код АТХ: J01GB01	Пиковая концентрация в сыворотке крови через 1 ч после введения 3–4-й дозы — > 10 мг/л, минимальная (перед введением следующей дозы препарата) — < 1 мг/л			
Ципрофлоксацин <sup>4</sup> Код АТХ: J01MA02	15–40	1,5–2,25 г	Внутрь	2–3
	10	800 мг	Внутривенно	2
Цефтазидим Код АТХ: J01DD02	150–250	6–9 г	Внутривенно	2–3
Цефепим Код АТХ: J01DD08	100–150	4–6 г	Внутривенно	2–3
Пиперациллин + Тазобактам Код АТХ: J01CR05	270–360	13,5 г	Внутривенно	3–4
Тикарциллин+Клавулановая кислота Код АТХ: J01CR03	320–400	9–18 г	Внутривенно	4
Цефоперазон + Сульбактам Код АТХ: J01DD62	150–200	8 г	Внутривенно	2
Азлоциллин Код АТХ: J01CA09	300	15 г	Внутривенно	3–4
Азтреонам Код АТХ: J01DF01	150–250	8 г	Внутривенно	4
Имипенем + Циластатин Код АТХ: J01DH51	50–100 мг/кг в день по имипенему	2–4 г	Внутривенно	3–4
Меропенем Код АТХ: J01DH02	60–120	3–6 г	Внутривенно	3
Колистиметат натрия Код АТХ: J01XB01	50 тыс. — 75 тыс. ЕД/кг	6 млн ЕД	Внутривенно	3

<sup>4</sup> Применение препарата у детей off label: вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 14 лет, в условиях специализированного стационара.

**Таблица 11.** Схема антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции

Ингаляции тобрамицина в растворе по 300 мг, или тобрамицина в пудре по 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами: 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год ( <b>1А</b> )
<b>или</b>
Раствор колестиметата натрия по 1–4 млн ЕД/24 ч постоянно ( <b>1В</b> или <b>1С</b> ), или другой антибиотик в ингаляциях: постоянно, всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки ( <b>2С</b> )
У больных с прогрессирующим снижением функции легких и частыми обострениями, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной антибактериальной терапии основной режим терапии включает 2-недельный курс внутривенной антимикробной терапии каждые 3 мес
Препараты для внутривенного введения: тобрамицин по 10 мг/кг, или амикацин по 20 мг/кг 1 раз в день, или тобрамицин по 10–12 мг/кг в день (до достижения в сыворотке крови концентрации 1–2 мкг/мл) + цефтазидим по 150–200 мг/кг в день в/в, или + меропенем по 60–120 мг/кг/24 ч в/в, или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки ( <b>2С</b> )
При клинической нестабильности: увеличение продолжительности курсов в/в антибактериальной терапии до 3 нед, и/или сокращение интервалов между курсами, и/или прием ципрофлоксацина/офлоксацина по 20–40 мг/кг/сут внутрь между курсами в/в антибактериальной терапии, а также непрерывная ингаляционная курсовая антибактериальная терапия тобрамицином и колестиметатом натрия

менение АБП внутрь оказалось неэффективным (внутривенная терапия в домашних условиях);

- при ухудшении течения заболевания и появлении новых симптомов у больных, получающих АБП внутрь (внутривенная терапия в домашних условиях).

**Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *P. aeruginosa*.** Одновременно назначают 2–3 противомикробных препарата из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости *P. aeruginosa* и способствует достижению максимального клинического эффекта (табл. 10). Наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспоридами 3–4-го поколения. Целесообразно периодически менять комбинации антибиотиков, эффективных в отношении синегнойной палочки. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию.

**Профилактические курсы антибактериальной терапии** при хронической колонизации нижних дыхательных путей *P. aeruginosa* увеличивают продолжительность жизни пациентов. Вместе с тем проведение профилактических курсов антибактериальной терапии практически не сказывается на устойчивости штаммов микроорганизмов, но только при своевременной смене применяемых препаратов.

При частых обострениях инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе следует увеличивать продолжительность курсов антибактериальной терапии до 3 нед, используя внутривенный способ введения, и/или сокращать интервалы между курсами, и/или между курсами принимать внутрь ципрофлоксацин.

**Стратегия антибиотикотерапии инфекции *P. aeruginosa* при МВ.** При интермиттирующей инфекции *P. aeruginosa* возможность санации мокроты больных МВ значительно выше, чем при хронической форме. В многолетних исследованиях показано, что активная антимикробная терапия позволяет предупредить или отсрочить развитие хронической инфекции, обусловленной *P. aeruginosa*, более чем у 80% больных МВ. Если эрадикация *P. aeruginosa* после проведенного курса антибиотикотерапии не произошла, и у больного развилась хроническая синегнойная инфекция, то назначение ингаляционной противосинегнойной терапии (тобрамицин в пудре и растворе) позволяет уменьшить риск развития обострений бронхолегочного процесса, степень выра-

женности респираторных проявлений, сократить число курсов антибактериальной терапии и улучшить показатели функции внешнего дыхания (табл. 11).

**Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *Burkholderia cepacia* (2С).** Инфицирование *B. cepacia* достоверно ухудшает клиническое состояние больного и прогноз. Высокая вирулентность *B. cepacia* complex требует немедленного терапевтического вмешательства. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов *B. cepacia* с применением ранней агрессивной антибактериальной терапии до формирования хронической инфекции.

При выборе антибиотика как при первичном высеве, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса необходимо руководствоваться следующим:

- комбинация из трех препаратов является более эффективной; курс от 3 нед и более;
- целесообразным является комбинация внутривенного и ингаляционного и/или перорального пути введения антибактериальных препаратов;
- наибольшую активность *in vitro* сохраняют цефтазидим, пиперациллин + тазобактам, меропенем, имипенем, ко-тримоксазол и тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны меропенем, тобрамицин, ко-тримоксазол, пиперациллин + тазобактам, доксициклин и цефтазидим. Для оптимизации исходов *cepacia syndrome* рекомендуется обязательное включение в схему лечения ко-тримоксазола. Эффективно применение трехкомпонентной схемы внутривенного введения меропенема, тобрамицина с цефтазидимом в течение 2 нед и более (табл. 12);
- эффективна длительная (от 3 до 12 нед) терапия пероральными препаратами ко-тримоксазол, и/или доксициклин, и/или хлорамфеникол (на фоне внутривенной терапии или после нее). При хронической инфекции *B. cepacia* рекомендуется прием таблетированных форм ко-тримоксазола;
- большинство микроорганизмов *B. cepacia* демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к колестиметату натрия и аминогликозидам. В то же время накоплена информация об эффективности применения тобрамицина;
- в ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни допустимо сочетание двух лактамных антибиотиков (внутривенно и ингаляционно).

**Таблица 12.** Антибиотики, применяемые при высеве *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter xylosoxidans*

Название препарата	Суточная доза у детей	Суточная доза у взрослых	Способ введения	Кратность введения
Цефтазидим Код АТХ: J01DD02	300 мг/кг	9–12 г	Внутривенно	3
Цефтазидим Код АТХ: J01DD02	В возрасте до 2 мес: 25–50 мг/кг в сут, старше 2 мес — 50–100 мг/кг в сут	2 г	Ингаляции	2
Меропенем Код АТХ: J01DH02	120 мг/кг	6 г	Внутривенно	3
Меропенем Код АТХ: J01DH02	250–500 мг	-	Ингаляции	2
Пиперациллин + Тазобактам Код АТХ: J01CR05	400–500 мг/кг	13,5 г	Внутривенно	3
Ко-тримоксазол Код АТХ: J01EE01	20 мг/кг по триметоприму	80–160 мг	Внутривенно и внутрь	3
Доксициклин (старше 12 лет) Код АТХ: A01AB22	100–200 мг	1-й день — по 200 мг, затем по 100 мг	Внутрь	1
Хлорамфеникол Код АТХ: J01BA01	50–100 мг/кг	2–4 г	Внутрь Внутривенно	3–4
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат Код АТХ: J01BA02	500–1000 мг	1000 мг	Ингаляции	2
Колистиметат натрия <sup>5</sup> Код АТХ: J01XB01	2–4 млн ЕД	2–4 млн ЕД	Ингаляции	2

Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное применение тобрамицина, меропенема и цефтазидима, предназначенных для внутривенного использования (2С).

Об эрадикации *B. cepacia* можно судить только через 1 год от последнего высева при условии как минимум трех отрицательных бактериологических анализов мокроты. В отношении больных, высевающих *B. cepacia*, проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер.

**Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета *Achromobacter xylosoxidans* (2С).** Роль *A. xylosoxidans* при МВ окончательно не определена, в связи с чем четкой стратегии относительно сроков и объема лечения не разработано. Повторный высев *A. xylosoxidans*, сопровождающийся увеличением продукции специфических преципитирующих антител, ассоциируется с более быстрым падением легочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции. К заболеванию предрасполагает иммунодефицит.

**Общие правила антимикробной терапии**

При первом высеве микроба и/или связи его с обострением бронхолегочного процесса используют внутривенные антибиотики курсом длительностью 14–21 день. Назначается колистиметат натрия на 3 мес (внутривенная терапия и ингаляционно), возможно с пероральными антибиотиками. Можно использовать амоксициллин + клавулановая кислота (или ко-тримоксазол) в течение 1 мес и ингаляции колистиметата натрия в течение 3 мес.

При хронической инфекции используются длительно ингаляции колистиметата натрия (1-я линия), при отсутствии эффекта назначают ингаляции меропенема (2-я линия). *A. xylosoxidans* характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биофильм, что объясняет неудачи антибактериальной эрадикационной терапии микроорганизма при хронической инфекции.

Согласно международным рекомендациям, для лечения обострений, обусловленных *A. xylosoxidans*, используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов (см. табл. 12).

**Препараты других групп**

Для терапии МВ применяется ряд препаратов других фармакологических групп. Как правило, решение о назначении этих ЛС должно приниматься специалистами лечебно-профилактического учреждения III уровня на основании индивидуальных показаний.

**Системные глюкокортикоиды** в малых дозах помогают не только стабилизировать состояние пациента, но и улучшить функциональные и клинические показатели. Чаще всего для поддерживающей терапии назначают преднизолон (Код АТХ: H02AB06) по 0,3–0,5 мг/кг массы тела пациента в сут альтернирующим курсом. Его следует принимать внутрь через 1 сут (постоянно). При использовании ингаляционных форм глюкокортикоидов медленнее и в меньшем количестве развиваются побочные эффекты.

Показания для назначения глюкокортикостероидной терапии:

- тяжелое течение, обусловленное частыми обострениями с явлениями выраженной дыхательной недостаточности;

<sup>5</sup> Для *Achromobacter xylosoxidans*.

**Таблица 13.** Рекомендации по подбору доз (ЕД липазы) микросферических панкреатических ферментов для больных муковисцидозом (опыт Российского центра муковисцидоза)

Дети грудного возраста	Дети старше 1 года
Около 2500–3300 ЕД на 120 мл молока (молочной смеси), что примерно равно 400–800 ЕД липазы на 1 г жира в питании	2000–6000 ЕД/кг в сут, что равноценно 500–4000 ЕД липазы на 1 г жира в съедаемой пище
	500–1000 ЕД/кг на основной прием пищи
	250–500 ЕД/кг на дополнительный прием пищи
Дозы выше 3000 ЕД/кг в еду или 10 000 ЕД/кг в сут говорят о необходимости дополнительного обследования желудочно-кишечного тракта у больного муковисцидозом	
Дозы выше 6000 ЕД/кг в еду или 18 000–20 000 ЕД/кг в сут угрожают развитием фиброзной коллонопатии	

- длительный воспалительный процесс, осложненный образованием ателектатических изменений в легких;
- выраженный и стойкий обструктивный синдром, рефрактерный к действию  $\beta_2$ -агонистов.

**Макролиды** (кларитромицин, азитромицин) назначаются больным с хронической синегнойной инфекцией как противовоспалительные и иммуномодулирующие ЛС, а также в качестве антиоксиданта.

**Нестероидные противовоспалительные препараты** (НПВП) оказывают достаточно выраженный противовоспалительный эффект, но при их длительном применении часто развиваются серьезные осложнения. Обсуждается возможность длительного применения при МВ препаратов, селективно ингибирующих циклооксигеназу-2, однако их противовоспалительная активность ниже, чем у более ранних аналогов.

#### Особенности терапии больных с поражением печени

В настоящее время нет эффективного лечения, которое могло бы предотвратить прогрессирование поражения печени у больных МВ. В последнее десятилетие для терапии больных с поражением печени применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты (Код АТХ: А05АА02). Наряду с препаратами урсодезоксихолевой кислоты больные с циррозом печени должны получать лактулозу и другие ЛС в соответствии со стандартами лечения этого заболевания.

**Показания:** все больные с гепатомегалией, синдромом холестаза, циррозом печени, изменениями паренхимы печени и желчных протоков по данным ультразвукового метода исследования.

**Противопоказания:** индивидуальная непереносимость, острые воспалительные заболевания желчного пузыря.

**Выбор лекарственных средств:** препараты, выпускаемые в виде капсул и сиропа; по 20–30 мг/кг в сут.

**Оценка эффективности лечения:** клинически и по данным ультразвукового исследования и фиброэластографии (1 раз в 6 мес).

**Оценка безопасности лечения:** необходим периодический (1 раз в год) контроль уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы крови.

**Трансплантация печени.** Радикальный метод лечения, показан пациентам в терминальной стадии, но с относительно сохраненной функцией внешнего дыхания. Первая операция в РФ проведена только в 2013 г.

### 5. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

#### Панкреатические ферменты

В соответствии с Международными рекомендациями по заместительной терапии панкреатическими

ферментами при муковисцидозе [Sinaasappel, 2002; Smyth, 2014] следует применять только современные препараты панкреатина в микросферической форме (минимикросферы, микрогранулы и т.д.), помещенные в капсулы. Адекватность замещающих панкреатические ферменты терапии определяют клинически, наблюдая алиментарный статус, признаки и симптомы нарушения всасывания и чрезмерный аппетит при медленном наборе веса.

Доза панкреатина индивидуальна для каждого больного (табл. 13). Подбор дозы можно начать в зависимости от массы тела, что составляет в начале лечения 1000 липазных единиц/кг (ЕД/кг) на каждый прием пищи для детей младше 4 лет и 500 липазных ЕД/кг во время приема пищи для детей старше 4 лет и взрослых. В дальнейшем доза может постепенно повышаться до нормализации симптомов стеатореи. Дозу следует определять также в зависимости от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стеатореей и поддержания адекватного нутритивного статуса.

У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10 000 липазных ЕД/кг массы тела в сут, или 4000 липазных ЕД/г потребленного жира.

Новорожденным на каждые 120 мл питания (смесь или женское молоко) стартовая доза рассчитывается как 2500–3333 ЕД липазы (1/4–1/3 капсулы препарата с активностью 10 000 ЕД липазы в капсуле). Эти дозы соответствуют примерно 400–800 ЕД липазы на 1 г пищевых жиров.

#### Дети первого года жизни

У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко с добавкой микрогранулированных панкреатических ферментных препаратов в каждое кормление.

С момента введения неонатального скрининга на МВ в России (2006) появилась возможность раннего начала лечения, однако вопрос, когда и кому начинать заместительную терапию панкреатическими ферментами, не всегда ясен. Уровень эластазы-1 в течение первого года жизни может существенно варьировать, поэтому однократного его измерения не всегда достаточно. У пациентов с первоначальным уровнем эластазы ниже 50 мкг/г панкреатическая недостаточность сохраняется пожизненно, однако при первоначальном уровне выше 50 мкг/г у ряда пациентов к возрасту 1 года внешнесекреторная функция остается сохранной.

Идеальным для новорожденных и детей первого года жизни является непастеризованное грудное молоко, поскольку оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ. Важную роль играет активность термолabileй липазы в нативном

(непастеризованном) женском молоке. Для детей с МВ показана *защитная роль естественного вскармливания*: младенцы, получающие грудное молоко, имеют лучшие показатели легочных функций и низкую частоту инфекционных эпизодов по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Новорожденные и дети первых месяцев жизни, которые не могут самостоятельно высасывать необходимый объем молока из груди ввиду тяжести состояния (общая слабость, одышка, сердечно-легочная недостаточность), должны получать сцеженное непастеризованное материнское молоко из бутылочки или через назогастральный зонд. Грудное молоко может полностью обеспечить потребности ребенка до 4–6 месяцев жизни, однако в некоторых случаях требуется дополнительное поступление энергии с помощью обогащения грудного молока. Так, при недостаточной прибавке в весе молоко можно обогащать путем добавления на каждые 100 мл ~5 г (1 мерная ложка) сухой смеси на основе гидролизата белка с СЦТ.

При смешанном/искусственном вскармливании предпочтительны высококалорийные смеси, имеющие в качестве жирового компонента СЦТ и растительные жиры в эмульгированной форме, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу панкреатических заменителей. Этим требованиям отвечают отдельные смеси для недоношенных и маловесных детей. У детей, сохраняющих удовлетворительные темпы физического развития, могут использоваться обычные адаптированные молочные смеси, однако для искусственного/смешанного вскармливания детей с МВ **не рекомендуется** использовать заменители с низким (1,1–1,3 г/100 мл) содержанием белка. При недостаточных темпах прибавки в весе могут быть рекомендованы смеси, содержащие в составе липидного компонента среднецепочечные триглицериды. При гипотрофии назначают смеси на основе гидролизатов белка с включением СЦТ не менее 50% жирового компонента.

Детям, получающим массивную антибактериальную терапию, а также повторные курсы антибиотиков, целесообразно ввести адаптированную кисломолочную смесь или смесь, обогащенную пробиотиками, в количестве 1/3 суточного объема кормления.

Прикорм обычно вводится в 4–5 мес, а некоторым детям при низкой прибавке в массе — раньше (табл. 14). Первыми блюдами прикорма служат энергетически плотные блюда: каши на сцеженном молоке или молочной

смеси со сливочным маслом, детский творог 4,5–5% жирности; далее вводят овощное пюре с мясным пюре и растительным маслом, желток. Следует использовать высококалорийные продукты прикорма, обогащенные витаминно-минеральным комплексом: детские молочные каши промышленного производства с добавлением сливочного масла, овощные пюре с добавлением растительного масла, мяса. Возможно введение мясного пюре в качестве первого прикорма детям на естественном вскармливании, как хорошего источника железа и цинка.

Коровье и козье молоко можно использовать только для приготовления блюд с возраста 8–9 мес. В эти же сроки можно вводить неадаптированные кисломолочные продукты (кефир, натуральный йогурт), обогащенные живыми бифидо- и лактобактериями. Детям раннего возраста назначают поливитаминные добавки; блюда прикорма, в отличие от здоровых детей, подсаливают. Дополнительное количество поваренной соли в день ориентировочно составляет 1/8 чайной ложки (0,6–0,7 г) для ребенка первого полугодия и 1/4 чайной ложки (1,25 г) для ребенка 6–12 мес.

#### Питание дошкольников и школьников

Основной принцип — «активный» подход к питанию ребенка с МВ в любом возрасте.

Питание ребенка должно быть регулярным (6 раз в день даже для школьников; формула 3 + 3):

- 3 основных приема пищи (завтрак, обед, ужин);
- 3 дополнительных перекуса (2-й завтрак, полдник, на ночь).

Питание должно быть «плотным»: в каждый основной прием пищи должны включаться блюда, содержащие качественные животные белки, цинк (мясо, субпродукты, рыба, яйца или молочные продукты — сыр, творог), качественные жиры (растительное, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и в меньшей степени простые (фрукты, сладости, варенье, мед) углеводы.

Дополнительные приемы пищи (перекусы: 2-й завтрак, полдник, перед сном) обязательны: они состоят, как правило, из кисломолочных продуктов, творога, фруктов, выпечки и умеренного количества сладостей.

При бронхолегочных обострениях, значительном отставании в весе для перекусов желательнее использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания.

Таблица 14. Особенности введения прикорма детям первого года жизни с муковисцидозом

Продукты и блюда	Возраст, мес
Фруктовое пюре	6
Творог	4–4,5
Желток	5
Пюре овощное	4,5–5
Масло растительное	4,5–5
Каша	4 (на грудном молоке, молочной смеси или гидролизате белка)
Масло сливочное	4
Пюре мясное	5–5,5
Молоко	8–9 (для приготовления блюд)
Кефир, йогурт	8–9
Сухари, хлеб	7–8 (пшеничный, высшего сорта)

Показанием к дополнительному питанию специализированными высококалорийными смесями являются:

- любое снижение нормальных (возрастных) прибавок массы тела/роста;
- фактическая масса тела ниже 25-го перцентиля.

К высококалорийным относятся смеси, содержащие более 70 ккал/100 мл для детей до 12 мес, от 100 до 150 ккал — для детей 1–6 лет; от 150 до 200 ккал — для детей старше 7 лет и взрослых.

При муковисцидозе до 10% больных к подростковому возрасту формируют фиброз и цирроз печени (цирроз печени, ассоциированный с МВ, CFLD); до 13% больных к 20-летнему возрасту и до 50% к 30 годам формируют ассоциированный с МВ сахарный диабет (диабет, ассоциированный с МВ, CFRD). Именно поэтому, несмотря на то, что при МВ в отсутствие аллергических реакций разрешены любые продукты, некоторые блюда **не рекомендуется** употреблять постоянно и в больших количествах:

- продукты и блюда, осложняющие работу печени и желчевыводящих путей — тугоплавкие и трансжиры (см. выше), крепкие бульоны, острые, кислые блюда и пряности;
- продукты промышленного производства, содержащие большое количество стабилизаторов, искусственных красителей и консервантов, майонез промышленного производства;
- так называемую мусорную пищу, готовые сухие полуфабрикаты, фастфуд;
- сладкие газированные напитки и неразбавленные фруктовые напитки промышленного производства;
- рафинированные простые углеводы (сахар, конфеты) в большом количестве и отдельно от других приемов пищи с целью не допускать резкого подъема уровня гликемии;
- при диспептических явлениях — большие объемы продуктов, усиливающих газообразование в кишечнике: цельнозерновой и отрубной хлеб, свежую и кислую белокочанную, краснокочанную капусту, бобовые, свеклу, кожицу и семечки от фруктов, орехи, грибы.

Важно дополнительное **подсаливание пищи и обогащение** ее полиненасыщенными жирными кислотами, **кальцием, пробиотиками**. Рекомендуется использовать слабосоленую (не копченую) жирную морскую рыбу: сельдь, семгу, форель и другие лососевые виды, икру 3–4 раза в нед в качестве закуски.

Растительное масло (льняное, тыквенное, кедровое, масло грецкого ореха, соевое, рапсовое, подсолнечное, кукурузное, оливковое) рекомендуется использовать в нерафинированном виде без термической обработки, добавляя в салаты и готовые овощные блюда, для приготовления домашнего майонеза. Обязательны для ежедневного употребления в качестве основного источника кальция и высококачественного белка необезжиренные молоко, творог, сыр, кисломолочные продукты, обогащенные живыми штаммами пробиотиков (бифидобакте-

рий и лактобактерий): йогурты короткого срока хранения, биокефир и т. п.

При формировании сахарного диабета, ассоциированного с муковисцидозом (CFRD), калорийность рациона и содержание жиров сохраняются повышенными.

Большим МВ рекомендуется дополнительное введение кальция: 400–800 мг — детям; 800–1200 мг — подросткам и взрослым.

## 6. ВИТАМИНОТЕРАПИЯ

Последствием мальабсорбции жира у больных МВ является нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. Рекомендуется проводить ежегодный мониторинг их уровня в сыворотке крови (табл. 15).

Низкие уровни жирорастворимых витаминов регистрируются практически у всех больных, несмотря на адекватную заместительную терапию. Показано, что умеренно повышенные уровни ретинола (до 110 мг/дл) в сыворотке крови положительно коррелируют с ОФВ<sub>1</sub> (у 90% таких пациентов ОФВ<sub>1</sub> > 80%) независимо от возраста, панкреатической функции и нутритивного статуса, без каких-либо признаков токсичности. У нелеченых больных МВ геморрагический синдром может манифестировать витамин К недостаточностью. У новорожденных и грудных детей она может проявиться необъяснимой геморрагической пурпурой, интестинальными кровотечениями, длительной кровоточивостью в местах инъекций. Старшие дети, находящиеся на интенсивной антибактериальной терапии или с сопутствующим поражением печени, также склонны к нарушению процессов коагуляции, даже на фоне приема витамина К.

У больных МВ хорошо известно о недостаточности витамина D и нарушениях фосфорно-кальциевого обмена. Лечебный эффект высоких доз витаминов А и D нуждается в дальнейшем изучении. Однако, хорошо известно, что все больные МВ с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать дополнительно жирорастворимые витамины (А, D, Е и К) и бета-каротин, оптимально в водорастворимой форме. Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать дополнительно витамин Е. Водорастворимые витамины назначаются больным МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста, за исключением витамина С, потребность в котором у больных повышена, и витамина В<sub>12</sub> в случаях резекции подвздошной кишки.

В табл. 16 приведены рекомендуемые дозировки для дополнительного введения жирорастворимых витаминов.

## «АГРЕССИВНЫЕ» МЕТОДЫ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

К агрессивным методам нутритивной поддержки у больных с МВ относятся:

- 1) зондовое энтеральное питание в виде ночной гипералиментации, через назогастральный зонд или через

**Таблица 15.** Контроль уровня жирорастворимых витаминов в сыворотке крови больных муковисцидозом (рекомендуется ежегодный мониторинг)

Витамины	Норма
Витамин А (ретинол)	30–72 нг/мл
Витамин D (эргокальциферол)	30–100–150 нг/мл
Витамин Е α-Токоферол/холестерин	> 0,7 мг/дл > 5,4 мг/г
Витамин К	Протромбиновое время

**Таблица 16.** Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для больных муковисцидозом

Витамины	Характеристика больных	Дозы
A	Все с ПН	4000–10000 МЕ/сут*
D	Все с ПН	400–2000 МЕ/сут*
E	Все: 0–6 мес 6–12 мес 1–4 года 4–10 лет старше 10 лет	25 МЕ/сут * 50 МЕ/сут 100 МЕ/сут 100–200 МЕ/сут 200–400 МЕ/сут
K	Все с ПН При патологии печени	2–5 мг/сут 10 мг/сут
Бета-каротин	Все с ПН	0,5–1 мг/кг в сут, макс. 50 мг/сут

*Примечание.* \* — перевод одних единиц измерений доз витаминов в другие: витамин A: 1 мг = 3333,3 МЕ, витамин D: 1 мкг = 40 МЕ, витамин E: 1 мг = 1,36 МЕ. ПН — панкреатическая недостаточность.

**Таблица 17.** Смеси для лечебного и дополнительного питания для больных муковисцидозом различного возраста

Группа	Название продукта, фирма-изготовитель, страна-производитель	Применение, предназначение
На основе цельных белков молока	Детские молочные смеси с повышенной квотой белка и калорийностью, с включением СЦТ: Пре-Нутрилак (Нутритек, Россия) Пре-Нан (Нестле, Швейцария) Пре-Нутрилон (Нутриция, Голландия) Симилак Особая Забота (Эбботт, США) Фрисо-Пре (Фрисленд, Голландия)	Заменитель грудного молока для недоношенных и маловесных детей первого года жизни, дополнительное питание к естественному вскармливанию
	Хумана ЛП + СЦТ (Хумана, Германия)	Заменитель грудного молока для детей старше 5–6 мес, получающих прикорм
	Смеси для энтерального питания для детей старше 1 года: Нутризон Юниор (Нутритек, Россия) Нутрини, Нутрини с пищевыми волокнами, Нутрини Энергия, Нутрини Дринк (Нутриция, Голландия) Клинутрен Юниор, Ресурс Юниор (Нестле, Швейцария) ПедиаШур (Эбботт, США)	Энтеральное и дополнительное питание для детей от 1 года до 6–10 лет, ночная гипералиментация
	Смеси для энтерального питания для детей старше 3 лет и взрослых: Нутризон Стандарт, Нутризон Иммуно, Нутризон Пульмо, Нутризон Остео (Нутритек, Россия) Клинутрен Оптимум, Ресурс Оптимум, Изосурс, Импакт Орал (Нестле, Швейцария) Нутризон, Нутризон с пищевыми волокнами, Нутризон Энергия (Нутриция, Голландия) Изокал (Мид Джонсон, США) Эншур 2 (Эбботт, США) и др.	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 3 лет и взрослых, ночная гипералиментация

перкутанную гастростомию. С помощью ночной гипералиментации при адекватном контроле панкреатическими заменителями можно дополнительно обеспечить от 30 до 50% рассчитанной энергопотребности;

2) парентеральное питание:

- полное (центральный венозный катетер); показаниями являются:
  - состояния после операции на кишечнике;
  - синдром короткой кишки;
  - острый панкреатит;
- частичное (с целью дополнительного питания), используется периферическая вена:
  - жировые эмульсии;
  - глюкозо-аминокислотные смеси, витамины.

**Показания к применению агрессивных методов нутритивной поддержки**

- отсутствие прибавки в весе или снижение веса в течение 6 мес;

- фактическая масса тела ниже 3-го перцентиля;
- фактическая масса тела ниже должного значения на 15%, или менее 25-го перцентиля на фоне дополнительного питания специальными смесями.

**Гормон роста и стимуляторы аппетита**

В настоящее время достаточных доказательных данных для рекомендации препаратов данных групп, а также самих лекарственных средств с зарегистрированными показаниями для детей не существует.

В табл. 17 перечислены продукты и смеси, которые могут быть использованы для лечебного и дополнительного питания больных муковисцидозом различного возраста, зарегистрированные и доступные на территории РФ.

**ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**

Больные МВ должны находиться на активном диспансерном наблюдении. По достижении возраста 1 года больных МВ необходимо обследовать 1 раз в 3 мес, что

**Таблица 18.** Перечень лабораторных и инструментальных исследований, осуществляемых при амбулаторном осмотре

Исследования, которые необходимо проводить при каждом приеме пациента (1 раз в 3 мес)	Обязательное ежегодное обследование
Антропометрия (рост, масса тела, дефицит массы тела)	Биохимическое исследование крови (активность печеночных ферментов, соотношение белковых фракций, электролитный состав, концентрация глюкозы)
Клинический анализ мочи	Компьютерная томография органов грудной клетки
Копрологическое исследование	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
Клинический анализ крови*	Электрокардиография
Бактериологическое исследование мокроты (при невозможности собрать мокроту — мазка с задней стенки глотки) на микрофлору и чувствительность к антибиотикам*	Фиброзофагогастродуоденоскопия
Исследование функции внешнего дыхания*	Осмотр оториноларингологом
Определение SpO <sub>2</sub> *	Тест на толерантность к глюкозе

*Примечание.* \* — дополнительно исследование проводят при появлении признаков обострения инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

позволяет следить за динамикой и своевременно корректировать терапию (табл. 18).

Лечение больных МВ предпочтительно проводить в специализированных центрах. Терапия МВ не ограничивается рамками медикаментозного лечения: больным МВ требуется комплексная медицинская помощь при активном участии не только врачей, но также медицинских сестер, диетологов, кинезитерапевтов, психологов и социальных работников. В условиях регионального центра МВ рекомендуется регулярное амбулаторное наблюдение за больными с госпитализацией их в специализированную клинику (отделение пульмонологии многопрофильных учреждений) в случае развития инфекционных или других осложнений заболевания.

Перевод пациента во взрослый центр МВ должен быть завершён к 18 годам. С 16 до 18 лет — переходный период. Длительность пребывания в круглосуточном/дневном стационаре составляет в среднем 14–21 день в зависимости от тяжести течения заболевания и сопутствующих осложнений. Впервые диагностированные дети или пациенты с тяжелыми формами заболевания должны наблюдаться еще чаще (ежеме-

сячно), тогда как пациенты с легким или атипичным течением — каждые 3 мес.

#### ПРОФИЛАКТИКА

Способов первичной профилактики МВ не существует. В качестве мер вторичной профилактики этого заболевания выступают:

- 1) дородовая диагностика;
- 2) неонатальная диагностика.

#### ПРОГНОЗ

Муковисцидоз — хроническое неизлечимое заболевание, поэтому больные нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывном лечении. У одних пациентов, несмотря на своевременную диагностику и адекватную терапию, поражение бронхолегочной системы быстро прогрессирует, у других динамика изменений более благоприятна.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, которые необходимо обозначить.

#### СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. Москва: Медпрактика-М. 2014. 672 с.
2. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:802–808.
3. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:680–689.
4. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010;65(4):286–291.
5. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012;67(10):853–859.
6. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of

- Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12(1):29–34.
7. Smyth R, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume PA. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibrosis.* 2014;13:S23–S42.
8. Национальный консенсус по муковисцидозу. Раздел «Анти-микробная терапия». *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2014;93(4):107–122.
9. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman GM. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibrosis.* 2002;1:51–75.
10. Bilton D, Bellon G, Charlton B, Cooper P, De Boeck K, Flume PA. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis.* 2013; 12:367–376.

DOI: 10.15690/pf.v12i5.1463

В.П. Вавилова<sup>1, 2</sup>, Т.А. Вавилова<sup>2</sup>, А.Х. Черкаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Российская Федерация

<sup>2</sup> Клиника современных медицинских технологий, Кемерово, Российская Федерация

# Рецидивирующие острые респираторные инфекции у детей: эффективность и безопасность фитотерапии

## Контактная информация:

Вавилова Вера Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения ГБОУ ВПО «КемГМА» Минздрава России

Адрес: 650055, Кемерово, проспект Ленина, д. 33/3, тел.: +7 (3842) 67-30-77, e-mail: vavilivavp@mail.ru

Статья поступила: 02.07.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Рецидивирующие респираторные инфекции у детей приводят к нарушению физического развития, формированию хронических очагов инфекции, срыву адаптивных механизмов и снижению иммунобиологических защитных барьеров, что обуславливает развитие новых заболеваний. Результаты представленного неинтервенционного наблюдательного исследования подтверждают высокий профиль безопасности и эффективность лекарственного фитопрепарата в лечении рецидивирующих респираторных инфекций.

**Ключевые слова:** рецидивирующие респираторные инфекции, дети, неинтервенционное исследование.

(Для цитирования: Вавилова В.П., Вавилова Т.А., Черкаева А.Х. Рецидивирующие острые респираторные инфекции у детей: эффективность и безопасность фитотерапии. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 605–608. doi: 10.15690/pf.v12i5.1463)

## РАСПОСТРАНЕННОСТЬ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

По данным официальной статистики, среди детского населения Российской Федерации ежегодно регистрируется 16–18 млн случаев инфекционных заболеваний [1]. Одно из ведущих мест в структуре заболеваемости детей по-прежнему занимает патология респираторного тракта, а лидирующее место по частоте и эпидемической распространенности — острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), причем преобладающими являются рецидивирующие респираторные инфекции. Удельный вес ОРВИ в общей структуре заболеваний дыхательной системы составляет 80–90% всех

регистрируемых инфекций, а доля ОРВИ совместно с гриппом в структуре всей заболеваемости у детей — не менее 70% [2, 3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется до 1 млрд случаев ОРВИ [2, 3]. В России заболеваемость ОРВИ в первом десятилетии XXI в. достигала 19914–22155 на 100 тыс. населения, причем у детей в возрасте до 14 лет данный показатель был выше, чем в других группах населения, в 3 раза [4, 5]. Столь частые заболевания респираторного тракта объясняются многообразием этиологических факторов (известно около 300 возбудителей респираторных инфекций), а также быстротой и легкостью

V.P. Vavilova<sup>1, 2</sup>, T.A. Vavilova<sup>2</sup>, A.K. Cherkayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup> Modern Medical Technology Clinic, Kemerovo, Russian Federation

## Recurrent Acute Respiratory Infections in Children: Effectiveness and Safety of Phytotherapy

Recurrent respiratory infections in children lead to physical development disorders, formation of chronic foci of infection, failure of adaptive mechanisms and degradation of immunobiological resisting barriers; this causes development of new diseases. Results of the presented non-interventional clinical study confirm high safety profile and effectiveness of a therapeutic phytopreparation for recurrent respiratory infections.

**Key words:** recurrent respiratory infections, children, non-interventional study.

(For citation: V.P. Vavilova, T.A. Vavilova, A.K. Cherkayeva. Recurrent ARI in Children: Effectiveness and Safety of Phytotherapy. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 605–608. doi: 10.15690/pf.v12i5.1463)

передачи возбудителей (воздушно-капельный путь), их высокой контагиозностью и изменчивостью [6, 7].

Острые респираторные вирусные инфекции могут вызвать осложнения как собственно вирусные, так и вследствие присоединения бактериальной инфекции, требующей назначения антибиотикотерапии. Вероятность развития осложнений всегда выше в младшей возрастной категории населения, особенно у детей до 1 года жизни [8].

Особое внимание и тревогу вызывает группа детей дошкольного и школьного возраста с повторными респираторными заболеваниями. Распространенность рецидивирующих респираторных инфекций у этих пациентов составляет 20–59%. Особенно часты рецидивы у детей, впервые поступающих в детский коллектив: среди них группа часто болеющих в первый год посещения детского образовательного учреждения достигает 40–50%. В последующие годы их число снижается: ко 2-му году контакта доля часто болеющих составляет 15–20%, на 3-м — 5–10% [9]. Повторные острые респираторные заболевания способствуют нарушению физического развития, формированию хронических очагов инфекции, хронической соматической патологии и морфофункциональных отклонений, срыву адаптивных механизмов, которые в свою очередь, воздействуя на неспецифическую резистентность, снижают иммунобиологические защитные барьеры, что обуславливает формирование новых заболеваний. Таким образом, возникает порочный круг. Все вышеперечисленное приводит к значительному ухудшению качества жизни детей и сказывается на состоянии здоровья в последующем [10–12].

Несмотря на большое число исследований, посвященных данной проблеме, однозначного мнения о патогенезе и причинах, способствующих формированию повторных респираторных заболеваний, не существует. Многие аспекты возникновения частых ОРВИ полностью пока не раскрыты, что затрудняет разработку эффективных мер профилактики и лечения детей с рекуррентными респираторными инфекциями [13].

В настоящее время глобальную проблему представляет и антибиотикорезистентность. К сожалению, уже в течение многих десятилетий при отсутствии на то должных показаний врачами практикуется назначение антибактериальной терапии при вирусном заболевании. Широкое необоснованное применение системных антибиотиков, особенно с использованием неадекватно малых доз, а также при недостаточной продолжительности курса лечения, приводит к появлению резистентных к данному антибиотику штаммов возбудителей. Проблема антибиотикорезистентности делает необходимым поиск лекарственных препаратов, с одной стороны, обладающих комплексным действием для эффективной терапии заболевания и избегания полипрагмазии при ОРВИ, с другой — способствующих эффективной профилактике осложнений [14, 15].

Сказанное делает очевидным необходимость дальнейшей оптимизации методов лечения и реабилитации детей, страдающих частыми острыми респираторными инфекциями. В связи с этим важно уже на ранней стадии заболевания воздействовать на все звенья патогенеза заболевания с целью предотвращения присоединения бактериальной инфекции и исключения необходимости антибиотикотерапии [16]. Именно поэтому актуальным остается поиск препаратов с поликомпонентным механизмом действия, которые также могли бы способствовать повышению местной и общей резистентности организма для снижения риска повторных заболеваний [4, 17].

## ПОТЕНЦИАЛ СОВРЕМЕННЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ

Одним из перспективных направлений лечения и профилактики болезней респираторного тракта и ЛОР-органов, обладающих рядом преимуществ, является применение фитопрепаратов [18, 19]. В настоящее время терапия лекарственными средствами на растительной основе становится предметом осознанного выбора благодаря высокому профилю безопасности, доступности и эффективности. Благодаря современным производственным технологиям раскрываются новые возможности растительных препаратов, что определяет их место в современной медицине, тем самым вызывая наибольшее доверие у пациентов [3, 20].

Одним из представителей современных лекарственных фитопрепаратов, популярных в оториноларингологии и педиатрии, является Тонзилгон Н (Бионорика СЕ, Германия). В состав препарата входят биологически активные компоненты растительного происхождения: корень алтея (*Althaeae radix*), цветки ромашки (*Chamomillae flores*), трава хвоща (*Equiseti herba*), листья грецкого ореха (*Juglandis folia*), трава тысячелистника (*Achillea millefolium*), кора дуба (*Quercus cortex*), трава одуванчика лекарственного (*Taraxaci herba*). Сочетание этих компонентов обеспечивает комплексное действие фитопрепарата — противовоспалительное, иммуномодулирующее, антибактериальное, противовирусное.

Препарат изучен в клинических исследованиях, в том числе многоцентровых, и зарегистрирован в нашей стране как лекарственное средство. Кроме того, с 2008 г. он включен в национальный Педиатрический формуляр Союза педиатров России. Лекарственный растительный препарат комплексного действия предназначен для лечения и профилактики ОРВИ и воспалительных заболеваний ротоглотки и успешно применяется при других инфекционных заболеваниях у детей от 1 года и взрослых пациентов [21, 22]. Показаниями к применению являются острые и хронические тонзиллиты, фарингиты, ларингиты.

Показана эффективность препарата в терапии ОРВИ, в том числе способность устранять воспаление, боль в горле и повышать иммунитет [23]. У часто болеющих детей препарат наиболее эффективен при назофарингите, остром и хроническом тонзиллите и фарингите [24–27]: так, у данной категории детей было отмечено увеличение фагоцитарной активности, повышение концентраций иммуноглобулинов А и М в сыворотке крови и уменьшение дисиммуноглобулинемии [26].

Опыт применения препарата показал его высокую клиническую эффективность в лечении пациентов с катаральной и гипертрофической формой хронического фарингита, а также возможность использования в терапии хронического атрофического воспаления слизистой оболочки глотки. При обострении хронических фарингитов рассматриваемый фитопрепарат эффективно борется с местным воспалением, быстро снижая интенсивность боли в горле и выраженность парестезий (першение, саднение, сухость), и уменьшает частоту рецидивов [28, 29]. Включение его в качестве препарата иммунонаправленного действия в схему лечения таких пациентов способствует росту показателей внеклеточной пероксидазной активности слюны и клинически проявляется снижением частоты обострений заболевания [28].

В исследовании препарата, проведенного Т.И. Гарщенко и Е.Ю. Радциг, отмечено значимое снижение числа рецидивов острых заболеваний и хронического тонзил-

лита [30]. На фоне лечения также удается уменьшить частоту тонзиллэктомий при хроническом тонзиллите [26]. Данный растительный препарат продемонстрировал высокую эффективность и в профилактике гриппа и ОРВИ у детей школьного возраста: отмечено повышение противовирусного иммунитета преимущественно за счет увеличения продукции  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона [23]. При лечении тонзиллита, ларингита, фарингита и ринита иммуностропное действие препарата заключается в стимуляции неспецифического иммунного ответа организма за счет повышения фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов.

Наиболее полно оценить результаты применения фармацевтических продуктов в рутинной клинической практике и уточнить профиль рисков можно в неинтервенционных исследованиях, которые позволяют собрать такой объем информации, на накопление которого вне исследования были бы потрачены годы.

**Целью** исследования стало изучение эффективности и переносимости растительного лекарственного препарата Тонзилгон Н в рутинной клинической практике у детей дошкольного и школьного возраста, страдающих частыми острыми инфекциями верхних дыхательных путей (острые респираторные инфекции, острые респираторные вирусные инфекции) [31].

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

**Дизайн:** неинтервенционное наблюдательное многоцентровое исследование.

Исследование проводилось согласно применимым в данном случае правилам Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) в 14 российских детских поликлиниках и амбулаторных отделениях. Проведение исследования было одобрено локальными комитетами по этике и сопровождалось мониторингом исследовательских центров со стороны контрактной исследовательской организации.

В исследовании участвовали дети в возрасте от 2 до 11 лет (включительно) с острой фазой рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей.

**Критерии включения:**

- наличие у детей не менее 2 эпизодов ОРВИ в течение последних 6 мес;
- полученное информированное согласие родителей на участие их ребенка в исследовании.

**Критерии не включения:**

- длительность симптомов ОРВИ более 3 дней;
- бактериальные инфекции верхних дыхательных путей;
- необходимость использования антибиотиков.

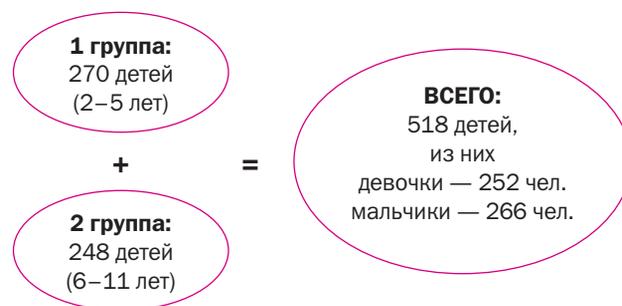
Время наблюдения включало 14-дневный период лечения растительным лекарственным препаратом и 30-дневное последующее наблюдение. По окончании каждого периода проводили оценку эффективности и безопасности терапии.

## Основные критерии оценки эффективности препарата

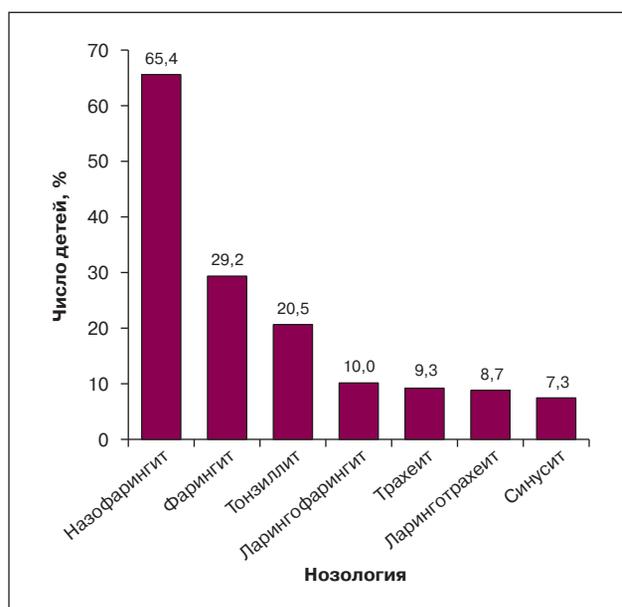
1. Время купирования симптомов от начала терапии.
2. Доля пациентов, ответивших на лечение.
3. Частота комбинирования с другими препаратами.
4. Наличие побочных действий (нежелательных реакций).
5. Общая оценка эффективности и переносимости.

Фитопрепарат у детей применялся внутрь в виде капель или драже в возрастных дозировках, согласно инструкции по применению, в остром периоде — 5–6 раз в день, после исчезновения острых симптомов — 3 раза в день за 30 мин до приема пищи.

**Рис. 1.** Возрастная структура участников исследования



**Рис. 2.** Частота выявления различных нозологий у детей с острой респираторной вирусной инфекцией



Помимо врачебного осмотра для оценки эффективности назначенной терапии были использованы дневники симптомов, которые заполнялись родителями пациентов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследовании участвовало 518 детей (252 девочек и 266 мальчиков).

Средний возраст пациентов —  $5,54 \pm 2,81$  года.

Пациенты были разделены на две возрастные группы:

- 1-я — 270 (52,12%) детей в возрасте от 2 до 5 лет;
- 2-я — 248 (47,88%) детей в возрасте от 6 до 11 лет (рис. 1).

При включении в исследование детям были диагностированы различные воспалительные заболевания рото- и носоглотки, а в ряде случаев трахеит и ларингит на фоне острой респираторной вирусной инфекции (рис. 2).

Большинство симптомов, за исключением кашля, были купированы за 4 дня, что отличалось от задокументированной длительности предыдущих ОРВИ у этих детей, средняя продолжительность которых составляла 7 дней.

Сопутствующая терапия была использована у 93,8% больных. Чаще всего назначали назальные деконгестанты, антисептики, муколитики и отхаркивающие средства. Использование дневников пациентов позволило обнаружить, что чем старше был ребенок, тем позднее у него купировался кашель и улучшался аппетит.

У 513 (99,03%) пациентов обеих возрастных групп зафиксировано полное выздоровление и улучшение клинической симптоматики.

Общая хорошая или очень хорошая переносимость исследуемого фитопрепарата, отмеченная исследователями и родителями детей, продемонстрирована у 517 (99,81%) детей. Один пациент из 1-й возрастной группы имел незначительную побочную реакцию (кожная сыпь). Впоследствии выяснилось, что у ребенка в анамнезе была аллергия на ромашку, поэтому возникновение побочных реакций следовало предполагать.

Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования подтвердили эффективность и хорошую переносимость растительного препарата комплексного действия при лечении рецидивирующих ОРВИ у детей в возрасте от 2 до 11 лет.

## ВЫВОДЫ

Показана хорошая переносимость и эффективность исследуемого фитопрепарата независимо от возраста ребенка и применяемой лекарственной формы (драже, капли).

В ходе исследования у детей обеих групп выявлено сокращение длительности симптомов ОРВИ по сравнению с предыдущими эпизодами на 3 дня.

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что применение лекарственного препарата на растительной основе у детей с рекуррентными респираторными инфекциями способствует повышению эффективности лечебных мероприятий.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Спонсором исследования выступила компания Бионорика (ООО «Бионорика»).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Лыткина ИН, Малышев НА. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Лечащий врач*. 2010; 10:66–69.
- Беляев АЛ, Слепушкин АН. Современное состояние проблем гриппа и острых респираторных заболеваний (ОРЗ). *РЭТ-инфо*. 2004;4:29–33.
- Ратникова ЛИ, Стенько ЕА. Новый подход в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. *Поликлиника*. 2009;2:70–2.
- Осидак А.В., Дриневский В.П., Цыбалова Л.М., Афанасьева О.И. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков. Практическое руководство для врачей. Под ред. А.В.Осидак. 3-е изд., доп. СПб.: ИнформМед. 2014. 256 с.
- Панин Н.К. Диагностика и лечение острых инфекционных заболеваний в амбулаторной практике. *Хабаровск: Новое изд-во*. 2014. 114 с.
- Вялов СС, Кузнецов ВИ. Острые респираторные вирусные инфекции: как лечить и предупреждать эффективно? *Поликлиника*. 2009;5:28–31.
- Евстролов АН. Возбудители острых респираторных вирусных инфекций человека. *Клин. антимикробная химиотерапия*. 2001;3:1–20.
- Свиштушкин ВМ, Никифорова ГН, Овчинников АЮ. Тонзиллофарингит как одно из клинических проявлений острых респираторных вирусных инфекций. *Cons Med*. 2005;10:824–7.
- Вавилова ВП, Крекова НП. Современные возможности профилактики респираторных инфекций в образовательных дошкольных учреждениях. *Вестник оториноларингологии*. 2010;3:68–70.
- Быкова ВП. Морфофункциональная организация небных миндалин как лимфоэпителиального органа. *Вестник оториноларингологии*. 1998;1:41–5.
- Галактионова МЮ. Состояние здоровья и адаптация дошкольников к микросоциальным условиям ДОУ. *Медработник дошкольного образовательного учреждения*. 2013;5:6–14.
- Келина Т.И. Новые подходы к проблеме рецидивирующей респираторной заболеваемости у детей. *Практическая медицина*. 2002;1:20–21.
- Пикуза ОИ, Садыкова ДИ, Генералова ЕВ. Новый подход к реабилитации подростков с рекуррентными респираторными инфекциями. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(6):37–41.
- Овчинников ЮМ, Левин АМ, Фитилев СБ. Местная антибактериальная терапия в лечении острых респираторных заболеваний. *Лечащий врач*. 2000;4:74–5.
- Туровский АБ. Роль симптоматической терапии при заболеваниях носа и околоносовых пазух. *Вестник оториноларингологии*. 2006;3:49–52.
- Ammendola A., Werner G., Steindl H. et al. Effectiveness and tolerability of Tonzilgon N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children. *Bonn, Germany*, 21–24 July 2015.
- Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. и др. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 432 с.
- Кондратьева ЕИ, Сутовская ДВ, Гринь ЮГ, Шамаков ВГ. Роль фитотерапии в оптимизации санаторно-курортного этапа реабилитации больных хроническим тонзиллитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(2):58–63.
- Привалова ТЕ, Шадрин СА, Васильева СР. Современные фитопрепараты в комплексном лечении дошкольников с патологией лимфоглоточного кольца. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(5):88–92.
- Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис. 2009.
- Мазаник ОА. Применение препарата Тонзилгон Н после тонзилэктомии у детей с хроническим декомпенсированным тонзиллитом. *Медицинские новости*. 2006;10:122–7.
- Сукало АВ. Тонзилгон и Синупрет в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей. *Медицинские новости*. 2007;4:107–8.
- Смирнова ГИ. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. *Детский доктор*. 2001;1:25–9.
- Бовбель ИЭ. Клиническая эффективность профилактического действия препарата Тонзилгон Н у часто болеющих детей. *Рецепт*. 2005;5:111–4.
- Гаращенко ТИ, Володарская ВГ. Профилактика и лечение хронического тонзиллита у часто и длительно болеющих детей. *Детские инфекции*. 2007;1:56–9.
- Дрынов ГИ, Иванюшина ОК, Дьякова ФН. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон Н. *Детский доктор*. 2001;1:67–9.
- Зиборова НВ, Маккаев ХМ. Опыт применения фитопрепаратов Синупрет и Тонзилгон Н для лечения ЛОР-заболеваний у детей. *Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии*. 2006;3(2):77–80.
- Арефьева НА, Васяева АА. Иммунотерапия при хронических фарингитах: показания, результаты. *РМЖ*. 2010;18(30):1864–9.
- Гаращенко МВ, Ильенко ЛИ, Гаращенко ТИ. Тонзилгон в сезонной профилактике ОРВИ и их осложнений в организованных детских коллективах. *Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии*. 2005;2(4):57–9.
- Гаращенко Т.И., Радциг Е.Ю. Эффективность консервативной терапии хронических тонзиллитов у детей препаратом Тонзилгон Н. Материалы IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2008.
- Вольская ЕА. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов. *Качественная клиническая практика*. 2011;1:19–24.

DOI: 10.15690/pf.v12i5.1464

И.Н. Захарова<sup>1</sup>, И.С. Тарасова<sup>2</sup>, В.М. Чернов<sup>2</sup>, Е.Б. Мачнева<sup>1</sup>, С.И. Лазарева<sup>3</sup>, Т.М. Васильева<sup>3</sup><sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Детская городская поликлиника № 133, Москва, Российская Федерация

## Факторы риска развития железодефицитных состояний у подростков города Москвы

### Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, главный педиатр Центрального федерального округа Российской Федерации

Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: +7 (495) 496-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 29.04.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Статья посвящена распространенности, структуре и причинам развития железодефицитных состояний (ЖДС) у подростков. Авторы наряду с литературными данными представили результаты собственного исследования подростков — учащихся общеобразовательных школ Москвы ( $n = 337$ ). Железодефицитная анемия выявлена у 5,3% обследованных, латентный дефицит железа — у 17%, в преобладающем большинстве у лиц женского пола. Определены также наиболее частые причины развития ЖДС у подростков: наличие в анамнезе «скачка роста», источника хронической кровопотери (длительные и обильные менструации у девушек, частые носовые кровотечения), вегетарианство, а также интенсивные физические нагрузки, приверженность диетам, наличие избыточной массы тела и ожирения.

**Ключевые слова:** подростки, дефицит железа, железодефицитная анемия, факторы риска, пубертатный «скачок роста», распространенность, пищевой рацион, избыточная масса тела, ожирение, хроническая кровопотеря, менструации, комплаенс, препараты железа.

**(Для цитирования:** Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М., Мачнева Е.Б., Лазарева С.И., Васильева Т.М. Факторы риска развития железодефицитных состояний у подростков города Москвы. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 609–613. doi: 10.15690/pf.v12i5.1464)

### ВВЕДЕНИЕ

Анатомо-физиологические особенности подросткового периода предопределяют не только вероятность развития в данной возрастной категории определенной патологии, но и характерные отличия в течении различных заболеваний. «Ростовой скачок», сопровождающийся интенсивным увеличением массы и длины тела, повышенные двигательная активность и психические

нагрузки, напряженная работа эндокринной и нервной систем, высокая интенсивность обмена веществ обуславливают необходимость введения дополнительных микронутриентов. Важную роль в этом возрасте имеет такой микроэлемент, как железо [1].

Дефицит железа (ДЖ) может приводить к развитию железодефицитной анемии (ЖДА) — полиэтиологическому заболеванию, которое связано с нарушением посту-

I.N. Zakharova<sup>1</sup>, I.S. Tarasova<sup>2</sup>, V.M. Chernov<sup>2</sup>, E.B. Machneva<sup>1</sup>, S.I. Lazareva<sup>3</sup>, T.M. Vasilyeva<sup>3</sup><sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Dmitry Rogachev Federal Clinical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Pediatric City Hospital No. 133, Moscow, Russian Federation

## Risk Factors of Development of Iron-Deficiency Conditions in Moscow Adolescents

The article presents data on prevalence structure and causes of iron-deficiency conditions (IDC) in adolescents. The authors describe both literature data and the findings of their own study in the adolescents ( $n = 337$ ) studying at Moscow comprehensive schools. Iron-deficiency anemia was revealed in 5.3% of the examined adolescents, latent iron deficiency — in 17%; vast majority of the last were females. The authors also determined the most common causes of IDC development in adolescents: growth spurt (according to the anamnesis), a source of chronic blood loss (prolonged and abundant menstruations [in girls], frequent nasal bleeding), vegetarianism, intense physical activity, diet compliance, excess weight, and obesity.

**Key words:** adolescents, iron deficiency, iron-deficiency anemia, risk factors, growth spurt, prevalence, diet, excess weight, obesity, chronic blood loss, menstruations, compliance, iron preparations.

**(For citation:** I. N. Zakharova, I. S. Tarasova, V. M. Chernov, E. B. Machneva, S. I. Lazareva, T. M. Vasilyeva. Risk Factors of Development of Iron-Deficiency Conditions in Moscow Adolescents. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 609–613. doi: 10.15690/pf.v12i5.1464)

пления, усвоения или повышенными потерями железа и характеризуется микроцитозом и гипохромной анемией. Латентный (скрытый) дефицит железа (ЛДЖ) — приобретенное состояние, при котором еще в отсутствии анемии уже истощены запасы микроэлемента в депо и тканях (сидеропения, гипосидероз) организма.

У подростков растет потребление пищи вне дома, в том числе продуктов быстрого приготовления. Особенности пищевого рациона подросткового возраста способствуют недостаточному поступлению железа с пищей за счет увлечения различными видами нетрадиционного питания (вегетарианство, веганство, сыроедение), употребления фастфуда (пищи, бедной витаминами и микроэлементами), соблюдения без назначения врача диет, в том числе для снижения массы тела [2, 3]. Пищевые привычки детей-подростков часто базируются на искаженном представлении о красоте тела. На формирование пищевого поведения оказывают влияние и гастрономические предпочтения сверстников, и средства массовой информации [2]. Имеют также значение неадекватные социально-экономические и социокультурные ценности, особенности финансового положения семьи.

Повышенная потребность в железе у подростков может быть связана с интенсивными физическими нагрузками (особенно у спортсменов), вплоть до развития «спортивной анемии» [4–6], а также с избыточной массой тела и ожирением [7]. Современные представления о молекулярных механизмах взаимосвязи ожирения и дефицита железа основаны на регуляции обмена микроэлемента в организме. Избыток жировой ткани характеризуется повышенной выработкой некоторых провоспалительных цитокинов и адипокинов, которые могут непосредственно влиять на всасывание железа в кишечнике. Кроме того, провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 1 и 6, являются мощными индукторами образования гепсидина в печени, что может дополнительно ухудшать всасывание железа. Цитокины и гепсидин способствуют удержанию железа в селезенке, печени, снижая тем самым концентрацию сывороточного показателя и доступность железа для эритропоэза [8].

Согласно результатам исследования, проведенного И.С. Тарасовой [9], дефицит железа у девушек и юношей Вологды и Москвы наблюдается в 24,5 и 4,8% случаев, соответственно. Высокая частота железодефицитных состояний среди девушек объясняется наличием большего числа факторов риска развития патологии (обильные и длительные менструации, соблюдение диет для похудения). У 10–25% женщин, считающих себя практически здоровыми, ежемесячно во время менструации теряется более 80 мл крови, или более 40 мг железа (из расчета, что 2 мл крови содержат 1 мг железа). Если объем теряемой крови за цикл превышает 90 мл, потери железа составляют 45 мг. Женщины, ежемесячно страдающие большими кровопотерями, теряют от 100 до 500 мг крови (50–250 мг железа) [10].

Хронической кровопотере, сопровождающейся дефицитом железа у подростков, способствуют эрозивные и язвенные процессы в желудке и двенадцатиперстной кишке, частые носовые кровотечения, травмы, длительные и обильные менструации у девушек, кишечные инфекции, паразитарные заболевания желудочно-кишечного тракта, интестинальные проявления пищевой аллергии (эозинфильный колит), воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона; табл. 1) [11–14].

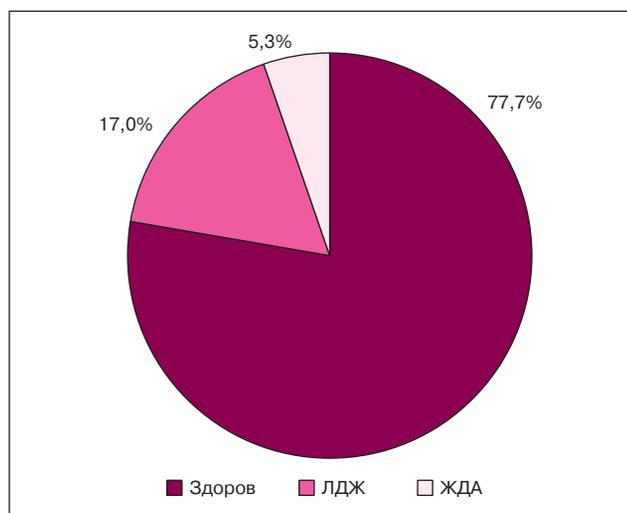
Имеют значение особенности психологии подросткового периода, обуславливающие дополнительные факторы риска дефицита железа (увлеченность диетами и нетрадиционными видами питания). Нередко правильной коррекции ЖДС мешает некомплаентность пациента (невыполнение назначений врача). При этом чрезвычайно важным становится подбор оптимального препарата для эффективности терапии: более предпочтительны препараты в таблетках с возможным однократным приемом в течение суток (например, гидроксид полимальтозный комплекс).

**Цель исследования:** изучить частоту и степень тяжести железодефицитных состояний у подростков — учащихся общеобразовательных школ Москвы, уточнить наиболее частые причины развития сидеропении в данной возрастной категории.

**Таблица 1.** Факторы, наиболее часто приводящие к развитию железодефицитной анемии у подростков (цит. по [2])

Причина	Особенности
Пища, бедная железом	Неправильные пищевые привычки
Лекарства Продукты питания	Использование лекарств (тетрациклин, антациды), содержащих алюминий и магний, и продуктов питания, препятствующих всасыванию железа (фитин: мука и продукты ее содержащие, рис, соя; оксалаты: овощи, особенно ревень, шпинат, щавель; альгинаты: пудинг, мороженое, низкокалорийные пищевые продукты; танин: чай)
Избыточная масса тела и ожирение	Повышенная потребность в железе
Дефицит железа, связанный с интенсивной физической активностью (регулярные занятия спортом)	«Спортивная анемия» связана с различными факторами, включая «псевдоанемию разведения», механический внутрисосудистый гемолиз и потери железа
Острая или хроническая кровопотеря, травмы, донорство	Истощение запасов железа в связи с регулярной потерей крови
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Целиакия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника, паразитарные заболевания
Потери железа в связи с заболеваниями мочевой системы	Опухоль почки, мочекаменная болезнь, острый и хронический гломерулонефрит, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, геморрагический цистит аденовирусной этиологии
Нарушения менструальной функции	Обильные менструальные кровотечения
Беременность, роды	Повышенная потребность в железе, потери железа
Хронические и острые заболевания	Увеличение выработки провоспалительных цитокинов влияют на всасывание железа в кишке

**Рис. 1.** Частота выявления железодефицитных состояний у подростков — учащихся общеобразовательных школ Москвы



Примечание. ЛДЖ — латентный дефицит железа, ЖДА — железодефицитная анемия.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Время проведения

Исследование проводилось с марта по декабрь 2014 г.

### Критерии отбора

Для оценки распространенности и структуры ЖДС среди подростков в исследование были включены школьники общеобразовательных московских школ обоих полов в возрасте от 11 до 17 лет (медиана возраста 15 лет).

Критериями диагностики анемии являлись следующие концентрации гемоглобина [15, 16]:

- $\leq 115$  г/л у девочек и девушек до 12 лет;
- $\leq 120$  г/л у девочек и девушек 12 лет и старше;
- $\leq 120$  г/л у мальчиков в возрасте до 12 лет;
- $\leq 125$  г/л у мальчиков в возрасте 12–15 лет;
- $\leq 130$  г/л у юношей 15–18 лет.

Критерием ЛДЖ являлся коэффициент насыщения трансферрина железом  $\leq 16\%$  при отсутствии анемии, критерием ЖДА — наличие ДЖ и анемии. Для выявления возможных причин ЖДС проводили физикальный осмотр подростков, сбор анамнеза, анкетирование, изучение медицинской документации (ф. 026/у).

### Методы исследования

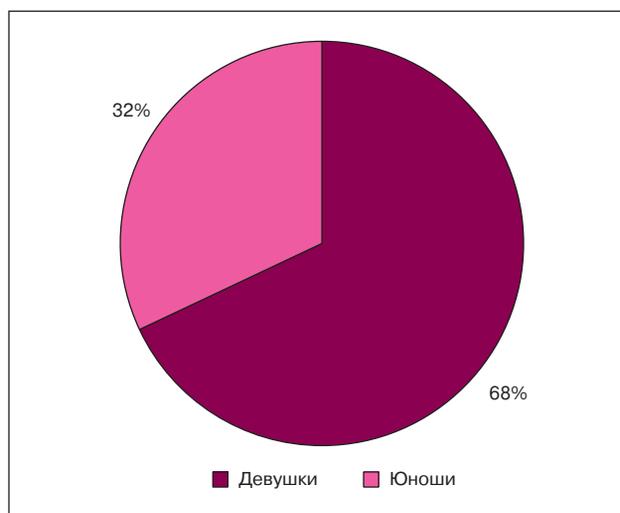
Всем подросткам, включенным в исследование, был выполнен клинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i (Sysmex corporation, Япония) и биохимический анализ крови с определением концентрации сывороточного железа (СЖ) и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) с последующим расчетом коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ) по формуле:

$$\text{НТЖ} = \text{СЖ}/\text{ОЖСС} \times 100\%.$$

**Таблица 2.** Частота дефицита железа у юношей и девушек города Москвы

Пол	Дефицит железа	Здоров
Девушки; n = 144 (%)	51 (35,4)	93 (64,6)
Юноши; n = 193 (%)	24 (12,4)	120 (87,6)
Всего 337 (%)	75 (22,3)	262 (77,7)

**Рис. 2.** Структура железодефицитных состояний у подростков в зависимости от пола



Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS, версия 21. Статистическую значимость различий оценивали с помощью  $\chi^2$ -критерия, различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включены 337 учащихся 5–11-х классов общеобразовательных школ Москвы, из них 144 юноши и 193 девушки. ЖДС было выявлено у 75 (22,3%) подростков: ЖДА — у 5,3%, ЛДЖ — у 17% (рис. 1).

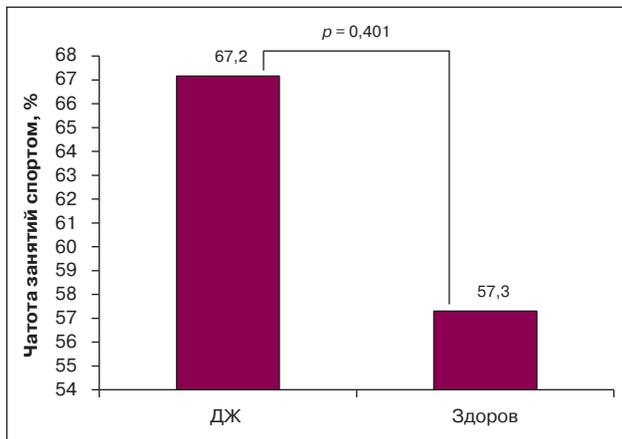
Среди подростков женского пола дефицит железа выявлен у 51 (68% от общего числа подростков с ДЖ), среди лиц мужского пола — у 24 (32%) (рис. 2).

Полученные данные соответствуют результатам проводимых ранее исследований в России и литературным данным [8], поскольку подростки женского пола имеют большее число факторов риска развития ДЖ. Частота ДЖ у юношей и девушек — учащихся общеобразовательных школ Москвы представлена в табл. 2.

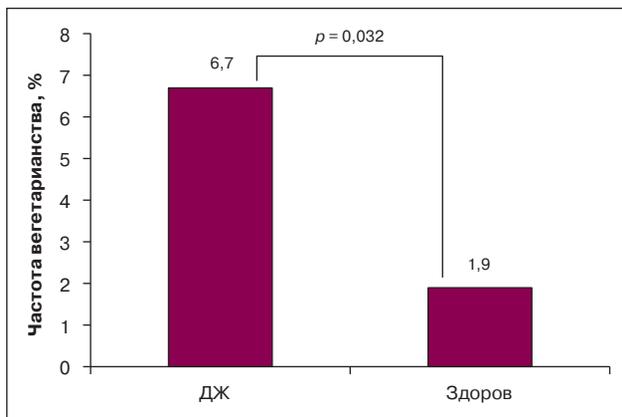
По результатам анкетирования было выявлено, что среди подростков с ДЖ занимались спортом (регулярные занятия в спортивных секциях не реже 4 раз в нед) 47 человек (62,7%), среди здоровых подростков — 150 (57,3%) (рис. 3). Различия оказались статистически незначимыми ( $p = 0,401$ ). В исследуемой группе подростков фактор повышенных физических нагрузок не был значимым в отношении развития ДЖ.

«Скачок роста» в группе подростков с ДЖ, по результатам анкетирования, был выявлен у 20 (26,7%) человек, в группе здоровых подростков — у 41 (15,6%), различия оказались статистически значимыми ( $p = 0,029$ ) (рис. 4). «Скачок роста» — значительное увеличение длины тела, особенно выраженное в период полового созревания:

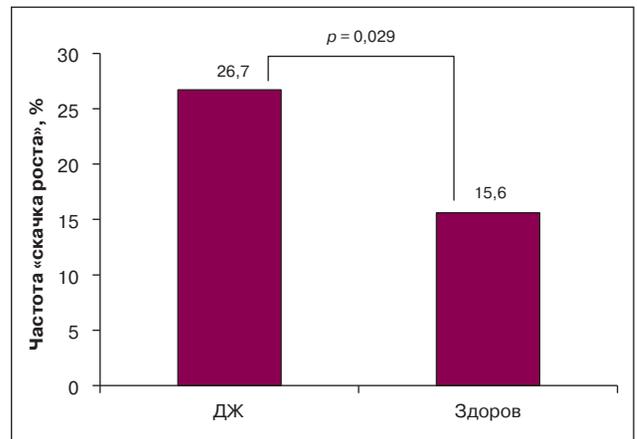
**Рис. 3.** Частота занятий спортом среди подростков с дефицитом железа (ДЖ) и их здоровых сверстников



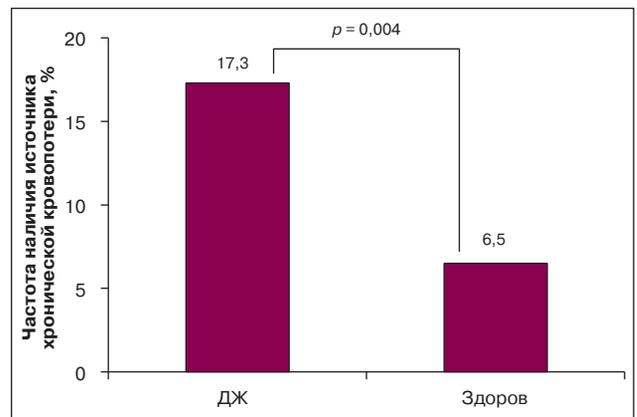
**Рис. 5.** Вегетарианство среди подростков с дефицитом железа (ДЖ) и их здоровых сверстников



**Рис. 4.** «Скачок роста» у подростков с дефицитом железа (ДЖ) и их здоровых сверстников



**Рис. 6.** Наличие источника хронической кровопотери у подростков с дефицитом железа (ДЖ) и их здоровых сверстников



девочки в возрасте ~12 лет вырастают примерно на 8 см в год, мальчики несколько позднее, приблизительно в 14 лет, вырастают на 10 см в год [1]. На фоне столь выраженного увеличения роста значительно повышаются потребности в железе. Таким образом, «скачок роста» является значимым фактором в отношении развития ДЖ в исследуемой группе подростков.

Значимым фактором риска развития ДЖ стало и недостаточное поступление железа с пищей. Так, среди подростков с ДЖ вегетарианцами оказались 6,7% ( $n = 5$ ), среди здоровых подростков — 1,9% ( $n = 5$ ) (рис. 5), различия были статистически значимыми ( $p = 0,032$ ). Таким образом, у подростков-вегетарианцев чаще развивается ДЖ по сравнению со сверстниками, употребляющими в пищу мясо.

Источник хронической кровопотери (частые носовые кровотечения, длительные и обильные менструации у девушек) был выявлен у 13 (17,3%) подростков с ДЖ, что оказалось в процентном соотношении статистически значимо выше, чем у здоровых сверстников — 17 (6,5%) ( $p = 0,004$ ) (рис. 6). Потери железа вследствие наличия источника хронической кровопотери в организме являются значимым фактором, способствующим развитию ДЖ.

Основным фактором риска развития ДЖ у подростков являются аномальные маточные кровотечения пубертатного периода. Анализ частоты наличия источника хронической кровопотери в зависимости от пола показал, что среди юношей с ДЖ источник кровопотери выявлен в 8,3% (у 2) (рис. 7), а среди девушек с ДЖ — в 17,6% случаев (рис. 8).

Среди подростков с ДЖ избыточная масса тела и ожирение наблюдались у 11 (14,7%) человек, среди здоровых — у 26 (9,9%), однако различия были статистически незначимыми ( $p = 0,082$ ) (рис. 9). Наличие избытка массы тела и ожирения не стало в исследуемой группе подростков значимым фактором для развития ДЖ.

Дефицит массы тела был выявлен у 8 (10,7%) наблюдаемых с ДЖ и у 13 (5%) здоровых подростков (рис. 10), однако различия были недостоверными ( $p = 0,072$ ). Таким образом, наличие недостаточности питания также не явилось в исследуемой группе подростков значимым фактором для развития ДЖ.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, наиболее частыми причинами развития ЖДС у подростков города Москвы явились следующие:

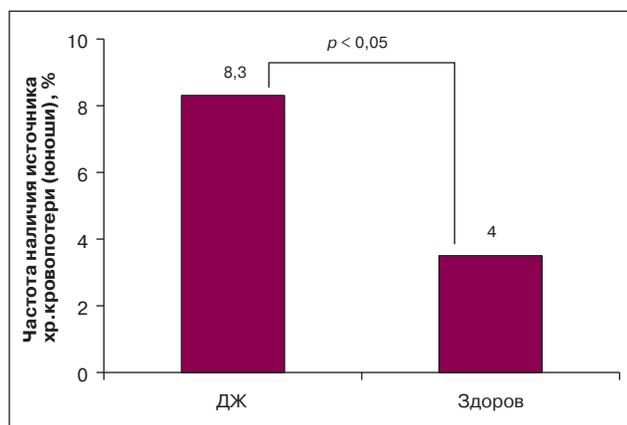
- 1) наличие в анамнезе «скачка роста»;
- 2) обнаружение источника хронической кровопотери (длительные и обильные менструации у девушек, частые носовые кровотечения);
- 3) особенности питания (вегетарианство).

Частота таких факторов риска, как недостаточность питания, избыточная масса тела, ожирение, интенсивность физических нагрузок, значимо не отличалась у подростков с дефицитом железа и без такового.

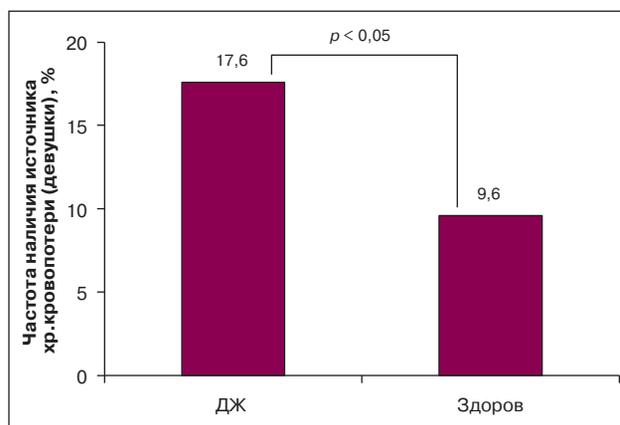
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Педиатры обязаны учитывать установленные факторы риска для организации правильных диетических и медикаментозных мер профилактики развития ДЖ у подростков. При этом

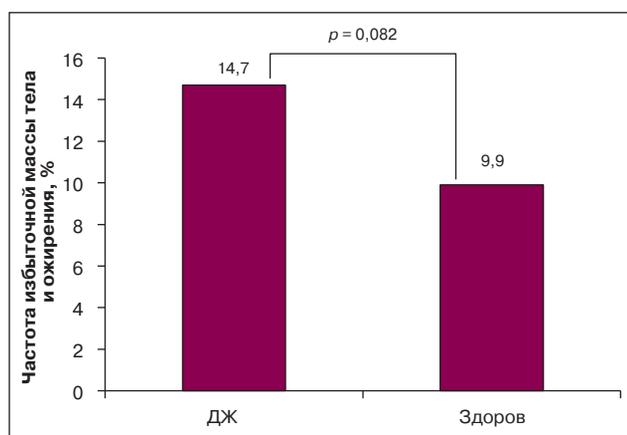
**Рис. 7.** Наличие источника хронической кровопотери у юношей с дефицитом железа (ДЖ) и их здоровых сверстников



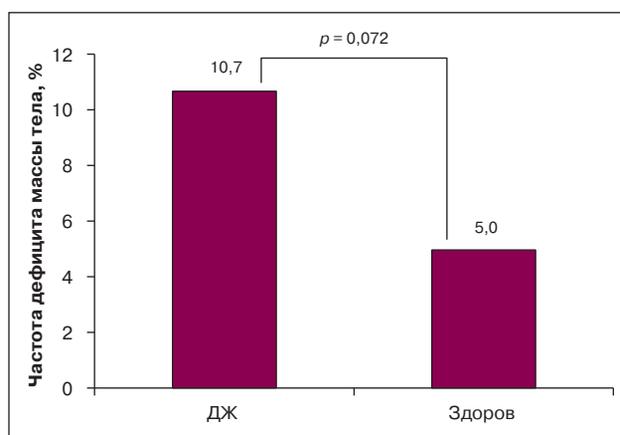
**Рис. 8.** Наличие источника хронической кровопотери у девушек с дефицитом железа (ДЖ) и их здоровых сверстниц



**Рис. 9.** Избыточная масса тела и ожирение у подростков с дефицитом железа (ДЖ) и их здоровых сверстников



**Рис. 10.** Дефицит массы тела у подростков с дефицитом железа (ДЖ) и их здоровых сверстников



необходимо принимать в расчет психологические особенности подросткового периода. Для достижения высокой приверженности педиатр должен разъяснить пациенту возможные последствия ЖДС, что повысит эффективность терапии.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детские болезни: Учебник. Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Мед. 2002. 880 с.
2. De Andrade Cairo RC, Rodrigues Silva L, Carneiro Bustani N, Ferreira Marques CD. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review. *Nutr Hosp.* 2014;29(6):1240–1249.
3. Mesias M, Seiquer I, Navarro MP. Iron nutrition in adolescence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013;53(11):1226–1237.
4. Soekarjo DD, de Pee S, Bloem MW, Tjiong R, Yip R, Schreurs WH, et al. Socio-economic status and puberty are the main factors determining anaemia in adolescent girls and boys in East Java, Indonesia. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(11):932–939.
5. Olsson KS, Marsell R, Ritter B, Olander B, Akerblom A, Ostergard H, et al. Iron deficiency and iron overload in Swedish male adolescents. *J Intern Med.* 1995;23(2):187–194.
6. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med.* 1993;329(3):190–193.
7. Nazif HK, El-Shaheed AA, El-Shamy KA, Mohsen MA, Fadel NN, Moustafa RS. Study of Serum Hepcidin as a Potential Mediator of the Disrupted Iron Metabolism in Obese Adolescents. *Int J Health Sci (Qassim).* 2015Apr;9(2):172–8.
8. Aigner HK, Feldman A, Datz Ch. Obesity as an Emerging Risk Factor for Iron Deficiency. *Nutrients.* 2014Sep;6(9):3587–3600.
9. Тарасова И.С. Разработка и научное обоснование скрининга железодефицитных состояний у подростков. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2013. 67 с.
10. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 3. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и дополн. М.: Ньюдиамед. 2005. 416 с.

11. Michaca VJS, Galaviz JLG, Pasillas MV, Huerta SF, Martinez LB, Monroy JVO, et al. Consenso Nacional para el diagnostico y tratamiento de la anemia en la infancia y em la adolescencia. *Pediatría de Mexico.* 2012;14(2):71–85.
12. Румянцев А.Г., Захарова И.Н., Чернов В.М., Тарасова И.С., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г., Мачнева Е.Б., Пудриков К.А. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков (пособие для врачей). Под ред. А.Г. Румянцева, И.Н. Захаровой. М.: ООО «Контри Принт». 2015. 76 с.
13. Захарова ИН, Тарасова ИС, Мачнева ЕБ, Лазарева СИ, Васильева ТМ. Факторы риска дефицита железа у подростков и их влияние на выбор терапии. *Педиатрия.* 2015;4(94):52–57.
14. Тарасова ИС, Красильникова МВ, Сметанина НС, Румянцев АГ. Железодефицитные состояния у подростков: частотные характеристики, структура и клинические проявления. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2005;4(3–4):46–49.
15. Recommendation to prevent control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention: *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 1998;47(RR-3):1–58.
16. UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001 (WHO/NHD/01.3). 114 p. URL: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/WHO\\_NHD\\_01.3/en](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en)

# Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»

7–9 сентября 2015 г. в Иркутске прошла Всероссийская научно-практическая конференция Союза педиатров России с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии».

В мероприятии приняли участие более 300 врачей из Иркутской области, Республики Бурятия, Забайкальского края, Красноярска, Хабаровска, Владивостока, а также зарубежные делегаты из Монгольской Народной Республики.

Конференции предшествовал прекогрессный цикл, в рамках которого прошли круглые столы, собравшие экспертов по детской аллергологии и специалистов в области педиатрической нутрициологии.

На врачебном консилиуме с участием ведущих специалистов ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России были обозначены пути решения диагностических и терапевтических проблем для маленьких пациентов с тяжелыми заболеваниями.

На базе ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» прошло заседание Экспертного научного совета по педиатрии и онлайн апробация диссертации А.С. Иванниковой (Кемерово) «Особенности течения заболеваний нижних дыхательных путей у детей на фоне дисплазии соединительной ткани». В рамках данного заседания состоялось обсуждение планируемой диссертационной работы аспирантки того же медицинского центра Е.А. Шенеман. В работе приняли конструктивное участие ученые и врачи пяти регионов России.

Открыл конференцию в большом конференц-зале Кортъярд Марриотт Иркутск Сити Центра министр здра-

вохранения Иркутской области Н.Г. Корнилов. С пожеланиями успешной работы выступили ректор Иркутского государственного медицинского университета профессор И.В. Малов, президент Европейской педиатрической ассоциации, председатель Российской академии педиатрии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, директор НИИ педиатрии, член-корреспондент РАН, профессор Л.С. Намазова-Баранова, научный руководитель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» член-корреспондент РАН, профессор Л.И. Колесникова, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» докт. мед. наук Л.В. Рычкова.

Научная программа Конференции была насыщенной и разнообразной. Большой интерес слушателей вызвали симпозиумы, посвященные современным проблемам вакцинации и избранным вопросам современной детской нутрициологии под председательством проф. Л.С. Намазовой-Барановой.

Новой интересной формой общения со слушателями стала научная дискуссия в формате поединка «Мифы современной аллергологии», которую провели профессора Г.А. Новик (Санкт-Петербург) и С.Г. Макарова (Москва). Неравнодушно был принят аудиторией и вызвал оживленную дискуссию доклад проф. И.В. Давыдовой, посвященный реабилитации детей с бронхолегочной дисплазией.

614



Во время поединка «Мифы современной аллергологии»



В областном перинатальном центре

Большое место в научной программе конференции занял симпозиум «Рациональная терапия и профилактика при инфекции мочевых путей у детей», в рамках которого докт. мед. наук О.В. Комарова и канд. мед. наук Т.В. Маргиева познакомили врачей с современными подходами к диагностике мочевых инфекций, а также осветили вопросы лечения, профилактики и прогноза при данной патологии.

На симпозиуме по редким болезням в педиатрии в блестящих докладах проф. Л.М. Кузенковой и канд. мед. наук Н.Д. Вашакмадзе были рассмотрены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики при болезни Фабри и синдроме Хантера: представлены клинические случаи, освещены современные возможности лечения тяжелой наследственной патологии.

С большим интересом слушатели приняли доклады докт. мед. наук Е.В. Комаровой о новых методах диагностики в детской гастроэнтерологии, докт. пед. наук С.Б. Лазуренко о современных технологиях выявления детей с высоким риском нарушений психического развития, докт. мед. наук Е.В. Антоновой о проблемах подростковой медицины, докт. биол. наук В.М. Полякова об эмоциональных и когнитивных нарушениях в формировании

первичной артериальной диагностики у подростков, проф. Л.В. Брегель об эпидемиологии и редких формах болезни Кавасаки, докт. мед. наук Н.Н. Мурашкина о дифференциальной диагностике экзантем у детей, канд. мед. наук А.К. Геворкян о современных подходах к обследованию детей с аллергией.

На закрытии конференции директором ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ докт. мед. наук Л.В. Рычковой была подчеркнута важность этого события для региона, поскольку активное обсуждение в широкой врачебной аудитории современных достижений медицинской науки и новых медицинских технологий, несомненно, будет способствовать снижению заболеваемости и смертности детского населения.

Завершилась церемония закрытия Конференции исполнением Гимна «Союза педиатров России».

Успешное проведение Конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» в Иркутске подтвердило высокую значимость и перспективность выбранного Союзом педиатров России курса на проведение педиатрических форумов в регионах Российской Федерации с целью усиления научной, практической и просветительской работы среди педиатров нашей страны.

## Информация для педиатров



**Консультативно-диагностический центр (КДЦ) — структурное подразделение Научного центра здоровья детей, оказывающее полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг детям и подросткам в возрасте от 0 до 18 лет.**

В консультативном отделении Центра медицинскую помощь оказывают свыше **200 специалистов** по **36** специальностям, функционирует также Центр семейной вакцинопрофилактики.

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СЛУЖБЫ КДЦ

#### • Отдел лучевой диагностики

МРТ, КТ-исследования с анестезиологическим обеспечением. Также выполняются КТ-исследование коронарного кальция (Ca-score); КТ-коронарография, МРТ проводящих путей головного и спинного мозга (диффузионно-тензорная трактография), чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца, УЗИ дистального отдела толстой кишки

и анального сфинктера с акваконтрастированием (комбинированная методика). Отделение оснащено четырьмя МР-томографами (один с напряженностью в 3,0 Тесла), двумя КТ-аппаратами с возможностью «двухэнергетического сканирования», маммографом, денситометром, УЗ-приборами экспертного класса.

#### • Отделение инструментальной и лабораторной диагностики

Длительные мониторинги ЭЭГ в ночное и дневное время; суточные мониторирования ЭКГ, АД; комбинированные мониторинги; полисомнография; кардиореспираторные мониторинги, исследования функции внешнего дыхания (спонтанное дыхание во время сна) у детей грудного и раннего возраста; исследования вызванных потенциалов (соматосенсорных, зрительных, слуховых); электронейромиография (поверхностная и стимуляционная). В кабинете лабораторной диагностики проводятся исследования с целью раннего выявления предикторов сахарного диабета (гликированный гемоглобин в крови, микроальбумин в моче); аллергодиагностика (на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250; Phadia, Швеция, признанном «золотым стандартом» аллергодиагностики во всем мире), а также диагностика аутоиммунных заболеваний.

Тесное взаимодействие двух составных частей НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей — КДЦ и Реабилитационного центра — позволяет осуществлять восстановительные и профилактические мероприятия в полном объеме для всех обратившихся пациентов.

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 2,

**тел.:** регистратура — +7 (495) 967-14-20, +7 (499) 134-03-64, +7 (495) 798-26-51, кабинет МРТ — +7 (499) 134-10-65, Центр семейной вакцинопрофилактики — +7 (499) 134-20-92

**Интернет-сайт:** [www.kdcenter.ru](http://www.kdcenter.ru), [www.nczd.ru](http://www.nczd.ru)



## Симуляционно-тренинговый центр Научного центра здоровья детей

Научный центр здоровья детей — уникальный педиатрический центр с инновационной технологической и научной инфраструктурой, являющийся крупнейшим образовательным центром послевузовского профессионального образования детских врачей (педиатров и детских хирургов) России и стран СНГ.

В 2013 г. на базе Центра открыт современный высокоспециализированный компьютеризированный симуляционно-тренинговый центр. Центр оснащен современным оборудованием: роботы-симуляторы (PediaSIM, BabySIM), виртуальные симуляторы (ЛапСим, ВиртуОрт), педиатрические манекены (НьюБОРН, ВиртуБэби, ТравмаКинд

и др.), респираторный тренажер (ТестЧест), медицинские видеотренажеры для лапароскопии, муляжи и фантомы для отработки практических навыков различной сложности. Пять учебных классов снабжены видеокамерами и объединены в сеть, изображение из них транслируется в зал дебрифинга. В ходе тренингов манекен-имитаторы высочайшего уровня позволяют создать множество приближенных к реальности клинических ситуаций, овладеть мануальными навыками оказания базовой и экстренной медицинской помощи детям в возрасте до 5 лет, смоделировать принципы оказания экстренной посиндромной терапии.



### Тематические курсы: \*

- базовая и расширенная сердечно-легочная реанимация (основы тренинга PALS);
- нарушения сердечного ритма и антиаритмическая терапия;
- острая дыхательная недостаточность и респираторная терапия;
- первая помощь при неотложных состояниях в педиатрии;
- оказание помощи при травмах у детей;
- эндоскопическая хирургия;
- отработка навыков наложения детских швов и основ десмургии.

### Преподаватели-тренеры:

- высококвалифицированные специалисты Центра, ежедневно оказывающие неотложную помощь (педиатрическую, хирургическую, реанимационную) детям,
- профессионалы, имеющие специализацию в неонатологии, анестезиологии-реаниматологии, пульмонологии, аллергологии, нефрологии, хирургии, ортопедии и др.

В рамках программы подготовки национальных кадров стран-участниц российского проекта по реализации Мусковской инициативы в 2014 году на базе Центра проведено 5 обучающих научно-практических семинаров.



\* — с выдачей сертификатов государственного (российского и международного) образца.