

# 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 редактор

Маргиева Т.В., к.м.н.

### Ответственный секретарь

Островская А.С.

### 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.

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.

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

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

Богомильский 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.

Гербер-Гроте А. (Цюрих, Швейцария), 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.

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.

Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.

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

Кудаяров 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.

Местровик Ю. (Сплит, Хорватия), д.м.н., 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.

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

Саввина Н.В. (Якутск), д.м.н., проф.

Сайгитов Р.Т. (Москва), д.м.н.

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.

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.

Эрих Й. (Ганновер, Германия)

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

217

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2016 / ТОМ 13 / № 3

### 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. Тел. +7 (499) 110-17-34.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»  
Для физических лиц – 18100  
Для юридических лиц – 18101

# ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 13/ № 3/ 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

226 Л.С. Намазова-Баранова

### 227 НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

А.А. Мосилян, А.О. Томашева, Т.Л. Галанкин, А.С. Колбин

232 **КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПЕДИАТРИИ И НЕОНАТОЛОГИИ: УСПЕХИ И ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ**

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, О.С. Гундобина, С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова,  
Е.А. Вишнёва, К.В. Савостьянов, М.Ю. Степанян

239 **ДЕФИЦИТ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ**

А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, О.С. Гундобина, Е.А. Лукина, А.К. Геворкян, К.В. Савостьянов,  
А.А. Пушков, Е.А. Вишнёва, Г.Б. Мовсисян

244 **ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ. СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Т.В. Бушуева, Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо, Л.М. Кузенкова

251 **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОДУКТОВ БЕЗ ФЕНИЛАЛАНИНА**

О.А. Клочкова, А.Л. Куренков, Х.М. Каримова, Б.И. Бурсагова, Л.С. Намазова-Баранова,  
А.М. Мамедьяров, Л.М. Кузенкова, И.М. Тардова, И.В. Фальковский, О.Г. Донцов, М.А. Рыженков,  
В.А. Змановская, М.Н. Буторина, О.Л. Павлова, Н.Н. Харламова, Д.М. Данков, Е.В. Левитина,  
Д.А. Попков, С.О. Рябых, С.Н. Медведева, Е.Б. Губина, Л.Н. Владыкина, В.М. Кенис, Т.И. Киселёва,  
Д.А. Красавина, О.Н. Васильева, А.С. Носко, В.П. Зыков, В.И. Михнович, Т.А. Белогорова, Л.В. Рычкова

259 **МНОГОУРОВНЕВЫЕ ИНЪЕКЦИИ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А (АБОБУЛУТОКСИНА) ПРИ ЛЕЧЕНИИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОПЫТА 8 РОССИЙСКИХ ЦЕНТРОВ**

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.Г. Макарова, М.И. Броева

270 **ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА РАННИЕ ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ**

### ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

Л.С. Намазова-Баранова

283 **О ТОМ, КАК ВАКЦИНАЦИЯ СТАЛА РАЗМЕННОЙ МОНЕТОЙ В БОРЬБЕ ПОЛИТИКОВ**

С.В. Ильина

285 **О ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВКАХ, ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ И МЕРЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ**

С.М. Харит, В.С. Покровский, А.А. Рулёва, И.В. Фридман

289 **ПРОГРАММА ЭРАДИКАЦИИ ПОЛИОМИЕЛИТА ВОЗ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ**

### В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

Т.В. Маргиева, Е.П. Зимина, Е.А. Бакович, С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова, Г.Т. Яхьева,  
И.С. Костюшина, О.В. Кожевникова

299 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ РАХИТА У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МАСЛЯНОГО РАСТВОРА ВИТАМИНА D: РЕЗУЛЬТАТЫ КРАТКОСРОЧНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

### ЮБИЛЕЙ

303 **АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ БАРАНОВ**



## Витамин Д в капсуле TWIST OFF

Впервые минимально достаточная доза холекальциферола заключена в отдельные желатиновые капсулы с отрывающимся кончиком TWIST OFF.



Это первое и пока единственное подобное предложение на фармацевтическом рынке среди препаратов для лечения и профилактики гиповитаминоза Д.

**Одна капсула «ДЗВИТбэби» - содержит 5 мкг витамина D или 200 МЕ,** что составляет 50% установленной ежедневной нормы потребления витамина D для детей и соответствует минимально достаточной дозе витамина, разрешенной как экспертами ВОЗ, так и действующими в настоящее время в России рекомендациями.

## Капсула TWIST OFF обладает функциональными и клиническими преимуществами в сравнении с жидкой лекарственной формой

Не содержит консервантов, красителей и ароматизаторов

Заполнение и герметизация капсулы TWIST OFF происходит без контакта с внешней средой. Это позволяет надежно защитить химически нестабильный холекальциферол (витамин Д3) от окисления в процессе производства и хранения. Данная технология позволяет исключить использование консервирующих, стабилизирующих и прочих добавок.

Капсулы TWIST OFF обеспечивают строгое дозирование и исключают возможность передозировки

В каждой капсуле содержится минимально достаточная доза холекальциферола в размере 200МЕ. Допустимая погрешность при заполнении каждой капсулы составляет +/- 3%. Таким образом снижается возможность возникновения гипervитаминоза, возникающего в том числе при приеме капельных жидких форм в результате «человеческого фактора». Для приема «ДЗВИТбэби» следует повернуть наконечник капсулы и оторвать его, а затем выжать содержимое в рот ребенка или смешать с грудным молоком матери/смесью для кормления.

Удобен для применения в педиатрической практике и не требует специальных условий хранения

Не требуется хранение в холодильнике, т.к. капсула надежно препятствует физическому и химическому взаимодействию холекальциферола с факторами окружающей среды и не допускает его окисления. Капсулы удобно носить с собой, не заботясь о температурном режиме и о том, что препарат может пролиться или стеклянный флакон разобьется.

## Применение одной-двух капсул «ДЗВИТбэби» в день позволяет эффективно осуществлять специфическую профилактику гиповитаминоза витамина D

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

РЕКЛАМА "ДЗвит беби/D3vit baby" RU.77.99.11.003.E.003670.05.13 от 08.05.2013

Изготовитель: «Мастер Фарм Польска Сп. 3.0.0.», Польша, 90-752 Лодзь, ул. Зелиговского 3/5. По заказу: 000 «Алвилс Патент»

# 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.

### Associate Editor

Margieva T.V., MD

### Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

### 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

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.

Gerber-Grote A. (Zurich, Switzerland), PhD, professor

Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD

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

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), 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

Mestrovic J. (Split, Croatia), 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

Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), 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

Saygitov R.T. (Moscow), MD, PhD

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

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

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

Smirnova G.I. (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

220

### Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLC  
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, Davydkovskaya street, Moscow, 121352.  
Tel. +7 (499) 110-17-34.

Circulation 7000 copies.

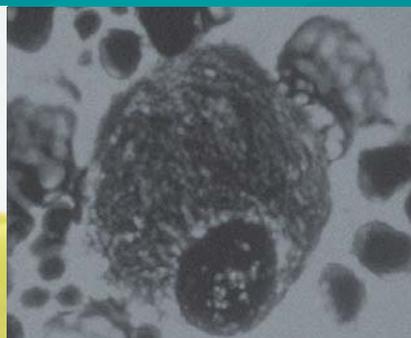
Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

# Болезнь Гоше

Диагноз:  
легко подтвердить  
Стандарт лечения:  
Церезим®  
...и он может жить  
полноценной жизнью



Когда симптомы не позволяют поставить знакомый диагноз,  
подумайте о том, что это редкое заболевание.

При подозрении на болезнь Гоше, пожалуйста, направьте пациента к врачу-генетику или позвоните на горячую линию для проведения диагностики: **+7 (800) 100-24-94**.

«Санофи Джензайм», представительство АО «Санофи АVENTИС Групп»  
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон: +7 (495) 721-14-00.  
Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

SANOFI GENZYME 

# PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2016 volume 13 № 3

## CONTENT

- EDITORIALS**
- 226 Leyla S. Namazova-Baranova
- MEDICAL NEWS**
- AN EDITORIAL ARTICLE**
- Anna A. Mosikian, Alina O. Tomasheva, Timofey L. Galankin, Alexey S. Kolbin
- 232 **CLINICAL TRIALS IN PEDIATRICS AND NEONATOLOGY: REASONS FOR UPS AND DOWNS**
- CLINICAL RECOMMENDATIONS**
- Aleksander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Olga S. Gundobina, Svetlana V. Mikhailova, Ekaterina U. Zakharova, Elena A. Vishnyova, Kirill V. Savostianov, Marina U. Stepanyan
- 239 **DEFICIENCY OF LYSOSOMIC ACID LIPASE: CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR CHILD HEALTH CARE DELIVERY**
- Aleksandr A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Olga S. Gundobina, Elena A. Lukina, Anna K. Gevorkyan, Kirill V. Savostyanov, Aleksandr A. Pushkov, Elena A. Vishnyova, Goar B. Movsisyan
- 244 **MANAGING CHILDREN WITH GAUCHER DISEASE: MODERN CLINICAL RECOMMENDATIONS**
- ORIGINAL ARTICLE**
- Tat'yana V. Bushueva, Tat'yana E. Borovik, Kaleria S. Ladodo, Lyudmila M. Kuzenkova
- 251 **RESULTS OF A PROSPECTIVE STUDY CONCERNING THE CLINICAL EFFICIENCY OF RECENT RUSSIAN-MADE SPECIALIZED FOODS WITHOUT PHENYLALANINE**
- Olga A. Klochkova, Alexey L. Kurenkov, Khadizhat M. Karimova, Bella I. Bursagova, Leyla S. Namazova-Baranova, Ayaz M. Mamedyarov, Lyudmila M. Kuzenkova, Ilona M. Tardova, Il'ya V. Fal'kovskiy, Oleg G. Dontzov, Mikhail A. Ryzhenkov, Vera A. Zmanovskaya, Marina N. Butorina, Olga L. Pavlova, Natalia N. Harlamova, Dmitriy M. Dankov, Elena V. Levitina, Dmitriy A. Popkov, Sergey O. Ryabykh, Svetlana N. Medvedeva, Elizaveta B. Gubina, Lyudmila N. Vladykina, Vladimir M. Kenis, Tat'yana I. Kiseleva, Diana A. Krasavina, Olga N. Vasil'eva, Anastasia S. Nosko, Valeriy P. Zykov, Vanda I. Michnovich, Tatyana A. Belogorova, Lybov V. Rychkova
- 259 **MULTILEVEL BOTULINUM TOXIN A (ABOBOTULINUM TOXIN A) INJECTIONS IN SPASTIC FORMS OF CEREBRAL PALSY: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 8 RUSSIAN CENTERS EXPERIENCE**
- REVIEW**
- Svetlana G. Makarova, Marika I. Broeva
- 270 **DIFFERENT FACTORS INFLUENCING EARLY STAGES OF INTESTINE MICROBIOTA FORMATION**
- WORLD NEWS OF VACCINATION**
- Leyla S. Namazova-Baranova
- 283 **HOW VACCINATION BECAME LOOSE CHANGE IN POLITICIANS' STRUGGLE**
- Svetlana V. Ilina
- 285 **CONCERNING PREVENTIVE VACCINATION, INFECTIOUS DISEASES AND THE EXTENT OF RESPONSIBILITY**
- Susanna M. Kharit, Vadim S. Pokrovsky, Anna A. Ruleva, Irina V. Fridman
- 289 **WHO POLIO ERADICATION PROGRAM: PROBLEMS AND SOLUTIONS**
- FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE**
- Tea V. Margieva, Elena P. Zimina, Elena A. Bakovich, Svetlana G. Makarova, Leyla S. Namazova-Baranova, Gusal T. Yachyaeva, Irina S. Kostyushina, Olga V. Kojevnikova
- 299 **THE EFFICACY OF PREVENTING RACHITIS IN BABIES BY USING VITAMIN D SOLUTIO OLEOSA: THE RESULTS OF A SHORT-TERM COMPARATIVE INVESTIGATION**
- JUBILEE**
- 303 **ALEXANDER ALEXANDROVICH BARANOV**



Специализированные продукты лечебного питания на основе аминокислотной смеси без фенилаланина для больных фенилкетонурией

# PREMIUM

НОВИНКА

- Улучшенный аминокислотный состав \*
- Содержат заменимые и незаменимые аминокислоты без фенилаланина
- Содержат витамины, минералы и микроэлементы, соответствующие возрастным потребностям

для больных ФКУ первого года жизни



## НУТРИГЕН 14-phe

- содержит жиры и углеводы, являющиеся источником энергии
- содержит DHA/ARA жирные кислоты
- содержит пребиотики для правильного пищеварения и формирования иммунитета

для больных ФКУ старше 1 года

## НУТРИГЕН 20-phe, НУТРИГЕН 40-phe

- содержат жиры и углеводы, являющиеся источником энергии



## НУТРИГЕН 70-phe

- предназначен для диетического лечебного питания детей старше 1 года, беременных женщин и взрослых

\* Аминокислотный состав смесей Нутриген 14-phe, Нутриген 20-phe, Нутриген 40-phe, Нутриген 70-phe полностью соответствует действующим рекомендациям, представленным в методическом письме ФГБУ «НЦЗД» РАМН «Специализированные продукты лечебного питания для детей с фенилкетонурией».

Телефон «горячей линии» **8 800 100 22 34**

Товар сертифицирован. На правах рекламы. Перед применением проконсультируйтесь в врачом.

# КАЛЬЦЕМИН

## Больше, чем кальций!



**Содержит кальций, витамин D<sub>3</sub> и остеотропные минералы: цинк, марганец, медь, бор и магний.<sup>1,2</sup>**

Краткая инструкция по применению препарата КАЛЬЦЕМИН.

**Показания к применению:** Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза. Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков, у женщин – в период беременности и грудного вскармливания. **Противопоказания к применению препарата КАЛЬЦЕМИН:** мочекаменная болезнь; гиперкальциемия; гиперкальциурия; повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Применение препарата КАЛЬЦЕМИН при беременности и кормлении грудью.** Возможно назначение препарата КАЛЬЦЕМИН при беременности и в период лактации по показаниям. При применении в период грудного вскармливания следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты выделяются с грудным молоком. **Применение при нарушениях функции почек.** Противопоказано применение препарата при мочекаменной болезни, гиперкальциурии. **Применение у детей.** Препарат назначают детям старше 5 лет. **Особые указания.** При применении препарата не следует превышать рекомендованные дозы, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов. **Передозировка. Симптомы:** запоры, тошнота, рвота; возможно также развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии, приводящие к накоплению кальция в мягких тканях и необратимым изменениям в почках и сердечно-сосудистой системе. **Лекарственное взаимодействие.** Данные о лекарственном взаимодействии препарата КАЛЬЦЕМИН не предоставлены. **Условия отпуска из аптек.** Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 3 года. РУ П N015890/01 от 30.06.09

## Реклама

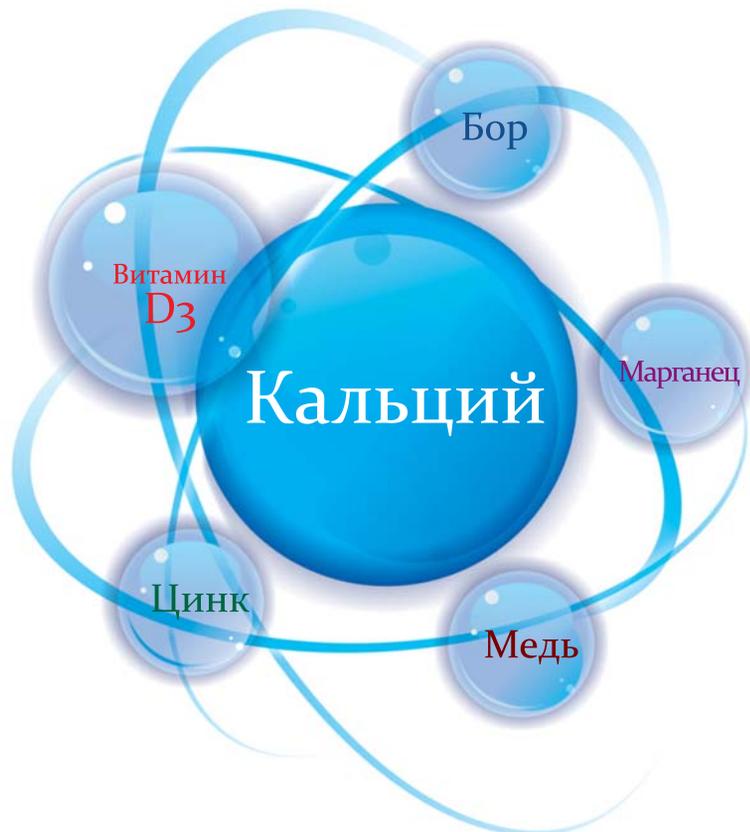
Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцецин

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцецин Адванс

Кальцецин: РУ МЗ России П N°015890/01 16.10.2009

Кальцецин Адванс: РУ МЗ России П N°015747/01 26.05.2009



## 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

MPT, 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, УЗИ-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)

# Подарите ей возможность двигательного развития на последующие 5–7 месяцев после инъекции<sup>1</sup>

Диспорт® способствует достижению повседневных целей в лечении детей с ДЦП с сохранением длительного эффекта после каждой инъекции<sup>2</sup>

Информация по препарату предоставляется для медицинских специалистов в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, направьте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 19, тел.: +7 (495) 258-54-00, факс: +7 (495) 258-54-01, [pharmacovigilance.russia@ipsen.com](mailto:pharmacovigilance.russia@ipsen.com). В нерабочие часы круглосуточные телефоны: +7 (916) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения). 1. О.А. Ключкова и соавторы. Многоцентровое российское исследование многоуровневых инъекций БТА (Abobotulinum toxin A) при лечении спастических форм ДЦП. Педиатрическая фармакология, 3-2016. 2. Delgado et al. AbobotulinumtoxinA for Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. PEDIATRICS Volume 137, number 2, February 2016: e2 0152830

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

 **Диспорт®**  
(абоботулотоксин А)  
Сделай следующий шаг

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ + CD

2-е, обновленное и дополненное издание

**Под редакцией:** А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой  
**Год издания:** 2015  
**Количество страниц:** 744

Представлены новейшие данные по основным разделам профилактической педиатрии: по формированию и охране здоровья нерожденного ребенка (плода) и новорожденного, здоровья подрастающего поколения; по созданию оптимальных условий для формирования здоровья, физических и интеллектуальных возможностей детей; по организации медицинского обслуживания детей, оценке физического, нервно-психического развития, диспансерному наблюдению здоровых детей, организации грудного вскармливания, ухода; по организации оздоровления часто болеющих детей и лечебно-профилактической помощи в дошкольных образовательных учреждениях и школах.

Книга предназначена для врачей детских поликлиник, педиатров, неонатологов и других специалистов, работающих с детьми, сотрудников образовательных и научных учреждений, организаторов здравоохранения, врачей общей практики, студентов VI курса медицинских вузов, интернов и ординаторов.

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ

Под редакцией А. А. Баранова,  
Л. С. Намазовой-Барановой



Москва  
Педиатр  
2015



**Дорогие друзья, уважаемые коллеги!**

Такое впечатление, что мир в последнее время сошел с ума... Ужасная война в Сирии и в целом неразбериха на Ближнем Востоке, после того, как бездумно были разрушены мир и правопорядок в ряде стран Севера Африки и Средиземноморья... Череда жутких терактов в старой доброй Европе... Бесконечная стрельба в разных городах Америки... Продолжать не хочется! А есть единственное желание — найти в этом саморазрушающемся мире точку опоры. Ту самую спасительную колонну, обхватив которую можно выжить при любых катаклизмах, ту ось, с помощью которой Архимед планировал перевернуть наш голубой шарик...

Уверена, такой колонной, осью, точкой опоры (назовите, как хотите) является наша любимая педиатрия, наше призвание, дело всей нашей жизни! Потому что нет педиатра без любви к детям, без любви вселенской, бескорыстной, всеобъемлющей и, конечно, созидательной!

А потому нам надо быть еще сильнее в знаниях и опыте (чтобы еще эффективнее помогать нашим пациентам) и еще сплоченнее на международной арене (чтобы наш голос слышали политики разных мастей и не принимали решений, которые могут затронуть и интересы будущего Земли — детей)!

Только любовь может спасти наш мир! А мы, детские врачи, признанные защитники детства, являемся могучей армией, которой под силу многое. Не забывайте об этом. Мои дорогие коллеги, я люблю вас!

**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 № 1 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!**

*It seems that over the past few months the world has gone insane... The terrible war in Syria together with total chaos in the Middle East following the thoughtless destruction of peace, law and order in several North African and Mediterranean countries... A series of terrible terrorist attacks in good old Europe... Endless shootings in various American cities... One doesn't even want to continue! There is only one wish — to find a foothold in this self-destructing world. The one salvatory pillar, embracing which one can survive any cataclysms, the axis, with which Archimedes planned to turn our blue ball...*

*I am sure, that such a pillar, such an axis (call it as you wish) is our beloved paediatrics, our mission, the work of all our lives! Because there is no paediatrician without the love for children, without a love that is universal, selfless, all-embracing and, of course, creative! And this is why we have to be even stronger in our knowledge and experience (in order to help our patients even more effectively) and even more united on the international arena (so that all types of politicians hear our voice and do not make any decisions that can affect the interests of the Earth's future — the children)!*

*Only love can save our world! And we, child doctors, the destined protectors of childhood — we are a mighty army, that is strong enough to accomplish a lot! Do not forget this. My dear colleagues, I love you!*

**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 № 1 of Pediatric Faculty  
of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,  
WHO consultant, Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee,  
the President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)  
Leyla Namazova-Baranova**

(По материалам сайта [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Alison G Hoppin, MD; Melanie S Kim, MD; Elizabeth TePas, MD, MS; Mary M Torchia, MD; Carrie Armsby, MD, MPH)

## Связь использования электронных сигарет и потребления табачных изделий

Исследования связывают увеличение популярности электронных сигарет с повышением риска курения обычных табачных изделий среди молодежи. В новом проспективном исследовании, в котором приняли участие 2530 учеников 9-го класса, никогда не употреблявших табак, сравнивали учеников, куривших электронные сигареты, и тех, кто не имел такого опыта. Дальнейшее наблюдение показало, что те, кто использовал электронные сигареты, с большей

долей вероятности сообщали о курении обычных табачных изделий как в течение 6 мес (31 и 8% соответственно), так и в течение 1 года (25 и 9% соответственно) исследования. Более того, после систематизации всех факторов риска подверженности табакокурению показано, что использование электронных сигарет способствует с большой долей вероятности дальнейшему потреблению таких табачных изделий, как сигареты, сигары и кальяны.

## Запланированные «домашние» роды: последствия для новорожденных и рожениц

227

В Соединенных Штатах Америки (США) статистические данные по безопасности внебольничных родов неоднозначны. Некоторые исследования показали, что у женщин, рожавших дома или в независимых родильных центрах, равные или лучшие показатели результатов в отношении новорожденных и матерей по сравнению с роженицами в медицинских учреждениях. Тем не менее в показатели больничных родов включаются исходы у рожениц, доставленных в стационар во время родов или послеродовой период в связи с осложнениями (в том числе женщин, изначально рожавших в домашних условиях или в независимых родильных центрах), что может повлиять на результаты статистики. В США было проведено исследование, в котором проанализировали результаты родов по плановому, а не фактическому месту

рождения. Оно показало, что примерно 16% женщин, запланировавших внебольничные роды (учитывались и «домашние» роды, и независимые перинатальные центры), потребовалась медицинская помощь, а у родившихся младенцев отмечены более высокие показатели перинатальной смертности, чаще развивались судороги и требовалась ИВЛ по сравнению с детьми, роды которых планировались в стационаре. У рожениц, планировавших внебольничные роды, но затем доставленных в больницу в связи с возникшими осложнениями, зафиксировано меньше акушерских вмешательств, но более высокая частота переливания крови. Для женщин в Соединенных Штатах это исследование дает более точное представление об исходах запланированных «домашних» родов по сравнению с родами в стационаре.

## Ускоренная коррекция гипогликемии у новорожденных и исходы развития нервной системы

При парентеральном введении глюкозы в лечении неонатальной гипогликемии у новорожденных без клинических проявлений, как правило, начинают со струйного введения 10% раствора декстрозы (2 мл/кг) с последующим непрерывным внутривенным вливанием от 4 до 6 мг/кг в мин. Однако, исследование новорожденных с риском развития

гипогликемии (гестационный возраст  $\geq$  35 нед) показало, что быстрая коррекция гипогликемии может привести к отставанию в нервно-психическом развитии к 2 годам. Эти данные свидетельствуют об эффективности применения непрерывной инфузии глюкозы, без первоначального болюсного введения декстрозы в дозе 2 мл/кг.

# Иктеричность склер и уровни билирубина у новорожденных

Основываясь на последних доступных данных, можно заключить, что наличие и степень желтушного окрашивания кожных покровов не является надежным методом для прогнозирования концентрации общего сывороточного билирубина или билирубина в плазме крови (ОБ) для развития неонатальной гипербилирубинемии. Однако, по данным недавно проведенного наблюдательного исследования (240 младенцев, родившихся в срок или недоношенных на поздних сроках), таким клиническим маркером может послужить иктеричная окраска склер. В этом исследовании у всех новорожденных с иктеричными склерами зафикси-

рован уровень общего билирубина, в соответствии с которым их можно отнести к категории среднего или высокого риска развития тяжелой формы гипербилирубинемии (определяется как ОБ > 25 мг/дл [428 мкмоль/л]) согласно номограмме Bhutani. У большинства младенцев с иктеричной окраской склер отмечены следующие показатели ОБ > 15 мг/дл (257 мкмоль/л). Данные результаты предполагают, что измерение ОБ или чрескожное измерение билирубина должно проводиться у младенцев с иктеричными склерами, так как они входят в группу риска развития тяжелой формы гипербилирубинемии.

## Омализумаб и пероральная иммунотерапия при пищевой аллергии

228

Новости медицины

Исследования пероральной иммунотерапии при пищевой аллергии осложнялись высокой частотой аллергических реакций во время лечения. С целью их предотвращения возникла идея применить в комплексной терапии анти-IgE (омализумаб), несмотря на стоимость препарата. Результаты рандомизированного многоцентрового исследования позволяют предположить, что применение анти-IgE до и во время фазы наращивания дозы пероральной иммунотерапии может быть более экономически эффективным, чем использование анти-IgE на протяжении всего периода иммунотерапии. В данном исследовании 57 детям и взрослым были назначены омализумаб или плацебо в течение четырех месяцев до и на протяжении фазы наращивания и достижения поддерживающей дозы

иммунотерапии — приема цельного молока. Медианы процентных показателей доз на пациента, которые провоцировали симптомы, составили 2,1 и 16,1 в течение фазы наращивания дозы в группах омализумаба и плацебо соответственно, и 0 и 3,4 в течение фазы поддержания. Достоверных различий в процентном соотношении десенсибилизированных пациентов (> 70%) или со стабильной ареактивностью к молоку (> 36%) по группам не выявлено. Таким образом, применение омализумаба повысило безопасность, но не повлияло на эффективность иммунотерапии. Поскольку большинство реакций развивается в фазу наращивания дозы, в целях снижения стоимости лечения применение омализумаба может быть ограничено этим периодом.

## Обновленные рекомендации по диагностике и лечению первичных иммунодефицитов

Обновленные Практические критерии для диагностики и лечения первичных иммунодефицитов разработаны тремя национальными аллергологическими и иммунологическими обществами Соединенных Штатов — American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (Американская академия по аллергии, астме и иммунологии); American College of Allergy, Asthma & Immunology (Американская коллегия по аллергии, аст-

ме и иммунологии) и Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology (Объединенный комитет по астме, аллергологии и иммунологии) — для аллергологов/иммунологов и других специалистов как клиническое руководство по выявлению, диагностике и подходам к терапии подобных заболеваний. Основные положения документа включают скрининг и специализированные тесты по оценке состояния различных звеньев иммунной функции,

описания характерных клинических проявлений и лабораторных исследований для целого ряда первичных иммунодефицитов, интернет-ресурсы, антибиотикопрофилактику, а также показания для трансплантации костного мозга или генной терапии. В настоящее время различают более 200 генетических нарушений иммунной функции, которые классифицируются по системе, разработанной Всемирной организацией здравоохранения

и Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies, IUIS). При необходимости рекомендуется проконсультироваться со специалистом аллергологом-иммунологом с опытом в диагностике и ведении первичного иммунодефицита. ([https://www.researchgate.net/publication/281719142\\_Practice\\_parameter\\_for\\_the\\_diagnosis\\_and\\_management\\_of\\_primary\\_immunodeficiency](https://www.researchgate.net/publication/281719142_Practice_parameter_for_the_diagnosis_and_management_of_primary_immunodeficiency))

## Связь длительной гипоксии с увеличением осложнений и смертельных исходов у детей с экстремально низкой массой тела при рождении

Метаанализ нескольких крупных клинических исследований у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении (гестационный возраст < 28 недель) показал, что низкие целевые показатели пульсоксиметрии насыщения гемоглобина ( $SpO_2$ ) в сравнении с высокими целевыми показателями  $SpO_2$  (85–89 против 91–95%) связаны с повышенной смертностью при выписке из стационара, но не влияют на смертность или заболеваемость в 24 мес скорригированного возраста (СВ). Однако, при последующем детальном изучении одного из включенных в мета-

анализ исследований (Canadian Oxygen Trial) продолжительные эпизоды гипоксии в течение первых двух-трех месяцев после рождения оказались связаны с поздней летальностью или нарушениями развития нервной системы в возрасте 18 мес СВ. Отмечено, что эта закономерность наиболее характерна для детей, распределенных методом случайной выборки в группу с высоким целевым  $SpO_2$ , чем для детей из группы с низким целевым  $SpO_2$ . Тем не менее на основе имеющихся в настоящее время данных детям с ЭНМТ рекомендуется применять целевой диапазон  $SpO_2$  90–95%.

## Взаимосвязь атопического дерматита и анемии

Национальным анкетированием по вопросам здоровья Соединенных Штатов (National Health Interview Survey) в 1997–2013 гг. был проведен анализ на основе данных более чем 200 000 детей и подростков, предоставленных специалистами по уходу за больными и самими пациентами. В результате выявлен повышенный риск развития анемии у детей с атопическими нарушениями в анамнезе, включая экзему, астму, поллиноз или пищевую аллергию. Большому риску подвержены дети со всеми четырьмя расстройствами. Используя лабораторные данные ( $n = 30\,000$ ) Национальной програм-

мы проверки здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey) 2014–2015 гг., авторы обнаружили, что у детей текущие атопический дерматит или астма вдвое увеличивают повышенный риск развития анемии, особенно микроцитарной анемии. Связана ли анемия у атопических детей с хроническим воспалением или недоеданием, вторичным по отношению к ограничениям в питании при предполагаемой пищевой аллергии, неизвестно. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эту взаимосвязь и определить основные механизмы.

# Влияние обогащения рациона беременных женщин и кормящих матерей длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами на риск развития аллергии у детей

Было высказано предположение, что употребление беременными и кормящими женщинами длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3 ДЦПНЖК) может предотвратить развитие аллергии у их детей. Тем не менее недавно проведенный систематический обзор рандомизированных исследований по оценке влияния  $\omega$ -3 ДЦПНЖК во время беременности и/или грудного

вскармливания на риск развития аллергии у потомства выявил, что при употреблении этих пищевых добавок снижение частоты аллергических проявлений (пищевая аллергия, атопический дерматит, аллергический ринит и астма) в 36-месячном возрасте статистически недостоверно по сравнению с отсутствием их в рационе или применением плацебо.

(По материалам Marild K, Stjrdal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner Syndrome and Celiac Disease: a case-control study. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20152232. doi: 10.1542/peds.2015-2232)

## Синдром Тернера (Шерешевского–Тернера) и целиакия: исследование случай–контроль

Синдром Тернера (Шерешевского–Тернера) — наиболее частая связанная с полом хромосомная аномалия у девочек и женщин. Ранее проведенные исследования свидетельствуют о высокой распространенности целиакии у пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера по сравнению с общей популяцией. Однако, эти данные касались в основном небольших групп больных. Настоящее исследование было проведено в Швеции среди лиц женского пола с синдромом Шерешевского–Тернера и в группе контроля, родившихся с 1973 по 2006 г. В исследование были включены 2 группы: 7548 лиц женского пола с целиакией, диагностированной до января 2008 г. с подтверждением по результатам биопсии (атрофия ворсинок, стадия 3 по шкале Марш). Группа контроля (34 492) была представлена популяционной когортой, соответствующей исследуемой группе по возрасту, полу, дате рождения и региону проживания. Пациентки с синдромом Шерешевского–Тернера, диагностированным до 2010 г., были идентифицированы с использо-

ванием данных из 3 национальных регистров по оценке здоровья. Отношение шансов (ОШ) для целиакии высчитывалось с использованием условной логистической регрессии. В результате исследования из 7548 лиц женского пола с целиакией у 20 был диагностирован синдром Шерешевского–Тернера (26%), тогда как в общей популяции (группа контроля) — у 20 (0,06%); для целиакии у пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера ОШ составило 3,29 (95% ДИ 1,94–5,56). Риск развития целиакии у лиц женского пола с данным синдромом оказался выше, чем в общей популяции женщин: в первые 5 лет жизни — в два раза (ОШ 2,16; 95% ДИ 0,91–5,11) и к возрасту старше 10 лет — в 5 раз (ОШ 5,50; 95% ДИ 1,53–19,78). В большинстве случаев корреляция между синдромом Шерешевского–Тернера и целиакией была не связана с сопутствующим диабетом 1-го типа. Таким образом, данное исследование подтверждает необходимость активного поиска целиакии у пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера.

(По материалам Lang JE, Hossain J, Holbrook JT, et al. Gastroesophageal reflux and worse asthma control in obese children: a case of symptom misattribution? *Thorax*. 2016;71(3):238–246 doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207662)

## Гастроэзофагеальный рефлюкс — одна из причин плохого контроля над астмой у детей с ожирением или фактор, способствующий переоценке симптомов астмы?

У детей с ожирением нередко отмечаются более выраженные симптомы астмы. При этом и астма, и ожирение независимо ассоциируются с симптомами гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Исследование влияния ожирения на связь астмы и ГЭР имело цель определить фенотип астмы у пациентов с ожирением. В США было проведено одномоментное поперечное исследование детей в возрасте 10–17 лет без ожирения (индекс массы тела 20–65%) и детей той же возрастной группы с ожирением (индекс массы тела  $\geq 95\%$ ) с ранее установленным диагнозом персистирующей бронхиальной астмы. Использовались демографические опросники, опросники по астме и ГЭР, а также исследовались показатели функции внешнего дыхания (спирометрия и импульсная осциллометрия). С помощью мультивариабельной линейной и логистической регрессии определялась связь между массой тела, симптомами ГЭР и течением астмы. Дополнительно проводились исследования в контрольной группе пациентов с бронхиальной астмой на предмет воспроизводимости результатов. Исследование

показало, что у детей с ожирением симптомы ГЭР встречаются в 7 раз чаще, чем у детей без него. Симптомы астмы у пациентов с повышенной массой тела тесно ассоциировались со шкалой выраженности симптомов ГЭР. При этом у детей без ожирения данная связь не прослеживалась. Высокий уровень по оценочной шкале ГЭР ассоциировался с лучшими значениями  $ОФВ_1$  и реактивности (X), низкими показателями резистентности (R) дыхательных путей, но при этом достоверно плохим контролем над астмой. Значимая, но более слабая связь между симптомами ГЭР и астмы отмечена в контрольной группе пациентов у детей без ожирения по сравнению с пациентами с избыточной массой тела.

Таким образом, выявленные в исследовании более высокие значения показателей функции внешнего дыхания у детей с ожирением, имеющих одновременно симптомы ГЭР и астмы, позволяют предположить, что существует вероятность «приписывания» симптомов ГЭР имеющемуся легочному заболеванию, что может способствовать переоценке симптомов бронхиальной астмы.

(По материалам Yorifuji T, Tsukahara H, Doi H. Breastfeeding and risk of Kawasaki disease: a nationwide longitudinal survey in Japan. *Pediatrics*. 2016;137(6):e20153919. doi: 10.1542/peds.2015-3919)

## Грудное вскармливание и риск развития болезни Kawasaki: национальное лонгитудинальное (когортное) исследование в Японии

Болезнь Kawasaki — наиболее частая причина сердечно-сосудистой патологии у детей в развитых странах, особенно в Японии. Однако, этиология этой патологии до настоящего времени остается неизвестной. Девиантный иммунный ответ рассматривается как ключевой фактор в развитии болезни. Грудное вскармливание способствует созреванию иммунной системы у младенцев. В связи с этим японскими исследователями была предпринята попытка изучить связь между типом вскармливания и риском развития болезни Kawasaki. Использовались данные общенационального популяционного когортного исследования, продолжающегося с 2010 г.,

из которого были выбраны 37630 детей, у которых имелись сведения о типе вскармливания в грудном возрасте. Анализировалась информация о типе вскармливания в возрасте 6–7 мес и о госпитализациях с болезнью Kawasaki в период от 6 до 30 мес. Было зафиксировано 232 госпитализации с данной патологией. Дети, которые находились на грудном или смешанном вскармливании реже попадали в стационар с болезнью Kawasaki по сравнению с детьми, получавшими смеси. По результатам исследования были сделаны выводы о протективном эффекте грудного вскармливания по отношению к развитию болезни Kawasaki.

А.А. Мосикян<sup>1</sup>, А.О. Томашева<sup>1</sup>, Т.Л. Галанкин<sup>1</sup>, А.С. Колбин<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Клинические исследования в педиатрии и неонатологии: успехи и причины неудач

### Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета СПбГУ

Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21-я линия, д. 8, тел.: +7 (921) 759-04-49, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 26.01.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Результаты клинических исследований в педиатрии имеют ограниченную предсказуемость по целому ряду причин, основными из которых являются несовершенные функции органов детского организма, незавершенный онтогенез ферментных и иных систем, а также наличие особых субпопуляций новорожденных и недоношенных новорожденных, в том числе в тяжелом состоянии. В этой связи одной из главных исследовательских задач в педиатрии является разработка лекарственных средств не «в том числе», а «именно» для новорожденных. Среди других причин ограниченной предсказуемости клинических исследований в педиатрии — невозможность полной экстраполяции данных взрослой популяции на детей, недостаточное количество участников исследований для подбора оптимальной дозы путем эскалации доз, неопределенность ряда этических аспектов проведения клинических испытаний с участием детей, возрастные особенности этиопатогенеза некоторых заболеваний, а также наблюдаемый у детей высокий плацебо-эффект. В настоящее время внимание акцентируется на необходимости публикации всех, в том числе и отрицательных результатов для повышения точности моделирования фармакологических параметров лекарственных средств в педиатрических субпопуляциях.

**Ключевые слова:** дети, клинические исследования, off-label.

(Для цитирования: Мосикян А. А., Томашева А. О., Галанкин Т. Л., Колбин А. С. Клинические исследования в педиатрии и неонатологии: успехи и причины неудач. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 232–238. doi: 10.15690/pf.v13i3.1572)

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема нелегального применения лекарственных средств (ЛС) в педиатрии поднимается в отечественной и зарубежной медицинской литературе в течение многих лет, однако до настоящего времени она не решена, поэтому не утратила своей значимости [1]. Нелегально применяемые (unlicensed) в педиатрии ЛС — лекарства, не разрешенные к применению у детей, не прошедшие процедур лицензирования в контролируемых органах для применения у лиц данной возрастной

категории [2]. S. Turner также выделяет ЛС, используемые off-label, — разрешенные в педиатрии, но используемые с нарушением инструкций по применению (дозы, кратности и пути введения) [2]. В Российской Федерации до конца 2000-х гг. работа велась по той же классификации S. Turner, но затем эти понятия были объединены в одну группу — off-label, противопоставленную применению ЛС в соответствии с инструкцией.

В опубликованных в 2007 г. результатах ретроспективного исследования использования антибактериаль-

Anna A. Mosikian<sup>1</sup>, Alina O. Tomasheva<sup>1</sup>, Timofey L. Galankin<sup>1</sup>, Alexey S. Kolbin<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint-Petersburg Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Clinical Trials in Pediatrics and Neonatology: Reasons for Ups and Downs

The predictability of results of pediatric clinical trials is often limited for a number of reasons. Among the main ones is the imperfect functioning of organ due to immature ontogeny of enzyme and organ systems in children, and the presence of special subpopulations of full-term newborns and preterm neonates sometimes being in a critical condition. The main task of a present-day pediatric investigational plan is to develop drugs and to elaborate doses that are «specifically designed», not simply «suitable» for neonates. Other reasons for limited predictability are as follows: adult data extrapolation constraint due to children's anatomic and physiological features, the lack of clinical trial subjects resulting in inability to select an optimal dose by its escalation, the absence of consensus on the ethical aspect of pediatric clinical trials, the etiopathogenetic difference of some diseases and conditions depending on subject's age, and prevalence of placebo-effect in children. Nowadays it is supposed to be very important to publish all, even failed, pediatric trials to improve the accuracy of pharmacological effects modeling in different subpopulations.

**Key words:** children, clinical trials, off-label.

(For citation: Mosikian Anna A., Tomasheva Alina O., Galankin Timofey L., Kolbin Alexey S. Clinical Trials in Pediatrics and Neonatology: Reasons for Ups and Downs. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 232–238. doi: 10.15690/pf.v13i3.1572)

ных средств в отделении реанимации новорожденных Детской городской больницы № 1 (ДГБ) Санкт-Петербурга в 1999–2002 и 2004–2007 гг. сообщалось, что в 8% случаев назначаемые ЛС относили к категории «off-label», в 21% — к категории «unlicensed», при этом к 2007 г. была зафиксирована тенденция к значимому увеличению частоты использования ЛС unlicensed по сравнению с периодом до 2002 г. [3].

В 2007 г. в США и в Европе были приняты директивы, устанавливающие требования к проведению клинических исследований в популяции несовершеннолетних, целью которых являлось расширение разработки лекарственных препаратов для детей и уменьшение off-label использования лекарственных препаратов в педиатрии [4].

В настоящее время, по данным Государственного реестра лекарственных средств, не лицензированы для применения в педиатрии некоторые гликопептиды (телаванцин), карбапенемы (дорипенем), макролиды и азалиды (спирамицин, азитромицин — внутривенно), тетрациклины (тигекцилин), цефалоспорины (цефтаролина фосфамил, цефтобипрола медокарил), фуразидин, а также все зарегистрированные фторхинолоны и хинолоны [5]. Многие противомикробные средства в силу недостаточности данных по их применению в тех или иных возрастных группах также имеют соответствующие ограничения.

### **ОСОБЕННОСТИ ЛИЦЕНЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

#### **Экстраполяция данных со взрослых на детей**

Информация по эффективности и безопасности лекарств в педиатрии и неонатологии может быть получена из клинических исследований (КИ) и метаанализов этих исследований, проведенных в детской популяции, или посредством экстраполяции результатов, ранее полученных в клинических исследованиях у взрослых. Экстраполяция проводится с помощью методов фармакометрии — нового направления науки, позволяющего усовершенствовать разработку лекарств и облегчить его регистрацию регуляторными органами путем оценки полученной в клинических исследованиях информации о ЛС и патологическом состоянии (дозозависимые эффекты, построение кривой «доза-ответ», фармакокинетические и фармакодинамические отношения) [6]. Правомерность экстраполяции результатов со взрослых на новорожденных до настоящего времени остается вопросом дискуссионным.

В базе данных Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) были представлены опубликованные в 2015 г. J. Wang и соавт. результаты обзора клинических исследований лекарств для новорожденных за период с 1998 по 2014 г. Всего было упомянуто 43 вещества, из которых по итогам исследований только 20 (менее 50%) были лицензированы для применения у новорожденных [7]. При этом лицензирование шести ЛС произвели на основании полной экстраполяции как фармакокинетических, так и фармакодинамических данных (линезолид, меропенем, ставудин, невирапин, диданозин и осельтамивир), еще четырех — на основании экстраполяции фармакодинамики и отдельного изучения фармакокинетики в популяции новорожденных (фамотидин, габубутрол, лопинавир/ритонавир и нитропруссид натрия). Только для 10 ЛС лицензирование было полностью проведено по результатам клинических исследований у новорожденных (ремифентанил, севофлуран, рокурония бромид и фенолдопам прошли исследова-

ния фармакокинетики и эффективности; левотироксин натрия, 6% гидроксипропилированный крахмал, оксид азота, луцинантант, неостигмина метилсульфат и дифлупреднат — исследования эффективности). Изучив причины, по которым было отказано в лицензировании 23 веществам, J. Wang и соавт. сделали вывод о невозможности опираться исключительно на экстраполяцию. Полная экстраполяция фармакологических данных обязательно требует идентичности патогенеза заболевания или состояния, которое является показанием для применения ЛС, а также идентичности путей метаболизма ЛС в организме новорожденных и взрослых [7]. В силу возрастных особенностей у детей раннего возраста может не соблюдаться ни первое, ни второе условие, что делает необходимым проведение исследований фармакодинамики и фармакокинетики в разные возрастные периоды, в том числе непосредственно у новорожденных.

#### **Недостаточное число исследований на новорожденных**

Одной из ключевых проблем в сфере лицензирования ЛС в педиатрии является малое число исследований с участием новорожденных. При этом положительная в последнее время тенденция в виде значительного процентного прироста числа исследований в педиатрической популяции практически никак не сказывается на абсолютных значениях выполненных работ у новорожденных. К концу 2013 г. в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США ClinicalTrials.gov было зарегистрировано 138948 клинических исследований, среди которых 30912 (22%) с участием детей и только 288 (0,2%) с участием новорожденных [8]. Для сравнения, в 1999 г. в той же базе данных были зарегистрированы 4328 КИ с участием детей и 32 — с участием новорожденных; в 2012 г. — 16275 и 190, соответственно [8]. За период 1998–2004 гг. D.K. Benjamin и соавт. с помощью поисковых систем Medline и Embase выявили исследования по 115 ЛС для использования у детей, при этом только по 21 из них в работу была включена популяция новорожденных. Области применения этих лекарств ограничены анальгезией/седацией, а также лечением желудочно-кишечных (главным образом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ГЭРБ) и инфекционных заболеваний [9].

#### **Высокая вероятность отрицательного результата клинических исследований на детях и способы его преодоления**

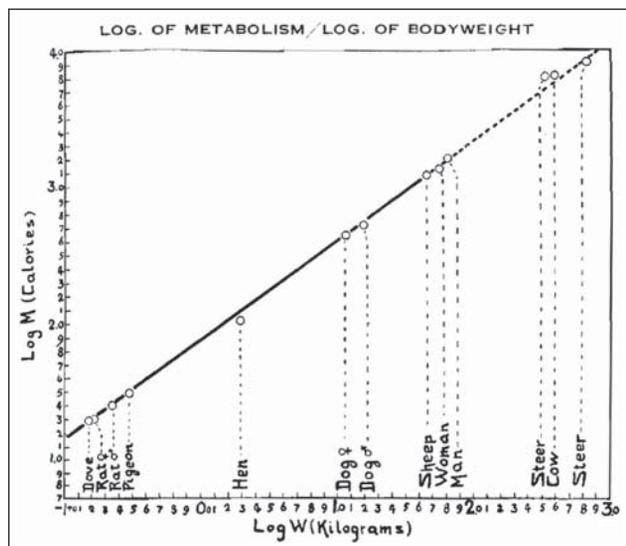
##### **Наличие методологических ошибок в дизайнах клинических исследований**

G.T. Wharton и соавт. проанализировали проведенные в 1998–2012 гг. КИ по 189 действующим веществам для педиатрических нужд, из которых у 78 (41%) эффективность не была подтверждена. Наибольший процент неудач (81%) наблюдался в области онкологии [10]. По мнению G.T. Wharton и соавт., такое большое число отрицательных результатов во многом связано не с отсутствием эффекта, а с допущением грубых методологических ошибок в дизайнах КИ, не позволивших выявить эффект (неадекватные конечные точки, выборка и критерии включения, плохо подобранный режим дозирования, неучтенность особенностей детского метаболизма) [10].

##### **Увеличение числа тестируемых доз**

По мнению J.D. Momper и соавт., частой ошибкой в исследованиях фармакокинетики и фармакодинамики экспериментальных веществ у детей является тестиро-

**Рис.** Зависимость метаболизма от веса млекопитающего (иллюстрация Klieber, 1932 [14])



вание только одной дозировки [11]. J. D. Mompfer и соавт. считают необходимым тестировать несколько доз в режиме эскалации с обязательным построением кривой дозозависимого эффекта, при этом максимальная тестируемая доза должна соответствовать экстраполированной максимально эффективной взрослой дозе (как правило, ее необоснованно избегают). Это позволит не только не пропустить эффект, но и выбрать оптимальные по эффективности и безопасности дозы для детей в целом и для возрастных групп внутри детской популяции.

#### Использование сложных методов экстраполяции

Чаще всего экстраполяция фармакокинетических параметров ЛС проводится с учетом допущений об однородности распределения лекарств в детской популяции в зависимости от массы и/или площади поверхности тела ребенка [12–14]. N. Holford, с точки зрения фармакокинетики, предлагает считать ребенка старше 2 лет маленьким взрослым, отличающимся от последнего только размерами тела [14]. Этот подход базируется на законе M. Kleiber о log-log-линейной зависимости метаболизма от массы тела (вместо логарифма часто пользуются возведением массы в степень 3/4) (рис.), что верно для всех видов млекопитающих [15]. Несмотря на то, что закон сформулирован в 1932 г., он до сих пор широко используется, например, при пересчете дозировок с животных на человека в первой фазе КИ. Если же речь идет о детях в возрасте 20–100 нед после зачатия (до 13 мес жизни у доношенных детей), использование закона M. Kleiber дает повышенный риск ошибки, т.к. в этом возрасте происходит активное онтогенетическое созревание ферментных систем [12].

Тем не менее при некоторых специфических процессах, особенно при тех, которые влияют на массу тела ребенка и объем распределения ЛС, экстраполяция на основании фармакометрического подхода может привести к ошибочным расчетам и у детей старше 2 лет. Например, при нервной анорексии у подростков происходят изменения энергетического метаболизма и функции почек, а также электролитные нарушения [16], повреждающие log-log-линейную связь метаболизма и массы тела. То же наблюдается и при ожирении [17]. В таких случаях экстраполяция проводится с помощью более сложных многофакторных регрессионных уравнений.

#### Использование микродозирования

С целью снижения рисков, которым подвергаются дети при исследовании экспериментальных веществ, до 1-й фазы КИ проводятся исследования микродоз (так называемая 0-я фаза КИ). Согласно определению FDA, микродоза — это 1/100 и менее от минимальной терапевтической дозы, полученной экстраполяцией с доклинической фазы исследований; верхней границей микродозы любого вещества является 100 мкг [18]. Микродозы по определению являются субтерапевтическими и не должны оказывать фармакодинамического эффекта. Однако, современные хроматографы позволяют их использовать для предварительной оценки фармакокинетических параметров вещества [19].

#### Учет особенностей формы лекарственных средств и вспомогательных веществ

При разработке лекарств важно учитывать форму, в которой данное ЛС будет применяться. Форма должна обеспечивать удобство дозирования, а также стабильность и безопасность лекарства, при этом должны быть учтены возможные изменения стабильности ЛС при его разведении перед введением (как парентеральным, так и пероральным) [20]. Если при этом ЛС представлено в высокой концентрации, то при использовании у детей, особенно у новорожденных, может потребоваться очень малый объем ( $\leq 0,1$  мл). При этом точность измерения объема будет зависеть от цены деления емкости для набора лекарственного средства (например, деления градуировки цилиндра шприца) и человеческого фактора, что может предопределить возникновение ошибки дозирования ЛС [21]. Так, A. J. Nunn и соавт. изучили более 5 тыс. назначений ЛС новорожденным в одном из региональных госпиталей: 10% всех назначений требовали либо дополнительного разведения лекарства, либо применения ЛС в очень маленьком объеме ( $< 0,2$  мл), из числа которых 25% (60% от назначений в отделении реанимации) вводились в объеме  $< 0,1$  мл [22].

В силу незрелости систем элиминации клиренс лекарств у новорожденных, особенно у недоношенных новорожденных в первые недели их жизни, замедлен, что приводит к высокой вариативности концентраций ЛС в крови и тканях. Отчасти способствует этому и разведение некоторых лекарств (например, диосмектит или лактулоза) в молоке, с которым, а также с веществом стенки бутылочки, они могут вступать во взаимодействие [8]. В этой связи существует необходимость разработки для новорожденных внутривенных форм ЛС с возможностью точного их дозирования, что, однако, неминуемо увеличит частоту причинения необоснованной боли детям.

Немаловажным является и фактор вспомогательных веществ, содержащихся в лекарственной форме. Так, M. A. Turner и соавт. изучили частоту развития нежелательных явлений при назначении лекарств 726 новорожденным в 89 отделениях реанимации в 21 стране мира. Согласно полученным данным, необъяснимые влиянием действующего вещества нежелательные явления были зарегистрированы у 63% всех новорожденных и наблюдались при 31% всех произведенных назначений [23]. Вопрос безопасности вспомогательных веществ поднимался и раньше. В результате, с 2013 г. функционирует база данных «Безопасность и токсичность вспомогательных веществ в педиатрии» (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics, STEP), которая непрерывно обновляется с целью предупреждения возникновения вышеописанных ситуаций [24].

### **Применение комплексного фармакокинетического фармакодинамического моделирования**

Дети периода новорожденности и грудного возраста имеют несколько существенных отличий от остальной детской популяции. Во-первых, для них характерно быстрое развитие и изменение параметров тела: масса тела удваивается к 3–4 мес жизни и утраивается к концу первого года; рост увеличивается на 10–20 см в год. При этом в тканях организма изменяется процентное содержание воды (от 80% при рождении до 60% у взрослого) и жира (от 12% при рождении, от 3% у недоношенных, до 30% в возрасте 1 года и 18% у взрослых) [25]. Во-вторых, для младенцев характерно незавершенное созревание органов и ферментных систем: свой онтогенез продолжают мочевыделительная система, печень, система цитохромов — ключевые участники метаболизма ЛС. Однако, при моделировании фармакокинетических эффектов нельзя воспринимать онтогенез печени и мочевыводящей системы обособленно [26], и нередко детям раннего возраста требуются большие дозы водорастворимых лекарств (мг/кг), чем у взрослых при несовершенной функции печени и почек [25]. Ферментные системы печени у новорожденных продолжают свой онтогенез и в постнатальном периоде, что проявляется их сниженной метаболической активностью и удлинением периода полувыведения некоторых лекарств (фенобарбитала, лидокаина, фениитоина и др.), а в возрасте 1–10 лет, напротив, наблюдаются больший относительно тела размер печени и ускоренное микросомальное окисление, что проявляется укорочением периода полувыведения тех же ЛС [25]. В-третьих, младенцев может отличать 10-кратная вариабельность весовых характеристик: от минимально установленно-го Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) веса жизнеспособного новорожденного 500 г до 5 кг при нормально протекающей беременности. Подобных различий во взрослой популяции не наблюдается. При прогнозировании фармакокинетических параметров ЛС в той или иной возрастной субпопуляции важно принимать во внимание и более низкую концентрацию и связывающую способность альбумина крови, а также функциональную неполноценность гематоэнцефалического барьера, что ведет к повышенной его проницаемости для липофильных лекарств (барбитураты, морфин) у новорожденных [25].

Описанные выше факторы определяют высокую интраиндивидуальную и внутрипопуляционную вариабельность фармакокинетических и фармакодинамических параметров ЛС при их применении у детей младших возрастных групп. По этим причинам требуется построение фармакокинетических моделей на основании физиологических особенностей возрастных субпопуляций (Physiologically Based Pharmacokinetic model, PBPK) [26, 27].

Фармакокинетика ЛС характеризуется особенностями его поглощения, распределения, метаболизма и экскреции [28]. Эксперты ВОЗ обращают внимание на более низкую кислотность желудочного сока у детей в возрасте до 3 лет, что способствует повышенной абсорбции кислотонеустойчивых лекарств (например, пенициллина) по сравнению с таковой у более старших детей и пониженной — у ЛС со слабощелочной реакцией (фенобарбитал, рифампицин и др.). При этом дети первых недель жизни также имеют ряд особенностей желудочно-кишечного тракта, влияющих на фармакокинетику ЛС. В частности, опорожнение желудка у новорожденных происходит относительно медленно,

что указывает на необходимость назначения ЛС (кроме изониазида, каптоприла, феноксиметил-пенициллина, рифампицина и тетрациклинов) одновременно с приемом пищи для снижения раздражающего действия препарата на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и повышения комплаенса [25].

Свои особенности имеет также местное применение ЛС у детей: тонкий роговой слой эпидермиса способствует лучшей абсорбции лекарств и позволяет широко применять местные формы. Вводить детям ЛС *per rectum* без необходимости не рекомендуется (при рвоте или отказе от приема лекарства *per os*), поскольку вследствие высокой индивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров возможно получение субтерапевтических или, напротив, токсических концентраций лекарства даже при назначении рекомендованных доз. ВОЗ особо отмечает, что лекарства с узким терапевтическим диапазоном не должны назначаться детям ректально [25].

K. Allegaert и соавт. приводят следующий пример, иллюстрирующий комплексную зависимость фармакокинетических параметров ЛС от онтогенеза ферментных систем и органов мочевыделительной системы. Трамадол метаболизируется в печени при участии цитохрома P450 до метаболита, после чего выводится почками либо в неизменном виде, либо в виде метаболита. Однако, онтогенез системы цитохрома P450 происходит быстрее, чем онтогенез нефронов, определяющих скорость клубочковой фильтрации, что в итоге приводит к достижению необходимой концентрации метаболита в крови, но только за счет замедленной его элиминации, а не вследствие относительно повышенной активности цитохрома [26]. Таким образом, при моделировании фармакокинетического эффекта ЛС невозможно рассматривать этапы его метаболизма независимо друг от друга.

При этом важно учитывать, что в зависимости от параметров фармакокинетики ответ на введение ЛС и степень выраженности/структура нежелательных явлений могут различаться: так, у аминогликозидов их нефро- и ототоксичность зависят от возраста ребенка (на фоне незрелости почек возможно повреждение этого выводящего органа). Особенно выраженными повреждениями могут быть у недоношенных новорожденных, поскольку гломерулогенез у них становится постнатальным, и процесс нарушается при воздействии антибиотика на нефроны. Кроме того, несформированная кишечная микробиота при различных ее состояниях так же по-разному реагирует на аминогликозиды [29, 30].

Таким образом, использование лекарственных средств у новорожденных не должно быть отражением «взрослой фармакотерапии», а должно развиваться в соответствии со своими специфическими нуждами и отвечать основным принципам фармакотерапии — выбор ЛС, его формы и дозы должен осуществляться с учетом особенностей конкретного пациента [8].

### **Учет высокой неоднородности педиатрической популяции**

Педиатрическая популяция, как было показано выше, чрезвычайно неоднородна. Характеризуя каждого пациента, особенно новорожденных и детей грудного и раннего возраста, важно описывать его массу тела при рождении, гестационный и постнатальный возраст. Более того, в связи с крайней гетерогенностью субпопуляции новорожденных в зависимости от их гестационного возраста некоторые авторы предлагают оперировать понятием

«возраста с момента зачатия». Это позволяет сделать моделирование фармакокинетики и фармакодинамики ЛС более точным [8]: по характеристикам онтогенеза ферментных и органных систем ребенок десятидневного возраста, родившийся на сроке 32 нед, значительно ближе к двухнедельному младенцу, родившемуся в срок, нежели чем к десятидневному доношенному ребенку. При этом с учетом высокой меж- и внутрииндивидуальной (по мере роста и развития ребенка) вариабельности характеристик важно принимать во внимание не только средние значения в педиатрической популяции или даже в субпопуляции новорожденных, но и индивидуальные характеристики каждого из участников клинических исследований [8].

#### **Грамотный выбор конечных точек**

Проблема определения эффективности лекарства в клинических исследованиях с участием детей заключается в особенностях ее оценки: является ли отсутствие эффективности результатом исследования, или оно обусловлено особенностями дизайна исследований (популяцией, характеристиками болезни, дозой, формой и метаболизмом ЛС, невозможностью выбранных фармакодинамических конечных точек отразить клинически значимые из них) [31]?

Одной из преград на пути определения эффективности ЛС является выраженность плацебо-эффекта, которая обратно пропорциональна возрасту ребенка: чем младше ребенок, тем более выражен плацебо-эффект [11]. В некоторых случаях различия в эффекте в опытной и контрольной группах становятся статистически незначимыми даже при эффективности ЛС (показано на примере применения дивальпроэкса и дулоксетина, соответственно, для лечения биполярного расстройства и депрессии у детей) [32]. Кроме того, В. Н. King и соавт. полагают, что степень тяжести болезни в начале терапии также может быть предиктором высокого плацебо-эффекта (подобное наблюдали при проведении КИ циталопрама для лечения аутизма) [33].

Другой причиной сложностей в установлении эффективности ЛС является несовершенство дизайна исследований. J. D. Mottler и соавт. обратили внимание медицинского сообщества на недостаточно тщательно планирование КИ и неудачный выбор конечной точки оценки эффективности лекарств (для агратробана, фамцикловира), пострандомизационное исключение пациентов из группы контроля (для палоносетрона), отсутствие контрольной группы (для анастозола, гранисетрона), а также на недостаточную чувствительность статистических критериев, использованных при анализе результатов КИ (для золмитриптана) [11].

В. Zhang и В. Schmidt провели систематический обзор первичных конечных точек, использованных в неонатальных рандомизированных КИ. Было показано, что исследования с дискретными конечными точками были краткосрочными и проводились с целью выявления только значительного снижения рисков [34]. И это при том, что проявления патологического процесса не являются дихотомичными и различаются по тяжести, что не позволяет использовать дискретные конечные точки для оценки эффективности лекарства [8]. Более того, оценка эффективности ЛС у детей должна исходить из отличий этиопатогенеза заболевания у взрослых.

Широко известным примером неудачного выбора конечных точек являются клинические исследования ингибиторов протонной помпы у детей для лечения симптоматической ГЭРБ. Исследования (пантопризол,

эзомепразол) не увенчались успехом в силу различий в этиопатогенезе заболевания: у детей, как известно, ГЭРБ провоцируется особенностями работы сфинктерного и клапанного аппарата кардии, а не воздействием соляной кислоты. В этой связи, согласно решению Консультативного комитета FDA от 5 ноября 2010 г., исследования ингибиторов протонной помпы для лечения ГЭРБ у детей больше не ведутся [35].

Другим примером неудачного выбора конечных точек является контроль эффективности ЛС для лечения мигрени через интервал времени от начала атаки, аналогичный таковому у взрослых, тогда как у детей средняя продолжительность мигренозной атаки меньше, чем у взрослых. Кроме того, у детей возможно спонтанное исчезновение боли через несколько часов, что совпадает со временем контроля конечной точки в исследовании [11].

Во избежание подобных ошибок, по мнению J. D. Mottler и соавт., требуется тщательное изучение особенностей течения патологического процесса и физиологии в возрастных субпопуляциях, а также аккуратная разработка дизайна исследования с целью получения достоверных и обобщаемых результатов [11].

Для детей грудного возраста особенно актуальны так называемые средовые факторы, а именно тип вскармливания, которое получает ребенок. Тип вскармливания, по данным K. Allegaert и J. van den Anker, влияет на кишечный микробиом: олигосахариды, поступающие с грудным молоком, приводят к доминированию лактобактерий в кишечном микробиоме, тогда как на искусственном вскармливании формируется «более взрослая» микробиота [8]. Кроме того, искусственное вскармливание ускоряет созревание изоферментов CYP3A4 и CYP1A2, что приводит к относительному повышению скорости метаболизма лекарства [36, 37].

#### **Принцип научной необходимости — безопасность**

Около 16% всех ЛС, результаты клинических исследований которых обобщили G. T. Wharton и соавт., не показали достаточной безопасности при применении у детей [10]. Согласно заключению FDA, при отсутствии прямой пользы от лекарства риски не должны превышать незначительный минимальный риск (A Minor Increase Over Minimal Risk), а при наличии пользы от лекарства таковая должна превышать потенциальные риски. При этом важно, что прямая польза от участия должна быть получена именно от исследуемого ЛС, а не от сопутствующих терапии и процедур [20]. Минимальным риском при этом является та ситуация, при которой вероятность причинения вреда или дискомфорта, а также степень их выраженности, предполагаемые в исследовании, не превышают таковые в повседневной жизни ребенка или при выполнении ребенком рутинных физических и психологических тестов [38]. Повседневные риски при этом рассчитываются на основании условий жизни здоровых детей в безопасной среде. Незначительное превышение минимального риска при этом считается допустимым, если исследование позволит получить знания о болезни (состоянии) субъекта, имеющие существенное значение для понимания или ее (его) устранения [38].

Этика планирования педиатрических клинических исследований требует учитывать все имеющиеся данные доклинических исследований, соотношение возраста целевой детской популяции и возраста взрослой популяции, для которой есть данные по лекарству, а также имеющиеся данные по дозозависимой и дозонезависимой токсичности ЛС [39].

Использование ранее упомянутых микродоз для изучения фармакокинетики ЛС у детей допустимо, но так как микродоза не может принести никакой пользы ребенку, требуется предварительно оценить научную и социальную значимость планируемого исследования, а также сопоставить технические риски его проведения и риски назначения микродозы [39]. Частичное решение вопроса о назначении микродоз предлагают M. Roth-Cline и соавт.: принимая во внимание отсутствие терапевтического эффекта микродозы (а значит, и пользы для пациента) и соответствие микродозы критериям незначительного превышения минимального риска, считается допустимым проводить КИ лекарств с использованием микродозы у детей, имеющих соответствующее заболевание или риск его развития [19]. Так, например, кодеинсодержащие лекарства от кашля в микродозе могут назначаться детям, страдающим кашлем, или отнесенным к категории повышенного риска развития кашля. Тем не менее вопрос об использовании микродоз у детей до сих пор не решен.

Говоря о безопасности изучаемых ЛС, также важно учитывать их возможные отсроченные эффекты. Важность четкого структурирования критериев безопасности (как краткосрочных, так и отсроченных) проиллюстрирована E. S. Shinwell и соавт. на примере постнатального воздействия дексаметазона [40]. Использование данного вещества у новорожденных приводит к укорочению времени искусственной вентиляции легких, но не влияет на частоту развития бронхопальмональной дисплазии и фактически ведет к увеличению частоты и тяжести нейрогенных нарушений. Будучи отсроченным, а также вследствие краткого положительного периода (более раннее удаление интубационной трубки у недоношенных новорожденных) долгое время этот эффект дексаметазона не выявлялся. Изучение положительных характеристик является крайне важным, так как понимание механизмов токсичности конкретных ЛС позволит минимизировать опасность схожих по структуре и механизму действия лекарств [8].

В настоящее время развивается фармакогенетический подход к определению фармакокинетических и фармакодинамических параметров действия ЛС. Было показано, что развитие нежелательных явлений зависит от вариаций генов белков-транспортеров, ферментов и рецепторов, при этом полиморфизм генов создает «субпопуляцию внутри субпопуляции», если ген кодирует фермент, метаболизирующий данный ЛС. Тем не менее, в данном случае возможен подход «от взрослого к ново-

рожденному» для установления влияния полиморфизма генов некоторых ферментов (цитохрома P450, цитохрома P2D2, N-ацетил-трансферазы-2, UDP-глюкуронозил-трансферазы 2B7) [41–43]. Однако, необходимо учитывать вероятность временной конверсии генетически широко представленных ферментов в их слабые фенотипические проявления, а также возрастные изменения фенотипической активности метаболизирующих ферментов, что также проявляется внутрисубпопуляционной изменчивостью [44].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ограниченная предсказуемость результатов клинических исследований с участием детей требует особого внимания к определяющим ее факторам. Для повышения качества проведенных клинических исследований требуется более тщательная разработка их дизайна, который будет учитывать особенности метаболизма экспериментального ЛС и течения болезни ребенка в данном возрастном периоде. Кроме того, к получению более предсказуемого результата могут вести разделение детей на группы, относительно однородные с точки зрения онтогенеза систем органов и ферментов и особенностей протекания болезни внутри возрастной группы.

Особенное внимание требуется уделить исследованиям у новорожденных. В связи с крайне малым числом подобных исследований, недостаточным количеством участников и гетерогенностью группы новорожденных предсказуемость их результатов остается невысокой. Это, в свою очередь, приводит к частым неудачам при проведении исследований в данной популяции. Преодоление подобных сложностей требует комплексного решения вопросов и планирования не только самих исследований, но и внешних обстоятельств.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**А. А. Мосикян** <http://orcid.org/0000-0002-2863-270X>

**А. О. Томашева** <http://orcid.org/0000-0003-4282-1272>

**Т. Л. Галанкин** <http://orcid.org/0000-0002-8784-856X>

**А. С. Колбин** <http://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зырянов С.К. Использование нерекommenованных лекарств в педиатрии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2005. — Т.84. — №5. — С. 19–21. [Zyryanov SK. Usage of non-recommended drugs in pediatric practice. *Pediatrics*. 2005;84(5): 19–21. (In Russ).]
2. Turner S. Unregistered and off-label drug use in paediatric patients. *Aust J Hosp Pharm*. 1999;29(5):265–268. doi: 10.1002/jppr1999295265.
3. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Любименко В.А. Частота использования нелегализованных лекарств в неонатологии: данные фармакоэпидемиологического исследования // *Педиатрическая фармакология*. 2007. — Т.4. — №4. — С. 35–40. [Kolbin AS, Shabalov NP, Lyubimenko VA. Usage rate of the unlicensed medications in neonatology: data of the pharmaco-epidemiological research. *Pediatricskaya farmakologiya*. 2007;4(4):35–40. (In Russ).]

4. Завидова С., Намазова-Баранова Л., Тополянская С. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. — Т. 7. — № 1. — С. 6–14. [Zavidova S, Namazova-Baranova L, Topolyanskaya S. Clinical trials of drugs in pediatrics: problems and achievements. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(1):6–14. (In Russ).]
5. [rosminzdrav.ru](http://rosminzdrav.ru) [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств [доступ от 21.12.2015]. Доступ по ссылке <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
6. [fda.gov](http://www.fda.gov) [Internet]. Pharmacometrics at FDA. Overview [cited 17 Jan 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm167032.htm#Overview>.
7. Wang J, Avant D, Green D, et al. A survey of neonatal pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in pediatric drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(3):328–335. doi: 10.1002/cpt.149.

8. Allegaert K, van den Anker J. Neonatal drug therapy: The first frontier of therapeutics for children. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(3):288–297. doi: 10.1002/cpt.16.
9. Benjamin DK Jr, Smith PB, Murphy MD, et al. Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. *JAMA.* 2006;296(10):1266–1273. doi: 10.1001/jama.296.10.1266.
10. Wharton GT, Murphy MD, Avant D, et al. Impact of pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. *Pediatrics.* 2014;134(2):e512–518. doi: 10.1542/peds.2013-2987.
11. Momper JD, Mulugeta Y, Burckart GJ. Failed pediatric drug development trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(3):245–251. doi: 10.1002/cpt.142.
12. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action and therapy. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1157–1167. doi: 10.1056/nejmra035092.
13. Kearns GL. Selecting the proper pediatric dose: It is more than size that matters. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(3):238–240. doi: 10.1002/cpt.168.
14. Holford N. Dosing in children. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(3):367–370. doi: 10.1038/clpt.2009.262.
15. Kleiber M. Body size and metabolism. *Hilgardia.* 1932;6(11):315–349. doi: 10.3733/hilg.v06n11p315.
16. Russell J, Baur LA, Beumont PJ, et al. Altered energy metabolism in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology.* 2001;26(1):51–63. doi: 10.1016/s0306-4530(00)00036-6.
17. Tolbert J, Kearns GL. The challenge of obesity in paediatric leukaemia treatment: it is not just size that matters. *Arch Dis Child.* 2015;100(1):101–105. doi: 10.1136/archdischild-2014-307147.
18. U.S. Department of Health and Human Services. FDA. CDER. *Guidance for industry, investigators, and reviewers. Exploratory IND studies* [Internet]. 2006 [cited 17 Jan 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm078933.pdf>.
19. Roth-Cline M, Nelson RM. Microdosing studies in children: A US regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(3):232–233. doi: 10.1002/cpt.165.
20. Sherwin CM, McCaffrey F, Broadbent RS, et al. Discrepancies between predicted and observed rates of intravenous gentamicin delivery for neonates. *J Pharm Pharmacol.* 2009;61(4):465–471. doi: 10.1211/jpp.61.04.0008.
21. Uppal N, Yasseen B, Seto W, Parshuram CS. Drug formulations that require less than 0.1 mL of stock solution to prepare doses for infants and children. *CMAJ.* 2011;183(4):E246–248. doi: 10.1503/cmaj.100467.
22. Nunn AJ, Richey RH, Shah UU, et al. Estimating the requirement for manipulation of medicines to provide accurate doses for children. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2013;20(1):3–7. doi: 10.1136/ejh-pharm-2012-000133.
23. Turner MA, Duncan JC, Shah U, et al. Risk assessment of neonatal excipient exposure: lessons from food safety and other areas. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;73:89–101. doi: 10.1016/j.addr.2013.11.003.
24. Salunke S, Brandys B, Giacoia G, et al. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: part 2. The pilot version. *Int J Pharm.* 2013;457(1):310–322. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.013.
25. World Health Organization. *WHO Model Formulary for Children 2010* [Internet]. WHO; 2010 [cited 24 Jan 2016]. Available from: [http://www.who.int/selection\\_medicines/list/WMFc\\_2010.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/list/WMFc_2010.pdf).
26. Allegaert K, van de Velde M, van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(1):30–38. doi: 10.1111/pan.12176.
27. de Wildt SN, Tibboel D, Leeder JS. Drug metabolism for the paediatrician. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1137–1142. doi: 10.1136/archdischild-2013-305212.
28. Smits A, Kulo A, de Hoon JN, Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des.* 2012;18(21):3119–3146. doi: 10.2174/1381612811209023119.
29. Schreuder MF, Bueters RR, Allegaert K. The interplay between drugs and the kidney in premature neonates. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(11):2083–2091. doi: 10.1007/s00467-013-2651-0.
30. Girardi A, Raschi E, Galletti S, et al. Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection. *Drug Saf.* 2015;38(6):535–551. doi: 10.1007/s40264-015-0288-6.
31. McCune SK, Mulugeta YA. Regulatory science needs for neonates: a call for neonatal community collaboration and innovation. *Front Pediatr.* 2014;2:135. doi: 10.3389/fped.2014.00135.
32. Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA, et al. Placebo effects in children: a review. *Pediatr Res.* 2013;74(1):96–102. doi: 10.1038/pr.2013.66.
33. King BH, Dukes K, Donnelly CL, et al. Baseline factors predicting placebo response to treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders: a multisite randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2013;167(11):1045–52. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.2698.
34. Zhang B, Schmidt B. Do we measure the right end points? A systematic review of primary outcomes in recent neonatal randomized clinical trials. *J Pediatr.* 2001;138(1):76–80. doi: 10.1067/mpd.2001.110299.
35. fda.gov [Internet]. Executive summary FDA background package for Advisory Committee Meeting November 05, 2010 [updated 2010 Sep 27; cited 24 Jan 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM232026.pdf>
36. Blake MJ, Abdel-Rahman SM, Pearce RE, et al. Effect of diet on the development of drug metabolism by cytochrome P-450 enzymes in healthy infants. *Pediatr Res.* 2006;60(6):717–723. doi: 10.1203/01.pdr.0000245909.74166.00.
37. Allegaert K. Tailored tools to improve pharmacotherapy in infants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(8):1069–1078. doi: 10.1517/17425255.2014.931937.
38. fda.gov [Internet]. The Code of Federal Regulations (CFR), Title 21 Food and Drugs, Chapter 1.50 Protection of human subjects in clinical trials [updated 2015 Aug 21; cited 24 Jan 2016]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=50>.
39. fda.gov [Internet]. Pediatric Ethics Subcommittee of the Pediatric Advisory Committee Meeting Announcement. Bethesda, MD; May 11, 2011 [updated 2011 Apr 19; cited 24 Jan 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm251844.htm>.
40. Shinwell ES, Eventov-Friedman S. Impact of perinatal corticosteroids on neuromotor development and outcome: review of the literature and new meta-analysis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(3):164–70. doi: 10.1016/j.siny.2008.12.001.
41. Leeder JS, Kearns G. Interpreting pharmacogenetic data in the developing neonate: the challenge of hitting a moving target. *Clin Pharm Ther.* 2012;92(4):434–436. doi: 10.1038/clpt.2012.130.
42. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, et al. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(2):234–242. doi: 10.1038/sj.clpt.6100406.
43. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):376–382. doi: 10.1038/clpt.2013.254.
44. Shah RR, Smith RL. Inflammation-induced phenoconversion of polymorphic drug metabolizing enzymes: hypothesis with implications for personalized medicine. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(3):400–410. doi: 10.1124/dmd.114.061093.

DOI: 10.15690/pf.v13i3.1573

А.А. Баранов<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, О.С. Гундобина<sup>1</sup>, С.В. Михайлова<sup>4</sup>,  
Е.Ю. Захарова<sup>4</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>, М.Ю. Степанян<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

<sup>4</sup> Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

## Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям

### Контактная информация:

Гундобина Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, тел.: +7 (499) 134-01-57, e-mail: gundobina@nczd.ru

Статья поступила: 17.06.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Дефицит лизосомной кислой липазы — редкая наследственная ферментопатия. Статья посвящена современному состоянию данной проблемы. Авторами представлены эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза двух фенотипических форм дефицита лизосомной кислой липазы — болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина. В статье подробно описаны клинические характеристики как быстро прогрессирующей формы, так и медленно развивающейся болезни накопления эфиров холестерина. Подробно представлен алгоритм и указаны ключевые этапы дифференциально-диагностического поиска. Тщательно сформулированы показания к патогенетическому лечению и изложена тактика проведения ферментной заместительной терапии. Охарактеризованы современные подходы к ведению пациентов детского возраста.

**Ключевые слова:** дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, диагностика, дифференциальный диагноз, клиническое течение, лечение, ферментозаместительная терапия, дети.

**(Для цитирования:** Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Вишнёва Е.А., Савостьянов К.В., Степанян М.Ю. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 239–243. doi: 10.15690/pf.v13i3.1573)

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — хроническое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит дефект гена *LIPA*, кодирующего

лизосомную кислую липазу (ЛКЛ), что приводит к накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях.

Aleksander A. Baranov<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Olga S. Gundobina<sup>1</sup>, Svetlana V. Mikhailova<sup>4</sup>,  
Ekaterina U. Zakharova<sup>4</sup>, Elena A. Vishnyova<sup>1</sup>, Kirill V. Savostianov<sup>1</sup>, Marina U. Stepanyan<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 Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Medico-Genetic Scientific Center, Moscow, Russian Federation

## Deficiency of Lysosomal Acid Lipase: Clinical Recommendations for Child Health Care Delivery

The deficiency of lysosomal acid lipase is a rare hereditary enzymopathy. The focus of this article is the present condition of this issue. The authors demonstrate epidemiological data and etiopathogenetic features of two phenotypic forms of lysosomal acid lipase deficiency — Wolman disease and cholesterol ester storage disease. Clinical features of both — the rapidly progressing form and the slowly developing cholesterol ester storage disease — are described in detail in this article. The algorithm and crucial steps of differential diagnosis are described in detail. Also, indications to pathogenetic therapy are carefully formulated, and the tactic of enzyme replacing therapy is given. The modern approaches to the management of child patients are described.

**Key words:** lysosomal acid lipase deficiency, Wolman disease, cholesterol ester storage disease, diagnosing, differential diagnosis, clinical course, treatment, enzyme replacing therapy, children.

**(For citation:** Baranov Aleksander A., Namazova-Baranova Leyla S., Gundobina Olga S., Mikhailova Svetlana V., Zakharova Ekaterina U., Vishnyova Elena A., Savostianov Kirill V., Stepanyan Marina U. Deficiency of Lysosomal Acid Lipase: Clinical Recommendations for Child Health Care Delivery. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 239–243. doi: 10.15690/pf.v13i3.1573)

Клинически данное заболевание может протекать в двух фенотипических формах:

- 1) болезнь Вольмана — быстроразвивающаяся форма ДЛКЛ с началом в младенческом возрасте;
- 2) болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ), характеризующаяся более медленным прогрессированием и манифестацией в более старшем возрасте.

Степень снижения лизосомной кислой липазы коррелирует с тяжестью клинических проявлений: при болезни Вольмана ЛКЛ отсутствует, или активность фермента составляет менее 1% нормальной активности.

#### Код МКБ-10

E75.5 Другие нарушения накопления липидов.

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота ДЛКЛ составляет 1:40 000–1:300 000. Исследования по изучению частоты встречаемости ДЛКЛ в России не проводились; ожидаемая частота — 1:100 000.

#### ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

ДЛКЛ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Пациенты с ДЛКЛ являются, как правило, либо гомозиготами, либо компаунд-гетерозиготами по мутациям гена *LIPA*, хотя у некоторых больных могут иметь место мутации, не выявляемые стандартными методами ДНК-анализа. К настоящему времени обнаружено более 40 мутаций, связанных с нарушением функции фермента. Наиболее тяжелые повреждения, такие как нонсенс-мутации, перестройки гена, мутации со сдвигом рамки считывания, как правило, выявляют при тяжелых формах заболевания.

Лизосомная кислая липаза играет ключевую роль в метаболизме липидов, осуществляя гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах до свободного холестерина и жирных кислот. Липиды или их окисленные производные взаимодействуют с факторами транскрипции, которые непосредственно модулируют экспрессию генов, вовлеченных в синтез и поглощение холестерина, а также липогенез.

Обычно внутриклеточный избыток свободного холестерина приводит к снижению активности рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что в свою очередь уменьшает проникновение холестерина в клетку. А ингибирование гидроксиметилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы по принципу обратной связи приводит к уменьшению синтеза холестерина, стимуляции ацил-холестеринацилтрансферазы и активированию этерификации холестерина. В то же время внутриклеточное накопление жирных кислот приводит к торможению синтеза фосфолипидов и триглицеридов.

В условиях сниженной активности ЛКЛ или ее полного отсутствия эфиры холестерина и триглицериды не метаболизируются и накапливаются в лизосомах, свободный холестерин и жирные кислоты в клетке не образуются. Возникший дефицит внутриклеточного свободного холестерина и жирных кислот приводит к активации ГМГ-КоА-редуктазы, синтезу эндогенного холестерина и триглицеридов, а также усилению эндоцитоза холесте-

на через рецепторы ЛПНП, обуславливая возникновение гиперхолестеринемии и дислипидемии.

Таким образом, накопление эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке и других органах сопровождается дислипидемией с повышенным уровнем общего холестерина в сыворотке крови, высоким уровнем холестерина ЛПНП, низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также возможным повышением уровня триглицеридов. Повышение уровня общего холестерина и триглицеридов связано с накоплением в плазме крови апоВ-содержащих липопротеинов, таких как холестерин липопротеинов очень низкой плотности и холестерин ЛПНП.

При болезни Вольмана отсутствие (или крайне низкая активность) ЛКЛ ведет к массивному лизосомному накоплению эфиров холестерина и триглицеридов преимущественно в печени, селезенке, надпочечниках, костном мозге, лимфатических узлах и в макрофагах ретикуло-эндотелиальной системы, особенно в ворсинках кишечника.

БНЭХ — форма ДЛКЛ, возникающая в детском или взрослом возрасте, в зависимости от остаточной активности ЛКЛ *in vitro*, которая, как правило, находится в диапазоне от 1 до 12% нормальной активности ЛКЛ.

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА (табл.)

Болезнь Вольмана — редкая быстро прогрессирующая форма ДЛКЛ, проявляющаяся с первых месяцев жизни ребенка, приводящая к развитию печеночной недостаточности и преждевременной смерти в возрасте до 1 года. Клиническая картина характеризуется прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), синдромом мальабсорбции, проявляющимся рвотой, диареей, гипотрофией и задержкой темпов физического развития. В ряде случаев развивается паралитическая кишечная непроходимость. Отличительной чертой болезни Вольмана является массивное увеличение и кальцификация надпочечников. По данным рентгенографии надпочечники характеризуются наличием точечных очагов кальцификации по всей паренхиме с симметричным и массивным увеличением при сохранении своей полулунной или пирамидальной формы. У этих детей может иметь место недостаточность коры надпочечников. К неврологическим проявлениям болезни Вольмана относят прогрессирующую задержку психомоторного развития, наличие положительного симптома Бабинского и других патологических рефлексов, клonusы стоп, опистотонус и др.

БНЭХ характеризуется более медленным характером развития, отсутствием неврологической симптоматики. Ведущие симптомы — поражение печени и дислипидемия. Прогрессирующее поражение печени характеризуется наличием синдрома цитолиза, гепатомегалии с формированием фиброза и цирроза печени с развитием печеночной недостаточности. Дислипидемия — повышение в сыворотке крови уровня холестерина ЛПНП и триглицеридов при нормальном или низком уровне холестерина ЛПВП (гиперлипидемия IIb типа) может приводить к ускоренному развитию атеросклероза.

**Таблица.** Сравнение проявлений болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина

Проявление	Болезнь Вольмана	Болезнь накопления эфиров холестерина
Возраст начала/диагностики	1–3 мес	Детский, взрослый
Возраст на момент летального исхода (без лечения)	До 1 года	Вариабельный
Гепатомегалия	+	+
Фиброз/цирроз печени	±	+ / ±
Спленомегалия	+	±
Кальцификация надпочечников	+	-
Синдром мальабсорбции	+	±
Кахексия	+	-
Неврологические проявления	+	-

Имеется определенный диапазон клинических проявлений БНЭХ. Так, у пациентов с тяжелым поражением клиническая картина может развернуться в детском возрасте в виде симптомов, напоминающих болезнь Вольмана, таких как понос, задержка развития, рвота, вздутие живота, но такие пациенты все же могут дожить до подросткового или до взрослого возраста.

В то же время синдром мальабсорбции, истощение и кахексия встречаются редко и не являются постоянными признаками БНЭХ.

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз ДЛКЛ может быть заподозрен при наличии сочетания изменений со стороны печени (гепатомегалии, повышения активности трансаминаз, признаков стеатоза) и нарушения липидного профиля.

Наличие болезни Вольмана следует предположить у ребенка первых месяцев жизни с постоянной рвотой или диареей, отставанием в развитии, гепатоспленомегалией и синдромом мальабсорбции. Увеличенные надпочечники с признаками кальцификации являются непосредственным ключом к постановке диагноза.

Сложность своевременной диагностики БНЭХ заключается в отсутствии или неспецифичности жалоб пациента, несмотря на прогрессирование патологического процесса в печени. Во многих случаях ДЛКЛ находят случайно — при обнаружении изменений в биохимическом анализе крови или ультразвуковом исследовании печени.

Основой современной диагностики ДЛКЛ является биохимический анализ активности ЛКЛ. ЛКЛ оценивается путем определения активности фермента в культуре фибробластов, лейкоцитах периферической крови; одним из наиболее достоверных методов считается измерение активности ЛКЛ в сухих пятнах высушенной крови на специальных диагностических фильтрах.

При осмотре, сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание:

- на наличие гепатомегалии или гепатоспленомегалии;
- задержку физического развития;
- слабость, повышенную утомляемость;
- диарею, боли в животе, стеаторею (при вовлеченности в патологический процесс кишечника);

- наличие признаков желтухи, асцита, варикозного расширения вен пищевода (при развитии цирроза печени);
- семейный анамнез.

*Клинический осмотр* включает измерение роста и массы тела, температуры тела, выявление гепатоспленомегалии, оценку состояния сердечно-сосудистой системы.

### ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клинический анализ крови больных с ДЛКЛ может выявить анемию, тромбоцитопению, редко — лейкопению.
2. Биохимический анализ крови обнаруживает повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемию.
3. Липидограмма крови: увеличение концентрации ЛПНП, у многих больных снижено количество ЛПВП в крови. При анализе аполипопротеинограммы у большинства больных выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — аполипопротеина В.
4. Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости позволяют выявить увеличение печени и, реже, селезенки, стеатоз печени; проведение количественной оценки жировой дистрофии печени (по МРТ) необходимо для последующего контроля эффективности ферментной заместительной терапии.
5. Биопсия печени: макроскопически печень имеет яркий желто-оранжевый цвет; гистологическая картина характеризуется наличием микровезикулярного стеатоза, «пенистых» клеток Купфера, признаков фиброза и цирроза печени.
6. Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *LIPA*, кодирующем ЛКЛ, является дополнительным методом исследования. Хотя большинство пораженных пациентов являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами в отношении мутаций гена *LIPA*, у некоторых пациентов могут иметь место интронные мутации, не выявляемые при проведении стандартного генетического скрининга.

7. Пренатальная диагностика рекомендована для любой последующей беременности в семьях, отягощенных хотя бы одним случаем ДЛКЛ.

**Золотым стандартом диагностики является биохимическое тестирование активности фермента ЛКЛ, поскольку патогенность некоторых выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств.**

#### Консультации специалистов

- Консультация кардиолога необходима детям с ДЛКЛ для определения сердечно-сосудистого риска.
- Консультация диетолога — для подбора специализированной диеты.
- Консультация врача-генетика показана семьям, имеющим родственников с ДЛКЛ.

**Диагноз ДЛКЛ ставится на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования, биохимического и молекулярно-генетического анализа.**

#### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику ДЛКЛ проводят со следующими патологиями:

- заболеваниями печени;
- нарушениями липидного обмена;
- другими редкими болезнями накопления.

У пациентов с гепатомегалией и повышением активности трансаминаз в сыворотке крови неверные диагнозы могут включать неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, криптогенный гепатит или цирроз печени.

На основании нарушения липидного профиля может быть поставлен неверный диагноз семейной гиперхолестеринемии, семейного дефекта аполипопротеина В и полигенной гиперхолестеринемии.

Среди редких болезней накопления дифференциальную диагностику могут проводить с тирозинемией 1-го типа, галактоземией, болезнью Нимана–Пика (тип В), болезнью Гоше, болезнью Вильсона, дефектами  $\beta$ -окисления жирных кислот.

#### ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь Вольмана. Синдром мальабсорбции.

Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина.

Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина. Цирроз печени.

#### ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день единственной безальтернативной патогенетической терапией ДЛКЛ является пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) себелипазой альфа<sup>1</sup> — рекомбинантной лизосомной кислой липазой. Применяется с целью улучшения метаболизма

липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при дефиците лизосомной кислой липазы. Препарат назначается из расчета 1 мг/кг 1 раз в 2 нед внутривенно капельно.

Рекомендуемая начальная доза у детей младшего возраста (< 6 месяцев) составляет 1 мг/кг, вводится в виде внутривенной инфузии один раз в неделю. В зависимости от клинического ответа, следует рассмотреть возможность постепенного увеличения дозировки до 3 мг/кг один раз в неделю.

ФЗТ назначают при подтверждении диагноза дефицита лизосомной кислой липазы и наличии хотя бы одного симптома заболевания. При обследовании сиблингов (братьев и сестер пробанда) могут быть выявлены дети с ДЛКЛ, не имеющие клинических проявлений. Такие пациенты нуждаются в наблюдении; начинать их лечение необходимо при появлении первых симптомов болезни.

ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов с БНЭХ: нормализует уровни трансаминаз, объем печени и селезенки, объем жира в печени, улучшает прогноз в отношении выживаемости.

При отсутствии патогенетической терапии проводится симптоматическая терапия, направленная в первую очередь на профилактику цирроза печени.

Для коррекции липидного профиля и снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний возможно применение специализированной диеты и статинов, однако у детей применение последних ограничено.

При нарушении всасывания и задержке развития необходима консультация диетолога с подбором парентерального питания.

При болезни Вольмана эффективного альтернативного лечения не существует. В отдельных случаях имели положительный эффект трансплантация костного мозга и печени. Однако, в связи с полисистемной природой заболевания, высоким риском осложнений, а также проблемой устойчивого приживления трансплантата, этот подход имел ограниченный успех.

При выявлении заболевания в первые месяцы жизни, в отсутствие тяжелых жизнеугрожающих осложнений, возможно проведение ФЗТ.

У большинства пациентов с болезнью Вольмана проводится симптоматическая терапия, направленная на конкретные осложнения и включающая специализированную диету, парентеральное питание, антибиотики, глюкокортикостероиды.

#### ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДЛКЛ

Оказание медицинской помощи детям с ДЛКЛ осуществляется на основании порядка оказания медицинской помощи детям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»).

Пациенты с болезнью Вольмана, учитывая тяжесть течения заболевания, нуждаются в круглосуточном

<sup>1</sup> Себелипаза альфа — препарат зарегистрирован в Европе, США (в 2015), в России регистрация ожидается в 2016 г. Однако, для российских пациентов уже доступно патогенетическое лечение в рамках клинических исследований и гуманитарных программ. Проведенные исследования показали высокую эффективность и безопасность применения себелипазы альфа при ДЛКЛ.

наблюдении в специализированных центрах с участием специалистов разных профилей; при ухудшении состояния возможен перевод в реанимационное отделение.

Пациенты с БНЭХ наблюдаются по месту жительства в амбулаторно-поликлинических условиях врачами педиатрами и гастроэнтерологами до достижения 18 лет.

Введение ФЗТ проводится 1 раз в 2 нед внутривенно капельно в условиях круглосуточного или дневного стационара под контролем клинического и биохимического анализов крови. Коррекция дозы препарата проводится при снижении или увеличении массы тела ребенка из расчета 1 мг/кг.

До достижения клинико-лабораторной ремиссии все пациенты с БНЭХ должны проходить контрольное обследование с целью оценки эффективности проведения ФЗТ в круглосуточном или дневном стационаре 2 раза в год.

### **МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Семьям с больными детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью разъяснения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецес-

сивных заболеваниях, при ДЛКЛ для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной ребенок, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики.

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11-й нед беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20–22-й нед беременности.

### **ПРОГНОЗ**

Прогноз при БНЭХ зависит от возраста манифестации заболевания и выраженности клинических проявлений. Своевременная диагностика и назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БНЭХ, предотвращая развитие цирроза печени.

При болезни Вольмана без проведения ФЗТ прогноз неблагоприятный (летальный исход на первом году жизни).

### **СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58:1230–43.
2. Fouchier SW, Defesche JC. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24:332–8.
3. Hulkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology.* 2012;60:1107e13.
4. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Scriver Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease, OMMBID.* New York: McGraw-Hill; 2012.
5. Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta.* 2012;413:1207e10.
6. Quinn AG, Burton B, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Guardamagna O, et al. Sustained elevations in LDL cholesterol and serum transaminases from early childhood are common in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2014;111:S89.
7. Ambler GK, Hoare M, Brais R, Shaw A, Butler A, Flynn P, et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease. *JIMD Rep.* 2013;8:41–6.
8. Abello F, Guardamagna O, Baracco V, Bonardi R. The treatment of cholesteryl storage disease (CESD) by ezetimibe monotherapy. *Atheroscler Suppl.* 2010;11:28.
9. Xu M, Liu K, Swaroop M, Porter FD, Sidhu R, Firnkes S, et al. 5-Tocopherol reduces lipid accumulation in Niemann-Pick type C1 and Wolman cholesterol storage disorders. *J Biol Chem.* 2012;287:39349–60.
10. Barton BK, Balwani M, Feillet F. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1010–1020.

DOI: 10.15690/pf.v13i3.1574

А.А. Баранов<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, О.С. Гундобина<sup>1</sup>, Е.А. Лукина<sup>4</sup>,  
А.К. Геворкян<sup>1, 2</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>, А.А. Пушков<sup>1</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, Г.Б. Мовсисян<sup>1, 3</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

<sup>4</sup> Гематологический научный центр, Москва, Российская Федерация

## Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации

### Контактная информация:

Гундобина Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, тел.: +7 (499) 134-01-69, e-mail: gundobina@nczd.ru

Статья поступила: 17.06.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Статья посвящена болезни Гоше — достаточно редкой наследственной патологии. Авторами представлены современные эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза болезни Гоше, даны клинические характеристики различных типов данной нозологии. Подробно описан алгоритм и указаны ключевые этапы дифференциально-диагностического поиска. Тщательно изложены тактика и алгоритмы назначения ферментозаместительной терапии — патогенетического лечения данной наследственной ферментопатии, а также современные схемы ведения пациентов в соответствии с этапами оказания медицинской помощи.

**Ключевые слова:** болезнь Гоше, болезни накопления, обмен липидов, этиология, патогенез, дифференциальный диагноз, клиническое течение, лечение, ферментозаместительная терапия, дети.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Лукина Е.А., Геворкян А.К., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Вишнёва Е.А., Мовсисян Г.Б. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 244–250. doi: 10.15690/pf.v13i3.1574)

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Болезнь Гоше (БГ) — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления, в основе которой лежит дефект гена *GBA*, кодирующего лизосомный фермент β-D-глюкозидазу (глюкоцереброзидазу), ответственный за катаболизм липидов.

### Код МКБ-10

E75.2 Другие сфинголипидозы.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота БГ составляет 1:40 000–1:70 000. В популяции евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота встречаемости этого заболевания является более высокой и достигает 1:450–1:1000.

### ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Присутствие двух мутантных аллелей гена *GBA* ассоциируется со значительным (≈ 30% от нормального уровня)

Aleksandr A. Baranov<sup>1, 2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Olga S. Gundobina<sup>1</sup>, Elena A. Lukina<sup>4</sup>,  
Anna K. Gevorkyan<sup>1, 2</sup>, Kirill V. Savostyanov<sup>1</sup>, Aleksandr A. Pushkov<sup>1</sup>, Elena A. Vishnyova<sup>1</sup>, Goar B. Movsisyan<sup>1, 3</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 Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Hematology Scientific Center, Moscow, Russian Federation

## Managing Children with Gaucher Disease: Modern Clinical Recommendations

The focus of this article is Gaucher disease — a rare enough hereditary pathology. The authors present the most up-to-date epidemiological data and features of Gaucher disease etiopathogenesis. They offer clinical characteristics for the various types of this disease. The algorithm and crucial steps of differential diagnosis are described in detail. Also, the tactic and algorithms of enzyme-replacing therapy (pathogenetic treatment of this hereditary enzymopathy) are carefully presented, together with the modern scheme of managing patients according to the corresponding health care delivery stages.

**Key words:** Gaucher disease, storage diseases, lipid metabolism, etiology, pathogenesis, differential diagnosis, clinical course, treatment, enzyme-replacing therapy, children.

(For citation: Baranov Aleksandr A., Namazova-Baranova Leyla S., Gundobina Olga S., Lukina Elena A., Gevorkyan Anna K., Savostyanov Kirill V., Pushkov Aleksandr A., Vishnyova Elena A., Movsisyan Goar B. Managing Children with Gaucher Disease: Modern Clinical Recommendations. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 244–250. doi: 10.15690/pf.v13i3.1574)

снижением каталитической активности глюкоцереброзидазы, функция которой заключается в деградации гликофинголипидов (или глюкоцереброзидов, глюкозилцерамидов) до глюкозы и церамидов. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неуглизуемых липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше; рис.). Следствием данного метаболического дефекта являются хроническая активация макрофагальной системы, аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, нарушение регуляторных функций макрофагов. Ген *GBA*, кодирующий глюкоцереброзидазу, расположен в хромосомной области 1q21. В настоящее время описано около 400 различных мутаций, патогенность которых проявляется широким полиморфизмом клинических симптомов, обусловленных частичной или полной потерей каталитической активности кодируемого фермента.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа болезни Гоше:

- I тип – ненейропатический (самый частый);
- II тип — инфантильный, или острый нейропатический с бульбарной и пирамидной симптоматикой, когнитивной задержкой;
- III тип — подострый нейропатический.

При II и III типах БГ в патологический процесс вовлекается нервная система, поэтому их называют нейропатическими.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

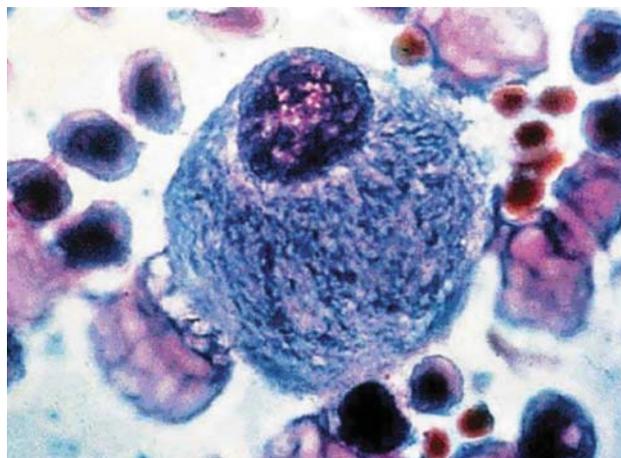
Клинические проявления **БГ I** типа разнообразны, а возраст манифестации варьирует. БГ I типа имеет хроническое течение. Клиническая картина характеризуется прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), панцитопенией и патологией трубчатых костей скелета (болезненными костными кризами и аваскулярными некрозами эпифизов, чаще головки бедренной кости).

*Основные клинические симптомы БГ I типа:*

- гепатоспленомегалия;
- геморрагический синдром;
- костные боли (костные кризы);
- нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом;
- патологические переломы;
- задержка физического и полового развития;
- астенический синдром.

Постоянный и наиболее ранний признак заболевания — спленомегалия. При пальпации селезенка имеет плотную консистенцию. Размеры селезенки при БГ могут превышать норму в 5–80 раз. По мере прогрессирования спленомегалии в селезенке могут развиваться инфаркты и фиброзные изменения, которые не имеют клинических проявлений. Гепатомегалия при БГ выражена в меньшей степени, чем спленомегалия и развивается, как правило, в более поздние сроки. Исключения составляют больные после спленэктомии, у которых в отсутствие лечения может наблюдаться значительная гепатомегалия. Функция печени, как правило, не страдает. В редких случаях отмечается незначительное повышение сывороточных трансаминаз. При прогрессировании БГ может развиться портальная гипертензия. Геморрагический синдром, связанный с тромбоцитопенией и нарушением функции тромбоцитов, проявляется в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек и длительных кро-

**Рис.** Клетка Гоше в костном мозге



вотечений после малых оперативных вмешательств. Поражение легких встречается редко (1–2% больных), преимущественно у спленэктомированных пациентов, и проявляется в виде интерстициального заболевания легких или поражения легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии. Типичное проявление БГ I типа — поражение костно-суставной системы, которое протекает от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза с множественными патологическими переломами и ишемическими некрозами, ведущими к развитию вторичных остеоартрозов и, как следствие, необратимых ортопедических дефектов. У большинства больных с БГ наблюдаются хронические боли в костях. Характерны костные кризы, сопровождаемые мучительными болями в костях, гиперемией и болезненностью в области суставов, снижением двигательной активности, лихорадкой, ознобом. На пике криза отмечаются высокий лейкоцитоз и повышенная скорость оседания эритроцитов. Именно поражение костно-суставной системы определяет тяжесть течения БГ и качество жизни пациентов.

*Основные симптомы заболевания при БГ II типа* возникают в первые 6 мес жизни, это (острая) нейропатическая форма с бульбарной и пирамидной симптоматикой, когнитивной задержкой. Течение заболевания — быстро прогрессирующее. Клинический симптомокомплекс включает признаки поражения нервной системы и внутренних органов:

- гепатоспленомегалия;
- нарушение глотания, поперхивание, часто осложняющиеся аспирационной пневмонией;
- тризм, билатеральное фиксированное косоглазие, прогрессирующая спастичность с ретракцией шеи, гиперрефлексия, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексы;
- прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков;
- тонико-клонические судорожные приступы, резистентные к противосудорожной терапии.

*Главной особенностью клинических проявлений БГ III типа* является то, что наряду с поражением паренхиматозных органов (гепатоспленомегалия) наблюдаются неврологические проявления, сходные с таковыми при II типе БГ, но менее тяжело выраженные и возникающие, как правило, в возрасте от 6 до 15 лет и позже:

- окуломоторные расстройства;

- снижение интеллекта (от незначительных изменений до тяжелой деменции);
- экстрапирамидная ригидность;
- мозжечковые нарушения;
- расстройства речи, письма;
- поведенческие изменения, эпизоды психоза;
- миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги.

В большинстве случаев течение заболевания медленнопрогрессирующее.

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз БГ следует заподозрить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей (табл. 1).

Неспецифическим биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, является значительное повышение в сыворотке крови активности хитотриозидазы — гидролитического фермента, синтезируемого активированными макрофагами. Однако, 6% общей популяции составляют носители гомозиготной мутации в гене хитотриозидазы, что выражается отсутствием активности фермента в сыворотке крови. Поэтому в редких случаях определение активности хитотриозидазы не может быть использовано для диагностики и мониторинга БГ.

Основой диагностики БГ является биохимическое исследование активности  $\beta$ -D-глюкозидазы в лейкоцитах крови методом иммунофлуоресцентного анализа. При этом степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания. В последнее время активность  $\beta$ -D-глюкозидазы определяют методом тандемной масс-спектрометрии в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге. Это исследование обладает схожей чувствительностью и специфичностью в сравнении с иммунофлуоресцентной диагностикой, позволяет упростить процесс транспортировки и хранения биологических образцов, используется для массового неонатального и селективного скрининга БГ во многих странах.

Дополнительным методом диагностики служит молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить первопричину развития любого наследственного заболевания. Секвенирование кодирующих и прилегающих интронных областей гена *GBA* проводится в спорных случаях диагностики, для медико-генетического консультирования семей с отягощенным анамнезом; молекулярно-генетическое исследование — при проведении пренатальной и преимплантационной диагностики.

### АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие:

- задержки физического и полового развития;
- слабости, повышенной утомляемости, частых респираторных инфекций;
- проявлений спонтанного геморрагического синдрома (в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек) или длительных кровотечений при малых оперативных вмешательствах;
- болей в костях и суставах; давность, характер и локализацию болей, наличие в прошлом переломов костей;
- предшествующей спленэктомии (полной или частичной);
- неврологической симптоматики (глазодвигательная апраксия или сходящееся косоглазие, атаксия, потеря интеллекта, нарушения чувствительности и др.);
- семейного анамнеза (наличие спленэктомии или перечисленных выше симптомов у родных братьев и сестер).

Клинический осмотр включает измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, а также своеобразной гиперпигментации кожных покровов в области коленных и локтевых суставов, характерной для пациентов с БГ.

### ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клинический анализ крови у большинства больных с БГ выявляет тромбоцитопению, лейкопению и анемию как проявления гиперспленизма.
- Морфологическое исследование костного мозга способно выявить характерных диагностических элементов — клеток Гоше — и одновременно исключить диагноза гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причины цитопении и гепатоспленомегалии. Детям это исследование проводят редко, строго по показаниям.
- Рентгенография костей скелета необходима для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Изменения костной ткани могут быть представлены диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей (колбы Эрленмейера), очагами остеолитического, остеосклероза и остеонекроза, патологическими переломами.
- Денситометрия и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются более чувствительными метода-

Таблица 1. Диагностика болезни Гоше

Основные симптомы	Биохимический маркер, предполагающий наличие заболевания	Специфический биохимический маркер, подтверждающий диагноз	Молекулярно-генетическое исследование
Боли в костях Астенический синдром Задержка физического и полового развития Гепатомегалия Спленомегалия Тромбоцитопения Анемия Патология костей (по результатам инструментального обследования)	Повышение уровня хитотриозидазы в сыворотке крови	Снижение уровня $\beta$ -D-глюкозидазы в лейкоцитах крови/ высушенных пятнах крови	Секвенирование кодирующих и прилегающих интронных областей гена <i>GBA</i>

ми и позволяют диагностировать поражение костей (остеопению, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.

- УЗИ и МРТ печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходный объем органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии.
- Биохимическое исследование: определение активности  $\beta$ -D-глюкозидазы в лейкоцитах периферической крови, пятнах крови, высушенной на фильтровальной бумаге, определение активности хитотриозидазы в плазме крови.
- Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене GBA методом секвенирования кодирующих и прилегающих интронных областей.

**Золотым стандартом диагностики является биохимическое тестирование, поскольку патогенность некоторых выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств.**

#### Дополнительные исследования:

- доплер-эхокардиография — у спленэктомированных больных;
- эзофагогастродуоденоскопия — при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии.

Другими характерными лабораторными симптомами при БГ являются повышение уровня сывороточного ферритина, ангиотензинпревращающего фермента, хемокина CCL 18, которые отражают степень активности заболевания и могут использоваться как биомаркеры для оценки динамики на фоне лечения.

#### Консультации специалистов

- Консультация психоневролога необходима всем детям с БГ для уточнения типа заболевания.
- Консультация ортопеда показана при подозрении на наличие у ребенка скелетной патологии.
- Консультация врача-генетика показана семьям, имеющим родственников с болезнью Гоше.

**Диагноз «Болезнь Гоше» ставится на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования, биохимического и молекулярно-генетического анализа.**

#### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для I типа БГ в зависимости от вида манифестации — разнообразные экзогенные и наследственные заболевания, сопровождающиеся висцеромегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью (вирусные гепатиты, остеомиелит, костный туберкулез, гемофилия, гликогеноз, болезнь Нимана-Пика (тип В), недостаточность кислой липазы).

Для II и III типов БГ — болезнь Нимана-Пика (типы А, С), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, дефицит лизосомной кислой липазы, а также врожденная окуломоторная апраксия.

#### ЛЕЧЕНИЕ

Современное лечение БГ заключается в назначении пожизненной **ферментозаместительной терапии (ФЗТ)** рекомбинантной глюкоцереброзидазой.

ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов: нормализует уровни гемоглобина, тромбоцитов; объем печени и селезенки (у несplenэктомированных больных); купирует костные боли, предотвращает развитие остеонекрозов и костных кризов; приводит к нормализации роста и значительно повышает качество жизни детей с болезнью Гоше.

ФЗТ проводится больным с подтвержденным диагнозом БГ I типа без поражения нервной системы (1В) или пациентам с хроническим поражением нервной системы (БГ III типа), у которых имеются клинически значимые неврологические проявления заболевания (2В).

В Российской Федерации зарегистрировано 2 лекарственных средства для проведения ФЗТ:

- имиглюцераза<sup>ж1,7н2</sup>;
- велаглюцераза альфа<sup>ж.7н</sup>.

*Имиглюцераза<sup>ж.7н</sup> (Код АТХ: А16АВ02)* — модифицированная форма кислой  $\beta$ -глюкозидазы человека, продуцируемая клетками яичников китайских хомячков с помощью рекомбинантной ДНК-технологии, с маннозной модификацией для направленного взаимодействия с макрофагами. Под действием имиглюцеразы происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Имиглюцераза (рекомбинантная макрофаг-таргетированная  $\beta$ -глюкозидаза), гидролизует глюкозилцерамид, купирует начальные патофизиологические изменения и предотвращает развитие вторичных патологических проявлений заболевания.

Доказана эффективность имиглюцеразы в отношении уменьшения частоты костных кризов, костных болей, остеонекрозов, повышения минеральной плотности костей и нормализации роста у детей<sup>3</sup>. Препарат хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов, показан для терапии I и III типов БГ и не имеет возрастных ограничений. Установлено, что на протяжении первого года терапии IgG-антитела к имиглюцеразе образуются приблизительно у 15% пациентов (предполагается, что их формирование происходит преимущественно в первые 6 мес лечения, реже — после 12 мес терапии).

У больных с подозрением на снижение эффективности лечения существует высокий риск развития реакций гиперчувствительности, в таких случаях рекомендовано проведение анализа определения наличия IgG-антител к имиглюцеразе<sup>4</sup>. Препарат выпускается во флаконах в дозировке 400 ЕД и 200 ЕД. У детей ФЗТ начинают в стационаре. Кратность введения — 1 раз в 14 дней.

У детей с БГ начальная доза имиглюцеразы составляет:

- при I типе БГ без поражения трубчатых костей скелета — 30 ЕД/кг на 1 введение;

<sup>1</sup> ж — лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р).

<sup>2</sup> 7н — лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р).

<sup>3</sup> См. в Списке литературы [9–11].

<sup>4</sup> В настоящее время в Российской Федерации этот анализ не проводят.

- при I типе БГ с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей) — 60 ЕД/кг на 1 введение;
- при III типе БГ — 60 ЕД/кг на 1 введение.

Доза имиглюцеразы может повышаться или снижаться в зависимости от успешности достижения терапевтических целей на основании оценки клинических проявлений.

*Велаглюцераза альфа<sup>Ж,7Н</sup>* (Код АТХ: А16АВ10) представляет собой гликопротеин, который производится на линии НТ-1080 фибробластов человека по технологии рекомбинантной ДНК. Аминокислотная последовательность у препарата идентична эндогенной глюкоцереброзидазе. При этом велаглюцераза альфа включает преимущественно глюкозаминогликаны с высоким содержанием маннозы, что способствует интернализации фермента фагоцитарными клетками-мишенями при участии рецепторов к маннозе.

Препарат замещает или усиливает действие фермента глюкоцереброзидазы, который ускоряет гидролиз глюкоцереброзида с образованием глюкозы и цереброзида, оказывая благоприятное воздействие на патогенетические механизмы болезни Гоше.

В клинических исследованиях у одного из 94 пациентов (1% больных) выявлены антитела класса IgG к велаглюцеразе альфа, при анализе *in vitro* установлено, что они являются нейтрализующими. У данного пациента не выявлено реакций, связанных с внутривенной инфузией. Антител класса IgE к велаглюцеразе выявлено не было. Велаглюцераза альфа хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов.

Эффективность и безопасность препарата доказана результатами рандомизированных клинических исследований III фазы (исследования ТК032, ТК034 и HGT-GCB-039), которые включали взрослых и пациентов детского возраста от 2 лет и старше<sup>5</sup>.

По рекомендации Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency; EMA), препарат рекомендован к применению у детей от 2 лет<sup>6</sup>.

Препарат показан для длительного лечения пациентов с болезнью Гоше I типа. Велаглюцераза альфа выпускается во флаконах в дозировке 400 ЕД. Рекомендуемая доза составляет 30–60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели. Дозу можно корректировать индивидуально, на основании достижения ожидаемого эффекта и его сохранения, однако применение доз выше 60 ЕД/кг не изучено.

### Показания для начала ФЗТ

ФЗТ назначают при подтверждении диагноза и наличии одного (любого из перечисленных) или нескольких из следующих признаков.

#### Лабораторные показатели:

- тяжелая анемия (Hb < 80 мг/дл);
- тяжелая тромбоцитопения (< 60 000 клеток/мл);
- количество лейкоцитов < 3000 клеток/мл;
- при проведении молекулярно-генетического исследования в гене *GBA* выявлена одна из тяжелых мутаций (например, L444P или D409H).

#### Клинические признаки:

- поражение костей (костные кризы и некроз);
- задержка роста, снижение скорости роста и/или замедление роста;

- задержка пубертатного развития;
- Z-score ниже -2,0<sup>7</sup> (по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника);
- увеличение объема селезенки (более чем 2-кратное превышение нормальных значений), объема печени (более чем 2-кратное превышение нормальных значений, по данным МРТ).

Целями лечения являются:

- 1) при анемии:
  - повышение уровня гемоглобина в течение 12–24 мес терапии до значений выше 110 г/л;
  - отсутствие зависимости от гемотрансфузий;
  - уменьшение утомляемости и диспноэ;
  - поддержание достигнутого в течение первых 12–24 мес терапии уровня гемоглобина;
- 2) при тромбоцитопении:
  - увеличение количества тромбоцитов во время первого года терапии до уровня, достаточного для предотвращения спонтанных и хирургических кровотечений;
  - при умеренной исходной тромбоцитопении: увеличение количества тромбоцитов в 1,5–2 раза к концу первого года терапии и достижение нижней границы нормы в течение 2 лет терапии;
  - при выраженной исходной тромбоцитопении: увеличение количества тромбоцитов в 1,5 раза к концу первого года терапии и наличие тенденции к дальнейшему увеличению их уровня в течение 2–5 лет терапии (удвоение количества тромбоцитов к концу второго года терапии), однако при этом не следует ожидать полной нормализации этого показателя;
  - отсутствие показаний к спленэктомии;
  - поддержание стабильного количества тромбоцитов без риска развития кровотечений после достижения максимального ответа на терапию;
- 3) при гепатомегалии:
  - уменьшение (и поддержание) размеров печени до нормальных или в 1,5 раза превышающих нормальные;
  - уменьшение объема печени на 20–30% в течение 1–2 лет терапии и на 30–40% в течение 3–5 лет терапии;
- 4) при спленомегалии:
  - уменьшение (и поддержание) размеров селезенки до превышающих нормальные меньше чем в 2–8 раз;
  - уменьшение объема селезенки на 30–50% в течение 1 года терапии и на 50–60% в течение 2–5 лет терапии;
  - облегчение симптомов, вызванных спленомегалией: вздутие живота, раннее насыщение, развитие инфарктов селезенки;
  - устранение симптомов гиперспленизма;
- 5) при поражении костно-суставной системы:
  - уменьшение или устранение болей в костях в течение 1–2 лет терапии;
  - предотвращение костных кризов;
  - предотвращение развития остеонекрозов и субхондральных коллапсов;
  - улучшение показателя минеральной плотности костей; увеличение кортикальной и трабекулярной минеральной плотности костной ткани в течение 2 лет терапии;
  - достижение нормальной или идеальной пиковой костной массы;
- 6) при задержке роста:
  - достижение нормальных показателей роста, согласно популяционным стандартам, в течение 3 лет терапии;

<sup>5</sup> См. в Списке литературы [12–15].

<sup>6</sup> URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001249/WC500096382.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001249/WC500096382.pdf)

<sup>7</sup> Шкала оценки тяжести заболевания по [7].

- достижение нормального возраста наступления пубертата.

При обследовании сиблингов (братьев и сестер про-банда) могут быть выявлены дети с БГ, не имеющие клинических проявлений. Такие пациенты нуждаются в наблюдении; начинать их лечение необходимо при появлении первых симптомов болезни.

При II типе БГ ферментная заместительная терапия не назначается (2С), так как неэффективна.

#### Тактика ФЗТ в особых случаях

При неэффективности одного из препаратов ФЗТ в начальной терапевтической дозировке в течение длительного времени (в случае недостижения терапевтических целей при применении препарата в течение 12–24 мес) рекомендуется провести коррекцию лечения с увеличением дозы применяемого препарата, но не более 60 ЕД/кг в течение 2 нед.

В случае отсутствия эффекта от проводимой терапии в адекватной терапевтической дозе или непереносимости (развитии серьезных нежелательных побочных реакций) возможен переход на другой препарат ФЗТ. Решение о замене лекарственного средства в рамках данной фармакотерапевтической группы принимается консилиумом специалистов; родители / законные представители пациента должны быть проинформированы о дальнейшей тактике ведения.

#### Побочные эффекты ферментной заместительной терапии

ФЗТ безопасна и лишь в очень редких случаях сопровождается нежелательными побочными реакциями, связанными с путем введения препарата: дискомфорт, зуд, жжение, отек в месте венопункции. Примерно у 3% больных возникают побочные эффекты, связанные с гиперчувствительностью, которые могут быть успешно преодолены снижением скорости инфузии.

#### Симптоматическая терапия

При развитии проявлений остеопороза для замедления и прекращения потери костной массы, повышения ее прочности, предотвращения переломов костей в комплексной терапии применяют альфакальцидол<sup>ж,вк</sup> (Код АТХ: А11СС03), соли кальция<sup>ж,вк</sup> (например, Код АТХ: А12АА).

В качестве симптоматической терапии скелетных осложнений БГ I типа назначаются анальгетики (во время костных кризов), нестероидные противовоспалительные средства, редко, лишь при наличии показаний, — антибактериальная терапия.

#### ОШИБКИ И НЕОБОСНОВАННЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ

- Проведение спленэктомии приводит к тяжелым необратимым последствиям — развитию цирроза печени, деформации костей и суставов, фиброзу легких.
- При доказанном диагнозе БГ не нужны повторные пункции костного мозга и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки).
- Крайне опасно оперативное лечение костных кризов, которые ошибочно рассматриваются как про-

явления остеомиелита. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования.

- Противопоказано назначение глюкокортикостероидов с целью купирования цитопенического синдрома.
- Не обосновано назначение препаратов железа больным с развернутой картиной БГ, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления».

#### ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ

Оказание медицинской помощи детям с БГ осуществляется на основании порядка оказания медицинской помощи детям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»).

Осуществляется в соответствии с рекомендациями по минимально необходимому мониторингу состояния больных при БГ I типа, разработанными Объединенной международной группой по изучению болезни Гоше (International Collaborative Gaucher Group). Контроль показателей крови необходимо проводить 1 раз в 3 мес, размеров паренхиматозных органов (УЗИ, МРТ) — 1 раз в 6 мес, а также при изменении дозировки препарата или при значительных клинических осложнениях (табл. 2). Определение состояния костной ткани осуществляют 1 раз в год. Определение активности хитотриозидазы на фоне ферментной заместительной терапии проводят 1 раз в 12 мес.

Пациенты с БГ наблюдаются по месту жительства в амбулаторно-поликлинических условиях врачами педиатрами, гематологами, при БГ III типа — невропатологами, при наличии костных нарушений — ортопедами до достижения возраста 18 лет. ФЗТ проводится регулярно при наличии показаний: в случае осложненного течения болезни — в условиях круглосуточного стационара, в стабильном состоянии — в стационаре дневного пребывания или амбулаторно 1 раз в 2 нед. До достижения клинко-лабораторной ремиссии все пациенты с БГ должны проходить контрольное обследование с целью коррекции дозы ФЗТ в круглосуточном или дневном стационаре 2 раза в год; в дальнейшем обследование проводится 1 раз в год.

#### МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Семьям с больными детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью разъяснения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при БГ для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной ребенок, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики.

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11-й неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20–22-й нед беременности.

<sup>8</sup> вк — лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р).

**Таблица 2.** Принципы мониторинга болезни Гоше

	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	При изменении дозы
Гемоглобин	■			■
Тромбоциты	■			■
АЛТ, АСТ		■		■
Хитотриозидаза			■	■
Размер печени по данным УЗИ или МРТ		■		■
Размер селезенки по данным УЗИ или МРТ		■		■
Рентгенография бедренных костей			■	■
МРТ бедренных костей			■	■
Остеоденситометрия			■	■

*Примечание.* АЛТ/АСТ — аланин-/аспартатаминотрансферазы, УЗИ — ультразвуковое исследование, МРТ — магнитно-резонансная томография.

### ПРОГНОЗ

Прогноз БГ при I и III типах зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет бла-

гоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БГ, предотвращая их инвалидизацию.

При БГ II типа прогноз крайне неблагоприятный (летальный исход на 1–2-м году жизни).

### СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Baldellou A, Andria G, Campbell PE, et al. Paediatric nonneuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr.* 2004;163:67–75.
- Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med.* 1998;158:1754–1760.
- Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric nonneuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr.* 2004;163:58–66.
- Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24:319–327.
- Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymanska A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41 (4 Suppl 5):4–14.
- Kaplan PI, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, Martins AM, Nasco I, Rohrbach M, Steinbach L, Cohen IJ. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr.* 2013;Apr; 172(4):447–58.
- Robertson PL, Maas M, Goldblatt J. Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1521–1528.
- Neal J, Weinreb, Jack Goldblatt, Jacobo Villalobos, Joel Charrow, J. Alexander Cole, Marcelo Kerstenetzky, Stephan vom Dahl, Carla Hollak. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Sep 14.
- Инструкция к лекарственному препарату: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=10644&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=10644&t=)
- Charrow J., Dulisse B., Grabowski G., Weinreb N. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clinical Genetics.* 2007;71: 205–211. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00769.x
- Sims K., Pastores G., Weinreb N., Barranger J., Rosenbloom B., Packman S., Kaplan P., Mankin H., Xavier R., Angell J., Fitzpatrick M., Rosenthal D. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clinical Genetics.* 2008;73:430–440. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.00978.x
- Инструкция к лекарственному препарату: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=36175&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=36175&t=)
- Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi M-FB, Elstein D, Zahrieh D, Crombez E, Bhirangi K, Barton NW, Zimran A. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol.* 2013;88:166–171. doi: 10.1002/ajh.23381
- Pastores GM, Rosenbloom B, Weinreb N, et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. *Genetics in Medicine.* 2014;16(5):359–366. doi:10.1038/gim.2013.154.
- Giraldo P, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in children with type 1 Gaucher disease: 2-year experience. Poster presented at the American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting. *Charlotte, North Carolina, USA.* 2012, March 27–31.

Т.В. Бушуева<sup>1</sup>, Т.Э. Боровик<sup>1, 2</sup>, К.С. Ладодо<sup>1</sup>, Л.М. Кузенкова<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, Москва, Российская Федерация

# Результаты проспективного исследования клинической эффективности новых отечественных специализированных продуктов без фенилаланина

## Контактная информация:

Бушуева Татьяна Владимировна, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00

Статья поступила: 18.06.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Специализированные продукты на основе аминокислот без фенилаланина — главный источник белка для больных фенилкетонурией всех возрастов. Благодаря развитию современных технологий созданы новые отечественные продукты с оптимизированным аминокислотным и микронутриентным составом, что повышает их биологическую ценность. **Цель исследования:** изучить клиническую эффективность новых отечественных специализированных продуктов питания на основе аминокислот без фенилаланина у больных фенилкетонурией. **Методы:** оценка физического, соматического и нервно-психического развития, а также определение уровня фенилаланина в крови проводились дважды: до назначения и через 1 мес применения новых отечественных специализированных продуктов. Химический состав рациона определяли с помощью диетологических методов. **Результаты:** в исследовании участвовали 57 детей в возрасте от 14 дней жизни до 15 лет с фенилкетонурией, выявленной в ходе неонатального скрининга. Гипофенилаланиновая диета была назначена всем детям не позднее 3-го мес жизни. У детей первого года жизни (I группа), среди которых были младенцы с высоким уровнем фенилаланина в крови, на фоне использования отечественных специализированных продуктов концентрация ароматической аминокислоты снизилась с 5,5 (4,0; 21,0) до 4,4 (3,7; 4,7) мг/дл ( $p = 0,014$ ), в этой группе детей также улучшились показатели психомоторного и физического развития. У пациентов раннего, дошкольного и школьного возраста содержание фенилаланина в крови оставалось стабильным. Химический состав рациона с использованием отечественных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина соответствовал рекомендуемым нормам потребления основных пищевых веществ и энергии. **Заключение:** гипофенилаланиновая диета с применением новых отечественных специализированных продуктов без фенилаланина, предназначенных для больных фенилкетонурией различных возрастных групп, показала их высокую клиническую эффективность.

**Ключевые слова:** дети, фенилкетонурия, специализированные продукты, фенилаланин, диетотерапия.

**Для цитирования:** Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Кузенкова Л.М. Результаты проспективного исследования клинической эффективности новых отечественных специализированных продуктов без фенилаланина. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 251–258. doi: 10.15690/pf.v13i3.1575)

Tat'yana V. Bushueva<sup>1</sup>, Tat'yana E. Borovik<sup>1, 2</sup>, Kaleria S. Ladodo<sup>1</sup>, Lyudmila M. Kuzenkova<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, Moscow, Russian Federation

## Results of a Prospective Study Concerning the Clinical Efficiency of Recent Russian-Made Specialized Foods without Phenylalanine

**Background:** Specialized foods, based on aminoacids without phenilalanin, are the main source of protein for patients with phenilketonuria of all ages. Based on modern technologies, new Russian-made foods were created. They have an optimized aminoacid and micronutrient composition, which increases their bioavailability. **Objective:** Our aim was to investigate the clinical efficiency of the new Russian-made specialized foods based on aminoacids without phenylalanine, in patients with phenylketonuria. **Methods:** Evaluating physical, somatic and neuropsychic development as well as measuring phenylalanine blood level were carried out twice: before the prescription and after 1 month of using the new Russian-made specialized foods. The chemical composition of the ration was controlled using dietology methods. **Results:** 57 children at the age of 14 days to 15 years with phenylketonuria (which was detected in neonatal screening) were picked for this study. A hypophenylalanine diet has been prescribed for all children no later than at the age of 3 months of life. In children of the first year (I group) (among which there were children with high phenylalanine blood levels) phenylalanine concentration decreased from 5,5 (4,0; 21,0) to 4,4 (3,7; 4,7) mg/dl ( $p = 0,014$ ) while using Russian-made specialized foods. In this group of children the psychomotor and physical indices improved. In early childhood-, preschool- and school-aged patients phenylalanine blood level remained steady. The chemical composition of the ration with Russian-made foods, based on aminoacids without phenylalanine, corresponded to the reference intake of main nutrients and energy. **Conclusion:** Hypophenylalanine diet with new Russian-made specialized foods without phenylalanine (which is designed for phenylketonuria patients of various age groups) showed high clinical efficiency of these foods.

**Key words:** children, phenylketonuria, specialized foods, phenylalanine, diet-therapy.

**(For citation:** Bushueva Tat'yana V., Borovik Tat'yana E., Ladodo Kaleria S., Kuzenkova Lyudmila M. Results of a Prospective Study Concerning the Clinical Efficiency of Recent Russian-Made Specialized Foods without Phenylalanine. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 251–258. doi: 10.15690/pf.v13i3.1575)

## ОБОСНОВАНИЕ

Фенилкетонурия — наследственное нарушение аминокислотного обмена, для которого патогенетическим методом лечения является диетотерапия. Основным принципом гипофенилаланиновой диеты — это замена высокобелковых натуральных продуктов (мясо, рыба, творог и др.) на специализированные смеси без фенилаланина. При этом химический состав указанных продуктов может оказывать значительное влияние не только на аминокислотный спектр крови пациентов, но и на их физическое и нервно-психическое развитие [1].

Для того чтобы обеспечить больного фенилкетонурией макро- и микронутриентами, составить ему приемлемый лечебный рацион, современные специализированные продукты целесообразно дифференцировать в зависимости от функциональных особенностей и возрастных потребностей организма в пищевых веществах и энергии, использовать для их производства аминокислотную смесь с высоким содержанием больших нейтральных аминокислот, а также обогащать эссенциальными компонентами пищи, что значительно повысит биологическую ценность продукта и всего лечебного рациона [1–3]. На современном этапе технологии производства отечественных продуктов детского и лечебного питания позволяют моделировать качественный и количественный состав специализированных продуктов и создавать высокоэффективную лечебную продукцию, не уступающую зарубежным аналогам [1, 4].

В рамках федеральной целевой программы «Дети России» на 2007–2010 гг. по теме «Разработка отечественных специальных продуктов питания при болезнях обмена веществ» и в соответствии с планом научно-исследовательских работ № 01.2.006-14674 «Медико-биологические основы обоснования и создания новых продуктов детского и лечебного питания» Научным центром здоровья детей совместно с ЗАО «Инфаприм» за указанный период были разработаны составы и рецептуры отечественных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина с повышенным содержанием тирозина и больших нейтральных аминокислот [1, 2].

Целью нашего исследования было изучить клиническую эффективность разработанных с учетом современных требований новых отечественных специализированных продуктов для больных фенилкетонурией различного возраста.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Для оценки клинической эффективности новых отечественных продуктов без фенилаланина было проведено проспективное многоцентровое несравнительное исследование.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- дети обоего пола в возрасте с рождения до 18 лет с диагнозом «Классическая фенилкетонурия», установленным при неонатальном скрининге;
- высокая комплаентность, выражавшаяся в строгом соблюдении диетического режима (при этом допускалось повышение уровня фенилаланина в крови не чаще 2 раз в год при отсутствии острого инфекционного заболевания);
- наличие информированного согласия родителей и пациента (для детей старше 14 лет).

#### Критерии невключения:

- наличие острых инфекционных заболеваний;
- тяжелые хронические заболевания.

### Условия проведения

В исследовании принимали участие дети с фенилкетонурией, выявленной в результате неонатального скрининга, которые находились под наблюдением в консультативно-диагностическом центре Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва), региональных медико-генетических центрах Московской области, Курска, Оренбурга, Екатеринбургa, Новосибирска. Период проведения исследования — сентябрь 2014 – ноябрь 2015 г.

### Описание медицинского вмешательства

На момент включения в исследование большинство детей уже находились на гипофенилаланиновой диете. Учитывая избирательность в еде и консервативность пищевых привычек у больных фенилкетонурией, новые продукты в рацион питания вводились в течение 5–7 дней с постепенным снижением объема ранее используемого продукта. Суточное количество нового продукта рассчитывали в граммах сухого вещества в соответствии с потребностями общего белка и допустимым содержанием фенилаланина в рационе, в зависимости от возраста и массы тела ребенка, а также от индивидуальной толерантности больного к пищевому фенилаланину. Толерантность оценивали в период назначения гипофенилаланиновой диеты по суточному потреблению натурального белка пищи (г/сут) и, соответственно, фенилаланина (мг/сут), при которых в крови пациента сохранялась допустимая для него концентрация данной аминокислоты (мг%) [1, 4].

У детей старше 1 года последовательно назначали вначале специализированный продукт с содержанием белкового эквивалента 20 г (в 100 г сухого продукта) в течение 35 дней (оценивали его переносимость, уровень фенилаланина в крови, физическое состояние и соматический статус), затем переводили ребенка на продукт с белковым эквивалентом 40 (повторное исследование уровня фенилаланина в сыворотке крови и других показателей через 1 мес). Это позволило проанализировать эффективность обоих продуктов.

#### Кратность приема исследуемых продуктов:

- в каждое кормление у детей первого года жизни;
- не менее 4 раз в сут у детей от 1 года до 3 лет;
- не менее 3 раз в сут у пациентов старше 3 лет.

Для приготовления смеси детям первого года жизни использовали только воду: смесь разводили до жидкой консистенции в соответствии с инструкцией. Для приготовления продукта детям старше 1 года необходимое количество сухого продукта перед каждым приемом пищи смешивали с водой или фруктово-ягодным соком (в зависимости от предпочтений пациента) до получения смеси жидкой или более густой (пюреобразной) консистенции.

### Основной исход исследования

Главным критерием эффективности диетотерапии считали поддержание концентрации фенилаланина в крови в допустимом для больных ФКУ диапазоне: в возрасте младше 12 лет — 2–6 мг%, старше 12 лет — 2–10 мг% [1, 2]. Для больных с впервые выявленной классической фенилкетонурией и высоким уровнем фенилаланина в крови ( $\geq 15$  мг%) наглядным показателем эффективности диетотерапии является снижение его уровня до терапевтического диапазона через 7–10 сут.

### Дополнительные исходы исследования

Показатели соматического статуса (аппетит, состояние кожного покрова, функция желудочно-кишечного тракта), физическое развитие и психоневрологический статус оценивали до назначения новых продуктов и через 35 сут их использования. У всех пациентов проводили сравнительный анализ суточного потребления основных пищевых веществ и энергии с рекомендуемыми нормами потребления [5].

### Методы регистрации исходов

#### Определение концентрации фенилаланина

Диагностика заболевания и контроль за адекватностью проводимой терапии осуществлялся путем определения концентрации фенилаланина в сухих пятнах крови флуориметрическим методом на приборе Multilabel Counter 1420 (Victor-2) (Perkin Elmer Wallac, Финляндия), которым оснащены медико-генетические лаборатории ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» и центры Курска, Оренбурга, Новосибирска, Екатеринбурга.

#### Оценка физического развития

Физическое развитие больных фенилкетонурией оценивали с использованием программы ВОЗ (WHO AnthroPlus 2009) по величине Z-score индекса массы тела (ИМТ) к возрасту. При значениях Z-score < -2 SD устанавливали недостаточность питания (дефицит массы тела к росту), от +1 до +2 SD — наличие избыточной массы тела, при  $\geq +2$  SD — ожирение.

#### Оценка нервно-психического и психомоторного развития

Развитие детей первого года жизни оценивали по 10 признакам шкалы Л. Т. Журбы и Е. М. Мастюковой [6]:

- 1) коммуникабельность;
- 2) голосовые реакции;
- 3) безусловные рефлексы;
- 4) мышечный тонус;
- 5) цепные симметричные рефлексы;
- 6) сенсорно-моторное поведение;
- 7) асимметричный шейный тонический рефлекс;
- 8) стигмы дизэмбриогенеза;
- 9) изменения со стороны черепных нервов;
- 10) патологические движения.

У детей в возрасте старше 1 года использовали модифицированный вариант вышеуказанной шкалы [7], также включавшей 10 признаков:

- 1) эмоциональный тонус;
- 2) речевое развитие;
- 3) сухожильные и брюшные рефлексы;
- 4) мышечный тонус и сила мышц;
- 5) моторное развитие;
- 6) отсутствие/наличие цефалгии;
- 7) отсутствие/наличие аутистикоподобной симптоматики;
- 8) вегетативная нервная система;
- 9) состояние черепных нервов;
- 10) данные электроэнцефалограммы.

Каждый из признаков оригинальной и модифицированной шкалы оценивали по 4-балльной системе, где оптимальное развитие функции (или отсутствие патологического признака) соответствовало 3 баллам, грубое нарушение функции (или максимальная выраженность нарушений) — 0; далее баллы суммировали. Нервно-психическое и психомоторное развитие считали оптимальным и соответствующим возрастной норме при сум-

марной оценке в диапазоне от 27 до 30 баллов; в группе риска находились дети, набравшие от 23 до 26 баллов; умеренную задержку развития фиксировали при 13–22 баллах, тяжелую — при < 13.

### Анализ пищевой ценности лечебных рационов

Проводили расчетным способом путем 7-дневного мониторинга фактического питания с подсчетом химического состава суточных рационов (содержание основных пищевых веществ и энергии) с использованием программы 1S «Детское питание» и определением среднесуточного потребления общего и натурального белка, жиров, углеводов и калорий.

### Этическая экспертиза

Проект данной статьи рассмотрен на заседании Локального независимого этического комитета НЦЗД. Единогласно принято решение о том, что представленное исследование проведено с соблюдением соответствующих этических правил (выписка из протокола заседания ЛНЭК от 07.07.2016).

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание исследуемых признаков выполнено с использованием средних значений и стандартных отклонений при нормальном распределении данных, медианы (25; 75-й процентиля) — при отличном от нормального распределения данных. Для сравнения парных количественных признаков (до и после применения специализированных продуктов) использовали критерий Вилкоксона ( $t$ -критерий), для сравнения парных качественных признаков — критерий МакНемара ( $\chi^2$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Участники исследования

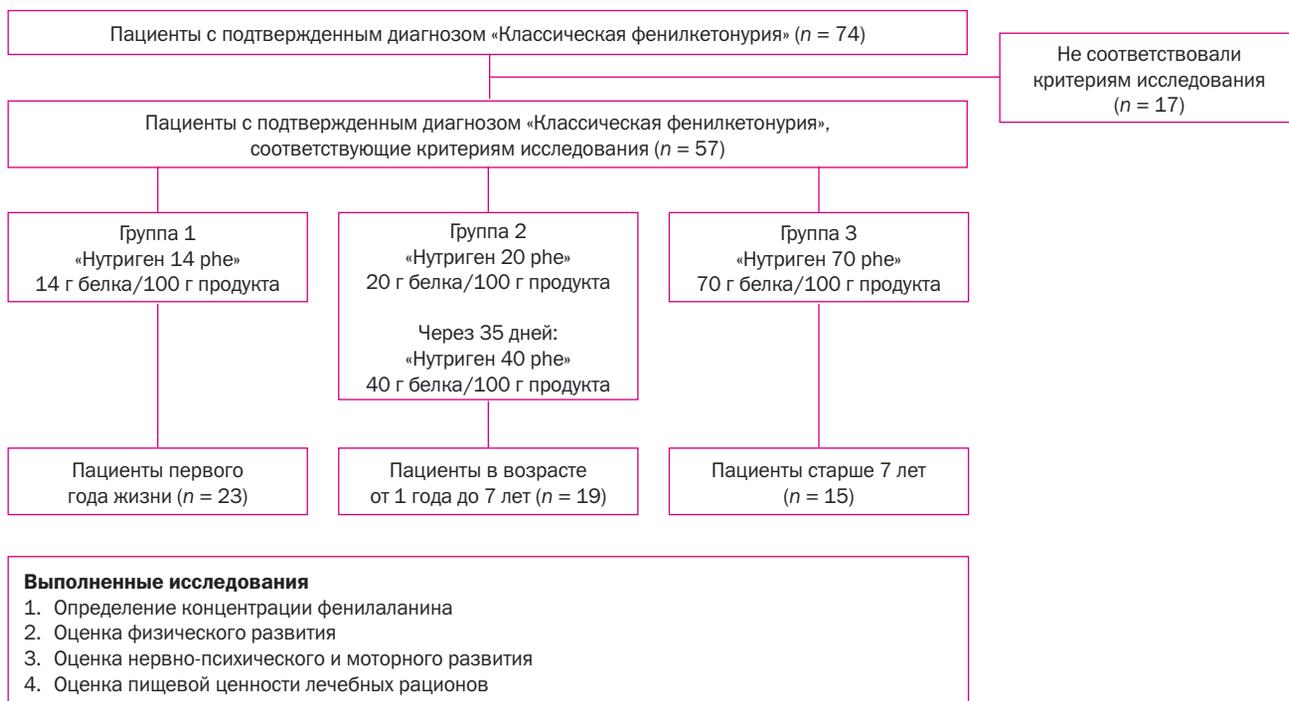
В ходе исследования было скринировано 74 пациента с классической фенилкетонурией. Из их числа специализированные продукты с различным содержанием белкового эквивалента были назначены 57 детям в возрасте от 14 дней жизни до 15 лет (рис.). На долю девочек пришлось более половины участников исследования. На гипофенилаланиновой диете до начала исследования находились 2/3 больных в возрасте до 1 года и все больные старших возрастных групп. Признаки атопического дерматита (гиперемия и десквамация кожи щек) наблюдались у 4 детей группы 1, не получавших диетического лечения (табл. 1).

#### Основные результаты исследования

Медианные значения концентрации фенилаланина у детей, получавших специализированные продукты с разным содержанием белкового эквивалента, были в пределах референсного интервала: 2–6 мг/дл для больных в возрасте до 12 лет; 2–10 мг/дл — для больных старше 12 лет (табл. 2). Вместе с тем у 9 (39%) детей 1-й группы, ранее не получавших диетического лечения, а также у 4 (27%) детей 4-й группы, получавших таковое, концентрация фенилаланина в крови превышала референсные значения.

На фоне использования специализированного продукта концентрация фенилаланина в крови снизилась у пациентов 1-й группы, преимущественно по причине ее снижения у детей с впервые установленным диагнозом:

**Рис.** Дизайн исследования эффективности новых отечественных продуктов у больных разного возраста с фенилкетонурией



**Таблица 1.** Характеристика пациентов с фенилкетонурией, получавших специализированные продукты с различным содержанием белкового эквивалента

Показатель	Группа 1, n = 23	Группа 2, n = 19	Группа 3, n = 15
Возраст, лет	3 (1; 6) мес	4,1 (2,7; 6,5)	10,0 (8,6; 13,0)
Девочки, абс. (%)	12 (52)	11 (58)	8 (53)
Гипофенилаланиновая диета в анамнезе, абс. (%)	14 (61)	19 (100)	15 (100)
Атопический дерматит в анамнезе, абс. (%)	4 (17)	-	-

*Примечание.* Группы 1–3 сформированы на основании содержания в специализированном продукте белкового эквивалента (14, 20, 40 и 70 г на 100 г сухого продукта соответственно).

**Таблица 2.** Концентрация фенилаланина в крови у больных фенилкетонурией на фоне использования специализированных продуктов

Группы	Уровень фенилаланина в крови, мг/дл		p
	Исходно	Через 1 мес	
1	5,5 (4,0; 21,0)	4,4 (3,7; 4,7)	0,009
2 (20)	4,3 (3,9; 4,9)	4,3 (4,2; 4,6)	0,965
2 (40)	4,3 (4,2; 4,6)	4,5 (4,1; 5,1)	0,552
3	4,5 (3,6; 6,7)	4,5 (3,6; 7,0)	0,028

*Примечание.* Группы 1–3 сформированы на основании содержания в специализированном продукте белкового эквивалента (14, 20, 40 и 70 г на 100 г сухого продукта соответственно).

до начала диетотерапии — 22,5 (20; 23) мг/дл, после применения исследуемого продукта — 4,3 (3,7; 4,5) мг/дл ( $p = 0,009$ ). Значимое снижение концентрации фенилаланина в крови отмечено и у пациентов 3-й группы, при этом у детей с исходно повышенным уровнем фенилаланина в крови имелась только тенденция к его снижению — с исходных 11,5 (10,8; 12,6) до 6,9 (6,7; 8,1) мг/дл ( $p = 0,028$ ). У пациентов 2-й группы концентрация фенил-

аланина на фоне диетического лечения не изменилась (см. табл. 2).

**Дополнительные результаты исследования**  
**Физическое развитие**

На фоне применения специализированного продукта с белковым эквивалентом 14 (группа 1) среднемесячная прибавка массы тела составляла  $720 \pm 23,5$  г у детей

первого полугодия,  $485 \pm 34,2$  г — второго полугодия жизни. У большинства детей (у 22; 96%) показатель Z-score ИМТ/возраст был в пределах возрастной нормы, у 1 — ниже нормы (критерии в разделе «Методы»). У 1 ребенка с исходно низким показателем массы тела отмечалось повышение его Z-score до нижней границы нормы (табл. 3).

В группе 2 до применения специализированных продуктов показатель Z-score ИМТ/возраст был ниже нормы у 5 (26%) и 3 (16%) пациентов соответственно. На фоне последовательного введения в рацион специализированных продуктов с белковым эквивалентом 20 и 40 у всех детей отмечалась нормализация аппетита, Z-score ИМТ к возрасту повысился и достиг средневозрастных значений.

Антропометрические данные у 11 (73%) пациентов группы 4 соответствовали средневозрастным величинам. Исходно Z-score ИМТ к возрасту у 2 (13%) детей соответствовал избыточной массе тела, у 1 (7%) было выявлено ожирение, у 1 (7%) показатель Z-score ИМТ к возрасту соответствовал умеренной белково-энергетической недостаточности (в пределах  $-1$  SD до  $-2$  SD).

На фоне употребления нового продукта у 12 (80%) наблюдаемых антропометрические показатели стали соответствовать средневозрастным величинам, у 2 (13%) сохранялась избыточная масса тела, у 1 (7%) — легкая недостаточность питания.

### Нервно-психическое и психомоторное развитие

Оценка психомоторного развития детей 1-й группы показала, что до начала исследования показатель в пределах средневозрастной нормы отмечен у 13 из них, риск развития нарушений отмечен у 3, умеренные нарушения — у 5, выраженные — у 2. На фоне диетотерапии с использованием специализированного продукта у 2 пациентов произошли положительные изменения: один из них с нормальными показателями вышел из группы риска, другой — с исходно тяжелой задержкой — перешел в группу умеренной задержки развития. Выявлено значимое повышение суммарного балла с 30 (15; 30) до назначения продукта до 30 (18; 30) на фоне его применения ( $p = 0,038$ ), при этом повышение оценки хотя бы на 1 балл отмечено у 5 (22%) больных этой группы. Изменение оценки психомоторного развития по отдельным признакам шкалы Журбы–Мастюковой представлено в табл. 4.

В группе 2 распределение пациентов по состоянию психомоторного развития до назначения специализированного продукта было следующим: норма — у 13, в группе риска — 3, умеренная задержка — у 3; больных с тяжелой задержкой развития не было. На фоне диетотерапии у 2 пациентов отмечена положительная динамика: состояние психомоторного развития у одного пациента из группы риска и одного ребенка из группы умеренной задержки стало соответствовать норме. Суммарный балл

**Таблица 3.** Z-score индекса массы тела (ИМТ) к возрасту на фоне использования специализированных продуктов без фенилаланина

Группы	Z-score ИМТ к возрасту, абс. (%)					
	Исходно			Через 1 мес		
	Ниже нормы	Норма	Выше нормы	Ниже нормы	Норма	Выше нормы
1	1 (4)	22 (96)	-	-	23 (100)	-
2 (20)	5 (26)	14 (74)	-	3 (16)	16 (84)	-
2 (40)	3 (16)	16 (84)	-	-	9 (100)	-
3	1 (7)	11 (73)	3 (20)	1 (7)	12 (80)	2 (13)

**Таблица 4.** Оптимальное развитие психомоторного развития\* у детей первого года жизни ( $n = 23$ ) на фоне использования специализированного продукта без фенилаланина (белковый эквивалент 14 г/100 г продукта)

Показатель	Число детей		p
	Исходно, абс. (%)	Через 1 мес, абс. (%)	
Коммуникабельность	16 (70)	17 (74)	1,000
Голосовые реакции	16 (70)	18 (78)	0,500
Безусловные рефлексы	21 (91)	21 (91)	1,000
Мышечный тонус	15 (65)	15 (65)	1,000
Цепные симметричные рефлексы	21 (91)	22 (96)	1,000
Сенсорно-моторное поведение	22 (96)	23 (100)	nr
АШТР	22 (96)	22 (96)	1,000
Стигмы дизэмбриогенеза	15 (65)	15 (65)	1,000
Изменения со стороны черепных нервов	22 (96)	22 (96)	1,000
Патологические движения	18 (78)	20 (87)	0,500

*Примечание.* \* — оптимальному развитию (возрастная норма) соответствовала оценка каждого признака в 3 балла по шкале Журбы–Мастюковой [6]. АШТР — асимметричный шейный тонический рефлекс, nr — статистики не рассчитываются.

не изменился: до лечения — 30 (24; 30), на фоне диетотерапии с новым продуктом — 30 (27; 30) ( $p = 0,059$ ). Повышение оценки хотя бы на 1 балл отмечено у 4 (21%) больных группы умеренной задержки. Изменение оценки нервно-психического развития по отдельным признакам модифицированной шкалы Журбы–Мастюковой представлено в табл. 5.

В группе 3 до назначения и на фоне применения нового продукта число детей с нормальным развитием ( $n = 12$ ) и умеренной психомоторной задержкой ( $n = 3$ ) не менялось; пациентов, угрожаемых по психоневрологическим нарушениям (группа риска) и с тяжелой задержкой развития, в данной группе не было. Отмечена положительная динамика суммарной оценки нервно-психического развития ( $p = 0,034$ ), при этом повышение оценки хотя бы на 1 балл отмечено у 5 (31%) больных этой группы. Изменение оценки нервно-психического разви-

тия по отдельным признакам модифицированной шкалы Журбы–Мастюковой представлено в табл. 6.

#### Пищевая ценность гипофенилаланинового рациона

Суточное потребление специализированного продукта с 14 г белкового эквивалента на 100 г сухого продукта детьми первого года жизни составляло  $72,7 \pm 13,4$  г. При этом в рационах детей первого месяца жизни использовали не менее 52 г сухого продукта в сут, у пациентов второго полугодия жизни — не более 98 г. Оценка химического состава рациона больных фенилкетонурией первого года жизни показала, что использование в гипофенилаланиновой диете нового специализированного продукта с белковым эквивалентом 14 полностью удовлетворяет физиологическим потребностям детей в основных пищевых веществах и энергии.

**Таблица 5.** Оптимальное развитие нервно-психического развития\* детей на фоне использования специализированных продуктов без фенилаланина (белковый эквивалент 20 и 40 г/100 г продукта)

Показатель	Число детей		p
	Исходно, абс. (%)	Через 1 мес, абс. (%)	
Эмоциональный статус	14 (74)	18 (95)	0,500
Психоречевое развитие	16 (84)	16 (84)	1,000
Сухожильные, брюшные и патологические рефлексy	18 (95)	18 (95)	1,000
Мышечный тонус и сила мышц	14 (74)	17 (90)	0,250
Моторное развитие	18 (95)	18 (95)	1,000
Цефалгический синдром	19 (100)	19 (100)	нр
Аутистикоподобная симптоматика	19 (100)	19 (100)	нр
Вегетативная дисфункция	16 (84)	16 (84)	1,000
Изменения со стороны черепных нервов	19 (100)	19 (100)	нр
Изменения на электроэнцефалограмме	19 (100)	19 (100)	нр

*Примечание.* \* — оптимальному развитию (возрастная норма) соответствовала оценка каждого признака в 3 балла по модифицированной шкале Журбы–Мастюковой [6]; нр — статистики не рассчитываются.

**Таблица 6.** Оптимальное развитие нервно-психического развития детей\* на фоне использования специализированных продуктов без фенилаланина (белковый эквивалент 70 г/100 г продукта)

Показатель	Число детей		p
	Исходно, абс. (%)	Через 1 мес, абс. (%)	
Эмоциональный статус	12 (80)	13 (87)	1,000
Психоречевое развитие	12 (80)	12 (80)	1,000
Сухожильные, брюшные и патологические рефлексy	14 (93)	14 (93)	1,000
Мышечный тонус и сила мышц	14 (93)	1 (7)	1,000
Моторное развитие	13 (87)	2 (13)	1,000
Цефалгический синдром			нр
Аутистикоподобная симптоматика	12 (80)	13 (87)	1,000
Вегетативная дисфункция	14 (93)	14 (93)	1,000
Изменения со стороны черепных нервов	15 (100)	15 (100)	нр
Изменения на электроэнцефалограмме	15 (100)	15 (100)	нр

*Примечание.* \* — оптимальному развитию (возрастная норма) соответствовала оценка каждого признака в 3 балла по модифицированной шкале Журбы–Мастюковой [6]; нр — статистики не рассчитываются.

**Таблица 7.** Пищевая и энергетическая ценность среднесуточных рационов больных фенилкетонурией на фоне использования специализированных продуктов без фенилаланина

Возраст детей (белковый эквивалент используемого продукта, г/100 г продукта)	Натуральный белок пищи, г/сут	Фенилаланин пищи, мг/сут	Пищевые вещества, г/кг в сут			Энергетическая ценность, ккал/кг
			Белки	Жиры	Углеводы	
0–6 мес (14)	4,6 ± 1,0	228 ± 49	2,9 ± 0,2	5,7 ± 0,3	13,8 ± 0,1	119 ± 2
6–12 мес (14)			2,2 ± 0,2	5,5 ± 0,2	12,0 ± 0,1	109 ± 2
Норма потребления для детей первого года жизни*			2,2–2,9	5,5–6,5	13,0	110–115
1,5–3 года (20)	6,0 ± 0,7	301 ± 33	27,3 ± 0,9	38,2 ± 0,8	179,4 ± 20,8	1172 ± 85
Норма потребления для детей в возрасте 2–3 лет*			28–36	40–45	174–203	1200–1400
3–7 лет (40)	6,2 ± 1,0	307 ± 49	41,6 ± 0,9	45,2 ± 0,8	253,8 ± 27,0	1621 ± 110
Норма потребления для детей в возрасте 3–7 лет*			46–54	60	261	1800
7–15 лет (70)	4,6 ± 1,0	228 ± 49	65,8 ± 7,8	40,8 ± 4,8	261,4 ± 61,9	1600 ± 63
Норма потребления для детей в возрасте 7–14 лет*			63–75	70–83	305–345	2100

Примечание. \* — по данным [5].

Суточное количество смеси с белковым эквивалентом 20 составляло в лечебном рационе от 87 до 127 г (в среднем  $97,0 \pm 9,8$  г), смеси с белковым эквивалентом 40 — от 45 до 67 г (в среднем  $56,1 \pm 6,2$  г).

Оценка химического состава среднесуточных рационов больных фенилкетонурией с использованием новых отечественных продуктов с белковым эквивалентом 20 и 40 показала, что они способны обеспечить больных детей рекомендуемым количеством основных пищевых веществ и энергией.

Соматический статус большинства больных 4-й группы, получавших специализированный продукт с белковым эквивалентом 70 г на 100 г сухого продукта, оставался удовлетворительным на протяжении всего периода наблюдения. Только у 2 (13%) больных отмечался сниженный аппетит в начале исследования. Через 30 дней на фоне коррекции гипофенилаланиновой диеты и использования в рационе нового продукта умеренное снижение аппетита сохранялось только у 1 пациента. Суточное количество продукта зависело от толерантности больного к пищевому фенилаланину и составляло в среднем  $64,3 \pm 14,1$  г (колебания от 57 до 85 г/сут).

Применение специализированных продуктов с высоким белковым эквивалентом в гипофенилаланиновой диете всегда сопровождается умеренным дефицитом жиров и углеводов в суточном рационе. Это объясняется полным отсутствием жира в продукте, а незначительное (не более 5 г на 100 г сухого вещества продукта) содержание углеводов обеспечивает положительные органолептические свойства смеси. Возникающий дефицит энергетической ценности рациона легко поддается коррекции за счет дополнительного введения в меню натуральных растительных масел, фруктов, овощей и сладостей, а также низкобелковых продуктов на основе крахмалов (табл. 7).

#### Переносимость специализированных продуктов

За время наблюдения переносимость специализированного продукта с белковым эквивалентом 14 была удовлетворительной: аппетит и активность сосания не изменились, у 1 ребенка прекратились ранее наблюдавшиеся срыгивания. За период наблюдения все больные хорошо воспринимали новые продукты с белковым эквивалентом 20, 40 и 70. Особенно были отмечены

органолептические свойства смеси с белковым эквивалентом 40 — отсутствие специфического горьковатого послевкусия, характерного для большинства аминокислотных смесей. Наблюдалось повышение комплаентности на фоне применения новых специализированных продуктов в составе гипофенилаланиновой диеты.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование показало положительную динамику показателей уровня фенилаланина в крови, физического и психоневрологического статуса детей с фенилкетонурией на фоне применения новых специализированных продуктов без фенилаланина.

##### Обсуждение основного результата исследования

Оптимизация вкуса продуктов для детей раннего и дошкольного возраста за счет жирового компонента в указанных смесях способствовала улучшению аппетита у детей, что влияло на повышение их эмоционального тонуса, физического и соматического состояния. Анализ среднесуточных рационов пациентов показал соответствие их химического состава и энергетической ценности возрастным потребностям больных детей.

В мировой практике для диетотерапии классической фенилкетонурии используются специализированные продукты с разнообразным химическим составом, в числе которых встречаются такие, которые не содержат витаминов, минеральных веществ и других эссенциальных факторов питания. Врач назначает их дополнительно в виде отдельных медикаментозных препаратов или добавок [8]. Одной из проблем диетического лечения больных фенилкетонурией является высокий риск развития дефицитных состояний, отрицательно сказывающийся на физическом и нервно-психическом развитии больных детей, даже при поддержании низкого уровня фенилаланина в крови [9]. Качественный и количественный состав аминокислот специализированного продукта, определяющий его биологическую ценность, способен повлиять на аминокислотный спектр крови [10]. Так, было показано, что фенилаланин, относящийся к классу больших нейтральных аминокислот, конкурирует с другими эссенциальными кислотами этого же класса при проникновении через гематоэнцефалический барьер [11, 12].

В проведенном нами исследовании использовались отечественные продукты с высокой биологической ценностью: благодаря им получена положительная динамика основного биохимического маркера заболевания — фенилаланина — в тех случаях, когда на момент начала исследования его концентрация превышала референсные значения. Снижение содержания фенилаланина в крови отмечалось у больных первого года жизни с впервые выявленным заболеванием и у детей школьного возраста, постепенно приступивших к расширению диеты.

### Ограничения исследования

Помимо состава назначенных специализированных продуктов, при своевременно поставленном диагнозе эффективность лечения во многом зависит от комплаентности семьи больного и самого пациента, соблюдении назначенного диетического режима, систематического контроля биохимических и клинических показателей и оказания психолого-педагогической поддержки семьям больных фенилкетонурией. Ожидалось, что влияние этих факторов в период проведения исследования контролировалось врачами, участвовавшими в исследовании. Однако, учитывая небольшую длительность наблюдения — 1 мес, объективной оценки полноты контроля

перечисленных факторов в настоящем исследовании не проводилось.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые отечественные специализированные продукты без фенилаланина с высоким содержанием больших нейтральных аминокислот и сбалансированным относительно белкового компонента микронутриентным составом могут успешно использоваться у детей разного возраста с фенилкетонурией и быть продуктами первоочередного выбора при назначении гипофенилаланиновой диеты больным с впервые обнаруженным заболеванием.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Сайлент 2000».

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы благодарят руководителей и врачей региональных медико-генетических служб, а также семьи пациентов, принявших участие в данном исследовании.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., и др. Специализированные продукты лечебного питания для детей с фенилкетонурией. Методическое письмо. 3-е издание. — М.; 2012. — 84 с. [Baranov AA, Borovik TE, Ladodo KS, et al. *Spetsializirovannye produkty lechebnogo pitaniya dlya detei s fenilketonuriyey*. Metodicheskoe pis'mo. 3th ed. Moscow; 2012. 84 p. (In Russ).]
2. Бушueva Т.В. Диетотерапия при наследственной патологии обмена веществ, выявляемой по неонатальному скринингу: Автореферат дис. д.м.н. — М.; 2016 г. — 44 с. [Bushueva TV. *Dietoterapiya pri nasledstvennoi patologii obmena veshchestv, vyavlyaeмой po neonatal'nomu skriningu*. [dissertation abstract] Moscow; 2016. 44 p. (In Russ).]
3. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушueva Т.В., и др. Диетотерапия при классической фенилкетонурии: критерии выбора специализированных продуктов без фенилаланина // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 5. — С. 40–48. [Borovik TE, Ladodo KS, Bushueva TV, et al. Dietotherapy of classical phenylketonuria: criteria for choosing specialized phenylalanine-free products. *Current pediatrics*. 2013;12(5):40–48. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i5.796.
4. Бушueva Т.В. Современный взгляд на проблему фенилкетонурии у детей: диагностика, клиника, лечение // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т. 9. — № 11. — С. 157–160. [Bushueva TV. Phenylketonuria in children: diagnostics, clinic, treatment. *Current pediatrics*. 2010;9(11):157–160. (In Russ).]
5. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. *Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни*. — М.: Медицина; 1981. — 272 с. [Zhurba LT, Mastukova EM. *Narushenie psikhomotorogo razvitiya detei pervogo goda zhizni*. Moscow: Meditsina; 1981. 272 p. (In Russ).]
6. Студеникин В.М. *Нейродиетология детского возраста*. — М.: Династия; 2012. — 672 с. [Studenikin VM. *Neirodietologiya detskogo vozrasta*. Moscow: Dinastiya; 2012. 672 p. (In Russ).]
7. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009. — 39 с. [*Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii*. Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432-08. Moscow: Federal'nyi tsentr g'igieny i epidemiologii Rosspotrebнадзора; 2009. 39 p. (In Russ).]
8. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2):188–200. doi: 10.1038/gim.2013.157.
9. Arnold GL, Vladutiu CJ, Kirby RS, et al. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. *J Pediatr*. 2002; 141(2):243–246. doi: 10.1067/mpd.2002.126455.
10. Dotremont H, Francois B, Diels M, Gillis P. Nutritional value of essential amino acids in the treatment of adults with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 1995;18(2):127–130. doi: 10.1007/bf00711746.
11. Koch R, Moseley KD, Yano S, et al. Large neutral amino acid therapy and phenylketonuria: a promising approach to treatment. *Mol Genet Metab*. 2003;79(2):110–113. doi: 10.1016/s1096-7192(03)00078-7.
12. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab*. 2007;91(1):48–54. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.02.002.

О.А. Клочкова<sup>1</sup>, А.Л. Куренков<sup>1</sup>, Х.М. Каримова<sup>1</sup>, Б.И. Бурсагова<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, А.М. Мамедьяров<sup>1</sup>, Л.М. Кузенкова<sup>1, 2</sup>, И.М. Тардова<sup>1</sup>, И.В. Фальковский<sup>4</sup>, О.Г. Донцов<sup>4</sup>, М.А. Рыженков<sup>4</sup>, В.А. Змановская<sup>5</sup>, М.Н. Буторина<sup>5</sup>, О.Л. Павлова<sup>5</sup>, Н.Н. Харламова<sup>5</sup>, Д.М. Данков<sup>5</sup>, Е.В. Левитина<sup>6</sup>, Д.А. Попков<sup>7</sup>, С.О. Рябых<sup>7</sup>, С.Н. Медведева<sup>7</sup>, Е.Б. Губина<sup>8</sup>, Л.Н. Владыкина<sup>9</sup>, В.М. Кенис<sup>10</sup>, Т.И. Киселёва<sup>10</sup>, Д.А. Красавина<sup>11</sup>, О.Н. Васильева<sup>11</sup>, А.С. Носко<sup>12, 13</sup>, В.П. Зыков<sup>12</sup>, В.И. Михнович<sup>14</sup>, Т.А. Белогорова<sup>14</sup>, Л.В. Рычкова<sup>14</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

<sup>4</sup> ООО «Нейроклиника», Хабаровск, Российская Федерация

<sup>5</sup> Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр «Надежда», Тюмень, Российская Федерация

<sup>6</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

<sup>7</sup> Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова, Курган, Российская Федерация

<sup>8</sup> Курганская областная детская клиническая больница имени Красного Креста, Курган, Российская Федерация

<sup>9</sup> Алтайский краевой психоневрологический диспансер для детей, Барнаул, Российская Федерация

<sup>10</sup> Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>11</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>12</sup> Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Российская Федерация

<sup>13</sup> ЗАО «Юропиан Медикал Сентер», Москва, Российская Федерация

<sup>14</sup> Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

# Многоуровневые инъекции ботулинического токсина типа А (Абоботулотоксина) при лечении спастических форм детского церебрального паралича: ретроспективное исследование опыта 8 российских центров

## Контактная информация:

Клочкова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клиничко-экспертной и научно-методической работы, врач отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, тел.: +7 (499) 134-01-69, e-mail: klochkova\_oa@nczd.ru

Статья поступила: 26.05.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Современная концепция ботулинотерапии при детском церебральном параличе (ДЦП) предлагает использование многоуровневых инъекций в расширенное число мышц. Однако по-прежнему отсутствует консенсус относительно выбора оптимальных доз, мышц и интервалов между инъекциями. **Цель исследования:** изучить российский опыт применения однократных и повторных многоуровневых инъекций аботулотоксина при лечении спастичности у пациентов с ДЦП. **Методы:** в ретроспективном исследовании проанализирован опыт ботулинотерапии при ДЦП в 8 специализированных центрах России. Изучали протоколы клинически эффективных инъекций. Оценивали общие дозы препарата БТА, дозы на единицу массы тела пациентов, на всю инъекционную сессию и отдельные мышцы, а также интервалы между инъекциями. **Результаты:** изучено 1872 протокола клинически эффективных инъекций, всего от 1 до 14 повторных инъекций, сделанных 724 пациентам в возрасте от 8 мес до 17 лет 4 мес (медиана возраста на момент первой инъекции БТА — 3 года 10 мес) на момент начала ботулинотерапии. Большинство пациентов ( $n = 634$ ; 87,6% инъекций) получили многоуровневую ботулинотерапию. Во всех центрах при первичных инъекциях

БТА медиана доз находилась в пределах 30–31 Ед/кг массы тела (общая — 500 Ед). При повторных инъекциях в большинстве учреждений максимальные дозы превышали 45 Ед/кг (1000 Ед). Средние интервалы между повторными инъекциями колебались в пределах 140–180 сут для 157 (24,7%) и 180–200 сут для 484 (66,9%) пациентов. В 2 из 8 центров пациенты с наиболее выраженными двигательными нарушениями (GMFCS IV–V) требовали более частых повторных инъекций БТА. **Заключение:** в специализированных центрах большинству пациентов с ДЦП ботулинотерапию проводили по многоуровневой схеме. Общая доза аботулоксина при первичных инъекциях составляла 30–31 Ед/кг; при повторных инъекциях она могла быть увеличена до 40 Ед/кг и более. Вопрос о повторном проведении инъекции БТА рассматривался в интервале 140–200 сут после предшествующей инъекции.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, спастичность, ботулинический токсин типа А, аботулоксин, многоуровневая ботулинотерапия.

(Для цитирования: Клочкова О.А., Куренков А.Л., Каримова Х.М., Бурсагова Б.И., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М., Кузенкова Л.М., Тардова И.М., Фальковский И.В., Донцов О.Г., Рыженков М.А., Змановская В.А., Буторина М.Н., Павлова О.Л., Харламова Н.Н., Данков Д.М., Левитина Е.В., Попков Д.А., Рябых С.О., Медведева С.Н., Губина Е.Б., Владыкина Л.Н., Кенис В.М., Киселёва Т.И., Красавина Д.А., Васильева О.Н., Носко А.С., Зыков В.П., Михнович В.И., Белогорова Т.А., Рычкова Л.В. Многоуровневые инъекции ботулинического токсина типа А (Аботулоксина) при лечении спастических форм детского церебрального паралича: ретроспективное исследование опыта 8 российских центров. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 259–269. doi: 10.15690/pf.v13i3.1576)

Olga A. Klochkova<sup>1</sup>, Alexey L. Kurenkov<sup>1</sup>, Khadizhat M. Karimova<sup>1</sup>, Bella I. Bursagova<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Ayaz M. Mamedyarov<sup>1</sup>, Lyudmila M. Kuzenkova<sup>1, 2</sup>, Ilona M. Tardova<sup>1</sup>, Il'ya V. Fal'kovskiy<sup>4</sup>, Oleg G. Dontzov<sup>4</sup>, Mikhail A. Ryzhenkov<sup>4</sup>, Vera A. Zmanovskaya<sup>5</sup>, Marina N. Butorina<sup>5</sup>, Olga L. Pavlova<sup>5</sup>, Natalia N. Harlamova<sup>5</sup>, Dmitriy M. Dankov<sup>5</sup>, Elena V. Levitina<sup>6</sup>, Dmitriy A. Popkov<sup>7</sup>, Sergey O. Ryabykh<sup>7</sup>, Svetlana N. Medvedeva<sup>7</sup>, Elizaveta B. Gubina<sup>8</sup>, Lyudmila N. Vladykina<sup>9</sup>, Vladimir M. Kenis<sup>10</sup>, Tat'yana I. Kiseleva<sup>10</sup>, Diana A. Krasavina<sup>11</sup>, Olga N. Vasil'eva<sup>11</sup>, Anastasia S. Nosko<sup>12, 13</sup>, Valeriy P. Zykov<sup>12</sup>, Vanda I. Michnovich<sup>14</sup>, Tatyana A. Belogorova<sup>14</sup>, Lybov V. Rychkova<sup>14</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> «Neyroklínika» LLC, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Centre for Restorative Treatment and Rehabilitation «Nadezhda», Tyumen, Russian Federation

<sup>6</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

<sup>7</sup> Russian Ilizarov Scientific Centre for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation

<sup>8</sup> Red Cross Kurgan Regional Children Hospital, Kurgan, Russian Federation

<sup>9</sup> Altai Regional Mental Hospital for Children, Barnaul, Russian Federation

<sup>10</sup> The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>11</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>12</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

<sup>13</sup> Group of Companies European Medical Center, Moscow, Russian Federation

<sup>14</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

## Multilevel Botulinum Toxin A (Aboobotulinum Toxin A) Injections in Spastic Forms of Cerebral Palsy: Retrospective Analysis of 8 Russian Centers Experience

**Background:** The contemporary application of Botulinum toxin A (BTA) in cerebral palsy (CP) implies multilevel injections both in on-label and off-label muscles. However, there is no single international opinion on the effective and safe dosages, target muscles, and intervals between the injections. **Objective:** Our aim was to analyze the Russian multicenter independent experience of single and repeated multilevel injections of Aboobotulinum toxin A in patients with spastic forms of CP. **Methods:** 8 independent referral CP-centers (10 hospitals) in different regions of Russia. Authors evaluated intervals between the injections, dosages of the BTA for the whole procedure, for the body mass, for the each muscle, and functional segment of the extremities. **Results:** 1872 protocols of effective BTA injections (1–14 repeated injections) for 724 patients with spastic CP were included. The age of the patients was between 8 months to 17 years 4 months at the beginning of the treatment (with a mean of 3 years 10 months). Multilevel BTA injections were indicated for the majority ( $n = 634$ , 87.6%) of the patients in all the centers. The medians of the dosages for the first BTA injection were between 30–31 U/kg (500 U), the repeated injections doses up to 45 U/kg (1000 U) (in most centers). The median intervals between the repeated injections were 180–200 days in 484 (66.9%) patients and 140–180 days in 157 (24.7%) patients. In 2 centers, children with GMFCS IV–V were injected more often than others. **Conclusion:** Multilevel BTA injections were indicated for the most patients. The initial dose of Aboobotulinum toxin A was 30–31 U/kg. The repeated injections dose could increase up to 40 U/kg. The repeated injections were done in 140–200 days after the previous injection.

**Key words:** cerebral palsy, spasticity, botulinum toxin A, Aboobotulinum toxin A, multilevel injections.

(For citation: Klochkova Olga A., Kurenkov Alexey L., Karimova Khadizhat M., Bursagova Bella I., Namazova-Baranova Leyla S., Mamed'yarov Ayaz M., Kuzenkova Lydmila M., Tardova Ilona M., Fal'kovskiy Il'ya V., Dontzov Oleg G., Ryzhenkov Mikhail A., Zmanovskaya Vera A., Butorina Marina N., Pavlova Olga L., Harlamova Natalia N., Dankov Dmitriy M., Levitina Elena V., Popkov Dmitriy A., Ryabykh Sergey O., Medvedeva Svetlana N., Gubina Elizaveta B., Vladykina Lyudmila N., Kenis Vladimir M., Kiseleva Tatyana I., Krasavina Diana A., Vasileva Olga N., Nosko Anastasia S., Zykov Valeriy P., Michnovich Vanda I., Belogorova Tatyana A., Rychkova Lybov V. Multilevel Botulinum Toxin A (Aboobotulinum Toxin A) Injections in Spastic Forms of Cerebral Palsy: Retrospective Analysis of 8 Russian Centers Experience. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 259–269. doi: 10.15690/pf.v13i3.1576)

## ОБОСНОВАНИЕ

Инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) в настоящее время — общепризнанный и рекомендованный компонент комплексного лечения пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) [1]. В сочетании с физической реабилитацией, медикаментозным лечением, консервативной ортопедической коррекцией ботулинотерапия позволяет эффективно модифицировать патологический двигательный стереотип ребенка с ДЦП, способствует приобретению новых моторных навыков, снижает риски вторичных ортопедических деформаций [2–4].

Из всех используемых в настоящее время методов коррекции локальной спастичности у детей с ДЦП ботулинотерапия обладает наиболее высоким уровнем доказанной эффективности и безопасности (уровень «А») [5, 6]. Вместе с тем понятие «локальности» спастичности при ДЦП приобретает все более размытые очертания. В Европейском консенсусе по ботулинотерапии [1], как и в ряде других публикаций [7–9], залогом эффективного применения ботулинотерапии при ДЦП признано использование многоуровневых инъекций БТА в группы мышц, расположенных в разных анатомических областях и выполняющих различные функции. На примере длительных наблюдений за пациентами с ДЦП, получающими повторные инъекции БТА, обоснована необходимость именно многоуровневой одномоментной коррекции спастичности, позволяющей наиболее полно и комплексно воздействовать на двигательный стереотип ребенка на этапе его активного роста и становления моторики [10, 11]. При этом подчеркивается важность сохранения достаточных и адекватных доз препарата, вводимого в целевые мышцы, при наличии предела общей дозы на инъекционную сессию. Согласно Европейскому консенсусу по ботулинотерапии, рекомендуется применение аботулолотоксина в дозах до 20 (25) Ед/кг массы тела и до 1000 Ед суммарно, для онаботулолотоксина — до 20 (25) Ед/кг и 600 Ед, соответственно. Ботулинотерапия детей с ДЦП в России проводится с 1998 г., но, как и в большинстве зарубежных стран, отсутствуют достаточные данные и подробные рекомендации по применению БТА для инъекций в расширенное число мышц, что нередко требуется для эффективного снижения спастичности в реальной клинической практике [10, 12, 13]. Проведение инъекций ботулолотоксина по незарегистрированным при ДЦП показаниям возможно только при получении одобрения локального этического комитета, подписании информированного согласия со стороны пациентов или их законных представителей. Практическая потребность в многоуровневых инъекциях БТА при ДЦП подразумевает необходимость накопления и анализа существующего опыта проведения инъекций по многоуровневой схеме и разработку российских рекомендаций по ботулинотерапии при спастических формах ДЦП.

Целью нашего исследования было изучить российский опыт применения однократных и повторных многоуровневых инъекций аботулолотоксина при лечении спастичности у пациентов с ДЦП.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование протоколов ботулинотерапии пациентов с ДЦП.

### Критерии соответствия для медицинских учреждений

Для участия в исследовании координирующим центром (Научный центр здоровья детей, Москва) были приглашены 10 российских учреждений, специализиру-

ющихся на проведении многоуровневой ботулинотерапии пациентов с ДЦП, осуществляющих их последующую реабилитацию, а также катamnестическое наблюдение с использованием стандартизованных международных шкал [14, 15], ведущих базы данных выполненных инъекций. Данные 3 из включенных учреждений были объединены в 1 центр (№ 2), поскольку наблюдаемые в них пациенты могли получать инъекции БТА по сходному протоколу поочередно в любом из учреждений на основании существующей схемы оказания нейроортопедической помощи пациентам с ДЦП в данном регионе.

### Критерии соответствия для протоколов ботулинотерапии пациентов с ДЦП

#### Критерии включения протоколов в анализ:

- наличие у пациента спастической формы ДЦП;
- возраст на момент начала ботулинотерапии младше 18 лет;
- клинически значимое снижение уровня спастичности в результате инъекции (не менее 1 балла по модифицированной шкале Эшворта в целевой мышце);
- отсутствие серьезных нежелательных явлений (жизнеугрожающих состояний, иных отклонений в состоянии здоровья, потребовавших незапланированной госпитализации) в результате проведенной инъекции;
- использование одного препарата БТА при повторных инъекциях, представленных для анализа (при смене препарата по любой из причин протоколы последующих инъекционных сессий не включали в исследование ввиду несопоставимости доз различных коммерческих продуктов БТА).

#### Критерии невключения:

- неполнота анализируемых данных в предоставленных протоколах;
- наличие фактических ошибок в представленных данных (например, несоответствие общей дозы БТА сумме доз для отдельных мышц, несоответствие сроков повторных инъекций друг другу и т. п.).

### Условия проведения

Участникам исследования были разосланы электронные формы для заполнения информации по протоколам инъекций. Участвующими центрами были представлены протоколы однократных и повторных инъекций препарата БТА. Полученные данные обсуждались со всеми участниками исследования в рамках рабочей встречи специалистов по ботулинотерапии ДЦП во время XIX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (12–14 февраля 2016 г., Москва).

### Основные исходы исследования

В исследовании планировалось оценить следующие данные:

- суммарные дозы БТА (общая доза и доза при расчете на единицу массы тела) для всей инъекционной сессии и для каждой из инъецируемых мышц при первичной и повторных инъекциях;
- интервалы между повторными инъекциями;
- средние терапевтические дозы и наиболее часто инъецируемые мышцы, в т. ч. не входящие в официально зарегистрированные показания (применение БТА off-label).

### Методы регистрации исходов

Учитывали информацию о диагнозе, возрасте, массе тела, поле пациентов, дате инъекции, уровне моторного

развития по классификации GMFCS (Gross Motor Function Classification System — Система классификации больших моторных функций) [14], контроле точности инъекции при проведении процедуры, использовании последующего или предшествующего инъекции этапного гипсования, дозе БТА для каждой целевой мышцы.

### Этическая экспертиза

Перед каждой процедурой ботулинотерапии от пациентов старше 14 лет или их законных представителей было получено письменное информированное согласие на проведение инъекций БТА. При выполнении многоуровневых инъекций БТА за пределами официальных показаний к использованию препарата у детей с ДЦП помимо согласия представителей пациентов было получено одобрение Локального этического комитета либо консилиума врачей-специалистов по ботулинотерапии и реабилитации детей с ДЦП.

### Статистический анализ

Статистический анализ осуществляли с использованием программы STATISTICA v. 6.1 (StatSoft Inc., США).

При описании количественных данных (дозы препарата, интервалы введения) использовали значение медианы (min; max), минимальные (min) и максимальные (max) значения, значения интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика медицинских центров

В исследовании приняли участие 8 российских центров (10 медицинских учреждений), включая частный центр, специализирующийся на ботулинотерапии и реабилитации пациентов с ДЦП (центр № 3). Во всех учреждениях пациенты получали инъекции препарата как бесплатно (в рамках проводимой реабилитации по высокотехнологичной медицинской помощи или другому источнику финансирования, в т.ч. по льготному лекарственному обеспечению при наличии инвалидности), так и за свой счет (табл. 1). С целью проведения анализа центрами-участниками были предоставлены протоколы инъекций, выполненных в период с 2001 по 2016 г.

Таблица 1. Характеристика центров, участвовавших в исследовании

Номер центра	Учреждения, составляющие экспертный центр	Опыт ботулинотерапии в центре, лет	Период наблюдения, включенный в исследование, годы	Число детей	Число протоколов повторных инъекций БТА	Максимальное число повторных инъекций БТА	Возраст пациентов на момент первой инъекции БТА, мес*	Девочки / мальчики, абс.
1	Научный центр здоровья детей (Москва) — <b>координирующий центр</b>	10	2012–2016	358	660	8	41 (24; 210)	161/197
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный Центр «Надежда» (Тюмень)</li> <li>Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова (Курган)</li> <li>Курганская областная детская клиническая больница им. Красного Креста (Курган)</li> </ul>	15	2003–2012	108	390	5	59 (24; 158)	32/76
3	ООО «Нейроклиника» (Хабаровск)	16	2009–2015	128	372	14	45 (8; 202)	51/77
4	Алтайский краевой психоневрологический диспансер для детей (Барнаул)	11	2013–2015	24	149	8	34 (18; 68)	10/14
5	Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург)	20	2001–2015	18	81	6	34 (25; 208)	7/11
6	Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера (Санкт-Петербург)	20	2010–2015	22	43	7	55 (26; 138)	12/10
7	Российская медицинская академия последипломного образования (Москва)	10	2013–2015	27	77	6	45 (17; 178)	9/18
8	Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск)	13	2001–2016	39	100	6	44 (24; 204)	20/19

Примечание. \* — данные представлены в виде медианы (min; max).

### Характеристика пациентов

Всего для исследования было предоставлено 1878 протоколов, отобрано 1872 протокола инъекционных сессий 724 пациентам (из них 41,7% девочки) с ДЦП, получившим от 1 до 14 повторных инъекций. Из анализа были исключены 6 протоколов: 2 — ввиду отсутствия данных об уровне моторного развития пациентов по системе GMFCS, 4 — из-за несоответствия общей дозы БТА сумме доз для отдельных мышц, а также сроков повторных инъекционных сессий друг другу.

Из всей выборки пациентов 421 (58,1%) ребенок получил не менее 2 повторных инъекционных сессий БТА, 288 (39,8%) — 3 повторные инъекционные сессии, 195 (26,9%) — 4, 137 (18,9%) — 5, 62 (8,6%) — 6. Более 6 повторных инъекционных сессий получили менее 3% всех включенных в исследование детей. Возраст детей на момент первой инъекционной сессии абоботулотоксина в центрах, принимавших участие в исследовании, составлял от 8 мес до 17 лет 4 мес (медиана 3 года 10 мес).

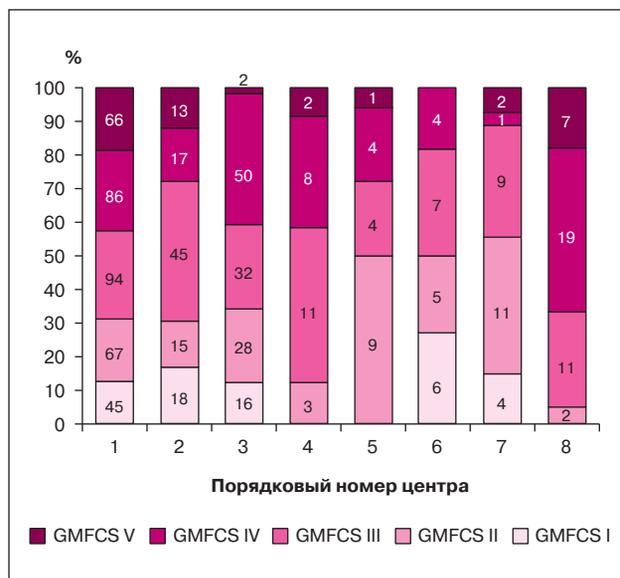
Сопоставление структуры выборок по классификации GMFCS показало, что 3 из 8 центров не представили для анализа данные пациентов с I уровнем моторного развития, в 6 из 8 центров (кроме № 1 и № 8) редко проводились инъекции пациентам с наиболее тяжелым (V) уровнем двигательных нарушений (рис.).

### Описание медицинского вмешательства

Выполнение многоуровневых инъекций БТА осуществляли врачи-неврологи и/или ортопеды, сертифицированные к применению данного препарата для лечения ДЦП. Использовали разведение препарата в 0,9% растворе натрия хлорида в концентрациях от 200 до 500 Ед/мл. Инъекции проводили как под контролем только пальпаторно-анатомического метода (центры №№ 2, 4, 5, 8), так и с использованием ультразвукового контроля точности инъекций (центры №№ 1, 3, 6, 7). Расчет суммарной дозы и дозы для каждой целевой мышцы при многоуровневых инъекциях БТА проводили эмпирическим путем с учетом возраста ребенка, степени спастичности, размера мышц, сопутствующих соматических заболеваний.

Со 2-х сут после инъекции пациентам рекомендовали проведение интенсивного курса восстановительного лечения, включающего лечебную физкультуру, массаж, плавание, физиотерапию (исключая тепловые процедуры на места инъекций), а также другие физические

**Рис.** Распределение пациентов по уровням моторного развития (классификация GMFCS) в различных центрах при включении в исследование



методы в зависимости от оснащенности конкретного центра. После инъекций БТА в 38 случаях (не более 15% от выборки центров №№ 1, 5, 7) дополнительно использовали этапное гипсование (преимущественно голеностопных суставов при эквинусной установке стопы) сроком от 2 до 4 нед. В центре № 6 этапную гипсовую коррекцию применяли как до, так и после инъекций БТА у 17 (77,3%) пациентов. Контроль эффективности ботулинотерапии осуществляли не позднее 1 мес после инъекций, используя для оценки спастичности и объема движений в суставах модифицированную шкалу Эшворта, шкалу Тардые [15], а в ряде центров — видеофиксацию свободной ходьбы пациента и визуальный анализ походки.

### Основные результаты исследования

#### Суммарные дозы БТА

В 7 из 8 центров медиана дозы первичной инъекции в пересчете на единицу массы тела не превышала 30 Ед/кг — верхнего предела дозы, обозначенного в инструкции к препарату (табл. 2). Из 724 пациентов

**Таблица 2.** Суммарные дозы абоботулотоксина при первичных и повторных инъекциях в различных центрах

№ центра	Доза при первой инъекции БТА*		Диапазон доз при повторных инъекциях (медианы)		Максимальные дозы	
	Суммарная, Ед	На 1 кг массы тела, Ед/кг	Суммарная, Ед	На 1 кг массы тела, Ед	Суммарная, Ед	На 1 кг массы тела, Ед
1	400 (40; 1130)	25,1 (1,0; 45,5)	400–670	23,2–39,9	1280	45,5
2	500 (240; 900)	31,6 (13,9; 46,9)	500	27,8–31,6	900	46,9
3	450 (180; 1000)	31 (10,3; 48,7)	450–1000	26,9–32,9	1000	48,7
4	410 (200; 800)	36,4 (14,5; 44,4)	410–600	34,2–37,4	1000	45,5
5	510 (300; 1200)	28,9 (20,0; 36,0)	510–900	24,0–30,0	1300	53,3
6	500 (500; 1000)	27,8 (12,5; 45,5)	500	26,4–31,3	1000	45,5
7	420 (190; 1040)	23,8 (12,7; 33,3)	420–500	22,7–28	1040	33,3
8	300 (120; 720)	21,1 (3,3; 32,1)	300–480	21,1–32,9	800	35,7

Примечание. \* — данные представлены в виде медианы (min; max).

суммарную дозу, превышавшую 30 Ед/кг, при первичных инъекциях БТА получили 279 (38,5%) детей. Превышение верхнего предела дозы в протоколах первичных инъекций в различных центрах составляло от 7,7% (центр № 8) до 79,2% (центр № 4). По данным протоколов инъекций, предоставленных центрами-участниками, более чем в половине из них дозы БТА при первичном введении превышали 40 и 45 Ед/кг (до 1000–1200 Ед). Информация о том, были ли эти инъекции первым опытом введения БТА ребенку, или пациент уже получал высокие дозы препарата в других учреждениях, в исследовании не учитывалась.

#### Интервалы между повторными инъекциями

Анализ интервалов между инъекциями позволил разделить центры на 3 группы в зависимости от медианных значений интервалов между инъекциями (табл. 3):

- 140–180 сут — центры №№ 3, 4, 7 (179 детей, 24,7% всех пациентов);
- 180–200 сут — центры №№ 1, 2, 5 (484 ребенка, 66,9%);
- 180–270 сут — центр № 8 (39 детей, 5,4%).

Для центра № 6 четкой закономерности интервалов между инъекциями установлено не было (диапазон от 122 до 405 сут).

**Таблица 3.** Интервалы между повторными инъекциями аботулотоксина в различных центрах

Интервал, № инъекций	Порядковый номер центра							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Интервал, сут*								
1–2	202 (89; 822)	202 (79; 957)	242 (78; 874)	135 (115; 186)	211 (82; 966)	405 (167; 1065)	155 (113; 523)	189 (60; 737)
Число детей	143	92	82	24	17	9	23	31
2–3	207 (87; 725)	213 (107; 737)	256 (77; 762)	135 (97; 252)	195 (112; 550)	242 (188; 1557)	151 (107; 355)	268 (162; 750)
Число детей	78	77	55	24	15	6	15	18
3–4	172 (92; 771)	219 (126; 633)	189 (92; 553)	143 (114; 509)	212 (154; 2739)	341 (185; 387)	163 (132; 461)	187 (181; 390)
Число детей	41	61	36	24	15	3	7	8
4–5	186 (68; 611)	197 (103; 565)	169 (61; 474)	153 (106; 394)	179 (134; 3180)	281	140 (123; 170)	270 (190; 783)
Число детей	21	52	23	24	10	1	3	3
5–6	196 (97; 343)	-	175 (91; 373)	152 (125; 302)	236 (183; 3465)	122	176 (173; 179)	121
Число детей	12	-	16	24	6	1	2	1
6–7	204 (131; 236)	-	142 (21; 253)	176 (162; 335)	-	229	-	-
Число детей	6	-	11	4	-	1	-	-
7–8	141	-	178 (78; 330)	163	-	-	-	-
Число детей	1	-	6	1	-	-	-	-
8–9	-	-	141 (109; 238)	-	-	-	-	-
Число детей	-	-	5	-	-	-	-	-
9–10	-	-	191 (85; 258)	-	-	-	-	-
Число детей	-	-	4	-	-	-	-	-
10–11	-	-	132 (115; 162)	-	-	-	-	-
Число детей	-	-	3	-	-	-	-	-
11–12	-	-	112	-	-	-	-	-
Число детей	-	-	1	-	-	-	-	-
12–13	-	-	112	-	-	-	-	-
Число детей	-	-	1	-	-	-	-	-
13–14	-	-	112	-	-	-	-	-
Число детей	-	-	1	-	-	-	-	-

Примечание. \* — данные представлены в виде медианы (min; max).

### Инъекции целевых мышц

Многоуровневые инъекции, т.е. введение препарата БТА более чем в 1 функциональный сегмент конечности (например, в мышцы голени и бедра, мышцы нижних и верхних конечностей), были отражены в 1640 (87,6%) протоколах. В центрах №№ 2, 6, 7, 8 инъекции БТА проводились только в мышцы ног у 158 (80,6%) пациентов, в мышцы ног и наиболее часто инъецируемые мышцы рук — у 38 (19,4%) пациентов; в центрах № 1 и № 3 — с одинаковой частотой в мышцы нижних и верхних конечностей, а также в мышцы лица, шеи и тела; в центрах № 5 и № 7 до 20% всей выборки пациентов получали одномоментные инъекции в скелетные мышцы и слюнные железы при наличии сиалореи<sup>1</sup>.

В табл. 4 приведены дозы БТА в расчете на единицу массы тела для каждой целевой мышцы при проведении первой инъекции. Аналогичные мышцы при двусторонней спастичности учитывались отдельно. Повторные инъекции в те же мышцы у того же пациента исключены из анализа, равно как и мышцы, инъецированные однократно.

Анализ доз БТА для мышц, указанных в инструкции к препарату (*m. gastrocnemius*, *m. soleus* и *m. tibialis posterior*) вместе с рекомендованными диапазонами доз для первого и последующего введения, показал, что при многоуровневых инъекциях БТА медиана дозы, вводимой только в икроножные мышцы, ни в одном из центров не достигала 10 Ед/кг (табл. 5). И лишь при проведении инъекций во все 3 мышцы данного сегмента медиана достигала 12,8 Ед/кг для одной ноги. В целом, именно суммарная доза 12,7–12,8 Ед/кг наиболее часто использовалась для инъекции в мышцы данного функционального сегмента в 4 из 8 центров (с суммарной выборкой, составившей 618 пациентов — 85% от всех включенных в исследование).

### Факторы, повлиявшие на выбор целевых мышц и интервалов между инъекциями

- Наличие/отсутствие возможностей для проведения инструментального контроля точности инъекций. В центрах №№ 1, 3, 6, 7, в которых врачи были обучены и имели возможность использования ультразвукового контроля точности инъекций БТА, применялись инъекции в мышцы верхних конечностей и глубокие мышцы ног, а также в слюнные железы (центр № 7). В центрах №№ 2, 4, 5, 8, не использующих УЗИ в рутинной практике, протоколы инъекций включали мышцы ног и крупные поверхностные мышцы рук, доступные для пальпаторной идентификации.
- Уровень нарушения моторики у пациентов по системе классификации GMFCS. Медиана интервала между инъекциями составила:
  - в центре № 1 — 200–210 сут для GMFCS I–III, 150–170 сут для GMFCS IV–V;
  - в центре № 2 — 200 сут для всех уровней GMFCS;
  - в центре № 3 — 200–210 сут для GMFCS I–III, 120–130 сут для GMFCS IV–V.
- При первичных инъекциях медианы доз были наибольшими (32–33 Ед/кг) у пациентов с уровнем моторного развития GMFCS III–IV и снижались до 27–30 Ед/кг для пациентов с GMFCS V во всех центрах. Для пациентов с GMFCS I–II закономерности изменения доз прослежено не было.

### Нежелательные явления

Отсутствие серьезных нежелательных явлений было критерием включения протокола инъекции в данное исследование. Наличие иных нежелательных явлений в рамках настоящего исследования не оценивали.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Инъекции БТА в настоящее время признаны неотъемлемой частью комплексной реабилитации пациентов с ДЦП [16–18]. Современная концепция ботулинотерапии предполагает одномоментное проведение инъекций в мышцы нескольких функциональных сегментов — многоуровневые инъекции, позволяющие значительно откорректировать патологический двигательный стереотип и повлиять на моторное развитие ребенка с ДЦП [1, 11]. В настоящем исследовании были обобщены данные 8 медицинских центров по применению БТА при ДЦП. Было показано, что на протяжении более 10 лет в 8 специализированных центрах почти 90% всех инъекций БТА были многоуровневыми. Такая же частота многоуровневых инъекций БТА ранее была показана при анализе результатов ботулинотерапии в ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России [9]. При этом инъекции в большинство мышц проводились за пределами официально утвержденных показаний к использованию препарата и требовали одобрения Локального этического комитета лечебного учреждения, а также информированного согласия законных представителей пациента.

### Сходства и различия в проведении многоуровневой ботулинотерапии в отдельных центрах

Анализ доз и интервалов между инъекциями в различных центрах показал сходство ряда тенденций в большинстве из них:

- медианы общих доз при первой инъекции составили до 30–31 Ед/кг (500 Ед);
- снижение общей дозы БТА на процедуру для пациентов с наиболее тяжелыми двигательными нарушениями (GMFCS V);
- использование меньших, чем официально рекомендованные, доз БТА для мышц голени при проведении большинства многоуровневых инъекций (в среднем до 12,8 Ед/кг во все 3 мышцы голени одной ноги). Вместе с тем были обнаружены следующие различия:
- в составе выборок пациентов (отсутствие в ряде центров пациентов с наименьшим и/или наибольшим уровнем двигательного дефицита по классификации GMFCS);
- в выборе целевых мышц, зависевшем в т.ч. от количества наблюдаемых пациентов, наличия технической возможности инструментального контроля точности инъекций (УЗИ-контроль способствовал расширению перечня инъецируемых мышц), приоритетов ботулинотерапии (акцент на инъекции в мышцы ног при их выполнении врачами-ортопедами либо при преимущественной реабилитации крупной моторики);
- в использовании этапного гипсования до/после проведения ботулинотерапии в половине центров;
- в различном минимальном возрасте начала ботулинотерапии (от 8 мес до 2 лет — нижний предел, согласно официальной инструкции);
- в максимальных суммарных дозах на одну инъекционную сессию (от 1000 до 1300 Ед суммарно и от 33,3 до 53,3 Ед/кг);
- в средних интервалах между инъекциями во всей выборке пациентов каждого центра.

<sup>1</sup> Дозы БТА для слюнных желез в настоящем исследовании не учитывались, поскольку их расчет и оценка эффективности лечения сиалореи при ДЦП — предмет отдельного анализа и обсуждения.

Таблица 4. Дозы аботулотоксина, вводимые при многоуровневых инъекциях в целевые мышцы в различных центрах

Целевые мышцы	Название мышцы	Число мышц, включенных в оценку	Медиана дозы, Ед (Ед/кг)	Min-max, Ед (Ед/кг)	25-й; 75-й процентиля, Ед (Ед/кг)
Наиболее часто инъецируемые мышцы руки	<i>m. pectoralis major</i>	121	40 (2,6)	15–130 (1,0–5,4)	40–60 (2,0–3,0)
	<i>m. trapezius</i>	15	30 (1,5)	10–110 (0,8–3,9)	10–90 (1,0–2,7)
	<i>m. biceps brachii + m. brachialis</i>	450	50 (3,0)	10–350 (0,7–10,9)	40–60 (2,0–3,5)
	<i>m. brachioradialis</i>	133	30 (1,5)	10–60 (0,5–3,7)	20–40 (1,0–2,0)
	<i>m. triceps brachii</i>	65	30 (2,1)	10–70 (1,2–5,2)	20–40 (1,5–2,5)
	<i>m. pronator teres</i>	476	40 (2,0)	10–150 (0,6–7,6)	30–50 (1,8–2,7)
	<i>m. flexor carpi ulnaris</i>	80	30 (1,7)	15–100 (0,5–5,6)	20–40 (1,2–2,0)
	<i>m. flexor carpi radialis</i>	50	40 (1,7)	15–100 (0,5–4,2)	20–50 (1,2–2,0)
	<i>m. flexor digitorum superficialis et profundus</i>	64	40 (2,2)	15–140 (0,5–5,6)	20–50 (1,5–2,5)
	<i>m. adductor pollicis brevis</i>	104	20 (1,0)	10–200 (0,3–7,8)	20–40 (0,7–1,3)
	<i>m. flexor pollicis longus</i>	20	20 (1,0)	5–50 (0,2–2,5)	30–40 (0,8–1,8)
Наиболее часто инъецируемые мышцы ноги	<i>m. iliopsoas</i>	45	80 (3,7)	30–250 (1,7–11,1)	60–100 (3,0–4,0)
	<i>m. adductor longus, magnus et brevis</i>	612	60 (4,0)	10–250 (0,4–14,1)	50–80 (3,2–5,0)
	<i>m. semitendinosus + m. semimembranosus</i>	596	60 (4,0)	20–240 (0,1–11,2)	50–100 (3,6–5,2)
	<i>m. gracilis</i>	411	50 (2,5)	10–200 (0,9–7,3)	40–70 (1,7–3,0)
	<i>m. rectus femoris</i>	210	40 (2,5)	10–100 (0,8–6,8)	30–50 (2,0–3,5)
	<i>m. gastrocnemius</i>	737	100 (6,5)	20–400 (1,2–25,0)	80–100 (4,0–6,9)
	<i>m. soleus</i>	233	50 (3,0)	15–400 (0,6–14,7)	40–60 (2,2–3,5)
	<i>m. tibialis posterior</i>	174	50 (2,7)	20–200 (1,0–8,0)	30–70 (2,3–3,3)
Редко инъецируемые мышцы	<i>m. splenius capitis</i>	2	50 (1,3)		
	<i>m. semispinalis capitis</i>	2	30 (1,6)		
	<i>m. sternocleidomastoideus</i>	3	30 (2,0)	30–35 (1,8–2,4)	
	<i>m. masseter</i>	2	10 (0,8)		
	<i>m. temporalis</i>	2	10 (0,8)		
	<i>m. pterigoideus medialis</i>	2	10 (0,4)		
	<i>m. deltoideus</i>	3	70 (3,0)		
	<i>m. levator scapulae</i>	2	100–150 (2,6–3,9)		
	<i>m. infraspinatus</i>	4	30 (2,1)	30–40 (1,7–2,5)	
	<i>m. teres major</i>	8	45 (2,2)	10–110 (0,8–3,9)	20–60 (1,9–2,8)
	<i>m. rhomboideus</i>	2	20 (7,8)		
	<i>m. latissimus dorsi</i>	4	25 (1,7)	10–50 (1–4,5)	10–42,5 (1–2,3)
	<i>m. paraspinalis</i>	2	50 (3,0)		
	<i>m. pronator quadratus</i>	4	40 (1,0)	30–50 (0,8–2,1)	30–50 (0,8–1,5)
	<i>m. flexor pollicis brevis</i>	7	15 (0,7)	10–50 (0,5–3,4)	20–25 (0,5–1,5)
	<i>m. extensor digitorum communis</i>	3	40 (1,5)	30–60 (0,7–1,9)	-
	<i>m. lumbricales</i>	3	30 (0,8)		
	<i>m. pectineus</i>	2	40 (3,4)		
	<i>m. biceps femoris</i>	6	100 (4,0)	50–100 (1,0–6,3)	90–100 (2,4–5,7)
	<i>m. tensor fascia lata</i>	3	40 (2,5)	40–50 (2,5–3,1)	
	<i>m. peroneus longus</i>	7	20 (1,6)	20–100 (1,5–3,9)	20–30 (1,5–2,0)
	<i>m. tibialis anterior</i>	2	50 (2,9)		
	<i>m. plantaris</i>	2	40 (2,9)		
	<i>m. quadratus plantae</i>	6	10 (1,1)	10–30 (0,7–1,4)	10–30 (0,8–1,4)
	<i>m. extensor hallucis longus</i>	5	50 (1,9)	20–90 (0,7–3,2)	40–50 (1,3–1,9)
<i>m. flexor hallucis longus</i>	8	60 (2,5)	40–100 (1,6–5,1)	50–70 (2,0–3,5)	
<i>m. flexor digitorum brevis</i>	6	50 (2,5)	40–75 (1,6–3,8)	40–60 (1,6–2,2)	
<i>m. flexor digitorum longus</i>	2	100 (5,1)			

**Таблица 5.** Дозы аботулоботоксина, используемые в различных центрах при инъекциях в мышцы, указанные в официальной инструкции к препарату (*m. gastrocnemius*, *m. soleus* и *m. tibialis posterior*)

№ центра	Медиана дозы для <i>m. gastrocnemius</i> , Ед (Ед/кг)	Медиана дозы для <i>m. soleus</i> , Ед (Ед/кг)	Медиана дозы для <i>m. tibialis posterior</i> , Ед (Ед/кг)	Суммарная доза на функциональный сегмент, Ед (Ед/кг)
1	120 (7,3)	60 (2,8)	60 (2,7)	240 (12,8)
2	150 (9,5)	-	65 (3,3)	215 (12,8)
3	75 (5,3)	50 (4,3)	50 (3,1)	175 (12,7)
4	80 (5,6)	40 (3,3)	45 (3,8)	165 (12,7)
5	125 (5,1)	75 (2,4)	35 (2,3)	235 (9,8)
6	80 (4,4)	20 (1,3)	30 (1,1)	130 (6,8)
7	100 (5,9)	40 (2,0)	50 (2,3)	190 (10,2)
8	70 (5,1)	50 (3,2)	30 (2,3)	150 (10,6)

### Границы суммарных доз аботулоботоксина при проведении многоуровневой ботулинотерапии

В отношении суммарной дозы БТА на одну инъекционную сессию международные эксперты сходятся во мнении, что максимальная рекомендованная общая доза Abobotulinum toxin A не должна превышать 1000 Ед [1, 11, 19]. Эта рекомендация базируется на публикации 2003 г., в которой был представлен ретроспективный анализ работы 17 европейских центров (758 пациентов в возрасте от 1 года до 24 лет и 1594 инъекционные сессии) [20]. Главный вывод этого исследования: дозы выше 1000 Ед не улучшают терапевтического эффекта, но значительно повышают риск развития нежелательных явлений. Однако с момента проведения данного анализа прошло более 10 лет, т. е. он был проведен еще до развития концепции многоуровневой ботулинотерапии, и тогда предполагалось применение преимущественно инъекций по официальным показаниям и в первую очередь в мышцы нижних конечностей. В этом случае, действительно, доза 30 Ед/кг (общая доза не более 1000 Ед) в большинстве ситуаций является достаточной, и ее превышение не всегда оправдано с клинической точки зрения. В более поздних публикациях уже отмечается, что стандартные рекомендации по общей дозе на процедуру инъекций аботулоботоксина составляют до 30 Ед/кг массы тела (не более 1000 Ед), но с оговоркой, что если ребенок весит более 50 кг, то общая доза может быть увеличена до 1500 Ед [21]. Также высокие общие дозы (30 Ед/кг массы тела, до 1500 Ед в сумме) рекомендованы V. Mall и соавт. при инъекциях на двух уровнях (приводящие мышцы бедра и полусухожильная/полуперепончатая мышцы) у пациентов с двусторонними спастическими формами ДЦП в возрасте от 18 мес до 10 лет [22]. Таким образом, с развитием концепции многоуровневой ботулинотерапии и активным применением инъекций в мышцы верхних конечностей встает вопрос об изучении целесообразности и безопасности увеличения верхней границы суммарной дозы БТА — как общей, так и в расчете на единицу массы тела.

В большинстве экспертных центров в рамках представленного исследования медианы общих доз при первых инъекциях колебались в диапазоне 25–30 Ед/кг, при повторных инъекциях допускалось увеличение доз более 30 Ед/кг, вплоть до 45–48 Ед/кг в центрах с наибольшим опытом. Вместе с тем суммарная доза ни в одном из случаев не превышала 1300 Ед.

В целом результаты настоящего исследования показали, что необходимость многоуровневых инъекций аботулоботоксина нередко приводила к повышению дозы

более 30 Ед/кг при повторных инъекциях. Однако ранее опубликованная зарубежными авторами верхняя граница суммарной дозы 1500 Ед [21, 22] оказывалась достаточной во всех наблюдаемых нами случаях. Повышение общей дозы на процедуру инъекций должно проводиться с учетом таких факторов, как уровень двигательного развития ребенка и его возраст, степень спастичности и ее распределение в разных мышечных группах, степень пареза каждой мышцы-мишени и ее антагониста, число мышц-мишеней, эффективность и безопасность предыдущих инъекций БТА и др.

### Расчет доз БТА на функциональный сегмент конечности при проведении многоуровневых инъекций

Анализ проведения многоуровневых инъекций аботулоботоксина у детей с ДЦП в различных медицинских учреждениях России позволил описать частоту паттернов спастичности мышц рук и ног, не включенных в официальные показания к ботулинотерапии, но имеющих клиническое значение в реальной практике. Так, например, частота инъекций БТА в отдельные мышцы рук (круглый пронатор, сгибатели локтевого сустава) превышала частоту применения инъекций в «стандартные» мышцы нижних конечностей, а число инъекций в полусухожильную, полуперепончатую мышцы и мышцы, приводящие бедро, было сопоставимо с таковым в мышцы голени. В условиях подобного многоуровневого введения препарата одним из методов, позволяющих удерживать общую дозу в вышеобозначенных рамках, стал расчет доз БТА не простым суммированием доз для всех целевых мышц, а с учетом дозы на весь функциональный сегмент конечности. Подобный подход был ранее подробно описан в серии работ из ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России [9, 10, 12] и заключался в уменьшении дозы БТА на каждую из мышц при одновременной инъекции нескольких мышц одного функционального сегмента (например, при инъекциях в *m. biceps brachii*, *m. brachialis*, *m. brachioradialis*). Применением данного подхода можно объяснить и полученные относительно невысокие дозы аботулоботоксина для мышц, имеющих официальные рекомендации по расчету доз при ДЦП.

Согласно инструкции для аботулоботоксина, «начальная рекомендуемая доза составляет 20 Ед/кг, она делится поровну между икроножными мышцами. При поражении только одной икроножной мышцы препарат вводят в дозе 10 Ед/кг. В ходе последующей оценки результатов лечения вводимая доза может варьировать от 10 до 30 Ед/кг и распределяться между мышцами обеих ног» [23]. В настоящем исследовании учет многоуров-

невой спастичности и применение инъекций в несколько функциональных сегментов ноги приводили к тому, что в большинстве центров клинически эффективным было использование инъекций в икроножные мышцы в средней дозе менее 10 Ед/кг на одну ногу и в сумме не более 13 Ед/кг на все мышцы голени.

Проведенное исследование позволило установить ряд различий в подходах к отбору пациентов на ботулинотерапию, возрасту начала инъекций и выбору сопутствующих методов лечения после применения БТА. Эти аспекты должны стать предметом дальнейшего изучения и выработки единых национальных и международных рекомендаций по применению ботулинотерапии при ДЦП.

### Ограничения исследования

В данное исследование были включены только центры, обладающие опытом проведения многоуровневых повторных инъекций БТА и осуществляющие длительное наблюдение за пациентами с применением стандартизованных международных шкал. В анализ были включены только протоколы инъекций, приводивших к клинически значимому снижению спастичности без развития серьезных нежелательных явлений. В исследовании не изучали эффективность и безопасность многоуровневой ботулинотерапии при ДЦП в целом. Предоставление протоколов для анализа координирующим центром основывалось на мнении врачей каждого центра об эффективности проведенной ботулинотерапии, используемых подходах к выбору целевых мышц, доз аботулоботоксина и интервалов между инъекциями. Различия в количественных и половозрастных составах выборок пациентов в разных центрах, а также в процентном соотношении пациентов с разными уровнями моторного развития, бесспорно, наложили отпечаток на выбор целевых мышц и расчет доз для инъекций БТА. Возможно также влияние различного уровня технического обеспечения центров, механизмов административного подчинения и источников финансирования медицинской помощи пациентам в каждом из центров.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение опыта проведения инъекций аботулоботоксина в 8 специализированных центрах России показало высокую частоту использования многоуровневой ботулинотерапии. При первичных инъекциях оптимальная общая доза аботулоботоксина составляет 30–31 Ед/кг; при повторных инъекциях она может быть увеличена до 40 Ед/кг. Использование расчета доз БТА на функциональный сегмент конечности позволяет уменьшить количество препарата, вводимого в отдельные мышцы. Большинству пациентов повторные инъекции БТА могут быть проведены в интервале 140–200 сут после предыдущей инъекции. Дополнительными факторами, влияющими на выбор целевых мышц, доз и интервалов между

инъекциями являются уровень моторного развития пациентов по классификации GMFCS, а также доступность методов инструментального контроля точности инъекций. Представленные в статье общие дозы аботулоботоксина и дозы препарата для отдельных мышц-мишеней могут служить ориентиром для других российских центров, занимающихся лечением пациентов с ДЦП.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность Г.С. Лупандиной-Болотовой, О.С. Кривошеевой, О.В. Бугун за организационную и техническую помощь при проведении исследования.

### ORCID

**О.А. Клочкова** <http://orcid.org/0000-0002-4079-3450>  
**А.Л. Куренков** <http://orcid.org/0000-0002-7269-9100>  
**Х.М. Каримова** <http://orcid.org/0000-0001-6560-9552>  
**Б.И. Бурсагова** <http://orcid.org/0000-0001-8506-2064>  
**Л.С. Намазова-Баранова** <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>  
**А.М. Мамедьяров** <http://orcid.org/0000-0003-0818-6906>  
**И.М. Тардова** <http://orcid.org/0000-0002-5875-568X>  
**И.В. Фальковский** <http://orcid.org/0000-0003-2996-878X>  
**О.Г. Донцов** <http://orcid.org/0000-0003-1013-6166>  
**М.А. Рыженков** <http://orcid.org/0000-0001-9239-2424>  
**В.А. Змановская** <http://orcid.org/0000-0002-1742-1907>  
**М.Н. Буторина** <http://orcid.org/0000-0003-1545-9044>  
**О.Л. Павлова** <http://orcid.org/0000-0002-4833-1103>  
**Н.Н. Харламова** <http://orcid.org/0000-0003-3366-7648>  
**Д.М. Данков** <http://orcid.org/0000-0003-1526-8723>  
**Е.В. Левитина** <http://orcid.org/0000-0003-2553-7552>  
**Д.А. Попков** <http://orcid.org/0000-0002-8996-867X>  
**С.О. Рябых** <http://orcid.org/0000-0003-3439-5605>  
**С.Н. Медведева** <http://orcid.org/0000-0001-6231-0491>  
**Е.Б. Губина** <http://orcid.org/0000-0001-8256-1909>  
**Л.Н. Владыкина** <http://orcid.org/0000-0001-7350-4988>  
**В.М. Кенис** <http://orcid.org/0000-0002-7651-8485>  
**Т.И. Киселёва** <http://orcid.org/0000-0002-4378-7945>  
**Д.А. Красавина** <http://orcid.org/0000-0003-4255-7029>  
**О.Н. Васильева** <http://orcid.org/0000-0002-7188-7185>  
**А.С. Носко** <http://orcid.org/0000-0003-4426-9573>  
**В.П. Зыков** <http://orcid.org/0000-0002-1401-5479>  
**В.И. Михнович** <http://orcid.org/0000-0003-4994-8508>  
**Т.А. Белогорова** <http://orcid.org/0000-0001-7429-7992>  
**Л.В. Рычкова** <http://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1): 45–66. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.09.005.
2. Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg [Am]*. 2006;88(1):161–170. doi: 10.2106/jbjs.c.01497.
3. Novak I, McIntyre S, Morgan C, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(10):885–910. doi: 10.1111/dmcn.12246.
4. Кенис В.М. Эффективность использования препаратов ботулоботоксина при коррекции динамической эквинусной и эквиноварусной деформации стопы у детей с гемипаретической формой церебрального паралича // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2012. — Т. 112. — №7–2. — С. 29–33. [Kenis VM. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of dynamic equinus and equinovarus foot deformities in children with hemiplegic cerebral palsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2012;112(7–2):29–33. (In Russ.)]
5. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of

- spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1691–1698. doi: 10.1212/01.wnl.0000311391.00944.c4.
6. Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, et al. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2010;74(4):336–343. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181cbcd2f.
7. Schroeder AS, Berweck S, Lee SH, Heinen F. Botulinum toxin treatment of children with cerebral palsy – a short review of different injection techniques. *Neurotox Res*. 2006;9(2–3):189–96. Review. doi: 10.1007/bf03033938.
8. Molenaers G, Van Campenhout A, Fagard K, et al. The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy, with a focus on the lower limb. *J Child Orthop*. 2010;4(3):183–195. doi: 10.1007/s11832-010-0246-x.
9. Куренков А.Л., Ключкова О.А., Каримова Х.М., и др. Выбор дозы препарата ботулинического токсина типа А при лечении спастических форм детского церебрального паралича // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2015. — Т. 115. — №5–2. — С. 35–41. [Kurenkov AL, Klochkova OA, Karimova KhM, et al. Selection of a dose of the botulinum toxin A in spastic forms of cerebral palsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2015;115(5–2):35–41. (In Russ).]
10. Ключкова О.А., Куренков А.Л., Каримова Х.М., и др. Опыт многоуровневых повторных инъекций ботулинического токсина типа А (Абоботулинум токсин А) при спастических формах детского церебрального паралича // *Вестник РАМН*. — 2014. — Т. 69. — №9–10. — С. 57–63. [Klochkova OA, Kurenkov AL, Karimova KM, et al. Clinical experience of the repeated multilevel injections of the botulinum toxin type A (abobotulinum toxin A) in the spastic forms of Cerebral palsy. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2014;69(9–10):57–63. (In Russ).] doi:10.15690/vramn.v69i9-10.1132.
11. Strobl W, Theologis T, Brunner R, et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2015;7(5):1629–1648. doi: 10.3390/toxins7051629.
12. Куренков А.Л., Ключкова О.А., Бурсагова Б.И., и др. Применение препарата ботулинического токсина типа А (Ботокс) в лечении детского церебрального паралича // *Нервно-мышечные болезни*. — 2014. — №3. — С. 28–41. [Kurenkov AL, Klochkova OA, Bursagova BI, et al. Use of botulinum toxin type A (Botox) in the treatment of infantile cerebral palsy. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2014;(3):28–41. (In Russ).]
13. Sakzewski L, Ziviani J, Boyd R. Systematic review and meta-analysis of therapeutic management of upper-limb dysfunction in children with congenital hemiplegia. *Pediatrics*. 2009;123(6):1111–1122. doi: 10.1542/peds.2008-3335.
14. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214–223. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x.
15. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куренков А.Л., и др. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом. Учебно-методическое пособие. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр здоровья детей». — М.: ПедиатрЪ; 2014. 84 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kurenkov AL, et al. *Kompleksnaya otsenka dvigatel'nykh funktsii u patsientov s detским tserebral'nym paralichom. Uchebno-metodicheskoe posobie. Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe nauchnoe uchrezhdenie «Nauchnyi tsentr zdorov'ya detei»*. Moscow: Peditr, 2014. 84 p. (In Russ).]
16. Fehlings D, Novak I, Berweck S, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010;17 (Suppl. 2):38-56. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03127.x.
17. Love SC, Novak I, Kentish M, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010;17(Suppl. 2):9-37. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x.
18. Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, et al. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD003469. doi: 10.1002/14651858.cd003469.pub4.
19. Berweck S, Kirschner J, Heinen F. *Therapy with botulinum toxin*. In: *Paediatric Neurology. Theory and practice*. Panteliadis CP, Korinthenberg R, editors. Stuttgart, New York: Thieme; 2005. P. 925–951.
20. Bakheit AM. Botulinum toxin in the management of childhood muscle spasticity: comparison of clinical practice of 17 treatment centers. *Eur J Neurol*. 2003;10(4):415-419. doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00619.x.
21. Pascual Pascual SI. *Paralisis cerebral infantil: aspectos clinicos, clasificaciones y tratamientos*. Madrid: EDICIONES MAYO, S.A.; 2012. 28 p.
22. Mall V, Heinen F, Siebel A, et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(1):10-13. doi: 10.1017/s0012162206000041.
23. rosminzdrav.ru [интернет]. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Диспорт [доступ от 13.06.2016]. Доступ по ссылке [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=27864&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=27864&t=)

С.Г. Макарова<sup>1, 2</sup>, М.И. Броева<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

# Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты

## Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом профилактической педиатрии НЦЗД, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, тел.: +7 (495) 967-04-20, доб. 16-03, e-mail: sm27@yandex.ru

Статья поступила: 18.02.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Благодаря современным молекулярно-генетическим методам исследования микробиоты идентифицированы многочисленные, ранее не изученные виды бактерий. В результате существенно изменились представления о микробиоценозе человека, в частности о микробиоте кишечника, в значительной степени определяющей здоровье человека. В последние годы описаны механизмы влияния бактерий на метаболиты, эндокринную регуляцию и функцию нервной системы. Формирование кишечной микробиоты на ранних этапах зависит от таких факторов, как осложненное течение беременности, недоношенность, оперативное родоразрешение, позднее прикладывание к груди или искусственное вскармливание с рождения, антибиотикотерапия. Однако, результаты последних исследований свидетельствуют, что воздействие микробного фактора на ребенка начинается задолго до его рождения. Современная научная гипотеза о том, что ряд отклонений в течение беременности и преждевременные роды могут быть вызваны вялотекущим микробным воспалением в полости матки, также сформировалась в связи с изучением микробиоценозов плаценты и амниотических вод. В обзоре представлен анализ последних данных о влиянии как антенатальных, так и постнатальных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты у детей.

**Ключевые слова:** кишечный микробиоценоз, микробиота, пробиотики, пребиотики, перинатальная патология.

**(Для цитирования:** Макарова С.Г., Броева М.И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 270–282. doi: 10.15690/pf.v13i3.1577)

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы произошли значительные изменения в представлении о микробиоценозе различных экологических ниш человека. При помощи новых молекулярно-генетических методов исследования микробиоты были идентифицированы многочисленные, ранее не изученные виды бактерий.

На сегодняшний день известно, что микробиота кишечника в значительной степени обуславливает здоровье человека: микробные сообщества во многом

определяют иммунный ответ и влияют на устойчивость к патогенам, участвуют в обмене практически всех макро- и микронутриентов [1–3]. В свою очередь, состояние здоровья макроорганизма, его питание и окружающая среда также влияют на состав микрофлоры кишечника. На ранних этапах формирования кишечной микробиоты большое значение имеет воздействие таких факторов, как осложненное течение беременности, недоношенность, оперативное родоразрешение, позднее прикладывание к груди или искусствен-

Svetlana G. Makarova<sup>1, 2</sup>, Marika I. Broeva<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

## Different Factors Influencing Early Stages of Intestine Microbiota Formation

Thanks to modern molecular-genetic microbiota analysis, numerous previously unstudied bacteria were identified. As a result, the conception of human microbiocenosis was significantly changed, particularly the conception of intestinal microbiota, which substantially determines human health. The ways the bacteria affect the metagenome, endocrine regulation and function of the nervous system have been described in recent years. At its early stages, the formation of intestinal microbiota depends on such factors as a complicated gestation course, prematurity, surgical delivery, late breast latching, artificial feeding since birth or antibiotic therapy. However, the results of latest studies indicate that the microbial factor affects children long before their birth. Present scientific hypothesis regarding torpid microbial inflammation in uterine cavity as a cause of disturbances in the gestation course or of preterm labour was also formed in connection with investigating placenta and amniotic fluid microbiocenoses. This survey presents analysis of the latest data concerning the affection of both antenatal and postnatal factors at early stages of intestinal microbiota conditioning in children.

**Key words:** intestinal microbiocenosis, microbiota, probiotics, prebiotics, perinatal pathology.

**(For citation:** Makarova Svetlana G., Broeva Marika I. Different Factors Influencing Early Stages of Intestine Microbiota Formation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 270–282. doi: 10.15690/pf.v13i3.1577)

ное вскармливание с рождения, антибиотикотерапия. Однако, результатами последних исследований подтверждено, что формирование микробиоценоза и воздействие микробного фактора на ребенка начинается задолго до его рождения.

В настоящее время благодаря изучению микробиоценозов плаценты и амниотических вод была выдвинута научная гипотеза о том, что ряд отклонений в течение беременности и преждевременные роды могут быть обусловлены вялотекущим микробным воспалением в полости матки [4].

Целью обзора является систематизация новых данных о роли ранних этапов формирования микробиоты в формировании здоровья ребенка.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КИШЕЧНОМ МИКРОБИОЦЕНОЗЕ И МЕТОДЫ ЕГО ИЗУЧЕНИЯ

Определение нуклеотидной последовательности (метод секвенирования) генов 16S РНК, имеющих в геноме всех бактерий, но отсутствующих у эукариот и вирусов, широко используют при изучении микробной популяции, населяющей организм здорового человека. Идентификация бактерий осуществляется по видоспецифическим участкам 16S РНК генов [1]. В рамках глобального проекта «Микробиом человека» (2008) при помощи молекулярно-генетических методов исследования микробиоты были идентифицированы многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию: обнаружено, что известным ранее микроорганизмам принадлежит не более 24% полученных последовательностей 16S РНК. Новые данные о микроорганизмах, населяющих микробиоты человека, привели в настоящее время к пересмотру фундаментальных представлений о микробиоценозе человека. Расшифрованы пока не все гены микроорганизмов, населяющих различные экологические ниши человека, но уже очевидно, что более 99% генетического материала, который можно получить с тела здорового человека, принадлежит бактериям [5, 6].

На основании анализа микробиома было обнаружено, что кишечная популяция микроорганизмов даже у абсолютно здоровых людей значительно отличается: так, вариации микробиоты на видовом уровне происходят непрерывно, однако типовой состав бактерий относительно стабилен и сохраняет определенные закономерности. Так, стало известно, что более 90% бактерий, населяющих кишечник, являются членами только двух типов — *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, с некоторой разницей в преобладании представителей тех или других [6–8]. Многие из этого разнообразия микробиоты не имеет пока научного объяснения, хотя появляется все больше данных о влиянии средовых факторов — экологии, питания, воздействия микробного фактора в раннем детском возрасте [8–10]. От предложенной ранее гипотезы «энтеротипов» [9] в настоящее время отказались, поскольку стало ясно, что, во-первых, все индивидуальное разнообразие микробиоценозов кишечника человека не укладывается в идею энтеротипов, а во-вторых, что два из них связаны с питанием: длительное (или постоянное) употребление пищи, богатой белком и животными жирами, ассоциируется с энтеротипом *Bacteroides*, в то время как диета, богатая углеводами, связана с энтеротипом *Prevotella* [11].

#### Новые данные о функции кишечной микробиоты в организме

Изучение кишечной микробиоты молекулярно-генетическими методами позволило расширить наши представления и о ее функциях. Помимо хорошо изученной защитной функции, заключающейся в обеспечении коло-

низационной резистентности по отношению к патогенной микрофлоре, а также не менее значимой иммунной функции, осуществляемой за счет постоянного взаимодействия с лимфоидной тканью, ассоциированной с кишечником (Gut-Associated Lymphoid Tissue, GALT), значительно расширены представления о метаболической функции кишечной микробиоты [12].

Получено подтверждение, что микробиота кишки не только участвует в метаболизме всех без исключения макро- и микронутриентов, но и регулирует его. В настоящее время доказано влияние бактерий на метагеном человека через регуляцию экспрессии генов, что позволило сформировать представление о программирующем влиянии кишечной микробиоты на метаболизм человека [13]. Соответственно, влияние на метагеном может рассматриваться в качестве еще одной функции микробиоты человека.

Многочисленные данные о влиянии микробиоты на уровне гормонального ответа позволили сформировать представление о том, что **кишечная микробиота является, по сути, «виртуальным эндокринным органом»** [14]. Влияние биологически активных веществ со свойствами нейромедиаторов, которые вырабатывает целый ряд бактерий, распространяется далеко за пределы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, *Lactobacillus rhamnosus* PL60 вырабатывают конъюгированную форму линолевой кислоты, предотвращающую ожирение. Метаболизм пребиотика инулина влияет на выработку таких гормонов и гормоноподобных веществ, как глюкагонподобный пептид-1, пептид YY, грелин и лептин. В эксперименте манипулирование составом микробиоты изменяло в плазме крови концентрацию триптофана — предшественника серотонина, ключевого нейромедиатора вегетативной и центральной нервной системы. Через неизвестные пока механизмы микробиота кишечника осуществляет контроль над гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой [14]. Также в эксперименте было показано, что моноколонизация некоторыми видами бактерий, включая *Bifidobacterium infantis*, снижает показатели стресса у безмикробных животных [14]. Появились экспериментальные данные о влиянии микробиоценоза кишечника на поведение, что также связывают со способностью микроорганизмов к выработке нейротрансмиттеров [14]. Оказалось, что состав микробиоты определяет экспрессию генов, ответственных за регуляцию аппетита гипоталамусом, экспрессию генов сигнальных молекул в тонкой кишке, влияющих на метаболизм, а также генов, задействованных в липогенезе и метаболизме глюкозы, регуляции обмена адипоцитов и накоплении жировой ткани [13, 15, 16].

В результате была сформулирована современная научная гипотеза о том, что **микробиоценоз управляет практически всеми процессами поддержания гомеостаза в нашем организме** [17].

В настоящее время обсуждается и **генетическая функция** кишечной микрофлоры. По всей видимости, обмен генетическим материалом с клетками человека происходит посредством фагоцитоза, в результате которого микробиота, приобретая свойственные организму хозяина рецепторы и другие антигены, адаптирует их к иммунной системе человека. В свою очередь, микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма [1].

#### Новые взгляды на ранние этапы формирования кишечного микробиоценоза

Ранее считалось, что ключевым моментом в формировании микробиоценоза кишечника является «первичная колонизация кишечника», и что микрофлора ребенка

формируется на протяжении первых месяцев жизни. Предложенное M. S. Cooperstock и A. J. Zedd [18] деление на фазы подразумевало следующие этапы формирования микробиоты:

- I фаза — в течение первых двух недель от рождения происходит заселение кишечника стрептококками и *Escherichia coli*, которые готовят среду для заселения на 4–7-й день *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*;
- II фаза соответствует периоду исключительно грудного вскармливания и характеризуется ростом числа *Bifidobacterium*;
- III фаза продолжается от начала введения прикорма до полного прекращения кормления грудью;
- IV фаза продолжается до полного введения прикорма и формирования «взрослого» рациона [18, 19].

Следует отметить, что такое деление на фазы носит достаточно условный характер и по мере поступления новых данных в значительной мере пересматривается. Во-первых, ни в коей мере не умаляя важности начальных этапов колонизации кишечника сразу после рождения, а также роли этого этапа в формировании микробиоты и иммунного ответа ребенка, следует признать, что термин «первичная колонизация» в отношении постнатального периода в настоящее время не совсем корректен. Дело в том, что результатами многочисленных современных исследований доказан факт колонизации кишечника микроорганизмами околоплодных вод уже во время беременности [4]. Следовательно, процесс колонизации кишечника начинается значительно раньше, и многие иммунные реакции на представителей микробиоты запускаются задолго до рождения ребенка. Во-вторых, молекулярно-генетическими методами исследования подтверждено, что относительно устойчивый состав микробиоты ребенка формируется примерно к 3 годам жизни, а до этого времени он отличается еще большей нестабильностью, чем у взрослых [20]. Так, за период 2,5-летнего наблюдения у одного здорового ребенка были изучены 60 образцов анализа кала и проведена идентификация более чем 300 000 генов 16S рПНК. Обнаружено, что при значительных колебаниях в ответ на внешние воздействия разнообразие микробиоты ребенка имело линейную тенденцию развития. Наиболее заметные изменения в составе микробиоты отмечены на фоне лихорадки, антибиотикотерапии или при изменении питания. Так, в микробных сообществах в первые месяцы жизни ребенка преобладали гены, ответственные за усвоение лактата, а после введения прикорма — гены, отвечающие за утилизацию углеводов, биосинтез витаминов и деградацию ксенобиотиков. Отмечены также устойчивый рост *Bacteroides* и увеличение уровня короткоцепочечных жирных кислот в кале [20].

По результатам последних исследований, микробный биоценоз кишечника человека в значительной мере **генетически предопределен** (бактерии распознаются рецепторами, локализованными в муциновом слое). Так, выявлена почти полностью идентичная анаэробная и аэробная микрофлора у однояйцевых близнецов [21–23]. Авторы исследования с участием моно- и дизиготных троен [23] пришли к выводу, что на начальных этапах формирования микробиоты ключевое значение имеют генетические факторы, в дальнейшем — средовые.

В настоящее время описана целая группа генов человека, от которых зависит превалирование тех или иных видов микроорганизмов на протяжении жизни (табл.).

### Воздействие микробного фактора в антенатальном периоде

В настоящее время очевидно, что микробное программирование иммунной системы начинается внутриутробно и является главным фактором развития сбалансированной иммунной системы у новорожденных. Определенные виды бактерий совместно с их продуктами, воздействуя на иммунный ответ на самых ранних этапах его формирования, не только оказывают непосредственное влияние на здоровье новорожденного, но и имеют отдаленные последствия для иммунной системы в целом. Начавшись антенатально, программирование, по существу, модулируется во время и после рождения в зависимости от типа родоразрешения, перинатального применения антибиотиков и типа вскармливания [35].

### Ремоделирование микробиоты кишечника женщины в периоде беременности

В течение нормальной беременности организм женщины претерпевает существенные гормональные, иммунологические и метаболические изменения. Так, многие иммунные и метаболические изменения соответствуют таковым при метаболическом синдроме, при котором наличие гипергликемии, инсулинорезистентности, избыточного накопления жировой ткани и вялотекущего воспаления предрасполагает к развитию сахарного диабета 2-го типа [16, 36]. Так, к III триместру происходит снижение чувствительности к инсулину [37], которое коррелирует с изменениями в иммунном статусе во время беременности, в том числе с повышением уровня цитокинов — фактора некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF)  $\alpha$  и интерлейкина (Interleukin, IL) 6 [38]. При этом именно такие иммунные сдвиги являются отражением ассоциированного с ожирением метаболического воспалительного процесса [39]. Однако, в отличие от ожирения как болезни, наносящей ущерб здоровью, накопление жировой ткани и снижение чувствительности к инсулину при физиологической беременности являются необходимыми сдвигами для обеспечения роста ребенка и подготовки организма к высоким энергетическим затратам в период лактации [40].

Механизмы этих метаболических изменений в период беременности долго оставались нерасшифрованными, в частности была неясна причина снижения чувствительности к инсулину. Однако, совсем недавно выдвинуто предположение, что это явление, по всей видимости, связано со значительным ремоделированием кишечной микробиоты, происходящим во время беременности. Так, в исследовании O. Koren и соавт. [41], включавшем 91 беременную и их детей, было подробно изучено состояние микробиоты кишечника в течение всего срока вынашивания. Обнаружено, что в I триместре микробиота имеет небольшие индивидуальные отличия и сопоставима с микробиотой небеременных женщин, однако к III триместру филогенетический состав и структура микробиоты резко меняются: значительно нарастают индивидуальные отличия микробиоты и снижается видовое разнообразие, в большинстве образцов увеличивается число *Proteobacteria* (характерных для ассоциированного с воспалением дисбиоза [42]) и *Actinobacteria*, и, напротив, снижается число бутиратпродуцирующих *Faecalibacterium*, имеющих противовоспалительный эффект. Показано, что происходящие изменения индивидуальны, но при этом не связаны ни с исходным состоянием микробиоты в I триместре, ни с питанием, ни с показателями здоровья матери. Однако, так или иначе характеристики микробиоты в III триместре беременности напоминают таковые у больных с метаболическим синдромом

**Таблица.** Гены, ассоциированные с определенными особенностями микробной колонизации кишечника (адаптировано из [24])

Ген	Роль продуктов гена	Влияние на кишечную микробиоту и развитие ассоциированных с ней заболеваний
IgA	Антитела, играющие главную роль в иммунном ответе слизистой оболочки. IgA не проникают через плаценту и должны продуцироваться нерожденным ребенком. IgA также являются важным компонентом грудного молока	IgA имеет главную роль в поддержании гомеостаза кишечника. В эксперименте переход от неонатальной к зрелой микробиоте регулируется индукцией $\gamma$ - <i>Proteobacteria</i> -специфическим IgA ответом [25]. Люди с дефицитом IgA имеют большую склонность к целиакии и воспалительным заболеваниям кишечника [26]
Дефензины	Класс антимикробных пептидов, важных для иммунного ответа на уровне слизистых оболочек	В эксперименте у мышей без активированного $\alpha$ -дефензина снижено содержание <i>Bacteroides</i> и <i>Firmicutes</i> в тонком кишечнике [27]. Уменьшение числа копий гена $\alpha$ - и $\beta$ -дефензинов ассоциировано с болезнью Крона [28, 29]
HLA	<i>HLA</i> -ген на 6-й хромосоме кодирует антигенпрезентирующие белки клеточной поверхности, запускающие иммунный ответ, в том числе продукцию антител	Наследование специфических HLA-DQ генотипов объясняет 40% генетической предрасположенности к целиакии [30]. У пациентов с высоким риском целиакии, основанной на <i>HLA</i> -генотипах, микробный состав фекалий показал отличия в представленности родов <i>Bacteroides</i> и <i>Prevotella</i> [31]
MEFV	Продукт гена — пирин — контролирует воспалительные реакции, взаимодействуя с цитоскелетом лейкоцитов	Ген ассоциирован с семейной средиземноморской лихорадкой. При исследовании кала люди с мутацией <i>MEFV</i> имеют различия в микробиоме, в зависимости от носительства определенного аллеля. Микробиота пациента с семейной средиземноморской лихорадкой отличается меньшим разнообразием [32]
MYD88	Адапторный белок MyD88 (белок 88 миелоидной дифференцировки), обеспечивающий передачу сигнала от TLR и первичный ответ миелоидных клеток на бактериальные продукты, имеет решающее значение во врожденном иммунитете, опосредованном через TLR	При отсутствии MyD88 нарушаются реакции врожденного иммунного ответа на возбудителей. У MyD88-дефицитных мышей в образцах слепой кишки имеются отличия представителей нескольких семейств ( <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Rikenellaceae</i> и <i>Prophylomonadaceae</i> ) по сравнению с мышами дикого типа [33]
NOD2	Нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации является ключевым внутриклеточным рецептором распознавания чужеродных белков	У пациентов с болезнью Крона и некротическим язвенным колитом значительные отклонения в микробиоте кишечника ассоциированы с генотипом NOD2 [34]

*Примечание.* HLA (Human Leukocyte Antigens) — главный комплекс гистосовместимости у людей, TLR (Toll-like Receptor) — толл-подобные рецепторы, NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain) — цитозольный белок.

и ожирением [36]; обнаружено также, что пересадка микробиоты от беременных в III триместре безмикробным мышам вызывает у них ожирение и воспалительные реакции [16, 41].

Закономерно возникает вопрос, насколько характерные для последних месяцев беременности изменения влияют на процесс колонизации кишечника ребенка после родов, и не может ли aberrантная микробиота колонизировать кишечник ребенка и оказывать отрицательное влияние на формирование иммунной системы с долгосрочными последствиями для его здоровья [43].

В уже известном исследовании О. Koren [41] был обнаружен удивительный факт: микробиота детей, независимо от возраста на момент исследования, ближе к микробиоте матери в I триместре беременности, а не в III. Это говорит о том, что большинство бактерий, характерных для III триместра, подвергаются негативной селекции в кишечнике ребенка и не приживаются. Более того, не было обнаружено различий между микробиотой детей, рожденных от матерей с/без инсулинорезистентности и/или диабета во время беременности. Как и в других исследованиях, проведенных на разных континентах, было показано, что микробиота детей имеет значительные индивидуальные отличия, характеризуется низким разнообразием и лишь со временем приближается к микробиоте матери [20, 44], что еще раз доказывает важность влияния окружающей среды и питания.

### Внутриутробная бактериальная колонизация

Существовавшие ранее представления о том, что внутриутробно ребенок развивается в стерильной среде, было поставлено под сомнение уже в 1927 г. — с момента открытия Harris и Brown [45] бактерий в амниотической жидкости при кесаревом сечении. В эпоху передовых молекулярных микробиологических методов стало ясно, что полость матки колонизирована самыми различными микроорганизмами [4, 46], при этом наличие многих из них считают причиной преждевременных родов. В связи с этим в настоящее время разрабатывается «гипотеза преждевременных родов как полимикробной болезни» [47]. В частности, такие бактерии, как *Ureaplasma spp.* и *Fusobacterium spp.*, обнаруживались в матке, в значительной степени при неблагоприятных исходах беременности [47].

Механизм передачи бактерий от матери к ребенку в период его внутриутробного развития до конца не расшифрован. Ранее полагали, что колонизация хориона происходит восходящим путем через урогенитальный тракт, однако с учетом современных взглядов гематогенный путь передачи считается дополнительным источником фетальной и перинатальной бактериальной экспозиции. Известно, что во время беременности и лактации увеличивается бактериальная транслокация из кишечника в кровотоки матери, а оттуда в другие органы [48]. Хотя еще не ясно, какой процесс активен во время беременности: были описаны несколько путей для миграции бактерий из просвета кишечника через неповрежденный

кишечный эпителий — через дендритные клетки [49–51], клетки крипт [52] и бокаловидные клетки [53]. В дополнение к миграции живых бактерий в системный кровоток попадают различные соединения бактериального происхождения. Так, полисахариды А (polysaccharide А, PSA), продуцируемые *Bacteroides fragilis*, влияют на иммунную систему слизистой оболочки. PSA индуцирует пул FOXP3+ Treg клеток в слизистой оболочке кишечника, которые имеют решающее значение в реакции на пищевые антигены и в профилактике воспалительных заболеваний кишечника [54–56]. А прием пробиотиков *L. rhamnosus* и/или *Bifidobacterium lactis* во время беременности модулирует иммунный ответ у ребенка и повышает иммунозащитных компонентов в грудном молоке [57].

Убедительные данные о присутствии бактерий в амниотической жидкости были получены С. Combs с соавт. [58]: в исследовании участвовали 305 женщин с преждевременными схватками при отсутствии повреждения плодных оболочек. С использованием комбинации методов по обогащению культуры и 16S рДНК клонирования наличие бактерий в амниотической жидкости обнаружено в 30 образцах, 26 случаев были интерпретированы как инфекция на основании повышенного уровня IL 6 (> 11,2 нг/мл) и 4 — как колонизация при уровне IL 6 < 2,6 нг/мл. Большинство идентифицированных организмов относились к *Ureaplasma urealyticum* (n = 11), *Fusobacterium nucleatum* (n = 5), *Bacteroides urealyticus* (n = 4), *Sneathia sanguinegens* (n = 4), *Ureaplasma parvum* (n = 4) и *Streptococcus agalactiae* (n = 3).

Существует мнение, что *Ureaplasma* типа *Firmicutes phylum* является причиной перинатальной инфекции, а также неонатальной заболеваемости и смертности. *Ureaplasma* выделяется из амниотической жидкости уже на 16–20-й нед гестации и ее присутствие в хориоамнионе, изолированно или сочетанно с другими бактериями, прогностически было связано с гистологически подтвержденным хориоамнионитом и преждевременными родами [35, 59]. Однако, роль *Ureaplasma spp.* в развитии хориоамнионита и неблагоприятных исходов беременности остается спорной, т.к. 60–80% женщин оказались колонизированы этой бактерией, но только немногие из них развили гистологически подтвержденный хориоамнионит. Кроме того, клинические исследования, в которых женщины получали лечение от *Ureaplasma* до и после родов, не выявили никаких различий в исходах [60]. Тем не менее в последнее время появились убедительные данные о связи внутриутробного воздействия *Ureaplasma* с развитием бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний и некротизирующего энтероколита у детей [60].

На экспериментальных моделях было показано, что эндотоксин грамотрицательных бактерий вызывает преждевременные роды у животных и может сыграть роль фактора, инициирующего преждевременные роды у человека [61–63]; были также смоделированы системные осложнения, такие как легочная гипертензия, сердечная недостаточность, бронхолегочная дисплазия и некротический энтероколит [64]. Имеются и отдельные клинические сообщения о наличии липополисахарида (lipopolysaccharide, LPS) в пуповинной крови доношенных и недоношенных младенцев и его связи с течением антенатального периода [65]. Грамотрицательные бактерии и растворимые формы белка CD14 (Cluster of Differentiation) были выделены из амниотической жидкости женщин при преждевременных родах [66]. Предполагается, что LPS может быть важным фактором в инициировании хориоамнионита и воспаления у ребенка. В плазме LPS образует комплекс с LPS-свя-

зывающим белком, который стимулирует макрофаги, связываясь с CD14. А CD14 может активировать моноциты и макрофаги, которые сами по себе не реагируют на липополисахарид. Соответственно, даже низкие уровни LPS могут инициировать цитокиновый каскад [67]. Возможно, что этот цитокиновый каскад (IL 6, TNF  $\alpha$ , IL 1 $\beta$ ) и запускает состояния, приводящие к преждевременным родам [68–70].

В недавнем исследовании D. G. Martinez-Lopez и соавт. [64], в которое вошли 15 доношенных и 76 недоношенных детей, изучалось содержание в пуповинной крови LPS, С-реактивного белка (СРБ) и растворимого CD14 (sCD14). Уровни LPS (24,48 против 1 мкг/мл), СРБ (87,9 против 47 нг/мл) и sCD14 (0,32 против 0,35 мкг/мл) были значительно выше у недоношенных новорожденных. При этом уровни LPS в пуповинной крови коррелировали с гестационным возрастом, массой тела при рождении, уровнями СРБ и sCD14, а также с наличием клинических и гистологических проявлений хориоамнионита. Авторы пришли к выводу, что высокие уровни LPS связаны с преждевременными родами и воспалительными процессами как в плаценте, так и у ребенка после рождения [64].

С использованием 16S рПНК секвенирования были идентифицированы бактерии плацентарной мембраны и показано, что независимо от способа родоразрешения (естественные или оперативные роды) только в плацентах преждевременно родившихся младенцев обнаруживались *Mycoplasma hominis*, *Aerococcus christensenii*, *Gardnerella vaginalis* и *F. nucleatum* [71].

Существуют данные и в пользу того, что вирусное инфицирование плаценты может быть связано с неблагоприятным исходом беременности, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения. Вирусы могут присутствовать в тканях и никак себя не проявлять, однако считается, что при сочетании с бактериальной инфекцией они могут внести существенный вклад в развитие преждевременных родов [47]. Также необходимы исследования для установления роли грибковой колонизации плаценты и амниона, поскольку наши знания о грибах, которые колонизируют полость матки, в настоящее время ограничивается дрожжами, в основном *Candida spp.* [47].

### Микробиота мекония

До недавнего времени считалось, что ЖКТ здорового доношенного новорожденного стерилен, однако сначала были получены экспериментальные доказательства внутриутробной бактериальной транслокации [72], а затем и клинические исследования подтвердили, что кишечник младенца заселен еще до рождения. Предполагается, что меконий отражает состав микробной среды в период внутриутробного развития.

В исследовании A. N. Ardissonne и соавт. [73] изучались корреляции между составом кишечных бактерий из мекония и гестационным возрастом с целью выявления механизмов, которые могут способствовать преждевременным родам. С применением анализа 16S рПНК был изучен меконий 52 недоношенных детей с гестационным возрастом от 23 до 41 нед. Проведенный статистический анализ показал, что наиболее часто бактериальные 16S рПНК обнаруживались в меконии младенцев, гестационный возраст которых был менее 33 нед. Примерно 61% последовательностей ПНК были классифицированы как принадлежащие к группам бактерий, которые ранее были описаны в амниотической жидкости. Гестационный возраст имел наибольшую связь со структурой микробного сообщества. Вид родовспоможения (кесарево сечение по сравнению с вагинальными родами) также коррелировал с особенностями микробиоты, хотя и в меньшей степени. Было пока-

зано, что наличие в меконии бактерий групп *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Photorhabdus* и *Tannerella* негативно коррелирует с гестационным возрастом, и, как делают вывод авторы исследования, они также могут иметь значение в развитии преждевременных родов. Результаты этой работы стали очередным свидетельством в поддержку гипотезы о том, что микробиота, полученная нерожденным ребенком из амниотической жидкости, может запускать воспалительный ответ, который приводит к преждевременным родам [73].

Исследование L. Moles и соавт. [74] преследовало цель охарактеризовать у недоношенных младенцев ( $n = 14$ ) микробиоту мекония и фекальных образцов, полученных в течение первых трех недель их жизни. Использовался как культуральный, так и молекулярно-генетический метод исследования микробиоты (анализ 16S рПНК). Сравнение двух технологий показало, что результаты в целом похожи, однако культуральный метод продемонстрировал более низкую чувствительность. Микробиота образцов имела отличия: в меконии основными группами бактерий были бациллы и другие представители *Firmicutes*, тогда как в образцах кала, взятых на 3-й нед, также преобладали *Enterococcus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Yersinia*. Таким образом, меконий новорожденных содержит определенный набор бактерий, который отличается от обнаруживаемого в образцах кала, взятого после первой недели жизни. Присутствие *Serratia* тесно связано со степенью незрелости организма и другими клиническими показателями, в частности с необходимостью антибиотикотерапии и искусственной вентиляции легких [74].

#### Постнатальная колонизация кишечника

Несмотря на то, что кишечник новорожденного уже нестерилен, тем не менее процесс колонизации кишечника ребенка непосредственно после рождения несопоставим по объему антигенной информации и его воздействию на иммунную систему в количественном и качественном отношении с антенатальным периодом. Первоначальную постнатальную колонизацию кишечника следует расценивать как одно из ключевых событий в жизни младенца: любые нарушения естественного хода заселения кишечника микрофлорой в этот период имеют отдаленные последствия для иммунной системы в целом.

Первое «знакомство» иммунной системы ребенка с представителями его будущей индигенной микробиоты происходит не только при внутриутробной колонизации, но и за счет контакта с более широким набором бактериальных антигенов: проникая трансплацентарно и попадая в вилочковую железу ребенка, ДНК материнских аутохтонных бактерий способствуют образованию предшественников Т-супрессорных клеток; «обученные» клетки (уже после рождения) мигрируют из тимуса в лимфоидную ткань кишечника, где происходит их окончательная дифференцировка. Именно за счет этих механизмов микробиота матери распознается как «своя» и обеспечивается толерантность к ее микроорганизмам, которые во внутриутробном периоде индуцировали у нерожденного ребенка формирование клеток-предшественников [12].

Поступление естественной флоры в значительном количестве сразу после рождения ребенка индуцирует его иммунологические реакции, а именно происходит расширение популяции внутриэпителиальных лимфоцитов и увеличение пролиферации клеток в криптах [75, 76]. В ворсинках кишки развивается выраженная реакция с индукцией многочисленных генов в энтероцитах и даже стимуляцией ангиогенеза [76, 77]. Многочисленные бактерии вызывают экспрессию разных генов, ответственных за иммунитет, и, вероятно, бактерии, которые «участвовали» в первоначальном заселении кишечника, получают определенные преимущества. Именно поэтому естественное течение родов и последующее грудное вскармливание, обеспечивая нормальную кишечную микробиоту, стимулируют иммунную систему младенца. С момента колонизации кишечника начинается формирование симбиотических связей между микрофлорой, эпителием и лимфоидной тканью [78, 79].

Индивидуальная микробиота ребенка постепенно формируется под воздействием как генетических, врожденных, так и средовых факторов. Таким образом, мы можем говорить о «совместной эволюции» характера питания, кишечного микробиоценоза и GALT в первые годы жизни ребенка [80].

#### Влияние различных факторов на постнатальную колонизацию кишечника

К основным факторам, негативно влияющим на биоценоз ребенка в постнатальный период его формирования, являются перинатальное использование антибиотиков, оперативное родовспоможение, позднее прикладывание к груди и искусственное вскармливание. В дальнейшем на составе микробиоты сказывается характер питания, любые отклонения здоровья, использование фармакопрепаратов, в первую очередь антибиотикотерапия. По всей видимости, ксенобиотики из пищи и воды на тонком уровне также могут регулировать взаимоотношения «микроб–хозяин».

#### Недоношенность, низкий вес при рождении и пребывание в стационаре

Как уже отмечалось, недоношенность ассоциируется с особенностями микробиома плаценты и, соответственно, с внутриутробной колонизацией кишечника, однако и после рождения процесс формирования микробиоты у этих детей подвержен влиянию целого ряда негативных факторов. В то время как у здоровых доношенных новорожденных переход от относительно стерильной внутриутробной среды сопровождается колонизацией кишечника с участием преимущественно микрофлоры матери (вагинальной, грудного молока, кожной, кишечной), недоношенные дети в связи с более продолжительным пребыванием в стационаре подвергаются воздействию больничных микроорганизмов. Незрелость слизистой оболочки и GALT, характерная для недоношенных детей, в сочетании с высокой проницаемостью кишечного барьера может проявляться избыточной воспалительной реакцией как на патогенные, так и на симбионтные бактерии [81, 82]. У недоношенных новорожденных также высока вероятность транслокации бактерий из ЖКТ [83].

Изучение кишечной микробиоты из образцов стула госпитализированных недоношенных новорожденных молекулярно-генетическими методами показало, что внутренний мир их организма отличается от здоровых доношенных новорожденных [84, 85]. В исследовании A. Schwiertz и соавт. ежедневно методом анализа 16S рПНК на протяжении 4 нед изучалась микробиота

кала 29 недоношенных детей, находящихся в отделении интенсивной терапии. Было показано, что разнообразие микробиоты постепенно нарастает, однако остается значительно более низким по сравнению со здоровыми доношенными новорожденными. Кроме того, в группе недоношенных детей отмечалось значительно более низкое межиндивидуальное различие микробиоты с превалированием у всех детей таких представителей, как *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *K. pneumoniae*, которые также достоверно чаще встречались в этой группе [84]. В другом исследовании фекального микробиоценоза недоношенных новорожденных также были продемонстрированы низкая степень биоразнообразия и рост частоты выявления *Staphylococcus* и *Pseudomonas* с увеличением возраста ребенка [86–88].

В исследовании V. Milisavljevic и соавт. [89] было изучено формирование микробиоты верхних отделов ЖКТ на ранних этапах у новорожденных, находящихся в палатах интенсивной терапии, с использованием анализа 16S рДНК: несмотря на соблюдение всех мер асептики, в 9 из 12 гастроэзофагеальных смывов были обнаружены бактерии, при этом доминировали виды *Ureaplasma* и стафилококки. К 4-й нед пребывания в стационаре увеличилось число грамотрицательных бактерий до 50% от общего объема организмов. *Firmicutes* присутствовали у большинства новорожденных, сохранялись на протяжении 4 нед и составляли почти половину секвенированных клонов. Авторы пришли к выводу, что заселение верхних отделов ЖКТ у недоношенных новорожденных, находящихся в палатах интенсивной терапии, происходит в первую очередь с участием представителей больничных штаммов, и отметили, что все эти бактерии известны как возбудители внутрибольничных инфекций [89].

Соответственно, помимо незрелости иммунной системы и различных патологических состояний, которые приводят к недоношенности, само по себе пребывание в отделении интенсивной терапии с присутствующими там госпитальными штаммами, а также различные медицинские манипуляции, в том числе установка зондов, влияют на ранние этапы формирования микробиоты ЖКТ у недоношенных новорожденных.

### Влияние способа родоразрешения

Постнатальное заселение кишечника ребенка, рожденного путем кесарева сечения и, соответственно, с отсроченным прикладыванием к груди, происходит не с родовых путей и кожи матери, а с участием бактерий с рук персонала и больничных штаммов. Это нарушает описанные выше иммунные механизмы приоритетного заселения микроорганизмами материнского происхождения: оперативные роды ассоциируются у ребенка, в том числе и в отдаленном периоде (в возрасте 4 мес), с более низким содержанием бифидобактерий в каловых массах [90–94], а по данным молекулярно-генетического анализа — с менее разнообразной микробной популяцией и снижением представителей родов *Bacteroides* и *Bifidobacteria*.

Несмотря на то, что результаты исследований по изучению отдельных представителей микробиоты (*Clostridium difficile*, *Escherichia* и *Shigella*) у детей этой группы противоречивы [91, 95], именно с нарушением процесса формирования кишечного микробиоценоза связывают более высокую частоту аллергических проявлений в когорте детей после кесарева сечения [96]. Так, в исследовании I. Adlerberth и соавт. была изучена кишечная микробиота 324 детей из Швеции, Италии и Великобритании. При этом микрофлора исследовалась шестикратно на протяжении первого года жизни

и оценивалась культуральным методом. Сопоставление результатов с оценкой уровня специфических IgE к пищевым аллергенам (белкам коровьего молока, белку куриного яйца, рыбе, арахису, сое и пшенице) в возрасте 18 мес не выявило различий в составе микробиоценоза в зависимости от наличия/отсутствия пищевой сенсбилизации. Однако, были обнаружены различия в микрофлоре в зависимости от способа рождения: кишечник детей после кесарева сечения позднее колонизировался *E. coli* ( $p < 0,001$ ), *Bifidobacteria* ( $p < 0,001$ ) и *Bacteroides* ( $p < 0,001$ ). В этой же группе в течение всего периода наблюдения отмечалось более высокое содержание клостридий ( $p < 0,001$ ) [97].

### Антибактериальная терапия в постнатальном периоде

Назначение антибиотиков широкого спектра действия в раннем неонатальном периоде негативно влияет на процессы формирования кишечной микробиоты. Показано, что после применения антибактериальной терапии у детей снижается колонизация *Lactobacillus* и отмечается повышенный рост *Staphylococcus* [98, 99]. В исследовании F. Fouhy и соавт. [100], проведенном у доношенных новорожденных, сообщается, что у детей, получавших ампициллин и гентамицин парентерально в течение первых 48 ч после рождения, в микробиоте кишечника превалировали *Proteobacteria* (в т.ч. *Enterobacteriaceae*) на фоне значительного снижения количества *Actinobacteria* (включая *Bifidobacterium*) и *Firmicutes* (в т.ч. *Lactobacillus*). При этом такие нарушения, как избыточное количество *Proteobacteria* и снижение микробного разнообразия, сохранялись по крайней мере в течение 8 нед после окончания антибиотикотерапии.

В исследовании E. Vonnemaison и соавт. изучалась микробиота кишечника доношенных и недоношенных новорожденных, получивших антибиотикотерапию в связи с внутриутробной инфекцией [101]. После курса агрессивной терапии в группе детей, получавших амоксициллин и нетилмицин, были обнаружены *Klebsiella oxytoca* и *E. coli*, устойчивые к амоксициллину, *Enterococcus faecium*, коагулазонегативные стафилококки. У детей, получавших амоксициллин, цефотаксим и нетилмицин, была отмечена быстрая колонизация стафилококками и грибами рода *Candida* на фоне резкого снижения разнообразия кишечной микробиоты.

Есть данные, подтверждающие и весьма отдаленные последствия от применения антибиотиков в неонатальном периоде: так, назначение недельного курса клиндамицина в периоде новорожденности приводило к снижению разнообразия бактерий рода *Bacteroides* на протяжении последующих двух лет жизни [102]. В популяционном исследовании была показана также связь между использованием антибиотикотерапии в детском возрасте и развитием синдрома раздраженной кишки [103].

### Характер вскармливания и роль олигосахаридов грудного молока

Раннее прикладывание к груди матери и последующее грудное вскармливание дают существенные преимущества ребенку как в отношении созревания его иммунной системы, так и для формирования микробиоты кишечника. Грудное молоко обеспечивает энтеральное поступление непосредственно после рождения ребенка не только идеального пищевого субстрата, но и целого комплекса иммунных факторов. Высокое (до 1 г/л в зрелом молоке и значительно выше в молозиве) содержание

секреторного иммуноглобулина А (IgA) обеспечивает пассивный иммунитет к патогенам. Помимо того, грудное молоко содержит антитела классов G, M и A, компоненты комплемента, лизоцим, лактоферрин, интерфероны и цитокины. Клеточный иммунный ответ представлен в грудном молоке В и Т лимфоцитами, нейтрофилами, макрофагами, моноцитами. Обнаружение бактерий в составе грудного молока в значительных количествах (от 10<sup>3</sup> до 10<sup>4</sup> КОЕ/мл) [104] позволило в последние годы сформулировать такое понятие, как «микробиом грудного молока», и внесло важные дополнения к значимости роли грудного вскармливания при формировании микробиоценоза ребенка.

Различия состава микробиоценоза кишечника у детей, получающих естественное и искусственное вскармливание, показаны как с применением культуральных методов, так и на основании анализа 16S рРНК [105, 106]. Известно, что при грудном вскармливании в биоценозе кишки преобладают *Bacteroides*, а при искусственном — *Firmicutes* и *Verrucomicrobia*. Предполагается, что эти различия во многом обусловлены наличием специфических олигосахаридов в составе грудного молока [107].

Олигосахариды являются линейными полимерами глюкозы и других моносахаров и составляют до 12–14% всех углеводов женского молока, уступая в количественном отношении только лактозе. Представлены преимущественно галактоолигосахаридами (ГОС) и имеют в своем составе D-глюкозу, D-галактозу, N-ацетилглюкозамин, L-фукозу и сиаловую кислоту. Характерным фрагментом является остаток лактозы. Максимальная концентрация олигосахаридов — 20 г/л — определяется в молозиве, в зрелом молоке она снижается до 13 г/л. Многочисленные комбинации соединения мономеров различаются расположением химической связи ( $\alpha$ -1,2,  $\alpha$ -1,3 или  $\alpha$ -1,4) между ними и остатком лактозы. За каждую химическую связь ответственен определенный независимый фермент — фукозилтрансфераза. Поскольку экспрессия гена фукозилтрансферазы гетерогенна, то и состав олигосахаридов грудного молока крайне вариабелен: имеет значительные индивидуальные различия по количеству и качеству и не зависит от диеты матери. Интересно отметить, что грудное молоко женщин после преждевременных родов отличается более высоким содержанием олигосахаридов и особым их составом [108].

Бифидобактерии ЖКТ ребенка способны генетически адаптироваться к питательной среде — гликанам муцинового слоя и олигосахаридам грудного молока [109, 110]. Вероятно, на этапах формирования биоценоза бифидобактерии заселяют кишечный тракт ребенка на условиях конкуренции за пищевые субстраты, и, как уже сообщалось ранее, в дальнейшем наблюдается «совместная эволюция» процесса питания, кишечного микробиоценоза и GALT.

ГОС обладают защитными свойствами: так, посредством бифидогенного действия или за счет прямого связывания инфекционных агентов [111] блокируется связывание специфических патогенов со структурами рецепторов на поверхности клетки, что притормаживает процессы колонизации и роста числа патогенов в течение всего периода грудного вскармливания [111].

В современной литературе можно найти сведения и о том, что сложные углеводы разными путями участвуют в процессах регулирования иммунной реактивности и иммунной толерантности — как опосредованно через кишечную микробиоту, так и оказывая прямой иммуномодулирующий эффект, который реализуется с участием

углеводных структур, которые связываются с «образно-спознающими» рецепторами (Pattern-recognition Receptors, PRR) и могут влиять на иммунную регуляцию, либо с участием короткоцепочечных жирных кислот, которые также способны связываться с рецепторами ассоциированной с кишечником иммунной ткани [112].

Значительная часть положительных эффектов олигосахаридов обусловлена их метаболитами, в первую очередь короткоцепочечными жирными кислотами (фосфоенолпируват, пируват, которые метаболизируются с участием ацетил-КоА до ацетата, бутирата и др.) и аденозинтрифосфата [111, 112]. Продуктами метаболизма кишечных бактерий являются и длинноцепочечные жирные кислоты с их широким спектром биологических эффектов, в том числе и  $\omega$ -3 жирные кислоты [113], механизмом действия которых является продукция различных групп эйкозаноидов с результатами взаимного влияния. Подавляя активность циклооксигеназы,  $\omega$ -3 жирные кислоты ингибируют продукцию эйкозаноидов из арахидоновой кислоты [114].

Изучение механизмов прямого влияния олигосахаридов на иммунную функцию показало, что во многом оно осуществляется посредством лектинов — белков и гликопротеинов, обладающих способностью к специфическому связыванию углеводов [111]. Многие лектины могут участвовать в презентировании антигенов, а также в активации или регулировании экспрессии генов, как зависимой от толл-подобных рецепторов (Toll-like Receptor, TLR), так и независимо от них. Лектины «узнают» различные структуры углеводов патогенов и «переводят» закодированную информацию эффекторным клеткам [111, 115, 116]. Сведения о роли лектинов и других сложных углеводов в формировании иммунного ответа, позволяющие значительно расширить представления о роли олигосахаридов в составе грудного молока, подтверждают значимость последнего при формировании микробиоты кишечника ребенка после рождения. Грудное молоко, насыщенное иммунокомпонентами, имеет программирующее влияние на иммунную систему новорожденного и долгосрочное влияние на его здоровье.

#### Пребиотики в составе молочных смесей

Многочисленные исследования по изучению смесей для искусственного вскармливания с добавлением галакто- и фруктоолигосахаридов (ФОС) свидетельствуют о достижении пребиотического действия [117–119], что подтверждает их эффективность, сравнимую с таковой при грудном вскармливании. На основании существующих результатов исследования экспертами Европейского агентства по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) рекомендовано добавление олигосахаридов в смеси для искусственного вскармливания [119].

В исследованиях с участием более 400 недоношенных и родившихся в срок детей было показано, что смесь пребиотиков сокращает рост патогенных бактерий, а также избирательно стимулирует рост бифидобактерий и лактобацилл в кишечнике. Установлено, что рН кала и профиль содержания в нем короткоцепочечных жирных кислот вследствие изменения кишечной микрофлоры под воздействием пищевых ГОС и ФОС становятся схожими с аналогичными показателями у детей, находящихся на естественном вскармливании [120].

А в широкомасштабном международном исследовании, охватившем 440 здоровых детей, родившихся в срок, из 5 европейских стран, показано, как обогащение молочной смеси комбинацией нейтральных олигосахаридов и пектинпроизводных олигосахаридов помо-

гает снизить риск атопического дерматита — 5,7 и 9,7% у детей основной и контрольной (не получавших олигосахариды) групп соответственно ( $p = 0,04$ ) [121].

### Пробиотики

Термин «пробиотики», буквально означающий «за жизнь», возник как альтернатива термину «антибиотики» — «против жизни». Современное определение пробиотиков было дано рабочей группой Всемирной организации здравоохранения в 2001 г. и до сих пор сохраняет свою актуальность [122]: «Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина». Большинство пробиотиков — это микроорганизмы, относящиеся к типичным представителям нормальной микрофлоры человека — лактобактерии, которые являются факультативными анаэробами, бифидобактерии — облигатные анаэробы [123–125], а также представители субдоминирующих видов — *Streptococcus thermophilus*, *E. faecium*. К микроорганизмам с доказанным пробиотическим эффектом относят также грибы *Saccharomyces boulardii* [125, 126].

При отборе пробиотических штаммов используются четкие критерии безопасности, в соответствии с которыми штаммы должны быть фено- и генотипически классифицируемыми, безопасными, быть кислотоустойчивыми (или бактерии должны быть заключены в кислотоустойчивую капсулу), должна проявляться способность к адгезии к кишечному эпителию и колонизации кишечника, не должны обладать патогенными свойствами [124–126].

К пробиотикам, обладающим доказанной безопасностью и эффективностью, относятся представители рода *Lactobacillus* (*L. acidophilus* — штамм *L. gasseri*; *L. rhamnosus* — штамм *L. rhamnosus* GG; *L. plantarum* — штамм *L. plantarum* 299 v; *L. reuteri*; *L. fermentum* — штамм *L. fermentum* KLD; *L. lactis*; *L. casei* — штамм *L. shirota*; *L. bulgaricum*), рода *Bifidobacterium* (*B. longum* — штамм *B. infantis*; BB536; *B. bifidum*; *B. breve*; *B. adolescentis*; *B. animalis* — штамм *B. lactis* BB12), рода *Streptococcus* (*S. thermophilus*), рода *Enterococcus* (*E. faecium* — штамм *Enterococcus* SF68), рода *Saccharomyces* (*S. boulardii*) [126, 127].

Выбор оптимальных штаммов пробиотика для детей разного возраста зависит от возрастных различий видового состава бифидофлоры [128]. Так, в период новорожденности среди бифидобактерий доминируют *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*; в возрасте 8–11 мес преобладают *B. longum*, *B. bifidum*, *B. breve*; у подростков и взрослых чаще выявляются *B. adolescentis*, *B. longum*. Показано, что использование у доношенных новорожденных *B. longum* spp. *infantis* и *B. pseudocatenulatum* обеспечивает в дальнейшем большую стабильность индигенной микробиоты, чем *B. breve* и *B. scardovii* [129].

Также имеют значение период и продолжительность применения пробиотиков: при исследовании процесса формирования микробиоты у недоношенных детей обнаружено, что более или менее стабильная популяция бифидобактерий (преимущественно *B. longum*, а также *B. bifidum* и *B. lactis*) устанавливается только после 33-й нед гестации и не ранее 3 нед после рождения, что объясняется формированием гликолизированных рецепторов эпителия кишки [129].

В составе детских продуктов используются следующие пробиотические штаммы с экспериментально и клинически доказанной эффективностью и безопасностью — *B. lactis* BB12, *B. longum* BB536, *L. rhamnosus* ATCC53103

(LGG), *Lactobacillus casei* DN-114 001, *Lactobacillus reuteri* DSM 17 938.

Искусственно вводимые пробиотические штаммы не способны приживаться в кишечнике на длительный срок, поскольку, как уже отмечалось, состав индигенной флоры во многом определен генетически и основан на тонких иммунных взаимодействиях с макроорганизмом [6, 7]. Однако, положительные эффекты пробиотиков доказаны, и они осуществляются на 3 уровнях [130]:

- в просвете кишечника — за счет конкурентного ингибирования адгезии патогенов, антимикробной активности (продукция органических кислот, бактерицидных веществ, снижение pH кишечного содержимого);
- в кишечном эпителии — увеличение продукции муцина, повышение барьерной функции путем укрепления межклеточных соединений, а также секреции IgA;
- влияние на иммунный ответ путем воздействия на продукцию цитокинов (TNF  $\alpha$ , IFN  $\gamma$ , IL 12, IL 4, IL 10), стимуляция врожденного иммунитета, модулирование функции дендритных клеток и моноцитов, увеличение экспрессии Foxp3+ Treg-клеток.

При этом направленность влияния на иммунный ответ различна для разных пробиотиков. Так, *L. casei* служит мощным стимулятором продукции IL 6, IL 12, TNF  $\alpha$  и экспрессирует маркеры созревания, тогда как *L. reuteri* является слабым индуктором IL 12 и подавляет секрецию цитокинов и экспрессию маркеров созревания, вызванную другими видами лактобактерий [130]. Часть положительных эффектов пробиотиков обеспечивают их метаболиты [124]. В частности, появились данные о том, что некоторые лактобациллы продуцируют экзополисахариды, усиливающие их влияние на иммунную систему [131].

В проспективном рандомизированном двойном слепом контролируемом клиническом исследовании E. Holmes и соавт. было показано, что бифидобактерии BB12 положительно влияют на иммунитет у детей на искусственном вскармливании. В группе детей, рожденных естественным путем, получавших BB12, уровень sIgA был выше, чем в контрольной группе. У детей, рожденных оперативным методом, и также получавших BB12, был выше уровень антиполиовирусных и антиротавирусных IgA. Авторы сделали вывод, что негативное влияние оперативных родов и искусственного вскармливания на иммунную систему ребенка могут быть уменьшены с помощью введения в рацион бифидобактерий BB12 [132].

### Пробиотики в профилактике некротического энтероколита новорожденных

Большое число исследований посвящено эффективности применения пробиотиков с целью профилактики некротического энтероколита (НЭК) новорожденных, который до сих пор занимает одну из лидирующих позиций в смертности среди недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении. Так, использование комбинированного перорального пробиотика у детей с очень низкой массой тела (рандомизированное контролируемое исследование) позволило обеспечить снижение частоты НЭК в 4 раза (по сравнению с контролем) и предупредить связанные с ним летальные исходы [133].

У недоношенных обычно применяют пробиотики, содержащие *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. В мультицентровых исследованиях использование комбинации *B. bifidum* и *L. acidophilus* позволило сократить частоту НЭК в 3,5 раза, а летальность от него — в 5 раз. Использование пробиотиков снижало частоту любых инфекционно-воспалительных заболеваний, прежде всего сепсиса, у глубоконедоношенных детей и способствовало более раннему переводу на энтеральное питание [134].

Метаанализ 20 рандомизированных и нерандомизированных исследований (более 5000 детей) показал, что применение пробиотиков достоверно сокращает и общую летальность, и частоту НЭК у недоношенных детей [135]. Сокращалась как частота тяжелого НЭК, так и длительность госпитализации.

В настоящее время использование пробиотических препаратов является одной из рекомендованных стратегий профилактики НЭК наряду с грудным вскармливанием [136, 137]. Однако, полученные положительные результаты не могут быть напрямую экстраполированы на детей с экстремально низкой массой тела [138].

### Эффективность пробиотиков при антибиотикассоциированной диарее

Большинство опубликованных рандомизированных контролируемых исследований и последующие метаанализы показывают эффективность применения пробиотиков в профилактике антибиотикассоциированной диареи [139], в т.ч. связанной с *C. difficile* [138–140]. При этом наибольшее количество исследований посвящено *Lactobacillus* [138–140]. Важно отметить высокую безопасность пробиотических препаратов — частота побочных реакций не отличалась от плацебо [139]. Поскольку показано, что использование пробиотиков способствует снижению сроков выздоровления больных с острыми энтеритами различного генеза, в разных странах мира указания на их применение включены в клинические рекомендации для педиатров [141, 142].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений то, что микробиоценоз вносит огромный вклад в здоровье чело-

века, участвуя в самых разнообразных процессах, происходящих в организме. Помимо того, новые данные о микроорганизмах, населяющих экологические ниши человека, позволяют обсуждать их влияние на все виды обмена веществ, которые реализуются как непосредственно, так и через метагеном человека, а также их воздействие на нервную и эндокринную системы.

Учитывая, что воздействие микробного фактора на ребенка начинается задолго до его рождения, определенные особенности формирования иммунного ответа и микробиоценоза кишечника дети имеют уже антенатально. В дальнейшем такие неблагоприятные факторы, как недоношенность, оперативное родоразрешение, позднее прикладывание к груди или искусственное вскармливание с рождения, антибиотикотерапия, нарушают тонко отрегулированный природой процесс формирования микробиоты. Наши возможности корректировать процесс колонизации кишечника достаточно ограничены, однако показано, что грудное вскармливание, использование пребиотиков в составе детских молочных смесей, а также применение пробиотиков с доказанной эффективностью дают положительный эффект.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ORCID

**С.Г. Макарова** <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>  
**М.И. Броева** <http://orcid.org/0000-0002-4669-9510>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804–810. doi: 10.1038/nature06244.
- Belda-Ferre P, Alcaraz LD, Cabrera-Rubio R, et al. The oral metagenome in health and disease. *ISME J*. 2011;6(1):46–56. doi:10.1038/ismej.2011.85.
- Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J Nutr*. 2007;137 Suppl 1:S259–266.
- Payne MS, Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front Immunol*. 2014;5:595. doi: 10.3389/fimmu.2014.00595.
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474(7351):327–336. doi: 10.1038/nature10213.
- Methe BA, Nelson KE, Pop M, et al. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486(7402):215–221. doi: 10.1038/nature11209.
- Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178–184. doi: 10.1038/nature11319.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;73(7353):174–180. doi: 10.1038/nature10187.
- Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW, Shanahan F. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nature Rev Microbiol*. 2012;10(9):591–592. doi: 10.1038/nrmicro2859.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105–108. doi: 10.1126/science.1208344.
- Шендеров Б.А. *Медицинская микробная экология и функциональное питание. Микрофлора человека и животных и ее функции*. Т. 1. — М.: ГРАНТЪ; 1998. — 288 с. [Shenderov BA. *Meditinskaya mikrobnaia ekologiya i funktsional'noe pitanie. Mikroflora cheloveka i zhivotnykh i ee funktsii*. V. 1. Moscow: GRANT; 1998. 288 p. (In Russ).]
- Backhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(Suppl 2):44–52. doi: 10.1159/000328042.
- Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28(8):1221–1238. doi: 10.1210/me.2014-1108.
- Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718–15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101
- Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010;328(5975):228–231. doi: 10.1126/science.1179721.
- Lyte M. The microbial organ in the gut as a driver of homeostasis and disease. *Med Hypotheses*. 2010;74(4):634–638. doi: 10.1016/j.mehy.2009.10.025.
- Cooperstock MS, Zedd AJ. *Intestinal flora of infants*. In: Hentges DJ, editor. *Human intestinal microflora in health and disease*. New York: Academic Press; 1983. p. 79–99.
- Mackie R, Sghir A, Gaskins R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):1035s–1045s.
- Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl 1):4578–4585. doi: 10.1073/pnas.1000081107.

21. Lim MY, Rho M, Song YM, et al. Stability of gut enterotypes in Korean monozygotic twins and their association with biomarkers and diet. *Sci Rep*. 2014;4:7348. doi: 10.1038/srep07348.
22. Simoes CD, Maukonen J, Kaprio J, et al. Habitual dietary intake is associated with stool microbiota composition in monozygotic twins. *J Nutr*. 2013;143(4):417–423. doi: 10.3945/jn.112.166322.
23. Murphy K, O'Shea CA, Ryan CA, et al. The gut microbiota composition in dichorionic triplet sets suggests a role for host genetic factors. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122561. doi: 10.1371/journal.pone.0122561.
24. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:279–290. doi: 10.1038/nrmicro2540.
25. Mirpuri J, Raetz M, Sturge CR, et al. Proteobacteria-specific IgA regulates maturation of the intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2014;5(1):28–39. doi: 10.4161/gmic.26489.
26. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):10–16. doi: 10.1007/s10875-009-9357-x.
27. Salzman NH, Hung K, Haribhai D, et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol*. 2010;11(1):76–82. doi: 10.1038/ni.1825.
28. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, et al. Reduced Paneth cell  $\alpha$ -defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(50):18129–18134. doi: 10.1073/pnas.0505256102.
29. Wehkamp J, Wang G, Kubler I et al. The Paneth cell  $\alpha$ -defensin deficiency of ileal Crohn's disease is linked to Wnt/Tcf-4. *J Immunol*. 2007;179(5):3109–3118. doi: 10.4049/jimmunol.179.5.3109.
30. Barbosa T, Rescigno M. Host bacteria interactions in the intestine: homeostasis to chronic inflammation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2010;2(1):80–97. doi: 10.1002/wsbm.48.
31. De Palma G, Capilla A, Nadal I, et al. Interplay between human leukocyte antigen genes and the microbial colonization process of the newborn intestine. *Curr Issues Mol Biol*. 2010;12(1):1–10.
32. Khachatryan ZA, Ktsoyan ZA, Manukyan GP, et al. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota. *PLoS One*. 2008;3(8):e3064. doi: 10.1371/journal.pone.0003064.
33. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*. 2008;455(7216):1109–1113. doi: 10.1038/nature07336.
34. Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, et al. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):179–184. doi: 10.1002/ibd.21339.
35. Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res*. 2015;77(1–2):189–195. doi: 10.1038/pr.2014.163.
36. Greenblum S, Turnbaugh PJ, Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(2):594–599. doi: 10.1073/pnas.1116053109.
37. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(Suppl 2):S112–S119. doi: 10.2337/dc07-s202.
38. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002;51(7):2207–2213. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2207.
39. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415–445. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
40. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):255–275. doi: 10.1093/humupd/dmp050.
41. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470–480. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008.
42. Mukhopadhyay I, Hansen R, El-Omar EM, Hold GL. IBD-what role do Proteobacteria play? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(4):219–230. doi: 10.1038/nrgastro.2012.14.
43. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):948–955. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.027.
44. Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–227. doi: 10.1038/nature11053.
45. Harris JW, Brown H. Bacterial content of the uterus at cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;13(2):133–143. doi: 10.1016/s0002-9378(27)90506-7.
46. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):2–11. doi: 10.1016/j.siny.2011.10.001.
47. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra- amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:58. doi: 10.3389/fcimb.2013.00058.
48. Perez PF, Dore J, Leclerc M, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007;119(3):e724–e732. doi: 10.1542/peds.2006-1649.
49. Rescigno M, Rotta G, Valzasina B, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells shuttle microbes across gut epithelial monolayers. *Immunobiology*. 2001;204(5):572–581. doi: 10.1078/0171-2985-00094.
50. Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*. 2004;303(5664):1662–1665. doi: 10.1126/science.1091334.
51. Lelouard H, Fallet M, de Bovis B, et al. Peyer's patch dendritic cells sample antigens by extending dendrites through M cell-specific transcellular pores. *Gastroenterology*. 2012;142(3):592–601.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.039.
52. Jang MH, Kweon MN, Iwatani K, et al. Intestinal villous M cells: an antigen entry site in the mucosal epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(16):6110–6115. doi: 10.1073/pnas.0400969101.
53. McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, et al. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. *Nature*. 2012;483(7389):345–349. doi: 10.1038/nature10863.
54. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(27):12204–12209. doi: 10.1073/pnas.0909122107.
55. Weitkamp JH, Koyama T, Rock MT, et al. Necrotising enterocolitis is characterised by disrupted immune regulation and diminished mucosal regulatory (FOXP3)/effector (CD4, CD8) T cell ratios. *Gut*. 2013;62(1):73–82. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301551.
56. Dingle BM, Liu Y, Fatheree NY, et al. FoxP3+ regulatory T cells attenuate experimental necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8(12):e82963. doi: 10.1371/journal.pone.0082963.
57. Prescott SL, Wickens K, Westcott L, et al. Probiotic Study Group. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* or *Bifidobacterium lactis* probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(10):1606–1614. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03061.x.
58. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(2):125.e1–125.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2013.11.032.
59. Cassell GH, Davis RO, Waites KB, et al. Isolation of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* from amniotic fluid at 16–20 weeks of gestation: potential effect on outcome of pregnancy. *Sex Transm Dis*. 1983;10(Suppl 4):294–302.
60. Hillier SL, Martius J, Krohn M, et al. A case control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med*. 1988;319(15):972–978. doi: 10.1056/nejm198810133191503.
61. Gantert M, Jellema RK, Heineman H, et al. Lipopolysaccharide-induced chorioamnionitis is confined to one amniotic compartment in twin pregnant sheep. *Neonatology*. 2012;102(2):81–88. doi: 10.1159/000338015.
62. Kemp MW, Saito M, Nitsos I, et al. Exposure to in utero lipopolysaccharide induces inflammation in the fetal ovine skin. *Reprod Sci*. 2011;18(1):88–98. doi: 10.1177/193719110380470.
63. Abdulkadir AA, Kimimasa T, Bell MJ, et al. Placental inflammation and fetal hemodynamics in a rat model of chorioamnionitis. *Pediatr Res*. 2010;68(6):513–518. doi: 10.1203/pdr.0b013e3181f851ed.
64. Martinez-Lopez DG, Funderburg NT, Cerissi A, et al. Lipopolysaccharide and soluble CD14 in cord blood plasma are associated with prematurity and chorioamnionitis. *Pediatr Res*. 2014;75(1–1):67–74. doi: 10.1038/pr.2013.182.

65. Scheifele DW, Fussell S, Olsen E. Bacterial endotoxins in umbilical cord blood of neonates. *Biol Neonate*. 1984;45(3):119–124. doi: 10.1159/000241885.
66. Gardella C, Hitti J, Martin TR, et al. Amniotic fluid lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 as mediators of the inflammatory response in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(6):1241–1248. doi: 10.1067/mob.2001.113908.
67. Tapping RI, Tobias PS. Soluble CD14 mediated cellular responses to lipopolysaccharide. *Chem Immunol*. 2000;74:108–121. doi: 10.1159/000058751.
68. Takahashi N, Uehara R, Kobayashi M, et al. Cytokine profiles of seventeen cytokines, growth factors and chemokines in cord blood and its relation to perinatal clinical findings. *Cytokine*. 2010;49(3):331–337. doi: 10.1016/j.cyto.2009.11.024.
69. Goepfert AR, Andrews WW, Carlo W, et al. Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1375–1381. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.086.
70. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):194–202. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70272-8.
71. Doyle RM, Alber DG, Jones HE, et al. Term and preterm labour are associated with distinct microbial community structures in placental membranes which are independent of mode of delivery. *Placenta*. 2014;35(12):1099–1101. doi: 10.1016/j.placenta.2014.10.007.
72. Jimenez E, Marin ML, Martin R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008;159(3):187–193. doi: 10.1016/j.resmic.2007.12.007.
73. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One*. 2014;9(3):e90784. doi: 10.1371/journal.pone.0090784.
74. Moles L, Gomez M, Heilig H, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One*. 2013;8(6):e66986. doi: 10.1371/journal.pone.0066986.
75. Feng T, Elson CO. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunol*. 2011;4(1):15–21. doi: 10.1038/mi.2010.60.
76. Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):1046S–1051S.
77. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15451–15455. doi: 10.1073/pnas.202604299.
78. Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4(3):203–214. doi: 10.1017/s2040174412000712.
79. Chen Y, Inobe J, Marks R, et al. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature*. 1995;376(6536):177–180. doi: 10.1038/376177a0.
80. Макарова С.Г., Болдырева М.Н., Лаврова Т.Е., Петровская М.И. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 3. — С. 21–29. [Makarova SG, Boldyreva MN, Lavrova TYe, Petrovskaya MI. Intestinal microbiocenosis, food tolerance and food allergy. Current state of a problem. *Current pediatrics*. 2014;13(3):21–29. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1024.
81. Levy O, Zarembek KA, Roy RM. Selective impairment of TLR-mediated innate immunity in human newborns: neonatal blood plasma reduces monocyte TNF-alpha induction by bacterial lipopeptides, lipopolysaccharide, and imiquimod, but preserves the response to R-848. *J Immunol*. 2004;173(7):4627–4634. doi: 10.4049/jimmunol.173.7.4627.
82. Mshvildadze M, Neu J. The infant intestinal microbiome: friend or foe? *Early Hum Dev*. 2010;86(1 Suppl):67–71. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.018.
83. Duffy LC. Interactions mediating bacterial translocation in the immature intestine. *J Nutr*. 2000;130:432S–436S.
84. Schwiertz A, Gruhl B, Lobnitz M. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breastfed, full term infants. *Pediatr Res*. 2003;54(3):393–399. doi: 10.1203/01.pdr.0000078274.74607.7a.
85. Millar MR, Linton CJ, Cade A. Application of 16S rRNA gene PCR to study bowel flora of preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *J Clin Microbiol*. 1996;34(10):2506–2510.
86. Jacquot A, Neveu D, Aujoulat F. Dynamics and clinical evolution of bacterial gut microflora in extremely premature patients. *J Pediatr*. 2011;158(3):390–396. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.007.
87. Morowitz MJ, Deneff VJ, Costello EK. Strain-resolved community genomic analysis of gut microbial colonization in a premature infant. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(3):1128–1133. doi: 10.1073/pnas.1010992108.
88. Rouge C, Goldenberg O, Ferraris L. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe*. 2010;16(4):362–370. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.06.002.
89. Milisavljevic V, Garg M, Vuletic I, et al. Prospective assessment of the gastroesophageal microbiome in VLBW neonates. *BMC Pediatrics*. 2013;13:49. doi: 10.1186/1471-2431-13-49.
90. Huurre A, Kalliomaki M, Rautava S, et al. Mode of delivery — effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology*. 2008;93(4):236–240. doi: 10.1159/000111102.
91. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. CHILD Study Investigators. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185:385–394. doi: 10.1503/cmaj.121189.
92. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
93. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, et al. Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis and sensitization during the first year of life. *Arch Dis Child*. 2004;89:993–997. doi: 10.1136/adc.2003.043265.
94. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(11):1466–1472. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02356.x.
95. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):629–633. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x.
96. Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):587–590. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.040.
97. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):343–350. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.018.
98. Hall MA, Cole CB, Smith SL, et al. Factors influencing the presence of faecal lactobacilli in early infancy. *Arch Dis Child*. 1990;65(2):185–188. doi: 10.1136/adc.65.2.185.
99. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, et al. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr*. 2006;25(3):361–368. doi: 10.1016/j.clnu.2006.03.002.
100. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5811–5820. doi: 10.1128/aac.00789-12.
101. Bonnemaïson E, Lanotte P, Cantagrel S, et al. Comparison of fecal flora following administration of two antibiotic protocols for suspected maternofetal infection. *Biol Neonate*. 2003;84(4):304–310. doi: 10.1159/000073639.
102. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C. Long term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1(1):56–66. doi: 10.1038/ismej.2007.3.
103. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130(4):e794–e803. doi: 10.1542/peds.2011-3886.
104. Martin R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143(6):754–758. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028.
105. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol*. 2011;31(Suppl 1):S29–S34. doi: 10.1038/jp.2010.172.

106. Heinig MJ. Host defense benefits of breastfeeding for the infant. Effect of breastfeeding duration and exclusivity. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48(1):105–123. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70288-1.
107. Sharon M, Wang DM, Li M, et al. Host microbe interactions in the neonatal intestine: role of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr.* 2012;3(3):450–455. doi: 10.3945/an.112.001859.
108. De Leoz ML, Gaerlan SC, Strum JS. Lacto-N-tetraose, fucosylation, and secretor status are highly variable in human milk oligosaccharides from women delivering preterm. *J Proteome Res.* 2012;11(9):4662–4672. doi: 10.1021/pr3004979.
109. Turroni F, Milani C, van Sinderen D, Ventura M. Genetic strategies for mucin metabolism in *Bifidobacterium bifidum* PRL2010: an example of possible human-microbe co-evolution. *Gut Microbes.* 2011;2(3):183–189. doi: 10.4161/gmic.2.3.16105.
110. Sela DA, Chapman J, Adeuya A, et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(48):18964–18969. doi: 10.1073/pnas.0809584105.
111. Frei R, Lauener RP, Cramer R, O'Mahony L. Microbiota and dietary interactions — an update to the hygiene hypothesis? *Allergy.* 2012;67(4):S451461. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02783.x.
112. Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br J Nutr.* 2002;87(Suppl 2):S145–S151. doi: 10.1079/bjn/2002530.
113. Russel FD, Burgin-Maunders CS. Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Mar Drugs.* 2012;10(11):2535–2559. doi: 10.3390/md10112535.
114. Field C, Van Aerde J, Robinson L, Clandinin MT. Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on immunity in full term neonates. *Br J Nutrition.* 2008;99(1):91–99. doi: 10.1017/s0007114507791845.
115. Erbacher A, Gieseke F, Handgretinger R, Muller I. Dendritic cells: functional aspects of glycosylation and lectins. *Hum Immunol.* 2009;70(5):308–312. doi: 10.1016/j.humimm.2009.02.005.
116. de Kivit S, Kraneveld AD, Garssen J, Willemsen LEM. Glycan recognition at the interface of the intestinal immune system: target for immune modulation via dietary components. *Eur J Pharmacol.* 2011;668(Suppl 1):S124–S132. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.05.086.
117. Конь И.Я., Куркова В.И., Абрамова Т.В., и др. Результаты мультицентрового исследования клинической эффективности сухой адаптированной молочной смеси с пищевыми волокнами в питании детей первого года жизни // *Вопросы практической педиатрии.* — 2010. — Т.5. — №2. — С. 29–37. [Конь И.Я., Куркова В.И., Абрамова Т.В., et al. Results of a multi-centered study of the clinical efficacy of a powdered adapted fiber-containing milk formula in nutrition of infants of the first year of life. *Problems of practical pediatrics.* 2010;5(2):29–37. (In Russ).]
118. Rao S, Srinivasjois R, Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(8):755–764. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.94.
119. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy *EFSA Journal.* 2014;12(7):3760
120. Бозм Г, Моро Г, Фанаро С., и др. Содержание галактоолигосахаридов как пребиотиков в смесях для искусственного вскармливания. *Вопросы детской диетологии.* — 2005. — Т. 3. — № 4. — С. 29–37. [Boehm G, Moro G, Fanaro S, et al. Galacto-oligosaccharides and long chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infant formulas: a review. *Problems of pediatric nutritionology.* 2005;3(4):29–37. (In Russ).]
121. Gruber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low atopy risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):791–797. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.022.
122. *Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: Report of a Joint FAO WHO Expert Consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria.* Cordoba; 2001. 34 p.
123. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. *Probiotics: an overview of beneficial effects.* In: R.J. Siezen, J. Kok, T. Abee, G. Schafsma, editors. *Lactic acid bacteria: genetics, metabolism and applications.* Springer Netherlands; 2002. pp. 279–289. doi: 10.1007/978-94-017-2029-8\_18.
124. Gorbach SL. Probiotics in the third millennium. *Digest Liver Dis.* 2002;34(Suppl 2):S2–S7. doi: 10.1016/s1590-8658(02)80155-4.
125. McFarland. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(4):812–822. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x.
126. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // *Детские инфекции.* — 2007. — Т.6. — №3. — С. 64–69. [Kornienko EA. Modern principles of selecting suitable probiotics. *Detskie infektsii.* 2007;6(3):64–69. (In Russ).]
127. Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R, et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(Suppl 2):365–373.
128. Favier CF, de Vos WM, Akkermans AD. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe.* 2003;9(5):219–229. doi: 10.1016/j.anaerobe.2003.07.001.
129. Butel MJ, Suau A, Campeotto F, et al. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2007;44(5):577–582. doi: 10.1097/mpg.0b013e3180406b20.
130. Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr.* 2010;140(3):671–676. doi: 10.3945/jn.109.113779.
131. Patten DA, Laws AP. Lactobacillus produced exopolysaccharides and their potential health benefits: a review. *Benef Microbes.* 2015;6(4):457–471. doi: 10.3920/bm2014.0117.
132. Holmes E, Kinross J, Gibson GR, et al. Therapeutic modulation of microbiota-host metabolic interactions. *Sci Transl.* 2012;4(137):137rv6. doi: 10.
133. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2008;122(4):693–700. doi: 10.1542/peds.2007-3007.1126/scitranslmed.3004244.
134. Szajewska H, Gwandali S, Morelli L, et al. Effect of bifidobacterium animalis subsp lactis supplementation in preterm infants: a systematic review of randomized controlled trials. *JPGN.* 2010;51(2):203–209. doi: 10.1097/mpg.0b013e3181dc0d93.
135. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9(3):584–671. doi: 10.1002/ebch.1976.
136. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis.* 1999;3(4):197–202. doi: 10.1016/s1201-9712(99)90024-3.
137. Millar M, Wilks M, Costeloe K. Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):F354–F358. doi: 10.1136/fn.88.5.F354.
138. Versalovic J. The human microbiome and probiotics: Implications for pediatrics. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(Suppl 2):42–52. doi: 10.1159/000354899.
139. Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Do we have a verdict? *World J Gastroenterol.* 2014;20(47):17788–17795. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17788
140. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5(5):CD006095. doi: 10.1002/14651858.cd006095.pub3.
141. Piescik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(3):289–303. doi: 10.1111/apt.12163.
142. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010;126(6):1217–1231. doi: 10.1542/peds.2010-2548.

DOI: 10.15690/pf.v13i3.1578

Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</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

## О том, как вакцинация стала разменной монетой в борьбе политиков

### Контактная информация:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России по научной работе — директор НИИ педиатрии

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-14

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С. О том, как вакцинация стала разменной монетой в борьбе политиков. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 283–284. doi: 10.15690/pf.v13i3.1578)

283

Неожиданное заявление Дональда Трампа\* — одного из двух претендентов на выборах президента США, — честно говоря, повергло меня в шок! Не могу сказать, что сильно интересуюсь политикой, но краем уха слышала несколько выступлений и Хилари, и Дональда, и высказывания последнего, безусловно, импонировали мне. Ведь он не был так агрессивно-негативен по отношению к России, как госсекретарь Америки — жена бывшего президента, запомнившегося человечеству лишь улыбающимся лицом и враждебным отношением к нашей стране.

Но разобраться в хитросплетениях политических дискуссий Соединенных Штатов я смогла лишь, оказавшись этим летом в столице Калифорнии — Лос-Анджелесе, попав в момент широкого обсуждения американцами своих кандидатов. Работая в течение

двух месяцев в госпитале самого крупного университета США западного побережья, я невольно стала свидетелем широкого обсуждения и врачами, и средним медперсоналом, и пациентами того, что непрерывно освещалось в средствах массовой информации — телевизионных программах и печатной прессе, — высказываний кандидатов. Так, совершенно не интересуюсь политикой, я в результате все равно оказалась вовлеченной в общественные обсуждения, так как именно меня идентифицировали с той самой Россией, которую ненавидит мадам Клинтон и с которой предлагает дружить миллиардер Трамп. Постепенно стали вырисовываться основные предвыборные позиции обоих кандидатов. Оставляю в стороне то, что декларирует представительница демократов, и вновь вернусь к этому странному высказыванию республиканца Трампа.

Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre 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 Scientific Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## How Vaccination Became Loose Change in Politicians' Struggle

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S. How Vaccination Became Loose Change in Politicians' Struggle. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 283–284. doi: 10.15690/pf.v13i3.1578)

\* Речь идет о заявлении кандидата в президенты Д. Трампа во время предвыборных дебатов (источник ([http://www.slate.com/blogs/xx\\_factor/2015/09/16/donald\\_trump\\_suggested\\_vaccines\\_cause\\_autism\\_during\\_the\\_cnn\\_gop\\_debate\\_he.html](http://www.slate.com/blogs/xx_factor/2015/09/16/donald_trump_suggested_vaccines_cause_autism_during_the_cnn_gop_debate_he.html)))

Меня беспрерывно терзал один вопрос, на который я вначале никак не могла найти ответ. Ну, действительно, зачем он — Дональд Трамп, человек не просто обеспеченный, а очень хорошо подготовивший себя к безбедной старости, любитель красивой жизни и красивых женщин преимущественно славянского происхождения, человек с очень выраженным желанием разделить возможность наслаждаться отелными жизненными благами со своими согражданами (ведь именно он основал много лет назад в невероятно красивом месте, на берегу океана, недалеко от Сан-Диего самый известный в Калифорнии гольф-клуб и запретил вводить в нем членство, чтобы он оставался открытым, и все желающие независимо от социального статуса и материального положения могли наслаждаться красотой этого райского уголка!), прогрессивно мыслящий и разумно отвечающий на вопросы, — ну зачем он ляпнул эту глупость про вакцинацию?!

Ответ пришел в голову не сразу. Стала пытаться увязать это с другими его высказываниями, и вот что получилось.

Дональд Трамп (ну или его политехнологи) в основу своей предвыборной программы заложил **свободу выбора** (чувство свободы невероятно развито у американцев, не даром они как заведенные повторяют, что у них свободная страна). А создав этот конструкт, стал подбирать самые яркие примеры.

Первым тезисом его выступления стала борьба с нелегальной иммиграцией. И это нашло чрезвычайно широкий отклик у публики! Ведь, правда, американская Калифорния, например, переполнена нелегальными мигрантами, преимущественно мексиканского происхождения, главным бизнесом которых является распространение наркотиков, преимущественно среди школьников и молодежи. Причем Трамп сразу пояснил, что не имеет ничего против тех, кто легализовался, работает на благо страны, чьи дети учатся в американских школах, в общем, против тех, кто стал настоящим испаноамериканцем. Но для остальных границ надо закрыть. И народ заплодировал! Потому что американцы считают, что имеют **право быть свободными от этих людей**, незаконно пробравшихся в их красивый и уютный дом. То есть по этому пункту кандидат в президенты, безусловно, приобрел большое количество голосов к предстоящим выборам, поскольку **отстаивает свободу избирателей** от нелегальных мигрантов.

Второй мыслью он неожиданно для всех озвучил необходимость сближения с Россией. И это тоже, по его мнению, совершенно логично — ведь это **свободное волеизъявление американского народа!** Справедливости ради подчеркну здесь, что рядовые американцы очень благожелательно относятся к нашей стране: сколько бы раз, отвечая на вопрос «Where are you from?», я ни говорила, что из России, я никогда не видела иной реакции, кроме широкой улыбки и радостного восклицания: «Oh, Russia — good, very good!» и невербального выражения радости по этому поводу. Причем реакция одинакова со стороны всего американского общества — белых, испано- и афроамериканцев. Таким образом, эта «стрела» точно также попала в цель — сердце избирателя, потому что народ Америки хочет **самостоятельно выразить свое мнение**, а ему постоянно навязывают иное, потому что весь административный и материальный ресурс демократов работает в обратном направлении, пытаясь представить нас врагом США (вымышленным, безусловно).

Ну и, наконец, вакцинация. Вот это была, с моей точки зрения, дурная мысль, и зря Дональд на нее повелся... **Свобода от навязанного мнения...** Вакцинацию в Штатах проводят очень широко. Во-первых, их календарь значительно объемнее, чем у нас, во-вторых, правила жестче: «Заболел на момент вакцинации? Ок, пока температура, воздержимся, но как только нормализуется — сразу сделаем прививку». В третьих, это то, что практически не обсуждается. У врачей предусмотрены такие серьезные штрафы, наказания и другие меры за несделанную прививку, что никому из них никогда не придет в голову «отвести» без серьезных на то оснований. Вот и решил, видимо, Трамп позаигрывать побольше с теми, у кого либо «горе от ума» (людьми обеспеченными, имеющими деньги на официальную медицину, но начитавшись всяких бредовых сайтов и потому поставившими под сомнение необходимость следовать в официальном вакцинальном русле), либо с теми, кто живет скромно (не имеет денег на нормальную медицинскую помощь, иногда даже на страховку, а потому предпочитает «традиционную» медицину — гомеопатию и иглоукалывание как альтернативу достижениям современной медицинской науки и практики, вакцинации, например).

Результат этих политехнологий мы узнаем очень скоро, ведь выборы пройдут уже в ноябре. Но сдается мне, что Трамп проиграет... Потому что нельзя замахиваться на святое — на ВАКЦИНАЦИЮ!

С.В. Ильина

Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

## О профилактических прививках, инфекционных болезнях и мере ответственности

### Контактная информация:

Ильина Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета

Адрес: 664043, Иркутск, ул. Маршала Конева, д. 90, к. 4, тел.: +7 (3952) 30-04-46, e-mail: dr\_ilina@yahoo.com

Статья поступила: 23.05.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Несмотря на огромные и, казалось бы, неоспоримые успехи вакцинопрофилактики, в настоящее время складывается критическая ситуация в области контроля над инфекциями, управляемыми иммунизацией. Рост антипрививочной пропаганды приводит к снижению коллективного иммунитета и возникновению пышек высококонтагиозных инфекционных заболеваний в различных точках мира. Пугающей тенденцией является использование антивакцинальных идей с популистской целью. В статье приводится несколько примеров того, как подобная тактика приводит к тяжелым для общественного здоровья последствиям: эпидемии коклюша и кори в Европе, полиомиелита в странах Африки и Азии.

**Ключевые слова:** дети, вакцинопрофилактика, антивакцинаторство.

**(Для цитирования:** Ильина С.В. О профилактических прививках, инфекционных болезнях и мере ответственности. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 285–288. doi: 10.15690/pf.v13i3.1579)

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Вакцинация является наиважнейшим инструментом борьбы с инфекционной заболеваемостью. Этому тезису есть множество доказательств, в первую очередь эпидемиологических. Благодаря программам вакцинопрофилактики мы забыли про оспу, случаи полиомиелита стали единичными, а дифтерию помнят разве что врачи-инфекционисты с тридцатилетним стажем. Для большинства населения нашей страны слово «эпидемия» ассоциируется исключительно с гриппом или со вспышкой ветрянки в детском саду. Только специалисты — инфекционисты и эпидемиологи — понимают: стоит только дать шанс, и инфекции вернуться. В современном обществе вакцинопрофилактика стала предметом массовой полемики. И ладно бы полемика специалистов, которую следовало бы только привет-

ствовать: ведь, как известно, в споре рождается истина. Но вот ведь парадокс: специалисты, хорошо знакомые с предметом, находятся по одну сторону баррикад, и для них не существует дилеммы о нужности или ненужности вакцинации. Ученые заняты другими проблемами: как создать новые вакцины, а «старые» сделать более эффективными и безопасными; какие схемы необходимо внедрить с целью защиты контингента, входящего в так называемые группы риска; как сделать доступной вакцинацию на удаленных территориях.

Полемику «прививать — не прививать» поддерживают лишь жаждущие сенсаций средства массовой информации (СМИ), религиозные фанатики и альтернативные медицинские работники, раздувающие значимость сомнительных исследований, и в результате провоцирующие развитие эпидемий уже почти забытых инфек-

Svetlana V. Ilina

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

## Concerning Preventive Vaccination, Infectious Diseases and the Extent of Responsibility

*Despite the huge and seemingly undisputable success of vaccinal prevention, a critical situation is developing today in the context of immunization-controlled infections control. Increasing antivaccination propahanda leads to a decrease in the collective immunity and the occurrence of high-contagenous infectious diseases in various places of the world. It is a disturbing tendency — the usage of antivaccinal ideas for populist purposes. This article contains several examples of how such tactics lead to severe consequences for public health: pertussis and morbilli epidemia in Europe, poliomyelitis epidemia in African and Asian countries.*

**Key words:** children, vaccinal prevention, “antivaccinationism”.

**(For citation:** Ilina Svetlana V. Concerning Preventive Vaccination, Infectious Diseases and Extent of Responsibility. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 285–288. doi: 10.15690/pf.v13i3.1579)

ционных заболеваний. И уж совсем особый оттенок приобретают споры о необходимости прививок, когда в них вмешиваются политики. Почему, по какой причине специфическая проблема общественного здравоохранения перерастает в русло политической дискуссии по поводу личной свободы и индивидуального выбора? Почему кандидат в президенты США от республиканской партии Дональд Трамп в своих предвыборных дебатах говорит об аутизме и изменениях схем вакцинации [1]. Вряд ли этот вопрос в его компетенции — политик явно несведущ в вопросах иммунологии и эпидемиологии. Господин Трамп не осведомлен о том, что не существует доказательств повышения безопасности вакцинации при удлинении интервалов между прививками, тогда как увеличение риска заражения подтверждено многократно. Связь же между прививками и аутизмом в настоящее время опровергнута тщательно проведенными исследованиями.

Наука доказала: прививки необходимы. При этом никто не оспаривает права родителей в желании защищать собственных детей.

И тем не менее, что может последовать за выступлениями такого рода? Какие еще эпидемии нас могут ожидать (говоря о «нас», конечно, имеем в виду и Россию). Сегодня — в век развитой транспортной коммуникации — невозможно сдерживать инфекционные болезни (притом такие высококонтагиозные, как корь) в отдельно взятой стране [2].

Хотелось бы, чтобы политики высокого ранга, к мнению которых прислушиваются избиратели, вели себя более ответственно: последствия их выступлений могут быть сокрушительными.

Позвольте привести лишь несколько из огромного числа подобных примеров — итогов неконтролируемого потока негативных выступлений в СМИ, исходов нерациональных действий органов здравоохранения, результатов поддельных научных исследований и как апофеоз — последствий неправильных политических решений.

### ИСХОДЫ АНТИВАКЦИНАЛЬНЫХ КАМПАНИЙ

#### Активность антивакцинаторов и эпидемия коклюша

Коклюш до введения массовой вакцинации поистине был бичом младенцев — одной из основных причин (уступавшей в некоторых странах лишь гастроэнтериту) гибели детей первых месяцев жизни. Массовая вакцинация педиатрической популяции привела к заметному снижению частоты и тяжести заболеваний коклюшем. В результате, внимание общественности с патологии как таковой переключилось на неблагоприятные события, обусловленные применением цельноклеточной коклюшной вакцины (или следующие за ней, связанные лишь временным фактором), и неизбежно встал вопрос: надо ли продолжать иммунизацию, если заболевание встречается редко, а неблагоприятные последствия вакцинации прослеживаются. Одним из первых на эту тему выступил известный профессор из Швеции Юстус Стром (Justus Strom), который в статье «Is Universal Vaccination Against Pertussis Always Justified?» (1960) высказал сомнения в необходимости продолжения коклюшной вакцинации, описав 36 случаев неврологических осложнений. Все они, по мнению автора, были связаны с введением цельноклеточной коклюшной вакцины, и указана вопиюще высокая частота подобных осложнений — 1 случай на 6000 прививок. И хотя специальный комитет, назначенный Шведским медицинским советом, указал на ошибки в расчетах Строма (в отношении частоты неврологических реакций автор ошибся на целый поря-

док), работа оказала свое действие, вызвав сомнения у врачей-педиатров и страх у родителей. Уровень вакцинации начал снижаться, а заболеваемость коклюшем — расти. Вплоть до 1996 г. (начиная с 1979) вакцинация против коклюша в Швеции была прекращена (основанием послужили «неэффективность вакцины местного производства» и опасение в отношении побочных эффектов). Годовой показатель заболеваемости коклюшем на 100 000 детей в возрасте 0–6 лет возрос с 700 случаев в 1981 г. до 3200 — в 1985.

В контексте анализа воздействия различных медицинских и социальных факторов на программы иммунизации против коклюша и последствия провала этих программ в различных странах огромный интерес представляет работа E. J. Gangarosa и соавт. [3]. Авторы, изучив огромное количество документов (как научных статей, так и публикаций для непрофессиональных аудиторий, написанных противниками вакцинации), сравнили уровень заболеваемости коклюшем и охват прививками против него в различных государствах, разделили исследованные страны на 2 группы. В группу I вошли Венгрия, бывшая Восточная Германия, Польша и США — страны, в которых использование цельноклеточной коклюшной вакцины продолжалось десятилетиями, не снижаясь и не прерываясь ни в какой связи. В группу II были объединены страны, в отношении которых имеются документальные подтверждения (рецензируемые публикации), доказывающие влияние антивакцинального движения на контроль коклюшной инфекции. В некоторых из них (Швеция, Япония, Великобритания и Россия) было отмечено активное противодействие применению цельноклеточной коклюшной вакцины с помощью новостных публикаций в СМИ, телевизионных интервью, лекций, популярных статей, книг, эмоционально окрашенных выступлений родителей (чьи дети имели реальные или мнимые поствакцинальные осложнения) и других доступных способов. В отдельных случаях лидерами этого противодействия стали медицинские авторитеты. В других странах этой же группы (Италия, бывшая Западная Германия, Ирландия и Австралия) противорививочная агитация была менее организованной, пассивной, с большим участием религиозных групп и менее заметным вовлечением родителей, обеспеченных безопасностью вакцинации. Лица, практикующие альтернативную и мануальную медицину, натуро- и гомеопаты участвовали в движении против прививок во всех странах.

В исследовании E. J. Gangarosa с соавт. [3] продемонстрированы лишь общие тенденции — точное сравнение сообщаемых случаев было невозможным в связи с различиями в диагностике коклюша и надзоре, осуществляемых разными странами. Результаты исследования представили убедительные доказательства причинно-следственной связи между движением против использования цельноклеточной коклюшной вакцины и эпидемиями коклюша: с помощью критериев Хилла (набор эпидемиологических критериев причинной связи) выявлено, что наиболее неблагоприятное воздействие на заболеваемость коклюшем антивакцинальная пропаганда оказала в Швеции, Японии, Великобритании, Российской Федерации, Ирландии, Италии, бывшей Западной Германии и Австралии. И, наоборот, охват вакцинацией на прежнем уровне позволил контролировать коклюш в Венгрии, Польше, бывшей Восточной Германии и США. При этом очевидным является соотношение доза–ответ: страны с максимальным разбросом значений в показателях охвата вакцинацией (например, Венгрия и Швеция) имели и существен-

ные различия в зарегистрированных случаях коклюша (от 10 до 100 раз), тогда как при меньших различиях в числе иммунизированных (например, в США и Канаде) заболеваемость имела незначительные колебания. В целом, в результате прекращения или минимизации вакцинации цельноклеточной коклюшной вакциной заболели сотни тысяч детей, у десятков тысяч развились серьезные клинические осложнения, такие как пневмония, энцефалопатия и судороги.

Противники вакцинации замалчивают, минимизируют или отрицают последствия прерванных программ иммунизации. Однако, последствия налицо, и они весьма серьезны!

### Сомнительные исследования и эпидемия кори

Родители, выступающие против вакцинации, часто говорят, что они не доверяют правительству, медицинским учреждениям, и уж, конечно, они не доверяют фармацевтическим компаниям-производителям вакцин. Но кто же или что тогда пользуется их доверием?

Весьма поучительной в этом отношении является история крушения программ вакцинопрофилактики кори после скандальной публикации британского хирурга Эндрю Уэйкфилда (Andrew Wakefield) в 1998 г. На основании анализа 12 (!) случаев детского аутизма с поражением кишечника автор сделал заключение о связи их с применением вакцины против кори-краснухи-паротита (MMR). Однако, другие исследователи не смогли обнаружить связи между вакцинацией MMR и аутизмом, а также между аутизмом и поражением кишечника — результаты работы Уэйкфилда оказались невоспроизводимыми. После специального расследования в 2004 г. журнал «Lancet» опубликовал частичное, а в феврале 2010 г. — полное опровержение доводам Уэйкфилда, назвав это исследование «грандиозным обманом» [4]. И тем не менее адептами антивакцинаторства, не особенно заботившимися достоверностью результатов, идея уже была подхвачена. Манипулирование ложными данными привело к снижению доли детей, которые получили первую дозу вакцины к 2-летнему возрасту, с 92,5% в апреле-июне 1995 г. до 78,9% за тот же период 2003 г. [2]. В течение 2006 и 2007 гг. уровень зарегистрированных случаев кори в Великобритании поднялся выше 1 на 100 000 населения.

Несколько слов о роли врача и доверии к нему. В 2007–2008 гг. среди членов ультраортодоксальной еврейской общины в Антверпене (Бельгия) произошла вспышка кори. Из 137 заболевших 56% были невакцинированными пациентами одного и того же врача общей практики, известного своими выступлениями против иммунизации. Ни одна из семей не упоминала религиозные убеждения в качестве причины отказа от вакцинации [5]. Люди верили своему врачу, и результат оказался плачевным.

Широко известная история Уэйкфилда поражает одной деталью: почему сотни тысяч людей в мире охотно верят результатам одного сомнительного исследования (с участием всего 12 пациентов!) и закрывают глаза на десятки и сотни исследований, в том числе эпидемиологических, масштабных, которые не обнаруживают никакой связи между аутизмом и коревой вакцинацией. Парадокс?!

### Политические игры и эпидемия полиомиелита

Один из наиболее потрясающих примеров, когда в политических играх были использованы непонимание людьми смысла проводимых вакцинальных компаний и,

соответственно, страх перед ними, — это бойкот иммунизации против полиомиелита в трех штатах Нигерии в 2003 г. Закономерно, что вовлеченной оказалась именно северная часть страны, где в течение многих лет уровень работы официальной медицины был в несколько раз ниже, чем на юге (например, в 2003 г. — 8 и 64% обратившихся за медицинской помощью соответственно). В условиях плохой доступности медицинской помощи проведение бесплатной вакцинальной кампании против полиомиелита, да еще и активное (можно даже сказать, агрессивное) — путем подворных обходов, вызвало недоверие населения. Д. Мэрфи в своей статье использовал такое сравнение: «С точки зрения нигерийца, предложение бесплатных лекарств примерно так же необычно, как если бы в Америке некто ходил от двери к двери и вручал всем 100-долларовые купюры» [6]. Безусловно, без соответствующей разъяснительной работы такого рода мероприятие могло вызвать лишь непонимание, недоверие и неприятие. В такой благодатной почве очень хорошо произрастают любые семена — слухи, домыслы и откровенная ложь.

В случае Нигерии фальшивый «мотив» для вакцинальной компании даже не пришлось долго искать. Им стала демографическая политика, проводимая правительством Нигерии с 1980 г. и направленная на ограничение рождаемости (не более четырех детей на семью). Учитывая недоверие к правительству, наиболее сильное именно среди жителей северной части Нигерии (которая в течение многих лет была колонизирована исламскими джихадистами), людям сложно было поверить в благие намерения федеральных властей. Как результат, среди населения поползли слухи о том, что вакцинация против полиомиелита на самом деле «секретный способ контроля над рождаемостью» [7].

Ситуация оказалась как нельзя на руку политическим противникам официальной власти, как раз в то время оспаривавшим победу президента Олусегуна Обасанджо от Народной демократической партии. Из слухов, циркулировавших среди населения, сформировалась целая конспирологическая теория (теория заговора), утверждавшая, что вакцинация проводится по сговору с западными державами, а вакцина против полиомиелита содержит компоненты, вызывающие бесплодие, рак и СПИД. И никак не меньше!

В 2003 г. губернатор штата Кано (северная часть Нигерии) своей властью прервал проведение федеральной вакцинальной кампании до независимой проверки качества вакцины. Стороны долго не могли прийти к консенсусу в отношении состава комиссии, проверка продолжалась в течение 11 месяцев. Несмотря на тревожный рост распространенности полиомиелита (на 30% к январю 2004 г.), позиция правительства штата Кано оставалась неизменной: «меньшее из двух зол, это принести в жертву полиомиелиту два, три, четыре, пять, даже десять детей, чем позволить сотням тысяч или, возможно, миллионам девочек оказаться бесплодными» [8]. Государственные лидеры Кано считали, что действовали в защиту интересов своего народа, но, к сожалению, в конечном итоге вызвали лишь срыв национальных и глобальных программ в области здравоохранения.

Бойкот вакцинации 2003 г. в Нигерии произошел под влиянием сложного взаимодействия факторов, включающих недоверие населения к официальной медицине и федеральному правительству, политические и религиозные мотивы, необдуманность и неэффективность действий местного руководства в области социальной

политики. Последствия бойкота были воистину разрушительными: эпидемия полиомиелита, начавшаяся в Кано в октябре 2003 г., распространилась и на другие территории страны. Спустя много лет после бойкота вспышки полиомиелита регулярно преследовали жителей Нигерии. В то время как в большинстве стран мира введение 3–4 доз вакцины обеспечивало ребенку защиту от недуга, в Нигерии детям в возрасте до пяти лет прививку следовало делать не менее 8 (иногда и более) раз, поскольку слишком велика была циркуляция вируса. Более того, бойкот вакцинации имел серьезные международные последствия, поскольку вирус распространился вначале на государства Западной и Центральной Африки, а затем и в Азии.

В журнале «Lancet» [9] было приведено довольно интересное рассуждение: «Представьте себе такой сценарий: вы — мать маленьких детей, проживающая в сельской местности на севере Индии. Деревня в значительной степени игнорирована местным и национальным правительством: нет ни чистой воды, ни санитарной системы, ни надлежащих дорог. Немногочисленные и некачественные медицинские клиники мало что могут в ограничении опустошительного действия такого бича, как малярия. Но в прошлом месяце работник официальных органов здравоохранения нанес визит, желая дать вашим детям несколько капель, которые, с его слов, защитят от болезни, о которой вы никогда и не слышали — от полиомиелита. При этом деревенский староста настаивает на том, что капли содержат противозачаточное средство. Он объясняет, что это уловка правительства с целью устранить для государства бремя бедных общин. Он предупреждает вас о необходимости охранять своих детей от этой опасности. Кому вы поверите?» [9].

Для принятия неправильного решения необязательно быть малограмотной женщиной из глухой индийской деревни. Сотни матерей сегодня принимают свое неправильное решение по тем же мотивам, что и воображаемая индийская мать (а ранее — тысячи реальных матерей из Нигерии, Швеции, Великобритании). Ими часто движет недоверие к решениям федеральных

и местных властей, к официальной медицине, и даже к своему лечащему врачу. И они начинают верить адвокатам антивакцинаторства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неправильные решения родителей, основанные на знаниях, полученных в интернете, или из телевизионных программ, или от несведущих врачей, чьи лицензии и сертификаты неплохо было бы проверить, — и вот уже потеря коллективного иммунитета, и корь с коклюшем, пройдя по Европе, обосновались в, казалось бы, благополучной Америке. Есть повод задуматься каждому, а в особенности публичным лидерам, ведущим деятелям науки, искусства, известным политикам и известным педагогам.

Высказывать свое мнение по столь важному вопросу — огромная ответственность. Публично высказанное некомпетентное мнение человека, которому доверяют, может послужить причиной катастрофических событий. Пока противопрививочная пропаганда поддерживается падкими на дешевые сенсации желтыми СМИ, знахарями альтернативной медицины, оторванными от окружающей действительности лидерами антропософских течений и пылкими представителями религиозных групп, она если и небезвредна, то, во всяком случае, не столь разрушительна. Однако, если антивакцинаторство становится картой в предвыборной колоде политических лидеров, или чиновники от здравоохранения начинают действовать, опираясь на выводы сомнительных, недостоверных научных исследований, результатом бывает принятие вопиющих решений, ведущих порой к катастрофическим последствиям.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**С.В. Ильина** <http://orcid.org/0000-0001-7222-6760>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Marcotte, A. Donald Trump uses GOP debate to push anti-vaccination myths. 2015 Sept 16 [cited 2016 Jun 26]. In: The XX Factor blog [Internet]. The Slate Group, a Graham Holdings Company. © 2016 The Slate Group LLC. [about 1 screen]. Available from: [http://www.slate.com/blogs/xx\\_factor/2015/09/16/donald\\_trump\\_suggested\\_vaccines\\_cause\\_autism\\_during\\_the\\_cnn\\_gop\\_debate\\_he.html](http://www.slate.com/blogs/xx_factor/2015/09/16/donald_trump_suggested_vaccines_cause_autism_during_the_cnn_gop_debate_he.html).
- Muscat M. Who gets measles in Europe? *J Infect Dis.* 2011;204 (Suppl 1): S353–S365. doi: 10.1093/infdis/jir067.
- Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet.* 1998;351(9099):356–361. doi: 10.1016/s0140-6736(97)04334-1.
- The Editors of The Lancet. Retraction — Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet.* 2010;375(9713):445. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60175-4.
- Lernout T, Kissling E, Hutse V, et al. An outbreak of measles in orthodox Jewish communities in Antwerp, Belgium, 2007–2008: different reasons for accumulation of susceptibles. *Euro Surveill* [Internet]. 2009 Jan [cited Jun 19];14(2):pii=19087. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19087>.
- Murphy J. Distrust of US foils effort to stop crippling disease. *Baltimore Sun* [Internet]. 2004 Jan 4 [cited Jun 20]. Available from: <http://www.baltimoresun.com/news/bal-polio0104-story.html>.
- Jegede AS. What led to the nigerian boycott of the polio vaccination campaign? *PLoS Med.* 2007;4(3):e73. doi: 10.1371/journal.pmed.0040073.
- Yahya M. *Polio vaccines — difficult to swallow. The story of a controversy in Northern Nigeria* [Internet]. Brighton: Imagedata Group; 2006 [cited 2016 Jun 26]. Available from: <http://www.ids.ac.uk/files/Wp261.pdf>.
- Whom would you believe? *Lancet.* 2006;368(9533):340. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69082-x.

DOI: 10.15690/pf.v13i3.1580

С.М. Харит<sup>1, 2</sup>, В.С. Покровский<sup>3</sup>, А.А. Рулёва<sup>1, 2</sup>, И.В. Фридман<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Российская Федерация

## Программа эрадикации полиомиелита ВОЗ: проблемы и решения

### Контактная информация:

Харит Сусанна Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний НИИДИ

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел.: +7 (812) 234-57-59, e-mail: Kharit-s@mail.ru

Статья поступила: 10.03.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

В 2013 г. ВОЗ были пересмотрены основные цели и задачи программы эрадикации полиомиелита, и была принята программа модернизации Национальных календарей прививок всех стран мира, предусматривающая поэтапный отказ от живой полиовакцины (ОПВ) и полный переход на инактивированную полиовакцину (ИПВ) с 2019 г. В связи с полной эрадикацией вируса полиомиелита 2-го типа в качестве промежуточного этапа в апреле 2016 г. трехвалентная ОПВ была заменена на двухвалентную ОПВ, не содержащую вирус полиомиелита 2-го типа. Цель настоящей статьи — предоставить читателям информацию об истории профилактики полиомиелита и причинах, приведших к формированию третьей Глобальной инициативы. Определены новые подходы, предусматривающие ликвидацию циркуляции дикого штамма полиомиелита 1-го типа и вакцинородственных штаммов, и предложен план мероприятий, необходимых для полного перехода на инактивированную вакцину к 2019 г.

**Ключевые слова:** полиомиелит, живая полиомиелитная вакцина, инактивированная полиомиелитная вакцина, Глобальная инициатива, ликвидация полиомиелита.

(Для цитирования: Харит С.М., Покровский В.С., Рулёва А.А., Фридман И.В. Программа эрадикации полиомиелита ВОЗ: проблемы и решения. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 289–298. doi: 10.15690/pf.v13i3.1580)

### ВВЕДЕНИЕ

Полиомиелит (острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусами полиомиелита одного из трех типов — 1, 2 или 3), — известен с давних времен [1]. Паралитические формы болезни описывались еще в античные времена, а на сертификате ВОЗ 2000 г., свидетельствующем о ликвидации полиомиелита, изображен фрагмент стелы Древнего Египта 1580–1350 гг. до н.э. с изображением жреца с последствиями полиомиелита [1]. Распространение заболевания носило спорадический характер. Впервые как самостоятельное заболевание полиомиелит выделен немецким врачом Гейне в 1840 г. [2], а описание эпидемии полиомиелита в Стокгольме дал шведский врач Медин в 1887 г. [3]. После этого заболевание начали называть болезнью

Гейне–Медина, или детским спинальным параличом. В 1883 г. А.Я. Кожевников описал вспышку полиомиелита в России [1]. В 1870 г. J.M. Charcot установил повреждение серого вещества спинного мозга при полиомиелите [1]. После Второй мировой войны заболеваемость полиомиелитом резко возросла во многих странах — США, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, и болезнь стала превращаться в большую социальную проблему. Основной предпосылкой для создания вакцины стали исследования J. Enders и соавт. по культивированию вируса [4]. В 1954 г. J.F. Enders, T.H. Weller, и F.C. Robbins получили Нобелевскую премию «За открытие способности вируса полиомиелита расти в культурах различных тканей» [5].

Полиовирусы — энтеровирусы — принадлежат к семейству *Picornaviridae*, имеют одноцепочечную РНК

Susanna M. Kharit<sup>1, 2</sup>, Vadim S. Pokrovsky<sup>3</sup>, Anna A. Ruleva<sup>1, 2</sup>, Irina V. Fridman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientifics and Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

## WHO Polio Eradication Program: Problems and Solutions

In 2013 WHO re-evaluated its main goals of the polio eradication program. A modernization program was accepted with regard to the National vaccination calendars worldwide which includes a step-by-step refusal from the living polio vaccine (OPV) and a total transition to the inactivated polio vaccine (IPV) starting in 2019. Because of the total eradication of the polio type 2 virus, as an intermediate step the 3-valence OPV was substituted with the 2-valence OPV, which does not contain the type 2 polio virus, in April 2016. The aim of the article is to present the history of polio prevention and to state the reasons for the adoption of 3rd edition of the Global Polio Eradication Initiative. The new approaches were defined for eradication of wild polio virus type 1 and vaccine related strains. A new strategy for global switch to inactivated polio vaccine by 2019 was suggested.

**Key words:** poliomyelitis, live inactivated poliovaccines, global initiative for the elimination of poliomyelitis.

(For citation: Kharit Susanna M., Pokrovsky Vadim S., Ruleva Anna A., Fridman Irina V. WHO Polio Eradication Program: Problems and Solutions. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 289–298. doi: 10.15690/pf.v13i3.1580)

и белковый капсид, который между типами вируса несколько отличается. Полиовирусы могут передаваться фекально-оральным и орально-оральным путем. Первый преобладает в условиях нарушения санитарно-гигиенических норм, тогда как орально-оральный путь передачи может превалировать в условиях соблюдения санитарно-гигиенических стандартов. Считается, что в настоящее время вирус передается обоими путями [6].

С момента утверждения Глобальной инициативы по ликвидации полиомиелита (Global Polio Eradication Initiative, GPEI) Всемирной ассамблеей здравоохранения (World Health Assembly, WHA) в 1988 г. число зарегистрированных случаев заболевания полиомиелитом сократилось с 35 251 до 74, а число эндемичных по полиомиелиту стран — со 125 до 2 в 2015 г. [7]. Приняв программу ликвидации полиомиелита, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) способствовала реализации программ вакцинации в странах, не имеющих возможности закупать вакцины самостоятельно. Россия внесла огромный вклад как в разработку программы ликвидации полиомиелита, так и в поставки живой полиомиелитной вакцины (оральная полиомиелитная вакцина, ОПВ) для осуществления этой программы [6]. Однако, ликвидировать инфекцию к предполагаемому сроку не удалось, и 26 мая 2012 г. WHA, заявив, что завершение программы ликвидации полиовируса является чрезвычайно важной задачей, приняла уже третий план на 2013–2018 гг. [8]. Ситуацию сегодняшнего дня образно называют «конец игры», что символизирует завершение длительного пути, который должен закончиться полной победой над полиомиелитом [9–11]. Причины того, что выполнение программы затянулось, различны: это и организационные проблемы в ряде стран [9–11], и особенности эпидемиологического процесса, который сегодня определяется как циркуляцией 1-го типа дикого вируса полиомиелита, так и циркуляцией возникших за эти годы вакцинородственных штаммов [12–14]. Так, среди заболевших в 2015 г. 74 человека перенесли полиомиелит, вызванный диким вирусом, а 31 — вакцинородственными [15].

Учитывая современные особенности эпидемической ситуации, план ВОЗ ставит задачу по прекращению циркуляции диких и вакцинородственных штаммов. С этой целью в конце апреля 2016 г. в большинстве стран мира, в т.ч. и в России, было прекращено применение трехвалентной ОПВ, и начато использование двухвалентной вакцины, не содержащей 2-й тип полиовируса. Однако, с учетом продолжающейся циркуляции вакцинородственного штамма 2-го типа, вызывающего у непривитых параличи, все страны мира должны внедрить инактивированную вакцину, включающую все 3 штамма.

До появления вакцинации полиовирус был одной из основных причин инвалидизации детей и одной из важнейших причин развития стойкой нетрудоспособности у взрослых [5, 6, 16]. Согласно данным экспертов ВОЗ, до середины XX в. в мире ежегодно выявляли более 500 тыс. новых случаев полиомиелита [6]. В СССР ежегодная заболеваемость паралитическим полиомиелитом в 1955–1958 гг. достигала 17–22 тыс. случаев [6]. При этом распространенность инфекции была выше, поскольку только у 1 из 200 заболевших развивался паралитический полиомиелит.

### Вакцины против полиомиелита

Первую вакцину против полиомиелита создал J. Salk (Солк) в лаборатории Коннахт (Connaught, провинция Ирландии) [17]. В 1953 г. появилось его сообщение об инактивированной трехвалентной вакцине, для которой

использовали штамм 1-го типа Махоней (Солк1), штамм 2-го типа MEF (MEF1) и штамм 3-го типа Саукетт (Saukett) [17]. Вирус выращивали в ткани почек макак-резусов. Создание, а затем изучение эффективности и безопасности вакцины Солка в 1954–1955 гг. в США спонсировал Национальный фонд детского паралича, который был создан во многом на народные средства, полученные в результате так называемого Марша десятипенсовиков. Руководил первым и самым массовым клиническим исследованием вакцины доктор Мичиганского университета Т. Francis, возглавлявший Фонд. В исследование вошли 419 тыс. привитых и 232 тыс. детей, получивших плацебо [18]. Результаты исследования подтвердили данные Солка о безопасности и эффективности инактивированной полиомиелитной вакцины (ИПВ). В 1954 г. в США, Канаде и Финляндии этой вакциной привили 1 829 916 детей. В 1955 г. вакцина была лицензирована [19]. В 1956 г. A. van Wezel в Голландии показал, что вирус для производства вакцины может быть получен в культуре клеток Vero, что увеличивало безопасность вакцины [20]. Однако, в апреле–июне 1955 г. в США произошла трагедия: дети, получившие ИПВ, заболели полиомиелитом. Это было связано с нарушением технологии производства (факт, известный как инцидент Cutter) [21]. Оказалось, что в две партии вакцины попал живой дикий вирус, и у 204 детей (69 вакцинированных и 89 контактных в семьях) развился паралитический полиомиелит 1-го типа (1 на 100–600 инъекций в зависимости от партии). Всего эту вакцину получили 700 тыс. детей. Исследование этих партий вакцины на обезьянах показало, что развитию паралитической формы способствовало наличие у реципиента первичного или индуцированного иммунодефицитного состояния [21]. После изменения технологии приготовления вакцины такие случаи более не регистрировались.

Живая полиомиелитная вакцина, которой мы пользуемся в настоящее время, была создана A. Sabin (Сэбин) [22], однако первое сообщение о применении ОПВ появилось еще в 1931 г., когда M. Brodie и A. Goldblum использовали субинфицирующие дозы живого вируса, а позже — смесь живого вируса с гипериммунной, обеззараженной формалином сывороткой [23]. Были проведены исследования на небольшом числе макак-резусов, затем — среди взрослых людей-волонтеров и почти 3000 детей [23]. Эффективность и безопасность доказаны не были. В 1935 г. J.A. Kolmer использовал в качестве вакцины аттенуированный живой вирус, полученный из суспензии спинного мозга обезьян. Были привиты более 10 тыс. детей, и у 10 (1:1000) развились параличи [24]. В 1950 г. H. Koprowski и соавт. сообщили о живой вакцине на основе 2-го типа, но она не была лицензирована [25]. В 1952 г. J.F. Enders показал, что вирус теряет вирулентность после ряда пассажей [26]. С 1955 по 1959 г. были протестированы в разных лабораториях США моновалентные живые вакцины, содержащие 1, 2 и 3-й типы вируса [27]. Сэбин методично изучил все кандидатные штаммы, продемонстрировавшие низкую нейровирулентность в опытах на обезьянах, способность размножаться в культуре тканей и эпителии кишечника человека, индуцирование высокого уровня вируснейтрализующих антител у большого числа серонегативных пациентов, генетическую стабильность после репликации у человека. В 1958 г. были подведены итоги сравнения штаммов, предложенных лабораториями H.R. Cox (Lederle Laboratories), H. Koprowski (Wistar Institute) и Сэбиным [28]. Штаммы Сэбина оказались наименее нейротропными и обладали меньшей способ-

ностью реверсировать, поэтому они были лицензированы для производства живой вакцины. Все 3 штамма, предложенные Сэбиным, продемонстрировали высокую генетическую устойчивость по гену нейровирулентности [28]. В 1957 г. после длительного изучения эксперты ВОЗ рекомендовали полевые испытания вакцины, которую изготовил Сэбин. В США в 1961 г. были лицензированы моновалентные вакцины Сэбина (Sabin oral Saturday/Sunday, SOS), их эффективность колебалась от 80 до 100% [28]. В 1961 г. в Канаде провели исследование состава трехвалентной вакцины Сэбина, и было подобрано соотношение вирусов, не приводившее к феномену интерференции [29]. Только в 1963 г. трехвалентная вакцина была лицензирована в США [28]. Однако, решающую роль в ее исследовании, внедрении, а также в развитии производства сыграли советские ученые М.П. Чумаков и А.А. Смородинцев [13, 30]. Активное изучение различных проблем и возможностей профилактики полиомиелита в нашей стране проводилось с 1945 г. [2, 13, 30]. В 1955 г. был создан институт, который возглавил академик М.П. Чумаков, с 1957 г. в нем начали производить ИПВ, которую применяли в эндемичных районах.

Переход к использованию ОПВ был актуален для СССР, поскольку только при использовании такой вакцины можно было достичь быстрого и полного охвата прививками большого контингента детей и повлиять на эпидемический процесс [2, 28, 31]. Штаммы Сэбина были подвергнуты лабораторным исследованиям в Институте полиомиелита (М.П. Чумаков) и в Ленинградском институте эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера (А.А. Смородинцев) [13, 30]. Были показаны их ареактогенность, отсутствие повышения вирулентности в серии последовательных пассажей через кишечник неиммунизированных детей (исследования безопасности проходили и на базе НИИДИ, в них участвовали сотрудники института и их дети) [32]. В 1958 г. МЗ СССР разрешил проведение расширенных испытаний ОПВ на основе штаммов Сэбина с участием 40 тыс. детей [32]. В ноябре 1958 г. Комитетом вакцин и сывороток МЗ СССР была утверждена инструкция по изготовлению и контролю ОПВ из штаммов Сэбина [32]. В январе-апреле 1959 г. в Эстонии и Литве под руководством М.П. Чумакова были привиты и тщательно обследованы 27 тыс. детей, а в Латвии под руководством А.А. Смородинцева — 12 тыс. детей. Полученные результаты подтвердили безопасность и высокую иммунологическую и эпидемиологическую эффективность вакцины [32, 33]. К концу 1959 г. в СССР были привиты более 15 млн человек. В 1960 г. МЗ СССР издал приказ о проведении иммунизации ОПВ всему населению страны в возрасте от 2 мес до 20 лет, и за год было привито 72 млн человек (35% населения) [32]. Заболеваемость в СССР в 1958 г. составляла 10,6 на 100 тыс., уже в 1963 — 0,43 на 100 тыс. и в 1964–1979 г. — 0,1–0,01 на 100 тыс. населения [34].

Живую вакцину, произведенную Институтом полиомиелита из штаммов Сэбина, применяли в различных странах Европы, Африки и Юго-Восточной Азии [30]. Документация по изготовлению и контролю качества ОПВ была представлена в ВОЗ, на ее базе были разработаны международные требования к производству и контролю качества ОПВ, которые в своей основе остаются неизменными до настоящего времени [35]. В 1958–1960 гг. М.П. Чумаков сформулировал концепцию массовых прививок с использованием ОПВ, которая была положена в основу вакцинопрофилактики полиомиелита в СССР и использована при разработке

GPEI [33]. Концепция основывается на следующих принципах: ареактогенность; безопасность; высокая иммунологическая эффективность используемой вакцины (развитие иммунитета у подавляющего большинства привитых); формирование не только гуморального, но и местного иммунитета (секреторного в ЖКТ, за счет которого прекращалась циркуляция полиовируса); высокая эпидемиологическая эффективность; простой и удобный метод применения (введение внутрь), обеспечивающий быстроту и массовость иммунизации; доступность препарата и простота снабжения.

С 1961 г. эпидемии полиомиелита в нашей стране прекратились. Однако, в 1995 г. в Чеченской Республике в результате отсутствия вакцинации в условиях военной обстановки возникла вспышка — 144 случая. Тогда в России в 1996–1998 г. были проведены национальные дни иммунизации, когда двукратно прививали всех детей в возрасте до 3 лет независимо от их иммунного статуса. Охват составлял 99,3%. Всего было привито 11 млн детей.

Принимая программу ликвидации полиомиелита, эксперты ВОЗ ориентировались на массовое применение именно живой вакцины, и все страны применяли в национальных программах ОПВ.

#### **Первая Глобальная программа ликвидации полиомиелита ВОЗ (1988 г.)**

Основываясь на полученных объективных данных о возможности полной эрадикации полиовируса с помощью ОПВ, на 41-й сессии ВОЗ 13 мая 1988 г. была принята Программа глобальной ликвидации полиомиелита [36]. На момент принятия Программы дикий полиовирус продолжал циркулировать в 125 странах, где полиомиелитом ежегодно заболевали свыше 350 тыс. человек [37]. Программа предусматривала массовую вакцинацию детей ОПВ, обеспечивающую индивидуальную защиту иммунизированных, достаточный уровень коллективного иммунитета и прекращение циркуляции дикого полиовируса. Для достижения этой цели была предложена систематическая вакцинация детей в возрасте до 1 года не менее чем 3 дозами вакцины, и дополнительная иммунизация в виде национальных и региональных дней иммунизации с максимальным охватом детей в возрасте до 5 лет, а также целевые иммунизации в районах повышенного риска инфицирования диким полиовирусом или в группах населения с низким или неясным уровнем коллективного иммунитета [37].

Для контроля эпидемиологической ситуации в рамках ВОЗ была создана сеть вирусологических лабораторий организаций, осуществляющих эпидемиологический надзор за случаями острого вялого паралича для подтверждения или исключения их возможной полиовирусной этиологии, а также для генетического анализа выделенных штаммов полиовируса. В России референс-центр ВОЗ по надзору за полиомиелитом — ФГБНУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова (лаборатория вирусологии полиомиелита и других энтеровирусных инфекций); кроме того, существует ряд региональных центров, выполняющих те же задачи для регионов страны.

Первоначально глобальная ликвидация полиомиелита была намечена на 2000 г. К этому сроку полиомиелит был ликвидирован в Северной и Южной Америке (1994 г.), Азии (2000 г.) и Европе (последний случай зарегистрирован в 1999 г.) [37]. С 2000 г. в мире не отмечалось заболеваемости, обусловленной диким штаммом 2-го типа (последний случай выявлен в Индии в 1999 г.) [5, 10, 38]. Однако ликвидировать полиомиелит в мире не удалось.

**Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита (2010–2018 гг.)**

В 2004 г. на совещании представителей эндемичных стран в Женеве была принята декларация с обязательством принять все доступные меры для прекращения циркуляции дикого полиовируса [39]. В 2007 г. ВОЗ приняла резолюцию об увеличении финансирования Программы ликвидации полиомиелита и интенсификации работ [40]. В 2008 г. Консультативный комитет ВОЗ по этой Программе детально рассмотрел ее итоги и перспективы прекращения циркуляции дикого полиовируса в эндемичных странах и странах, куда вирус завозится, а также выработал конкретные рекомендации для каждой из эндемичных стран [41]. Комитет представил план работы по Программе на 2009–2013 гг. с акцентом на меры по прекращению циркуляции дикого полиовируса не позже 2011 г. и завершению Программы в 2013 г. Однако, эта цель достигнута не была, хотя с 10 ноября 2012 г. в мире не выявляются случаи полиомиелита, связанные с диким вирусом 3-го типа [42].

**Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита (2013–2018 гг.)**

С учетом существенного снижения заболеваемости полиомиелитом в мире, достигнутого благодаря реализации Программы, а также узкой географической локализации сохраняющихся очагов инфекции, основные задачи, тактика дальнейшей работы по эрадикации полиомиелита и конкретные инструменты в 2013 г. были пересмотрены [1]. Основные цели GPEI представлены ниже (рис. 1).

- Прекращение всех случаев передачи дикого полиовируса к концу 2014 г., а также более быстрое предупреждение новых вспышек, вызванных циркулирующими вакцинородственными полиовирусами (ВРПВ), в течение 120 сут после подтверждения первого случая заболевания.
- Сокращение сроков до полного прекращения передачи полиовируса и содействие укреплению систем иммунизации.
- Сертификация регионов мира, свободных от полиомиелита, и обеспечение безопасного хранения всех запасов полиовируса.
- Обеспечение ликвидации полиомиелита в мире и долгосрочной эффективности инвестиций в ликви-

дацию полиомиелита для общественного здравоохранения [1].

**Выявление и прерывание передачи полиовируса.** Первой целью является прекращение всех случаев передачи дикого полиовируса к концу 2014 г., а также любых новых вспышек, вызванных циркулирующими ВРПВ, в течение 120 сут после подтверждения индексного случая заболевания. Деятельность ориентирована на усиление глобального эпиднадзора за полиовирусом, повышение качества кампаний по вакцинации ОПВ в целях охвата детей в странах, остающихся эндемичными и в которых регистрируется персистирующий ВРПВ, а также обеспечение оперативного принятия ответных мер в случае вспышки.

**Усиление системы иммунизации и планомерный отказ от использования ОПВ.** Предусмотрено прекращение всех случаев передачи полиовируса и содействие формированию более эффективной системы обеспечения другими вакцинами. В достижении этой цели принимают участие все 144 страны, в которых ОПВ в настоящее время продолжает использоваться в рамках программ плановой иммунизации, а также Альянс GAVI (Global Alliance of Vaccination and Immunization) и другие партнеры [1].

**Сдерживание и сертификация:** предполагается участие всех 194 государств-членов ВОЗ в достижении сертификации всех регионов мира как свободных от полиомиелита и обеспечения безопасного хранения всех запасов полиовируса до 2018 г.

**Планирование наследия.** Цель была поставлена с учетом полной эрадикации полиомиелита в ближайшие годы и предусматривает создание условий для достижения долгосрочных преимуществ его эрадикации в последующие годы, с фокусом на долгосрочные меры: иммунизация ИПВ, сдерживание и эпидемиологический надзор, использование накопленного опыта в других инициативах в области здравоохранения и, при необходимости, изменение инфраструктуры борьбы с полиомиелитом [1].

Таким образом, особенностью современного плана являются необходимость ликвидации циркуляции дикого полиовируса 1-го типа и вакцинородственных штаммов, а также планомерный отказ от применений ОПВ во всем мире к 2019 г., а с 2016 г. — переход с трех- на бивалентную ОПВ (без 2-го типа) [38, 44].

**Рис. 1.** Стратегический план осуществления завершающего этапа ликвидации полиомиелита (адаптировано из [43])



### Обоснование потребности изменения национальных календарей прививок на завершающем этапе эрадикации полиомиелита

По состоянию на 2016 г., эндемичными по передаче дикого полиовируса 1-го типа остаются Пакистан и Афганистан [45]. На территории Северо-Восточной Африки, Камеруна, в отдельных странах Ближнего Востока (Египет, Израиль, Сирия) в 2013 г. также отмечены случаи циркуляции дикого полиовируса 1-го типа, связанные с завозом вируса [46]. В Израиле, который с 2004 г. в рамках календаря прививок использует только ИПВ, в феврале 2013 г. дикий полиовирус был выделен из сточных вод [47].

Стратегия планомерного отказа от ОПВ обусловлена тем, что по мере эрадикации диких вирусов полиомиелита в различных регионах, все более значимы стали недостатки используемой ОПВ. Серьезные побочные эффекты вакцинации ОПВ включают вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) у привитых и контактных с привитым неиммунных лиц и появление вакцинородственных штаммов, способных также вызывать паралитические заболевания [48]. В странах, использующих ОПВ, частота возникновения ВАПП оценивается в 2–4 случая на 1 млн новорожденных в год, в 40% случаев ВАПП связаны с вакцинородственным вирусом 2-го типа [12]. Согласно имеющимся данным, распространенность ВАПП в развитых и развивающихся странах различается [49, 50]. В развитых странах ВАПП диагностируют, как правило, в раннем детском возрасте после получения первой дозы ОПВ, и риск снижается более чем в 10 раз в других возрастных группах и при вакцинации последующими дозами ОПВ [49, 50]. В странах с низким уровнем благосостояния это снижение менее выражено, и ВАПП может развиваться при второй или третьей вакцинации ОПВ со средним возрастом заболевших 1–4 года [49, 50]. Считают, что основные факторы, определяющие эти различия, — это более низкий иммунный ответ на ОПВ и более высокий уровень материнских антител у детей, проживающих в регионах с низким уровнем дохода населения. На примере Венгрии было показано, что добавление одной дозы ИПВ перед вакцинацией ОПВ привело к предотвращению ВАПП [51]. В странах, не использующих ОПВ для вакцинации в рамках календаря прививок, случаи ВАПП не регистрируют [49].

Появление вакцинородственных штаммов связывают с продолжительной репликацией в организме человека вакцинных штаммов и приобретением ими нейровирулентных и контагиозных свойств [7, 52]. Эти штаммы генетически отличаются от оригинального вакцинного вируса Сэбина. Традиционно полагают, что генетическая дивергенция<sup>1</sup> ВРПВ у 1-го и 3-го типов составляет >1%, у типа 2 — > 0,6% [50]. Среди ВРПВ выделяют 3 категории: циркулирующие ВРПВ (цВРПВ) при наличии доказанной передачи от человека к человеку; ВРПВ, связанные с иммунодефицитом (иВРПВ), в случае выделения от пациентов с первичным В-клеточным или комбинированным иммунодефицитом (с дефектом образования антител) с установленной длительной инфекцией ВРПВ (в индивидуальных случаях показана возможность персистенции инфекции и вирусовыделения в течение 10 лет или более) [53]; неуставовленные ВРПВ, как правило, выделенные от пациентов без иммунодефицита или из сточных вод и неустановленного источника выделения [54].

цВРПВ могут быть схожими с диким полиовирусом, включая способность вызывать паралитический полиомиелит и передаваться от человека к человеку. цВРПВ могут терять оригинальные мутации, полученные при аттенуации, размножаться при температуре 39,5°C и рекомбинироваться с другими энтеровирусами группы С [50]. Впервые цВРПВ были обнаружены в 2000 г. при вспышке полиомиелита на Гаити [8]. В последние годы было установлено, что основным фактором риска возникновения вспышек полиомиелита, вызванного цВРПВ, является низкий охват вакцинацией (Гаити), также доказана их способность становиться эндемичными вирусами (Нигерия, Египет) [54–56], распространяться в другие регионы и в «недовакцинированных» популяциях (община Амиш, США) [9].

В 2012 г. случаи паралитического полиомиелита, связанные цВРПВ, были зафиксированы в 9 странах; большинство из них были вызваны вирусом 2-го типа. Наибольшее число случаев зарегистрировали в Демократической Республике Конго ( $n = 17$ ) и Пакистане ( $n = 16$ ) [49]. В 2013 г. паралитический полиомиелит, вызванный цВРПВ 2-го типа, был обнаружен в 7 странах, максимальное число случаев ( $n = 44$ ) отмечено в Пакистане [4, 57, 58].

У пациентов с первичными иммунодефицитами иммунизация ОПВ может приводить к длительному персистенции и выделению вируса, что проявляется повышением риска образования нейровирулентных иВРПВ [59]. В настоящее время известно примерно о 65 случаях, когда у пациентов с первичными иммунодефицитами персистенция инфекции и вирусовыделение сохранялись длительное время [60]. Однако, реальная распространенность инфекций, обусловленных иВРПВ, остается неизвестной [61], поскольку только в отдельных случаях инфицирование приводит к развитию острого вялого паралича — основному клиническому маркеру полиомиелита. Случаи развития паралича при передаче иВРПВ неизвестны.

Успех в ликвидации циркулирующих ВРПВ на первом этапе зависит от окончательного отказа от использования компонента вируса 2-го типа, который содержится во всех трехвалентных ОПВ, с заменой трехвалентной вакцины на бивалентную (содержит 1 и 3-й типы вирусов) и одновременным расширением использования ИПВ в программах плановой иммунизации во всем мире [50]. Это создаст условия для окончательного прекращения использования бивалентной ОПВ в 2019–2020 гг.

В последние годы Консультативный комитет ВОЗ по Программе ликвидации полиомиелита рекомендует для стран, где прекратилась циркуляция дикого полиовируса, переход на использование ИПВ, а для стран, где дикий полиовирус еще циркулирует, — интенсивное использование моновалентных ОПВ с последующим переходом на ИПВ [50]. ИПВ рассматривают как безопасную и эффективную альтернативу. За все время ее применения не было накоплено доказательств о серьезных поствакцинальных реакциях, связанных с ИПВ. Возможно развитие местных поствакцинальных реакций, в числе которых наиболее частыми являются локальное покраснение (0,5–1%), уплотнение (3–11%), болезненность при пальпации места укола (14–29%), а также редких аллергических реакций [62].

После достижения основной цели Программы — глобальной ликвидации полиомиелита и завершения ее

<sup>1</sup> Генетическая дивергенция — это мера генетического различия (дивергенции) между видами, подвидами или популяциями одного вида.

сертификации — поддерживать групповой иммунитет населения в течение определенного времени целесообразно вакцинацией ИПВ.

Для быстрого предотвращения распространения полиовируса в случае его заноса из специальных хранилищ или из запасов производства полиовирусных вакцин, а также при обнаружении вариантов полиовируса вакцинного происхождения, выделенных от лиц с дефектами иммунитета или длительно циркулирующих в человеческой популяции с низким уровнем иммунизации ОПВ, необходимо создание в этих странах запасов моновалентных ОПВ [44].

### **Рекомендации экспертов ВОЗ по использованию различных режимов вакцинации (позиционная статья ВОЗ, 2015 г.)**

Рекомендации по вакцинации разрабатывают на основе определения «рисков завоза» полиовирусов. Риск завоза и последующего распространения полиомиелита определяется главным образом на основании оценки охвата прививками, уровня санитарного благополучия и общего уровня социально-экономического статуса [9]. К 2015 г. только 2 страны в мире остались эндемичными по полиомиелиту — Афганистан и Пакистан. Страны, имеющие общие границы с Афганистаном и Пакистаном, считаются странами с высоким риском завоза полиомиелита [50].

С 2016 г. ВОЗ рекомендован повсеместный переход на бивалентную ОПВ (с вирусами 1-го и 3-го типов) [1, 50]. Странам, применявшим только ОПВ, рекомендовано добавить в календари прививок как минимум 1 дозу ИПВ. Основная цель введения ИПВ в этом случае — это поддержание иммунитета против полиовируса 2-го типа в процессе замены трехвалентной вакцины на бивалентную ОПВ. В зависимости от графика введения добавление ИПВ в календари прививок может также снижать риски ВАПП, усиливать гуморальный иммунитет против полиовирусов 1-го и 3-го типов [31].

*Последовательное использование ИПВ и ОПВ.* Последовательное введение ИПВ и ОПВ снижает риск или предотвращает развитие ВАПП [50]. Различные режимы вакцинации с использованием последовательного введения ИПВ и ОПВ (2 или более доз) были изучены в ряде исследований в Израиле, Омане, Пакистане, США и Великобритании [50, 63] и позволили предположить, что вакцинация ИПВ может эффективно «закрывать» недостаточность иммунной защиты на вирус типа 2 (также 1-го и 3-го типов) [64, 65]. Недавнее исследование в Индии показало, что у детей раннего возраста и подростков (6–11 мес, 5 и 10 лет), ранее неоднократно вакцинированных ОПВ, даже однократная вакцинация ИПВ усиливает иммунитет в желудочно-кишечном тракте и снижает частоту вирусывыделения на 39–76% (в зависимости от возраста вакцинируемых) [66].

*Режимы вакцинации с одновременным введением ОПВ и ИПВ.* В эндемичных странах и странах с высоким риском завоза и последующего распространения полиомиелита эксперты ВОЗ рекомендуют введение первой дозы ОПВ непосредственно после родов, после чего необходима вакцинация как минимум тремя дозами ОПВ и одной дозой ИПВ [50]. Первая («послеродовая») доза ОПВ должна быть введена непосредственно после родов, или настолько рано, насколько это возможно после родов для максимального увеличения уровней сероконверсии при последующей вакцинации, а также для формирования местной защиты до того, как патогенные микроорганизмы желудочно-кишечного тракта

смогут исказить иммунный ответ. Кроме того, введение первой дозы ОПВ в то время, когда дети остаются под защитой материнских тел, теоретически может предотвращать ВАПП [50].

Первичная программа вакцинации состоит из трех доз ОПВ и одной дозы ИПВ, с первым введением вакцины в возрасте 6 нед и минимальным интервалом между вводимыми дозами ОПВ 4 нед. В случае использования ИПВ первая доза должна вводиться в возрасте не ранее 14 нед (когда снижается уровень материнских антител и возрастает иммуногенность инактивированной вакцины), при этом ИПВ может вводиться одновременно с ОПВ. Могут быть использованы различные графики вакцинации с учетом местных эпидемиологических данных, включая информацию о документированных случаях ВАПП в возрасте до 4 мес [50].

Первичная вакцинация может быть проведена по традиционным схемам в соответствии с национальными календарями прививок: например, в 6, 10 и 14 нед (ОПВ1, ОПВ2, ОПВ3 + ИПВ) или в 2, 4 и 6 мес (ОПВ1, ОПВ2 + ИПВ, ОПВ3 или ОПВ1, ОПВ2, ОПВ3 + ИПВ). Как ОПВ, так и ИПВ могут быть введены одновременно с другими вакцинами [50].

В случае позднего (позже 3 мес) начала вакцинации ребенка должна быть введена доза ИПВ. В качестве альтернативы внутримышечному введению полной дозы ИПВ можно рассматривать использование 1/5 дозы при внутрикожном введении, однако в этом случае следует рассмотреть организационные и логистические издержки, связанные с такой вакцинацией [50]. Преимущества от введения дополнительных доз ОПВ после завершения рекомендуемой программы первичной иммунизации из 3 доз ОПВ и минимум 1 дозы ИПВ не доказаны [50].

*Режимы вакцинации с введением только ИПВ* могут быть использованы в странах с высоким охватом прививками, а также с минимальным риском завоза и распространения дикого полиовируса [50]. Как правило, ИПВ вводят внутримышечно, поскольку этот путь введения демонстрирует относительно низкую реактогенность по сравнению с подкожным введением; также в этом случае для вакцинации против полиомиелита можно использовать комбинированные вакцины. Первичная вакцинация тремя дозами ИПВ должна быть проведена начиная с возраста 2 мес [50]. В случае если первая вакцинация проводится раньше (например, при режиме введения в 6, 10 и 14 нед), бустерная доза должна быть введена не ранее чем через 6 мес (в случае четырехдозного режима) [50].

По данным экспертов ВОЗ, по состоянию на 24 июня 2015 г. из 90 стран, использующих ИПВ, в 22 странах вакцина была внедрена за последние 3 года, начиная с января 2013 г. [67]. Из 102 стран, использующих только ОПВ, 6 стран планировали включение ИПВ в календари прививок во II квартале 2015 г., 32 страны — в III квартале 2015 г., 41 страна — в IV квартале 2015 г., 22 страны — в I квартале 2016 года и одна страна — в III квартале 2016 г.; 2 страны планируют использование ИПВ в национальном календаре прививок, однако конкретные сроки пока неизвестны [67].

*Особые группы пациентов.* Вакцины против полиомиелита (ИПВ или ОПВ) могут с безопасностью вводиться детям с ВИЧ-инфекцией при отсутствии симптомов [50]. Тестирование на ВИЧ-инфекцию перед вакцинацией необязательно.

ОПВ противопоказана детям с выраженным иммунодефицитом известной этиологии, в т.ч. при первич-

ных иммунодефицитах, заболеваниях тимуса, ВИЧ-инфекции с клиническими проявлениями или низким уровнем CD4 Т клеток, злокачественных новообразованиях, требующих иммуносупрессивной терапии, перенесенной в недавнем прошлом трансплантации стволовых клеток, приеме препаратов с известным иммуносупрессивным действием (высокие дозы кортикостероидов, алкилирующие агенты, антимаболиты, ингибиторы фактора некроза опухоли, антитела к интерлейкину 1 или другие моноклональные антитела против иммунокомпетентных клеток), а также проведении лучевой терапии [50].

### Вакцинация против полиомиелита в России

Современный календарь прививок регламентируется приказом Минздрава РФ № 125н от 21.03.2014 г. [68]. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок предусматривается 3 вакцинации против полиомиелита (в 3, 4,5 и 6 мес), а также 3 ревакцинации (в 18, 20 мес и 14 лет) [68]. Первая и вторая вакцинация против полиомиелита проводятся с применением ИПВ. Третья вакцинация и последующие ревакцинации — с ОПВ. Детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией, детям с ВИЧ-инфекцией, всем детям, находящимся в домах ребенка, — с ИПВ [68].

В 2014 г. привитость детей против полиомиелита в возрасте 1 года составила в среднем по стране 96,8%, ревакцинации в возрасте 2 лет — 95,6%, ревакцинации в 14 лет — 97,9% [66]. Российская Федерация продолжает сохранять статус территории, свободной от полиомиелита. Риск распространения инфекции в случае завоза на территорию Российской Федерации низкий, поскольку страна не граничит с регионами, где сохраняется циркуляция дикого полиовируса [37].

В 2014 г. в России зарегистрировано 5 случаев ВАПП, из них 3 случая у контактных с привитыми ОПВ и 2 случая острого паралитического полиомиелита у реципиента ОПВ [69]. В 2015 г. не зарегистрировано ни одного случая острого полиомиелита (в т.ч. ассоциированного с вакциной) [70]. За период с января по сентябрь 2015 г. в Российской Федерации по сравнению с аналогичным периодом 2014 г. зафиксирован рост заболеваемости острыми вялыми параличами — на 7,9% (178 случаев против 162) [70]. В целом по стране основные качественные показатели эпидемиологического надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами соответствуют регламентированным нормативным и методическим документам и рекомендуемым ВОЗ [71].

Таким образом, сложившаяся в настоящее время в Российской Федерации программа вакцинации против полиомиелита позволяет успешно контролировать это заболевание на протяжении нескольких десятилетий, однако современные условия диктуют необходимость ее изменения. В соответствии с GPEI, а также рекомендациями экспертов ВОЗ, поддержанными WNA, использование ОПВ, включающей компонент 2-го типа, было прекращено к маю 2016 г. После перехода на использование бивалентной ОПВ иммунитет против полиовируса 2-го типа у детей первого года жизни будет формироваться только за счет ИПВ. При этом клинико-иммунологические исследования, проведенные у детей первого года жизни, показывают, что доля лиц с защитным уровнем антител против полиовируса 2-го типа после вакцинации 3 дозами ИПВ оказывается выше, чем после вакцинации 2 дозами ИПВ: через 1 мес после 2 доз ИПВ в возрасте 2 и 4 мес — 92–100%,

через 1 мес после 3 доз ИПВ в возрасте 3, 4 и 5 мес — 98–100% [39]. При вакцинации детей 3 дозами ИПВ с интервалом между дозами 2 мес (по схеме 2–4–6 мес) среднегеометрические титры антител к полиовирусу 2-го типа были выше [72]. Таким образом, защита детей от полиовируса 2-го типа наилучшим образом обеспечивается как минимум тремя первичными дозами ИПВ.

Ликвидация случаев ВАПП в России возможна только при прекращении использования ОПВ. Несмотря на то, что вакцинация по схеме 2 ИПВ-3 ОПВ, применяемая в России сейчас, позволяет ликвидировать случаи ВАПП у привитых, данная тактика не позволяет ликвидировать случаи ВАПП у непривитых контактных лиц. Таким образом, случаи ВАПП в России будут регистрироваться до тех пор, пока используется ОПВ (би- или трехвалентная). В связи с этим многие страны мира, достигшие ликвидации полиомиелита на своей территории, сочли неэтичным использование ОПВ, являвшейся единственным источником случаев полиомиелита в данных странах, и перешли на использование только ИПВ [5, 6]. Полный отказ от использования ОПВ во всех странах с целью ликвидации всех полиовирусов, которые могут попадать в окружающую среду, планируется ВОЗ до 2019 г. [1].

Вакцинородственные полиовирусы (ВРПВ), которые могут вызывать паралитический полиомиелит, имеют потенциал к продолжительной циркуляции в популяции [73]. Лица с иммунодефицитом могут выделять ВРПВ после вакцинации ОПВ в течение многих лет. Только за период с января 2014 г. по март 2015 г. ВРПВ разного генеза были идентифицированы в нескольких десятках стран, включая 1 случай в России у пациента с острым вялым параличом [69].

Следует отметить, что, по состоянию на 2015 г., большинство развитых стран использовали для иммунизации против полиомиелита только ИПВ в составе моновакцин или в составе комбинированных вакцин [5, 6]. Примеры различных календарей вакцинации против полиомиелита в странах Европы приведены на рис. 2. Все страны Европы с 2016 г. используют только ИПВ с различной кратностью и периодичностью введения [5].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время целесообразно в кратко- и среднесрочной перспективе осуществить переход на первичный курс вакцинации тремя дозами ИПВ в возрасте 3, 4,5 и 6 мес в 2016 г.; заменить бивалентную ОПВ на ИПВ для ревакцинации в возрасте 18 мес (в 2017–2018 гг.); перейти на использование только ИПВ с 2019 г. (с отменой ревакцинаций ОПВ в возрасте 20 мес и 14 лет) по графику 3+1 (первичный курс вакцинации из трех доз плюс одна ревакцинация на втором году жизни). С поэтапным изъятием ОПВ решающую роль для закрепления успехов, достигнутых в борьбе с полиомиелитом, и для полной ликвидации всех полиовирусов будет играть замена ОПВ на ИПВ.

### Источник финансирования

Не указан.

### Конфликт интересов

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

### ORCID

**С.М. Харит** <http://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

**В.С. Покровский** <http://orcid.org/0000-0003-4006-9320>



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б.В. Петровского. 3-е изд. — М.: Советская энциклопедия; 1983. — Т. 20. 519 с. [Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. 3<sup>rd</sup> ed. Vol. 20. Ed by Petrovskii B.V. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1983. 519 p. (In Russ).]
2. Heine J. *Beobachtungen über Lähmungszustände der untern Extremitäten und deren Behandlung*. Stuttgart, Germany: Franz Heinrich Köhler; 1840. 108 p.
3. Medin O. *Ueber eine Epidemie von spinaler Kinderlähmung*. In: *Verhandl. X Internatl. Med. Kongr.* Berlin; 1891. p. 37–47.
4. Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing Strain of Poliomyelitis Virus in Cultures of Various Human Embryonic Tissues. *Science*. 1949;109(2822):85–87. doi: 10.1126/science.109.2822.85.
5. Le Bouvier GL. The D to C change in poliovirus particles. *Br J Exp Pathol*. 1959;40(6):605–620.
6. *Вакцины и вакцинация. Национальное руководство* / Под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 880 с. [Vaksiny i vaksiniatsiya. Natsional'noe rukovodstvo. Ed by Zverev V.V., Semenov B.F., Khaitov R.M. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 880 p. (In Russ).]
7. World Health Organization. *Global Polio Eradication Initiative. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013–2018* [Internet]. France: World Health Organization; 2013 [cited 2016 Feb 22]. Available from: [http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP\\_EN\\_US.pdf](http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP_EN_US.pdf).
8. who.int [Internet]. Resolution of 65 World Health Assembly, 26 May 2012. Poliomyelitis: intensification of the global eradication initiative [cited 2016 Feb 22]. Available from: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA65/A65\\_R5-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_R5-en.pdf).
9. Minor P. The polio endgame. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(7):2106–2108. doi: 10.4161/21645515.2014.981115.
10. Patel M, Zipursky S, Orenstein W, et al. Polio endgame: the global introduction of inactivated polio vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(5):749–762. doi: 10.1586/14760584.2015.1001750.
11. Garon J, Seib K, Orenstein WA, et al. Polio endgame: the global switch from 0PV to bOPV. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(6):693–708. doi: 10.1586/14760584.2016.1140041.
12. Estivariz CF, Watkins MA, Handoko D, et al. A large vaccine-derived poliovirus outbreak on Madura Island—Indonesia, 2005. *J Infect Dis*. 2008;197(3):347–354. doi: 10.1086/525049.
13. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science*. 2002;296(5566):356–359. doi: 10.1126/science.1068284.
14. Alexander JP, Ehresmann K, Seward J, et al. Transmission of imported vaccine-derived poliovirus in an undervaccinated community in Minnesota. *J Infect Dis*. 2009;199(3):391–397. doi: 10.1086/596052.
15. polioeradication.org [Internet]. Polio Global Eradication Initiative. Polio this week. Data and monitoring [cited 2016 Feb 22]. Available from: <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx>.
16. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis*. 1992;14(2):568–579. doi: 10.1093/clinids/14.2.568.
17. Salk JE. Recent studies on immunization against poliomyelitis. *Pediatrics*. 1953;12(5):471–482.
18. Francis T, Jr. Summary and review of poliomyelitis immunization. *Ann N Y Acad Sci*. 1955;61(4):1057–1058. doi: 10.1111/j.1749-6632.1955.tb42566.x.
19. Garon JR, Cochi SL, Orenstein WA. The Challenge of Global Poliomyelitis Eradication. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(4):651–665. doi: 10.1016/j.idc.2015.07.003.
20. van Wezel AL, van Steenis G, van der Marel P, Osterhaus AD. Inactivated poliovirus vaccine: current production methods and new developments. *Rev Infect Dis*. 1984;6(Suppl 2):335–340. doi: 10.1093/clinids/6.supplement\_2.s335.
21. Salk JE. Poliomyelitis vaccine in the fall of 1955. *Am J Public Health Nations Health*. 1956;46(1):1–14. doi: 10.2105/ajph.46.1.1.
22. Sabin AB. Properties and behavior of orally administered attenuated poliovirus vaccine. *J Am Med Assoc*. 1957;164(11):1216–1223. doi: 10.1001/jama.1957.62980110008008.
23. Brodie M, Goldbloom A. Active immunization against poliomyelitis in monkeys. *J Exp Med*. 1931;53(6):885–893. doi: 10.1084/jem.53.6.885.
24. Kolmer JA. An Improved Method of Preparing the Kolmer Poliomyelitis Vaccine (Delivered before the Sixty-fourth Annual Meeting of the American Public Health Association in Milwaukee, Wis., October 8, 1935). *Am J Public Health Nations Health*. 1936;26(2):149–157. doi: 10.2105/ajph.26.2.149.
25. Koprowski H. Historical aspects of the development of live virus vaccine in poliomyelitis. *BMJ*. 1960;2(5192):85–91. doi: 10.1136/bmj.2.5192.85.
26. Enders JF. General preface to studies on the cultivation of poliomyelitis viruses in tissue culture. *J Immunol*. 1952;69(6):639–643.
27. Eggers HJ. Milestones in early poliomyelitis research (1840 to 1949). *J Virol*. 1999;73(6):4533–4535.
28. Baicus A. History of polio vaccination. *World J Virol*. 2012;1(4):108–114. doi: 10.5501/wjv.v1.i4.108.
29. Robertson HE, Acker MS, Dillenberg HO, et al. Community-wide use of a “balanced” trivalent oral poliovirus vaccine (Sabin). A report of the 1961 trial at Prince Albert, Saskatchewan. *Can J Public Health*. 1962;53:179–191.
30. Agol VI, Drozdov SG. Russian contribution to OPV. *Biologicals*. 1993;21(4):321–325. doi: 10.1006/biol.1993.1091.
31. Bandyopadhyay AS, Garon J, Seib K, Orenstein WA. Polio vaccination: past, present and future. *Future Microbiol*. 2015;10(5):791–808. doi: 10.2217/fmb.15.19.
32. Лашкевич В.А. История создания в 1959 г. живой вакцины из аттенуированных штаммов А. Сэбина и идея искоренения полиомиелита // *Вопросы вирусологии*. — 2013. — Т. 58. — № 1. — С. 4–10. [Lashkevich VA. History of development of the live poliomyelitis vaccine from sabin attenuated strains in 1959 and idea of poliomyelitis eradication. *Vopr Virusol*. 2013;58(1):4–10. (In Russ).]
33. Дроздов С.Г. М.П. Чумаков и ликвидация полиомиелита на земном шаре // *Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики*. 2002. — №6 (24). — С. 8–9. [Drozdov SG. M.P. Chumakov i likvidatsiya poliomiellita na zemnom share. *Vaksiniatsiya. Novosti vaksinoprofilaktiki*. 2002;(6(24)):8–9. (In Russ).]
34. Шувалова Е.П., Белозеров Е.С., Беляева Т.В., Змушко Е.И. Инфекционные болезни. — СПб.: Спецлит; 2015. 727 с. [Shuvalova EP, Belozeroev ES, Belyaeva TV, Zmushko EI. *Infektsionnye bolezni*. St. Petersburg: Spetslit; 2015. 727 p. (In Russ).]
35. who.int [Internet]. Annex 2. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (oral, live, attenuated). Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 904, and Addendum to Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 910 [cited 2016 Feb 22]. Available from: [http://www.who.int/biologicals/vaccines/OPV\\_Recommendations\\_TRS\\_980\\_Annex\\_2.pdf](http://www.who.int/biologicals/vaccines/OPV_Recommendations_TRS_980_Annex_2.pdf).
36. who.int [Internet]. Forty-first World Health Assembly Geneva, 2–13 May 1988. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000 [cited 2016 Feb 24]. Available from: <http://www.who.int/ihr/polioresolution4128en.pdf>.
37. Михайлов М.И., Грачев В.П. Роль России в Глобальной программе ликвидации полиомиелита // *Здравоохранение Российской Федерации*. — 2013. — № 2. — С. 11–14. [Mikhailov MI, Grachev VP. Rol' Rossii v Global'noi programme likvidatsii poliomiellita. *Zdravookhr Ross Fed*. 2013;(2):11–14. (In Russ).]
38. Cochi SL, Hegg L, Kaur A, et al. The Global Polio Eradication Initiative: Progress, lessons learned, and polio legacy transition planning. *Health Aff (Millwood)*. 2016;35(2):277–283. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1104.
39. polioeradication.org [Internet]. Declaration for the Eradication of Poliomyelitis. Geneva; 2004 [cited 2016 Feb 24]. Available from: [http://www.polioeradication.org/content/publications/20040115\\_declaration.pdf](http://www.polioeradication.org/content/publications/20040115_declaration.pdf).
40. Chandrakant L. Global eradication of polio: the case for “finishing the job”. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85(6):421–500. doi: 10.2471/blt.06.037457.
41. WHO. Conclusions and recommendations of the Advisory Committee on Poliomyelitis Eradication, Geneva, 27–28 November 2007. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83(3):25–36.
42. Cochi SL, Jafari HS, Armstrong GL, et al. A world without polio. *J Infect Dis*. 2014;210(Suppl 1):1–4. doi: 10.1093/infdis/jiu383.

43. polioeradication.org [Internet]. Investment case. Executive summary [cited 2016 Feb 24]. Available from: [http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Financing/Investment Case\\_executiveSummary.pdf](http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Financing/Investment Case_executiveSummary.pdf).
44. Patel M, Orenstein W. A world free of polio — the final steps. *N Engl J Med*. 2016;374(6):501–503. doi: 10.1056/NEJMp1514467.
45. WHO. Epidemic focus. Progress towards polio eradication worldwide, 2015–2016. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;91(19):249–256.
46. WHO. Meeting of the WHO working group on polymerase chain reaction protocols for detecting subtype influenza A viruses. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(38): 401–412.
47. who.int [Internet]. Poliovirus detected from environmental samples in Israel update. Geneva; 2013 [cited 2016 Feb 22]. Available from: [http://www.who.int/csr/don/2013\\_07\\_15/en/](http://www.who.int/csr/don/2013_07_15/en/).
48. Sutter RW, et al. *Poliovirus vaccine-live*. In: OW Plotkin, editor. *Vaccines, 2013*. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier–Saunders; 2013. p. 598–645.
49. Platt LR, Estivariz CF, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis*. 2014;210(Suppl 1):380–389. doi: 10.1093/infdis/jiu184.
50. WHO. Polio vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;91(12):145–168.
51. Dömök I. Experiences associated with the use of live poliovirus vaccine in Hungary, 1959–1982. *Rev Inf Dis*. 1984;6(Suppl 2): 413–418. doi: 10.1093/clinids/6.supplement\_2.s413.
52. Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A, et al. Implications of a circulating vaccine-derived poliovirus in Nigeria. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2360–2369. doi: 10.1056/NEJMoa0910074.
53. Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55(40):1093–1097.
54. Yang CF, Naguib T, Yang SJ, et al. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993. *J Virol*. 2003;77(15):8366–8377. doi: 10.1128/jvi.77.15.8366-8377.2003.
55. Nasir UN, Bandhyopadhyay AS, Montagnani F, et al. Polio in Nigeria: A review of the situation and problems hindering its elimination. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(3):658–663. doi: 10.1080/21645515.2015.1088617.
56. Yehualashet YG, Horton J, Mkanda P, et al. Intensified Local Resource Mobilization for the Polio Eradication Initiative: The Experience of World Health Organization in Nigeria During 2008–2015. *J Infect Dis*. 2016;213(Suppl 3):101–107. doi: 10.1093/infdis/jiv535.
57. polioeradication.org [Internet]. Circulating vaccine derived poliovirus (cVDPV) 2000-2013 [cited 2016 Feb 22]. Available from: <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Circulatingvaccinederivedpoliovirus.aspx>.
58. Mushtaq A, Mehmood S, Rehman MA, et al. Polio in Pakistan: Social constraints and travel implications. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13(5):360–366. doi: 10.1016/j.tmaid.2015.06.004.
59. Yang CF, Chen HY, Jorba J, et al. Intratypic recombination among lineages of type 1 vaccine-derived poliovirus emerging during chronic infection of an immunodeficient patient. *J Virol*. 2005;79(20):12623–12634. doi: 10.1128/JVI.79.20.12623-12634.2005.
60. Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses—worldwide, April 2011–June 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(37):741–746.
61. Tebbens RJ, Pallansch MA, Kew OM, et al. Risks of paralytic disease due to wild or vaccine-derived poliovirus after eradication. *Risk Anal*. 2006;26(6):1471–1505. doi: 10.1111/j.1539-6924.2006.00827.x.
62. Vidor E, et al. *Poliovirus vaccine inactivated*. In: OW Plotkin, editor. *Vaccines, 2013*. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier–Saunders; 2013. p. 573–597.
63. Alexander LN, Seward JF, Santibanez TA, et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA*. 2004;292(14):1696–1701. doi: 10.1001/jama.292.14.1696.
64. Hanlon P, Hanlon L, Marsh V, et al. Serological comparisons of approaches to polio vaccination in the Gambia. *Lancet*. 1987;329(8536):800–801. doi: 10.1016/s0140-6736(87)92818-2.
65. Moriniere BJ, van Loon FP, Rhodes PH, et al. Immunogenicity of a supplemental dose of oral versus inactivated poliovirus vaccine. *Lancet*. 1993;341(8860):1545–1550. doi: 10.1016/0140-6736(93)90693-b.
66. Working Group. *Scientific evidence in support of Note for the Record: 5<sup>th</sup> Meeting of the SAGE*. Geneva: WHO; 2012.
67. WHO. Introduction of inactivated polio vaccine and switch from trivalent to bivalent oral poliovirus vaccine worldwide, 2013–2016. Performance of acute flaccid paralysis (AFP) surveillance and incidence of poliomyelitis. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(27):337–348.
68. Приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям». [Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation №125n dated 21 March 2014 «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam». (In Russ).] Доступно по: [http://51.rospotrebnadzor.ru/rss\\_all/-/asset\\_publisher/Kq6J/content/id/229386](http://51.rospotrebnadzor.ru/rss_all/-/asset_publisher/Kq6J/content/id/229386). Ссылка активна на 22.02.2016.
69. Белова О.Е. Полиомиелит: состояние эпидемии и перспективы // *Живые и биокосные системы*. — 2015. — № 13. [Belova O.E. Poliomyelitis: the state of the epidemic and prospects. *Zhivye i biokosnye sistemy*. 2015;(13). (In Russ).] Доступно по: <http://jbks.ru/assets/files/content/2015/issue13/article-7.pdf>. Ссылка активна на 22.02.2016.
70. Доклад Роспотребнадзора. Инфекционная заболеваемость в РФ за январь–сентябрь 2015 года. [Report of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. *Infektsionnaya zaboлеваemost' v RF za yanvar'-sentyabr' 2015 goda*. (In Russ).] Доступно по: [http://54.rospotrebnadzor.ru/en/396/-/asset\\_publisher/2nGZ/document/id/664722;jsessionid=6345F7DEC4A9E51D74E2AEFEB091D1B6?redirect=http%3A%2F%2F54.rospotrebnadzor.ru%2Fen%2F396%3Bjsessionid%3D6345F7DEC4A9E51D74E2AEFEB091D1B6%3Fp\\_p\\_id%3D101\\_INSTANCE\\_2nGZ%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-1%26p\\_p\\_col\\_count%3D2](http://54.rospotrebnadzor.ru/en/396/-/asset_publisher/2nGZ/document/id/664722;jsessionid=6345F7DEC4A9E51D74E2AEFEB091D1B6?redirect=http%3A%2F%2F54.rospotrebnadzor.ru%2Fen%2F396%3Bjsessionid%3D6345F7DEC4A9E51D74E2AEFEB091D1B6%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_2nGZ%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D2). Ссылка активна на 22.02.2016.
71. who.int [интернет]. Доклад ВОЗ. Эпиднадзор за острым вялым параличом (ОВП). [WHO report. *Acute Flaccid Paralysis (AFP) surveillance* (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/topics/epidemiology/surveillance/ru/index1.html>. Ссылка активна на 21.02.2016.
72. Diop OM, Burns CC, Sutter RW, et al. Update on Vaccine-Derived Polioviruses - Worldwide, January 2014–March 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(23):640–646.
73. Dunn G, Klapsa D, Wilton T, et al. Twenty- eight years of poliovirus replication in an immunodeficient individual: Impact on the Global Polio Eradication Initiative. *PLoS Pathog*. 2015;11(8):e1005114. doi: 10.1371/journal.ppat.1005114.

DOI: 10.15690/pf.v13i3.1581

Т.В. Маргиева<sup>1, 2</sup>, Е.П. Зимина<sup>1</sup>, Е.А. Бакович<sup>1</sup>, С.Г. Макарова<sup>1, 3</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Г.Т. Яхьева<sup>1</sup>, И.С. Костюшина<sup>1</sup>, О.В. Кожевникова<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

# Эффективность профилактики рахита у грудных детей при использовании масляного раствора витамина D: результаты краткосрочного сравнительного исследования

## Контактная информация:

Маргиева Теа Валиковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-43, e-mail: tea@nczd.ru

Статья поступила: 04.05.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

По данным российских и зарубежных исследований, распространенность витамин D-дефицитных состояний у детей остается высокой, поэтому важно осуществлять своевременную профилактику рахита у детей, контролируя при этом приверженность к терапии со стороны родителей. **Цель исследования:** изучить профилактическую эффективность масляного раствора витамина D<sub>3</sub> российского производства для профилактики рахита. **Методы:** проведено краткосрочное проспективное сравнительное исследование. Витамин D<sub>3</sub> в виде масляного (по 400 и 800 МЕ) или водного (по 500 и 1000 МЕ) раствора холекальциферола применен у доношенных и недоношенных детей соответственно. Группы контроля составили доношенные дети сопоставимого возраста (n = 15), которым витаминпрофилактика не проводилась (из-за отказа родителей). Оценивали появление клинических признаков рахита до и через 1 мес от начала исследования. **Результаты:** в исследование включены 111 младенцев в возрасте 4–6 мес, из них 66 доношенных и 45 недоношенных. На фоне применения витамина D<sub>3</sub> ни у одного ребенка не были выявлены признаки рахита, в то время как в контрольной группе признаки болезни обнаружены у 8 (53%). **Заключение:** показана сопоставимая эффективность масляной и водной формы раствора витамина D<sub>3</sub> в профилактике рахита у доношенных и недоношенных детей и большая приверженность применению продукта в индивидуальной упаковке разовой дозы (капсулы twist off).

**Ключевые слова:** дети, витамин D, дефицит, рахит, профилактика, эффективность.

(Для цитирования: Маргиева Т.В., Зимина Е.П., Бакович Е.А., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Яхьева Г.Т., Костюшина И.С., Кожевникова О.В. Эффективность профилактики рахита у грудных детей при использовании масляного раствора витамина D: результаты краткосрочного сравнительного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 299–302. doi: 10.15690/pf.v13i3.1581)

Tea V. Margieva<sup>1, 2</sup>, Elena P. Zimina<sup>1</sup>, Elena A. Bakovich<sup>1</sup>, Svetlana G. Makarova<sup>1, 3</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Gusal T. Yachyeva<sup>1</sup>, Irina S. Kostyushina<sup>1</sup>, Olga V. Kojevnikova<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## The Efficacy of Preventing Rachitis in Babies by Using Vitamin D Solutio Oleosa: the Results of a Short-Term Comparative Investigation

**Background:** Vitamin D-deficient states remain highly prevalent in children, according to Russian and foreign studies. Because of this, it is important to conduct timely prevention of rachitis in children, taking into account the commitment to therapy from the parents' side.

**Objective:** Our aim was to study the preventive efficacy of the Russian-manufactured vitamin D<sub>3</sub> solutio oleosa with regard to preventing rachitis. **Methods:** A short-term prospective comparative study has been conducted. Vitamin D<sub>3</sub> was used in the dosages of 400 and 800 ME or 500 and 1000 ME, in the form of an oil or water solution of cholecalciferol in mature and premature (according to the gestation term) children, correspondingly. The control group was comprised of mature children of a comparable age, who received no vitaminoprophylaxis (parental refusal). We evaluate clinical symptoms of rachitis before and after 1 month after the beginning of the study. **Results:** 111 children aged 4–6 months, of them 66 mature and 45 premature were included into the study. None of the children developed rachitis symptoms while taking vitamin D<sub>3</sub> while 8 out of 15 controls (53%) developed signs of rachitis. **Conclusion:** We demonstrated a comparative efficacy of oil and water solutions of vitamin D<sub>3</sub> with regard to preventing rachitis in mature and premature children.

**Key words:** children, vitamin D, deficit, rachitis, prevention, efficacy.

(For citation: Margieva Tea V., Zimina Elena P., Bakovich Elena A., Makarova Svetlana G., Namazova-Baranova Leyla S., Yachyeva Gusal T., Kostyushina Irina S., Kojevnikova Olga V. The Efficacy of Preventing Rachitis in Babies by Using Vitamin D Solutio Oleosa: the Results of a Short-Term Comparative Investigation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 299–302. doi: 10.15690/pf.v13i3.1581)

## ОБОСНОВАНИЕ

С тех пор как в XVI в. люди начали активно переселяться из сельской местности в крупные города, рахит стал одной из наиболее распространенных болезней детского возраста в Европе. Спустя лишь четыре столетия было найдено средство для профилактики и лечения патологии: в 1922 г. E. V. McCollum обнаружил в рыбьем жире вещества (выделенные впоследствии из трескового жира) с антирахитическим действием, которое проявлялось после разрушения витамина А. Так был открыт витамин D [1].

В настоящее время известны два вида витамина D — эргокальциферол и холекальциферол:

- эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>) вырабатывается растениями и грибами, содержится в дрожжах и хлебе, поступает в организм исключительно с пищей;
- холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей в коже и поступает в организм человека с пищей. Во время пребывания на солнце 7-дигидрохолестерин в коже превращается в провитамин D, а затем преобразуется в витамин D<sub>3</sub>. Количество холекальциферола, которое синтезируется под воздействием ультрафиолета, зависит от многих факторов: длины световой волны (наибольшей эффективностью обладает свет в утренние и вечерние часы), возраста (с возрастом снижается способность кожи синтезировать витамин D), пигментации (менее пигментированной кожей синтезируется большее количество витамина D) [2].

Важной функцией витамина D в организме является обеспечение нормального роста и развития костей, предупреждение развития рахита и остеопороза. Активные метаболиты эрго- и холекальциферола оказывают влияние на все виды обмена веществ, при этом их эффекты опосредованы в основном через эндокринную систему [1, 2].

Основной формой витамина D, циркулирующей в крови, является 25(OH)D. Синтез этого метаболита в печени регулируется по механизму обратной связи и поддерживается на относительно постоянном уровне. Второй этап метаболизма происходит в почках с участием фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы (ген *CYP27B1*), преобразующего 25(OH)D в биологически активный гормон кальцитриол — 1,25-дигидрооксихолекальциферол [1, 25(OH)<sub>2</sub>D]. Вместе с паратиреоидным гормоном (ПТГ) и тиреокальцитонином 1,25(OH)<sub>2</sub>D регулирует процессы отложения кальция в костной ткани и дентине, обеспечивая тем самым фосфатно-кальциевый гомеостаз, процессы минерализации и роста костей [3].

Согласно «Нормам физиологических потребностей в витаминах для детей и подростков Российской Федерации (МР 2.3.1. 2432-08)», суточный прием витамина D рекомендован в дозе 10 мкг для детей от 0–3 мес до 18 лет [4]. Однако, для большинства населения (в том числе других стран мира) в повседневной жизни такой уровень поступления витамина D с пищей труднодостижим. Как результат, дефицитом витамина D страдают беременные женщины, кормящие матери и их новорожденные дети, а также дети младшего возраста [5, 6].

В России обеспеченность витамином D детей раннего возраста (от 1 мес до 3 лет,  $n = 1230$ ) изучена в многоцентровом когортном исследовании РОДНИЧОК (2013–2014 гг.) [7]. Нормальный уровень обеспеченности витамином D был подтвержден только у 1/3 обследованных детей, у 24% — выявлен недостаточный уровень, у 42% — дефицит. Частота гиповитаминоза D у детей первых 3 лет жизни составляет 61%, частота дефицита — 25%. При этом в группе детей в возрасте от 2 до 3 лет гиповитаминоз D отмечался в 91% случаев.

Таким образом, необходимость профилактического применения витамина D не вызывает сомнений. Однако, как ни странно, именно некомплаентность родителей врачебным рекомендациям по приему витамина D отмечается педиатрами в качестве основной причины развития его дефицита. Обусловлено такое поведение недопониманием роли витамина D, нежеланием ежедневно «кормить лекарством», а также страхом передозировки препарата («перелить») при его назначении в каплях.

Целью нашего исследования было изучить эффективность профилактики рахита с помощью масляного раствора витамина D<sub>3</sub>.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проспективное клиническое исследование с дизайном по типу «случай–контроль».

### Критерии соответствия

*Критерии включения:*

- возраст 3–6 мес;
  - грудное вскармливание.
- Критериями не включения*, помимо искусственного/смешанного вскармливания и приема матерью лекарственных средств или пищевых добавок, содержащих витамин D, стали наличие у ребенка:
- признаков рахита;
  - признаков нарушения кальциево-фосфорного обмена;
  - первичной или вторичной костной патологии;
  - других соматических заболеваний, способствующих развитию рахита или рахитоподобного синдрома.

### Условия проведения

Исследование проведено в отделении восстановительного лечения детей с перинатальной патологией Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва) в период с сентября по ноябрь 2015 г.

### Описание медицинского вмешательства

Детей, соответствующих критериям включения, произвольно распределили в две группы: в группе 1 для профилактики рахита назначали витамин D<sub>3</sub> в виде водного раствора (Аквдетрим, Медана, Польша), в группе 2 — в виде масляного раствора (D<sub>3</sub>Вит Беби, Алвилс Патент, Россия). Дети, чьи родители не захотели давать «лишнее лекарство», вошли в группу контроля. Анализ результатов проводился отдельно для доношенных и недоношенных детей. Учитывая, что недоношенные младенцы обязательно должны получать профилактику рахита [8], из их числа были сформированы только две группы сравнения в зависимости от принимаемого препарата.

Водный раствор витамина D<sub>3</sub> доношенным детям назначали в дозе 500 МЕ (1 капля), недоношенным — по 1000 МЕ (2 капли) в сутки. Масляный раствор витамина D<sub>3</sub> доношенные дети получали в дозе 400 МЕ (2 капсулы twist off), недоношенные — по 800 МЕ (4 капсулы twist off) в сутки.

Форма выпуска в виде капсул twist off обеспечивает высокую герметичность и изоляцию жидкого витамина D<sub>3</sub> от перепада влажности, что позволяет избежать применения консервантов и стабилизаторов; кроме того, современное оборудование обеспечивает высокую точность заполнения капсул (с допуском не превышающим  $\pm 3\%$ ). Вероятность передозировки витамина D<sub>3</sub> при применении сведена к минимуму по сравнению с каплями [9]. Для открытия капсулы достаточно повернуть наконечник и оторвать его, а затем содержимое смешать с грудным молоком матери или выжать непосредственно в рот

ребенку. Поскольку 1 капсула twist off содержит 200 МЕ витамина D<sub>3</sub> масляного раствора (а, как известно, общепринятая профилактическая доза составляет в среднем 400 МЕ для доношенных новорожденных и младенцев и 1000 МЕ для недоношенных), мы сравнили и эффективность применения разных доз.

#### Исходы исследования

**Основной исход:** обнаружение клинических и/или лабораторных признаков рахита.

**Дополнительный исход:** приверженность матерей назначенной профилактической терапии витамином D<sub>3</sub>.

#### Методы оценки исходов исследования

Всем детям до начала приема витамина D<sub>3</sub> и спустя 1 мес были выполнены следующие обследования:

- 1) осмотр и оценка врачом наличия клинических проявлений рахита: признаки остеомаляции (например, краниотабес), остеоидной гиперплазии (выступающие лобные бугры, «браслетки», «четки» и др.), мышечной гипотонии, деформации нижних конечностей;
- 2) исследование состояния фосфорно-кальциевого обмена, нарушенного при дефиците витамина D (определение сывороточных уровней общей щелочной фосфатазы, ЩФ, фосфора, общего кальция, ПТГ).

Исследования выполнены в отделе инструментальной и лабораторной диагностики НЦЗД (заведующая отделом — О.В. Кожевникова). Референсные значения лаборатории: ЩФ — 60–400 Ед/л, фосфор — 1,25–2,16 ммоль/л, общий кальций — 2,25–2,75 ммоль/л, ПТГ — 10–65 пг/мл.

#### Оценка приверженности родителей врачебным рекомендациям

Дополнительно были оценены приверженность родителей терапии (соблюдение дозы и режима приема), удобство применения конкретной формы выпуска витамина D с помощью устного опроса через 1 мес от начала приема ребенком витамина D.

#### Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. От родителей всех детей было получено письменное информированное согласие на проведение необходимого обследования.

#### Статистический анализ

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). При описании количественных признаков использованы среднее и стандартное отклонение. Сравнение средних в зависимых выборках выполнено

с помощью *t*-критерия Стьюдента для парных значений. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика участников исследования

В настоящее исследование было включено 111 детей (40,5% девочек) в возрасте 4–6 мес, из них по сроку гестации 66 доношенных и 45 недоношенных.

### Результаты профилактики рахита у доношенных детей

В группу 1 были включены 26, в группу 2 — 25, в группу 3 — 15 младенцев. За время наблюдения клинические признаки рахита не выявлены ни у одного ребенка, получавшего водный или масляный раствор витамина D<sub>3</sub>. В то же время среди детей контрольной группы, не получавших препараты, признаки рахита в виде повышенной потливости и вздрагивания во сне отмечены в 8 (53%) случаях.

По показателям состояния фосфорно-кальциевого обмена группы 1 и 2 не отличались друг от друга и находились в пределах референсных лабораторных показателей.

На фоне приема витамина D у детей в группах 1 и 2 уровни ЩФ, фосфора, общего кальция и ПТГ остались на прежнем уровне, тогда как у детей контрольной группы отмечалось повышение активности ЩФ в крови (табл. 1).

### Результаты профилактики рахита у недоношенных детей

Недоношенные младенцы были распределены в две группы: в группе 1 ( $n = 22$ ) дети получали препарат витамина D<sub>3</sub> в виде водного раствора, в группе 2 ( $n = 23$ ) — в виде масляного раствора витамина D<sub>3</sub>. Результаты изучаемых показателей до и через 1 мес приема витамина у детей обеих групп находились в пределах референсных лабораторных значений (табл. 2).

### Приверженность родителей приему витамина D

В группе доношенных детей 3 (12%) матерей нерегулярно давали препарат водного раствора витамина D в связи с боязнью его передозировки. Все матери детей, получавших масляный раствор витамина D в капсулах twist off, указали, что давали препарат ежедневно, выполняя рекомендации врача, а также следуя инструкции по применению препарата (отмечая, в частности, отсутствие в препарате консервантов и спирта). В группе недоношенных детей все матери подтвердили, что давали препарат согласно рекомендациям врача.

### Нежелательные явления

За время наблюдения ни у одного ребенка из 111, включенных в исследование, не было зафиксировано аллергической реакции. Ни один пациент не был исключен из исследования в результате самостоятельного пре-

**Таблица 1.** Показатели фосфорно-кальциевого обмена до и через 1 мес от начала приема витамина D у доношенных детей

Показатель	Группа 1, $n = 26$		Группа 2, $n = 25$		Группа 3, $n = 15$	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
ЩФ, Ед/мл	288 ± 83	285 ± 58	244 ± 52	270 ± 38	235 ± 52	<b>488 ± 102*</b>
Фосфор, ммоль/л	1,86 ± 0,12	1,90 ± 0,14	1,93 ± 0,15	1,88 ± 0,13	1,90 ± 0,20	1,85 ± 0,12
Кальций, ммоль/л	2,63 ± 0,07	2,6 ± 0,21	2,6 ± 0,08	2,67 ± 0,13	2,61 ± 0,12	2,69 ± 0,4
ПТГ, пг/мл	34,3 ± 9,2	37,5 ± 7,1	48,4 ± 17,7	42,1 ± 10,3	31,6 ± 13,1	35,5 ± 7,5

*Примечание.* ЩФ — щелочная фосфатаза, ПТГ — паратиреоидный гормон. Группа 1 — дети, получавшие с профилактической целью водный раствор витамина D, Группа 2 — дети, получавшие масляный раствор витамина D, Группа 3 — дети, не получавшие витамин D. \* —  $p < 0,01$  при сравнении с исходным показателем.

**Таблица 2.** Показатели фосфорно-кальциевого обмена до и через 1 мес от начала приема витамина D у недоношенных детей

Показатель	Группа 1, n = 22		Группа 2, n = 23	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
ЩФ, Ед/мл	290 ± 108	298 ± 60	286 ± 84	308 ± 50
Фосфор, ммоль/л	1,89 ± 0,19	1,95 ± 0,14	2,10 ± 0,20	1,90 ± 0,11
Кальций, ммоль/л	2,60 ± 0,05	2,41 ± 0,19	2,62 ± 0,07	2,35 ± 0,07
ПТГ, пг/мл	47,8 ± 15,4	33,7 ± 13,4	40,8 ± 15,4	32,1 ± 5,9

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза, ПТГ — паратиреоидный гормон. Группа 1 — дети, получавшие с профилактической целью масляный раствор витамина D, Группа 2 — дети, получавшие водный раствор витамина D.

кращения приема препарата (родителями) или по медицинским показаниям.

### ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных нами детей отсутствовали симптомы рахита при включении в исследование. Полученные в работе результаты согласуются с выводами других авторов [6–8] о необходимости профилактического применения витамина D: так, в группе доношенных детей, не получавших подобной дотации, отмечались случаи развития признаков рахита.

Важными представляются и результаты сопоставимой эффективности саплементации (дополнительного введения) как водного раствора витамина D, так и масляного. Кроме того, показано, что применение любого из этих препаратов в общепринятой дозе (400 МЕ для доношенных, 800–1000 МЕ для недоношенных детей) достаточно для профилактики рахита, вопреки данным других авторов о недостаточности таковой в современных условиях [5, 10–11]. Возможно, исходы нашего исследования обусловлены его краткосрочностью, и при более длительном наблюдении у отдельных пациентов развились бы признаки дефицита витамина D. Полученные нами результаты требуют дальнейшего изучения — проведения более длительного наблюдения за детьми, получающими профилактическую терапию препаратами витамина D, а также сравнения препарата одного и того же торгового наименования, но в разной дозировке.

### Ограничения исследования

Недостатком исследования является его краткосрочность. Нам представляется необходимым проведение про-

лонгированного исследования с целью более доказательного, с научной точки зрения, изучения доз витамина D, необходимых для эффективной профилактики рахита.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для эффективной профилактики рахита у доношенных и недоношенных детей необходима саплементация препаратами витамина D. Показано, что эффективность водного и масляного растворов витамина D одинакова. Развитие признаков рахита, как клинических, так и лабораторных (повышение активности ЩФ), было отмечено в группе доношенных детей, не получавших дотацию витамина D с профилактической целью. Родители детей, получавших препарат отечественного производства, выпускаемый без консервантов и других дополнительных ингредиентов, характеризовались высокой приверженностью лечению.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Алвилс Патент».

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Т. В. Маргиева** — получение исследовательского гранта от фармацевтической компании «Бионорика». Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ORCID

**Л. С. Намазова-Баранова** <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Yu C, Fedoric B, Anderson PH, Lopez AF, Grimbaldeston MA. Vitamin D (3) signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(1):41–46. doi: 10.1016/j.biocel.2010.10.011.
- Lucas Robyn M, Gorman Sh, Geldenhuys S, Hart Prue H. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Reports.* 2014;6:118. doi: 10.12703/p6-118.
- Norman AW, Henry HH. Vitamin D. In: Bowman BA, Russell RM, eds. *Present Knowledge in Nutrition*, 9th ed. Washington DC: ILSI Press; 2006.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. М., 2008. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. MR 2.3.1.2432-08. Moscow; 2008. (In Russ).]
- Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, Lamberg-Allardt C, McGrath JJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):649–650. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):809.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–81. doi: 10.1056/nejmra070553.
- Захарова И. Н., Мальцев С. В., Боровик Т. Э., Яцык Г. В., Маляевская С. И., Вахлова И. В., Шуматова Т. А., Романцова Е. Б., Романюк Ф. П., Климов Л. Я., Пирожкова Н. И., Колесникова С. М.,

- Курыникова 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. — Т. 13. — № 6 — С. 30–34. [Zakharova IN, Mal'tsev SV, Borovik TE, et al. Vitamin D insufficiency in children of tender years in Russia: the results of a multi-centre cohort study Rodnichok (2013–2014). *Current pediatrics.* 2014;13(6):30–34. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i6.1198.
- Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Москва, 2011. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii. Moscow; 2011. (In Russ).]
- d3vit.ru [интернет]. Инструкция по применению биологически активной добавки к пище D<sub>3</sub> Вит беби [доступ от 21.06.2016]. [Instruktsiya po primeneniyu biologicheskii aktivnoi dobavki k pishche D<sub>3</sub> Vit bebi. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://d3vit.ru/instruktsiya>.
- Яцык Г. В., Беляева И. А., Шатская С. Ю. Применение витамина D при рахите у недоношенных детей // *Российский педиатрический журнал.* — 2013. — № 5 — С. 45–49. [Yatsyk GV, Belyaeva IA, Shatskaya SYu. Exchange of vitamin D and features rickets in premature infants. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal.* 2013;5(5):45–49. (In Russ).]
- Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy.* 2012; 67 (3):296–301. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02755.x.

## Александр Александрович Баранов



15 июля 2016 г. исполнилось 75 лет со дня рождения академика РАН, профессора Александра Александровича Баранова. Это юбилей не только выдающегося ученого, но и признанного лидера отечественной педиатрии конца XX – начала XXI столетия.

Кратко напомним основные вехи жизни юбиляра, его профессиональной, научной и общественной деятельности.

Александр Александрович родился в сельской глубинке Кировской области (дер. Арзаматово). Отец, участник Великой Отечественной войны, трудился фельдшером, возглавлял партийную организацию совхоза; мать была учителем русского языка и литературы и долгие годы — директором средней школы. Убеждения своих родителей, истинных русских сельских интеллигентов, — быть верным долгу и отдавать всего себя служению людям — Александр Александрович, как говорится, впитал с молоком матери.

Получив в Казанском медицинском институте диплом врача-педиатра (1964), молодой специалист два года проработал районным педиатром и заместителем главного врача ЦРБ Верхне-Услонского района Татарской Республики, а затем досрочно окончил аспирантуру в альма-матер, защитив кандидатскую диссертацию «Детская смертность в сельской местности Татарской АССР». Дальнейшая научная деятельность юбиляра связана с Горьковским педиатрическим НИИ (с 1969 г.), в котором он сделал блестящую карьеру от старшего научного сотрудника до директора, выполнил докторскую диссертацию на тему «Эпидемиология и организационные прин-

ципы лечения неинфекционных заболеваний органов пищеварения у детей» (1977).

В 1987 г. А.А. Баранов назначается на должность заместителя Министра здравоохранения СССР, а в 1991 г. становится первым заместителем Министра. Здесь особенно проявились его яркий талант администратора и огромная работоспособность: в течение всех этих лет он многократно выезжал в служебные командировки в регионы страны, и прежде всего в самые «горячие» ее точки.

С 1992 по 2015 г. А.А. Баранов возглавлял ряд педиатрических кафедр в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова. В 1996 г. был назначен директором НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков, а с 1998 г. возглавил Научный центр здоровья детей.

За успехи в создании новых направлений в отечественной педиатрии и подготовке медицинских кадров выдающийся ученый и организатор науки А.А. Баранов был избран членом-корреспондентом (1991), действительным членом РАМН (1995), действительным членом РАН по отделению физиологии и фундаментальной медицины (2011).

В крайне важной для народа, общества и государства сфере охраны здоровья детей проявился яркий талант академика А.А. Баранова как выдающегося организатора науки.

Правомерность такого заявления заключается в следующем. Еще в начале своей научной карьеры молодой администратор из рядового НИИ педиатрии создал в Горьком (ныне Нижний Новгород) российский центр детской гастроэнтерологии, на базе которого стали функционировать проблемная комиссия и республиканская гастроэнтерологическая клиника; впервые в стране были организованы детское хирургическое гастроэнтерологическое отделение и отделение лечебного питания. Александр Александрович стал инициатором создания уникального (подобных педиатрических учреждений нет нигде в мире!) Научного центра здоровья детей, включающего в себя все основные составляющие современной педиатрии — научную, клиническую, профилактическую, социальную, интегрирующего высокоэффективные лечебно-диагностические, профилактические, реабилитационные технологии и совместный труд ученых разных специальностей. Логично, что это учреждение в своем развитии приобрело сущность национального центра и справедливо официально стало таковым в системе охраны здоровья детей России. Александр Александрович является инициатором разработки подпрограммы «Здоровый ребенок» федеральной целевой программы «Дети России», основателем научной платформы «Педиатрия».

А.А. Баранов — блестящий организатор здравоохранения, внесший заметный вклад в развитие российской системы охраны здоровья детей. Им были инициированы «медицинские десанты» специалистов в неблагоприятные по материнской и детской смертно-

сти республики СССР. Ему принадлежит идея создания и широкого внедрения таких инновационных систем в сфере детского здравоохранения, как оздоровление часто болеющих детей, непрерывное наблюдение за детьми от рождения до 18 лет, медико-социальное сопровождение детского населения, организация перинатальных центров и др.

Курируя в Министерстве здравоохранения СССР охрану здоровья матери и ребенка, Александр Александрович обосновал принципы и направления стратегии борьбы с материнской и младенческой смертностью, приложил весь свой выдающийся талант организатора к ее реализации. В результате, несмотря на тяжелейший социально-экономический кризис, разразившийся в стране в конце прошлого века, уровень младенческой смертности не повысился, как это случилось с другими показателями здоровья населения России. И в том, что ныне коэффициент смертности детей первого года жизни составляет 6,5 на 1000 родившихся живыми и сопоставим с таковым в большинстве стран Европы, во многом заслуга юбиляра, отмеченная присуждением ему Премии Правительства Российской Федерации.

Авторитет талантливого администратора и выдающегося ученого-педиатра послужил основанием для назначения Александра Александровича на должность главного специалиста-педиатра Министерства здравоохранения Российской Федерации.

А. А. Баранов — выдающийся ученый, внесший весомый вклад в развитие научной педиатрии. Еще 40 лет назад своей докторской диссертацией он заложил начала неинфекционной эпидемиологии в отечественной педиатрии. Неоспоримой заслугой ученого является создание современной профилактической педиатрии, одним из приоритетных постулатов которой стала концепция выявления и оздоровления детей из групп риска по определенной патологии. Александра Александровича заслуженно считают одним из основоположников современной детской гастроэнтерологии: под его руководством и непосредственном участии были изучены эпидемиология и патогенез, диагностика и лечение болезней пищеварения у детей. Работы юбиляра стали также основой для формирования отечественной детской экопатологии. По публикациям ученого будущие историки будут изучать состояние здоровья, тенденции и особенности физического развития, заболеваемости, инвалидности и смертности детского населения России, а также организационные проблемы, направления и опыт деятельности по сохранению и укреплению здоровья детей и подростков в конце прошлого и первые десятилетия настоящего столетия.

А. А. Баранов вот уже более 20 лет возглавляет Союз педиатров России. Созданная в 1994 г. по его инициативе общественная профессиональная организация стала правопреемником Обществ детских врачей СССР и РСФСР. Этот факт и то, что с 2007 г. отсчет (номера)

съездов и конгрессов Союза начали вести от первого и единственного съезда детских врачей в Российской империи (1912 г.), ярко свидетельствует об историческом мышлении и истинном патриотизме Председателя Исполкома Союза. Он глубоко убежден, что традиции и преемственность в истории Имперской, Советской и современной России является обязательной нравственной составляющей любой сферы жизни и деятельности российского государства и общества. Несомненной заслугой Александра Александровича является и то, что Союз педиатров России получил международное признание: IV Европейский педиатрический конгресс был проведен в Москве (в 2009 г.), а сам академик избран на должность вице-президента Европейской педиатрической ассоциации (2007–2013 гг.).

Широко известен в России общественный статус академика А. А. Баранова. Являясь членом многих авторитетных общественных организаций, Александр Александрович настойчиво, с принципиальных позиций защищает права детей на сохранение жизни и здоровья. При его непосредственном участии разработана Концепция закона «Об охране здоровья детей в Российской Федерации», одобренная Правительством России. Может быть, наиболее ярко гражданская и общественная позиция А. А. Баранова проявилась в 2004 г., когда в стране задумали внедрять западную модель врача общей практики, передав ему функции участкового педиатра. Против этого нововведения, бездумного подражания западным образцам, Александр Александрович организовал мощную общественную кампанию, которая убедительно доказала, что отечественная система оказания медицинской помощи детям наиболее эффективна в российских условиях.

Академиком А. А. Барановым созданы ведущие научные школы в области педиатрии и организации детского здравоохранения (социальной педиатрии). Он является автором более 500 научных публикаций, в числе которых более 70 монографий и руководств, а также атласов, клинических рекомендаций, учебников и учебных пособий. Им подготовлены 39 докторов и 44 кандидата наук.

Заслуги академика А. А. Баранова получили широкое признание. Он награжден государственными наградами СССР и Российской Федерации: орденом Трудового Красного Знамени (1986), орденом Почета (2001), орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2006), орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени (2010) и целым рядом общественных наград и поощрений.

И хотя за спиной три четверти века, пусть опыт, знания, талант и энергия, неукротимое понимание долга перед народом и Отечеством еще долгие годы будут служить Александру Александровичу во имя им же сформулированной высокой цели: «Сохраним здоровье детей — сохраним Россию!»

*Ученики академика РАН А. А. Баранова*