

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.

Балаболкин 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.

Константинополус А. (Афины, Греция), проф.

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

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

Кузнецова 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.

Местрович 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.

305

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2016 / ТОМ 13 / № 4

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/ № 4/ 2016

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ
318	Л.С. Намазова-Баранова
	КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
	А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Володин, И.В. Давыдова, Д.Ю. Овсянников, Д.О. Иванов, Е.В. Бойцова, Г.В. Яцык, А.Г. Антонов, О.В. Ионов, А.Ю. Рындин, В.А. Гребенников, И.Г. Солдатова, А.И. Чубарова
319	ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
334	Л.С. Намазова-Баранова, С.И. Валиева, М.В. Федосеенко, Д.А. Новикова, Н.Е. Ткаченко, А.Г. Гайворонская, М.И. Броева, Т.А. Калюжная, Ф.Ч. Шахтактинская, Е.И. Алексеева, К.Б. Исаева АНАЛИЗ ВАКЦИНАЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ
340	Е.В. Гайдар, М.М. Костик, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Л.С. Снегирёва, Е.А. Исупова, Т.Н. Никитина, Е.Д. Серогодская, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДАЛИМУМАБА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПЕРЕДНЕМ УВЕИТЕ, АССОЦИИРОВАННОМ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ И РЕЗИСТЕНТНЫМ К ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ
345	А.С. Колбин, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, М.Ю. Фролов, Т.Л. Галанкин, А.А. Алексеева, Е.А. Добрынина ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ
354	Г.Б. Мовсисян, О.С. Гундобина, Л.С. Намазова-Баранова, К.В. Савостьянов, А.Н. Пушков, В.В. Черников, Н.Н. Мазанова, А.М. Романюк, В.И. Смирнов ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ДАННЫЕ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО РЕГИСТРА
362	М.В. Ходжиева, В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева, Т.В. Бушуева, О.С. Мельничук, С.В. Некрасова ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (7–10 ЛЕТ): РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
367	К.А. Казакова БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ
373	Е.Н. Латышева, Ю.Ю. Русецкий, У.С. Малявина, П.А. Храмов ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА У ДЕТЕЙ
377	Д.В. Печкуров, Т.В. Турти, И.А. Беляева, А.А. Тяжева МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ: ОТ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ СТАНОВЛЕНИЯ К ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
	НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ
384	Р.Ф. Тепаев, В.А. Ластовка, А.В. Пыталь, Ю.В. Савлук МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
	ДИАГНОСТИКА В ПЕДИАТРИИ
390	Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова, Т.В. Слепцова, О.Л. Ломакина, А.М. Чомахидзе КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТА С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ
395	М.М. Лохматов, Т.Н. Будкина, В.И. Олдаковский, Е.Ю. Дьяконова СИНДРОМ ПЕЙТЦА–ЕГЕРСА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ ЭНДОСКОПИИ НА ПРИМЕРЕ СОБСТВЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ
399	Т.В. Слепцова, Е.И. Алексеева, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова ОПЫТ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАНАКИНУМАБОМ ПАЦИЕНТА С TRAPS-СИНДРОМОМ С РАННЕ НЕ ОПИСАННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ РЕЦЕПТОРА TNF α
404	Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Алексеева, Л.Р. Селимзянова, Ю.Г. Левина, К.Е. Эфендиева, Е.А. Добрынина АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА
	ЮБИЛЕЙ
409	МАРГАРИТА НИКОЛАЕВНА КУЗНЕЦОВА
410	ИВАН ЕВГЕНЬЕВИЧ СМЕРНОВ
411	ГАЛИНА ВАСИЛЬЕВНА ВОЛЫНЕЦ

**Сок прямого отжима – гипоаллергенный!
Доказано клинически.**

Мы отбираем только самые сладкие яблоки, выжимаем сок и нагреваем его лишь несколько секунд, чтобы сохранить максимум полезных веществ. Не содержит добавленного сахара.



ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически
доказано



Реклама.

Сок яблочный прямого отжима неосветленный (0,2 л) рекомендован для питания детей с 4 месяцев. На правах рекламы. Сведения о возрастных ограничениях применения продуктов «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. Необходима консультация специалиста. Гипоаллергенность соков прямого отжима «ФрутоНяня» из яблок, из яблок и груш, из яблок и слив, из яблок и черной смородины клинически доказана в НЦЗД в 2016 году.

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

Arkhotik 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. (Astrakhan'), 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

Saygıtov 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

Publishing group

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



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

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

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

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

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

Printed by «Business printing» Ltd,
12-1-11, Davydovskaya street, Moscow, 121352.
Tel. +7 (499) 110-17-34.

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

* от 2 месяцев

Первая и единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей* и взрослых

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения

Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13-ти серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ: Гомогенная суспензия белого цвета.

НАЗНАЧЕНИЕ: Профилактика пневмококковых заболеваний, включая инвазивные инфекции (в том числе менингит, бактериемию, сепсис), пневмонии и средние отиты, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

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

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

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

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

Схема вакцинации

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

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

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

Лица в возрасте 18 лет и старше

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

Особые группы пациентов

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

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

Пожилые пациенты

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

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

- 1) Представительство корпорации Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн, 123317 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Тел.: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
- 2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
- 3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

На правах рекламы
WRUPRAMO15025

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



CONTENT

	EDITORIALS
318	Leyla S. Namazova-Baranova
	CLINICAL RECOMMENDATIONS
319	Aleksander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Nikolay N. Volodin, Irina V. Davydova, Dmitry U. Ovsyannikov, Dmitry O. Ivanov, Evgenia V. Boytsova, Galina V. Yatsik, Albert G. Antonov, Oleg V. Ionov, Andrey U. Ryndin, Vladimir A. Grebennikov, Irina G. Soldatova, Antonina I. Chubarova MANAGING CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA
	ORIGINAL ARTICLE
334	Leyla S. Namazova-Baranova, Sania I. Valieva, Marina V. Fedoseenko, Darya A. Novikova, Natalia E. Tkachenko, Anna G. Gaivoronskaya, Marika I. Broeva, Tatiana A. Kaljuzhnaya, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya, Ekaterina I. Alekseeva, Ksenia B. Isaeva ANALYSIS OF THE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IMMUNIZATION SCHEDULE
340	Ekaterina V. Gaidar, Mikhail M. Kostik, Margarita F. Dubko, Vera V. Masalova, Ludmila S. Snegireva, Eugenia A. Isupova, Tatyana N. Nikitina, Elena D. Serogodskaya, Olga V. Kalashnikova, Vyacheslav G. Chasnyk THE EFFICIENCY OF ADALIMUMAB IN CASES OF CHRONIC METHOTREXATE-RESISTANT JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS-ASSOCIATED ANTERIOR UVEITIS: RETROSPECTIVE CASE SERIES STUDY
345	Alexey S. Kolbin, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Maxim Y. Frolov, Timofey L. Galankin, Anna A. Alekseeva, Elena A. Dobrynina A PHARMACO-ECONOMIC ANALYSIS OF TREATING SEVERE UNCONTROLLED CHILD ASTHMA WITH OMALIZUMAB — ACTUAL RUSSIAN CLINICAL PRACTICE DATA
354	Goar B. Movsisyan, Olga S. Gundobina, Leyla S. Namazova-Baranova, Kirill V. Savostyanov, Alexander N. Pushkov, Vladislav V. Chernikov, Natalya N. Mazanova, Alena M. Romanyuk, Vladimir I. Smirnov DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF CHILD GAUCHER DISEASE PATIENTS IN RUSSIA: PEDIATRIC REGISTER DATA
362	Malohat V. Khodzhiyeva, Vera A. Skvortsova, Tatiana E. Borovik, Leyla S. Namazova-Baranova, Tea V. Margieva, Tatiana V. Bushueva, Oleg S. Melnichuk, Svetlana V. Nekrasova EVALUATING THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF EARLY AGE SCHOOLCHILDREN (7–10 YEARS): COHORT STUDY RESULTS
	REVIEW
367	Klavdiia A. Kazakova BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: A MODERN VIEW ON COURSE AND OUTCOMES
373	Elena N. Latysheva, Yuri Yu. Rusetsky, Ulyana S. Malyavina, Pavel A. Khramov POSSIBILITIES OF MEDICAMENTAL TREATMENT FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA IN CHILDREN
377	Dmitry V. Pechkurov, Tatiana V. Turti, Irina A. Belyaeva, Alena A. Tjazheva INTESTINAL MICROFLORA IN CHILDREN: FROM FORMATION DISTURBANCES PROPHYLAXIS TO PREVENTING NON-INFECTIOUS DISEASES
	EMERGENCY CONDITIONS IN CHILDREN
384	Rustem F. Tepaev, Vasilij V. Lastovka, Anna V. Pytal, Julija V. Savluk METABOLIC ACIDOSIS: DIAGNOSTICS AND TREATMENT
	PEDIATRIC DIAGNOSTICS
390	Ekaterina I. Alekseeva, Saniya I. Valieva, Tatyana M. Bzarova, Rina V. Denisova, Tatyana V. Sleptsova, Olga L. Lomakina, Alexandra M. Chomakhidze TREATING SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITH TOCILIZUMAB: CLINICAL CASE
395	Maxim M. Lokhmatov, Tat'jana N. Budkina, Vladislav I. Oldakovsky, Elena U. Diakonova PEUTZ-JEGHERS SYNDROME: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF MODERN INTRALUMINAL ENDOSCOPY AS SHOWN ON OWN CLINICAL OBSERVATIONS
399	Tatyana V. Sleptsova, Ekaterina I. Alexeeva, Kirill V. Savostyanov, Alexander A. Pushkov, Tatyana M. Bzarova, Kseniya B. Isaeva, Rina V. Denisova TREATING TRAPS SYNDROME WITH A PREVIOUSLY UNDESCRIBED TNF α GENE RECEPTOR MUTATION SUCCESSFULLY WITH CANAKINUMAB
404	Elena A. Vishneva, Leyla S. Namazova-Baranova, Anna A. Alekseeva, Lilia R. Selimzyanova, Julia G. Levina, Kamilla E. Efendieva, Elena A. Dobrynina ALLERGEN-SPECIFIC CHILD IMMUNOTHERAPY: CURRENT STATE OF AFFAIRS
	JUBILEE
409	MARGARITA NIKOLAYEVNA KUZNETSOVA
410	IVAN EVGENYEVICH SMIRNOV
411	GALINA VASIL'EVNA VOLYNETS



Возвращая ДЕТСТВО

Современный стандарт терапии системного ювенильного идиопатического артрита^{1,2}

- У 9 из 10 детей значительно снижаются проявления системного артрита и отсутствует лихорадка к 12 неделе лечения³
- Каждый второй ребенок преодолевает зависимость от глюкокортикоидов через год терапии⁴

1. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6249-standard-ot-28-yanvary-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 2. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6156-standard-ot-29-yanvary-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 3. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. N Engl J Med 2012; 367: 2385-95; 4. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Pediatric Rheumatology 2011; 9 (Suppl 1): P 164

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.

2014-0803, 02.2014

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

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



Аллергия на пыльцу трав

Таблетированный аллерген с экстрактом 5-ти трав¹.

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

Оралейр®



ИЗБРАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

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

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

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

STALLERGENES  GREER

ООО Сталлержен Восток

125319, Москва, ул. Академика Ильюшина, 9

Тел.: +7 (499) 151 17 05

Позвольте ребенку
расти здоровым,
чтобы осуществить
мечты

**СИНАГИС® ОБЕСПЕЧИВАЕТ
НАДЕЖНУЮ ЗАЩИТУ
ОТ РСВ ИНФЕКЦИИ^{1, 2}:**

- недоношенным детям,
рожденным до 35 недели
гестации в возрасте
до 6 месяцев;
- детям с бронхолегочной
дисплазией в возрасте
до 2-х лет;
- детям с гемодинамически
значимыми врожденными
пороками сердца.

¹ Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*. 1998; 102: 531-537.

² Feltes T. F., Cabalka A. K., Meissner H. C., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J. Pediatr*. 2003; 143: 532-40

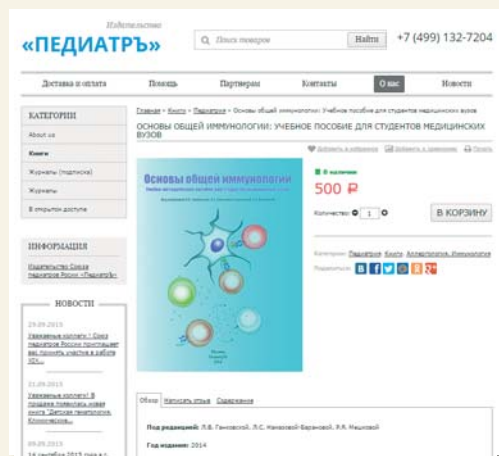
abbvie

ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
ВЫ МОЖЕТЕ ОБРАЩАТЬСЯ В ООО «ЭББВИ»:

141400, МОСКОВСКАЯ ОБЛ., Г. ХИМКИ,
УЛ. ЛЕНИНГРАДСКАЯ, ВЛАД. 39, СТР. 5,
«ХИМКИ БИЗНЕС-ПАРК». ТЕЛ.: +7(495) 258-42-77,
ФАКС: +7(495) 258-42-87

RUSYN151208

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
О ПРЕПАРАТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ИНФОРМАЦИЯ
ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
РАБОТНИКОВ (НЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ).



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

Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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

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

Преимущества для авторов журналов:

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



<http://www.spr-journal.ru/ojs/index.php/onco>



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

**Жизнь должна
продолжаться,
не ЮИА**

**Создает
ВОЗМОЖНОСТИ**

**Улучшает
качество
жизни**

**Избавляет
от страданий***

abbvie

**ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ
ЖНВЛП и ОНЛС с 2015 года**

destination you™

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА®

(информация только для медицинских и фармацевтических работников). Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: ООО «ЭббВи», Россия. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Номер регистрационного удостоверения: ЛС-002422. Международное непатентованное наименование: адалимуаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. В 0,8 мл раствора содержится активное вещество: адалимуаб 40 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Хумира® (адалимуаб) представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимуаб селективно связывается с фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α) и нейтрализует его биологические функции.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Ревматоидный артрит
- Анкилозирующий спондилит
- Аксиальный спондилоартрит без рентгенологически подтвержденного анкилозирующего спондилита,
- Бляшечный псориаз
- Псориатический артрит
- Ювенильный идиопатический артрит (с 2-х лет)
- Болезнь Крона у взрослых и детей с 6 лет

- Язвенный колит
- Активный гнойный гидраденит средней или тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию
- Активный энтерит-ассоциированный артрит у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа на терапию стандартными препаратами или их непереносимости.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к адалимуабу или любым его вспомогательным компонентам; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (кроме пациентов от 2 лет с ювенильным идиопатическим артритом, пациентов от 6 лет с болезнью Крона (среднетяжелой и тяжелой степени) и пациентов от 6 лет с активным энтерит-ассоциированным артритом); инфекционные заболевания, в том числе туберкулез; совместный прием с другими генно-инженерными биологическими противоревматическими препаратами (например, анакинра и абатацепт), в том числе антагонистами ФНО.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Рецидивирующие инфекции в анамнезе; носительство вируса гепатита В; злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе; сердечная недостаточность; демиелинизирующие заболевания нервной системы, в том числе в анамнезе; пациенты старше 65 лет.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Наиболее часто — реакции в месте введения препарата, инфекции, новообразования, лейкопения, повышение концентрации липидов, головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, сыпь. Полный список побочных эффектов в инструкции по применению препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для подкожного введения 40 мг/0,8 мл. Препарат в однодозовом шприце. Препарат во флаконе.

Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи»: тел.: +7 495 258-42-77, факс: +7 495 258-42-87.

*Значительное уменьшение выраженности болевого синдрома - T. Schmalbach et al., Experience With Adalimumab In 123 Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) - Poster Tours, abs FRI0324, EULAR 2012.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Уважаемые коллеги!

Издательство «ПедиатрЪ» было создано в 2012 г. при поддержке общественной организации «Союз педиатров России». В настоящий момент мы являемся единственным российским издательством, которое специализируется на публикациях научной и научно-популярной литературы только по проблемам детского возраста.

Медицинским вузам и библиотекам, сделавшим оптовый заказ, предоставляются льготные цены на все книги нашего издательства, а в зависимости от объема покупки — дополнительные скидки.

Основы общей иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Часть 1



500 Р

Под редакцией: Л. В. Ганковской, Л. С. Намазовой-Барановой, Р. Я. Мешковой
2014, 200 с., обложка, ISBN 978-5-906332-39-4

В учебном пособии подробно освещены основы общей иммунологии: структура и функции иммунной системы, формирование иммунного ответа в норме и при патологии, врожденный и приобретенный иммунитет. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, описанию различных антигенов, маркеров и рецепторов, процессам дифференцировки Т и В лимфоцитов, механизмам клеточной цитотоксичности, структуре и функциям антител, системе цитокинов. Рассматриваются строение и функции главного комплекса гистосовместимости человека. В пособии приведены перечень вопросов для самоконтроля, тестовые задания. Предложенная структура издания поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

Учебное пособие «Основы общей иммунологии» подготовлено по дисциплине «Иммунология» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования и предназначено для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» и «Стоматология».

Основы клинической иммунологии и аллергологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Часть 2



550 Р

Под редакцией: Л. В. Ганковской, Л. С. Намазовой-Барановой, Р. Я. Мешковой
2015, 160 с., обложка, ISBN 978-5-906332-32-5

Во второй части учебного пособия «Основы клинической иммунологии и аллергологии» подробно освещены методы оценки функционирования иммунной системы, дано описание основных иммунопатологических состояний, приведены новейшие данные по иммунопрофилактике и иммунотерапии различных заболеваний. Отдельные главы посвящены описанию групп болезней, манифестация которых связана с нарушениями в иммунном ответе организма, — иммунодефицитным состояниям, аллергическим и аутоиммунным заболеваниями. В последней главе широко представлены современные методы исследования в иммунологии. В пособии приведены перечень вопросов для самоконтроля и тестовые задания. Структура пособия поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

Учебное пособие «Основы клинической иммунологии и аллергологии» подготовлено по дисциплине «Иммунология» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Стоматология», «Биоинженерия и биоинформатика».



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

Детская ревматология. Атлас. 2-е издание

Под редакцией: А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой
2015, 348 с., переплет, ISBN 978-5-906332-59-2

Во втором дополненном и переработанном издании (первое вышло в 2009 г.) обновлены все сведения о ревматических болезнях детского возраста, методах их диагностики и лечения. В книгу включены новые главы и разделы. Рассматриваются хронические артриты, системные поражения соединительной ткани, острая ревматическая лихорадка, наиболее частые осложнения ревматических болезней. Представлены сведения о неревматических болезнях, обладающих сходной клинической картиной.

Издание предназначено педиатрам, ревматологам, врачам общей практики, терапевтам, ординаторам и студентам.

Издание рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» в качестве учебно-наглядного пособия для системы дополнительного профессионального образования по специальностям «Педиатрия» и «Ревматология».



1500 Р

Атлас редких заболеваний

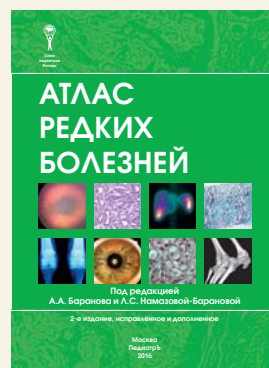
Под редакцией: А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой
2016, 420 с., переплет, ISBN 978-5-904753-32-0

В атласе представлены редкие болезни, как правило, генетически обусловленные, повреждающие в организме одновременно несколько органов и систем. Большинство из них являются тяжелыми и инвалидизирующими, нарушают качество жизни детей и их социальную адаптацию. Для ряда редких болезней уже разработана специфическая терапия, эффективность которой зависит от своевременного начала и регулярно-го правильного применения лекарственных средств.

Практически все представленные клинические случаи диагностированы в Научном центре здоровья детей, где осуществляются комплексное лечение и реабилитация таких пациентов. Книга поможет ознакомить широкий круг педиатров с клиническими проявлениями редких (орфанных) болезней для раннего выявления, своевременного и эффективного лечения, а также профилактики возникающих осложнений.

Атлас предназначен для педиатров, научных работников, клинических генетиков, врачей всех специальностей, работающих с детьми, организаторов здравоохранения, студентов педиатрических и лечебных факультетов медицинских вузов.

Атлас рекомендован ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» в качестве учебно-наглядного пособия для системы дополнительного профессионального образования по специальности «Педиатрия».



1500 Р

Скоро в продаже:

- «Поликлиническая педиатрия» под ред. А. А. Баранова
- «Факультетская педиатрия» под ред. Л. С. Намазовой-Барановой

По вопросам приобретения учебников издательства «ПедиатрЪ»
звоните по тел. +7 (499) 132-70-04,
или пишите: sales@nczd.ru



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru



Дорогие коллеги, уважаемые друзья!

Впереди нас ждет тяжелая пора — осень, а значит, будет опять педиатр многостаночник (и швец, и жнец, и на дуде игрец)... Так думала я, перечитывая перед сдачей в типографию новый номер нашего журнала. Но ведь это действительно так: мы должны помнить о многом, думать постоянно и знать наверняка!

Вот и получается, как в известной песне Аллы Пугачёвой с небольшой коррекцией: «Вычислить путь звезды, и развести сады, и укротить тайфун — все может ... Педиатр!»

Ну, а если серьезно, то очень может быть, что именно сейчас настало время поменять всю систему оказания медицинской помощи детям на амбулаторном этапе! Ведь нам надо больше заниматься профилактикой, а значит, нужно брать откуда-то на это время. Откуда? Ответ очевиден — походы по домам, как минимум в больших городах, во многом давно себя изжили и кроме неоправданной полипрагмазии, по сути, больше ничего детскому населению не дают... Но это слишком болезненная и малопопулярная среди обывателей тема, и мы планируем очень серьезно обсудить ее в следующем номере. А пока наслаждайтесь новыми публикациями свежего выпуска «Педиатрической фармакологии», который вы держите в руках!

**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 colleagues and friends!

Autumn — a hard time — is awaiting us. Which means that the Multitasked Paediatrician is back on stage again — a Jack of all trades... This is what I've been thinking while reading through the latest Paediatric Pharmacology issue before it goes to the printer. But its true: our job is to think about many things at once, think constantly and know for sure!

Just as it goes in the old Alla Pugacheva song (with a minor correction): «To calculate the star's trajectory, to cultivate gardens, to stop a typhoon — all is possible for the... Paediatrician!»

And, speaking seriously, perhaps now is the time to actually change the whole system of out-patient child healthcare! We need more time for prevention, but this time has to come from somewhere. From where? The answer is obvious — home visits (at least in big cities) have become outdated long ago and really offer our children nothing — except for unjustified polypragmasy. However, this is a very delicate and unpopular topic among ordinary people and we plan to cover it seriously in the next issue of our magazine.

And for now — enjoy the fresh «Paediatric pharmacology» publications that you are holding in your hands!

**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**

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Н.Н. Володин⁴, И.В. Давыдова^{1, 3}, Д.Ю. Овсянников⁵, Д.О. Иванов⁶, Е.В. Бойцова⁷, Г.В. Яцык¹, А.Г. Антонов⁸, О.В. Ионов⁸, А.Ю. Рындин⁸, В.А. Гребенников², И.Г. Солдатова², А.И. Чубарова²

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

⁵ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

⁶ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

Ведение детей с бронхолегочной дисплазией

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией НИИ педиатрии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (499) 134-01-67, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 12.06.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Бронхолегочная дисплазия — одно из наиболее значимых хронических респираторных заболеваний раннего детского возраста. В статье представлены современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии, а также пути предотвращения осложнений и неблагоприятных исходов заболевания у пациентов в возрасте старше 3 лет. Членами профессиональных ассоциаций — Союза педиатров России и Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины — в соответствии с принципами доказательной медицины обобщены опыт ведения данной категории больных ведущими педиатрическими центрами Российской Федерации, изложены современные научно-практические данные, соответствующие мировому уровню знаний по настоящей проблеме.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, критерии диагностики, классификация, терапия, профилактика, прогноз.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Володин Н.Н., Давыдова И.В., Овсянников Д.Ю., Иванов Д.О., Бойцова Е.В., Яцык Г.В., Антонов А.Г., Ионов О.В., Рындин А.Ю., Гребенников В.А., Солдатова И.Г., Чубарова А.И. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 319–333. doi: 10.15690/pf.v13i4.1603)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Основой дальнейшего снижения перинатальной и младенческой смертности является совершенствование методов выхаживания детей, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела. Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование методов интенсивной терапии в лечении недоношенных новорожденных привело к существенному увеличению выживаемости этой категории младенцев. По мере снижения неонатальной смертности детей с ОНМТ и ЭНМТ все большее влияние на прогноз их жизни и здоровья оказывает бронхолегочная дисплазия (БЛД).

Рекомендации по выбору методов диагностики, профилактики и лечения БЛД, основанные на результатах многоцентровых научных исследований и современном опыте работы ведущих клиник, разработаны с учетом особенностей организации медицинской помощи в учреждениях различного функционального уровня — родильных домах, региональных перинатальных

центрах, многопрофильных стационарах, учреждениях амбулаторно-поликлинического звена [1]. В клинических рекомендациях представлена характеристика профилактических и терапевтических вмешательств, которые используются у пациентов с формирующейся/сформированной БЛД в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных и отделениях патологии новорожденных и патологии детей раннего возраста на реабилитационном и амбулаторном этапах оказания медицинской помощи.

МЕТОДОЛОГИЯ

При разработке клинических рекомендаций соблюдались принципы, являющиеся залогом высокого качества и надежности. Оценка их значимости проведена в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незре-

рых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 сут жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка.

КОД ПО МКБ-10

P27.1 Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде.

ЭТИОЛОГИЯ

Бронхолегочная дисплазия — мультифакториальное заболевание. Представленные в табл. 2 факторы риска могут быть идентифицированы у пациентов, развивающих БЛД.

ФЕНОТИПЫ БОЛЕЗНИ

Средний гестационный возраст большинства детей, развивающих БЛД, в современных условиях составляет 28 нед; подавляющее большинство случаев (75%) приходится на детей с массой тела при рождении менее 1000 г. В связи с изменившимся контингентом пациентов и картиной болезни был предложен термин «новая бронхолегочная дисплазия» — паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения в результате воздействия различных факторов на незрелое легкое. Гистологическая картина данной формы БЛД характеризуется уменьшением числа и размера альвеол, сниженным числом капилляров, минимальными

фиброзными изменениями. Степень дыхательных расстройств и тяжесть РДС у детей с новой БЛД меньше, либо они не имеют РДС, среднее давление в дыхательных путях и процент кислорода во вдыхаемой смеси ниже, а рентгенографические изменения выражены минимально. У детей с новой БЛД отмечается положительный эффект на введение экзогенных сурфактантов, что проявляется в быстром улучшении респираторной функции. Ухудшение состояния больных часто связано с присоединением вторичной инфекции, функционированием открытого артериального протока или возникновением апноэ. Синоним термина «новая бронхолегочная дисплазия» — *постсурфактантная БЛД*. Следует учитывать, что после применения препаратов сурфактанта возможно развитие как новой, так и классической формы заболевания.

Основные отличия классической и новой формы БЛД обобщены в табл. 3.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Тяжесть и прогноз БЛД определяет степень кислородозависимости, оцененная в 36 нед постконцептуального возраста (ПКВ — возраст, суммирующий срок гестации и срок постнатальной жизни в неделях) у детей, родившихся с гестационным возрастом < 32 нед; на 56-й день жизни или при выписке, если она наступит раньше (**1А**), — у детей с гестационным возрастом > 32 нед [3] (табл. 4).

Необходимость кислородотерапии (фракция кислорода во вдыхаемой смеси, Fraction of Inspired Oxygen, $FiO_2 > 21\%$) и/или респираторной терапии положительным давлением (вентиляция под положительным давлением, Positive Pressure Ventilation, PPV; или постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры, Nose Continuous Positive Airway Pressure, nCPAP) на 36-й нед ПКВ (или 56-е сут жизни) не должна отражать «острые приступы», а, скорее, — обычное состояние пациента, динамику заболевания за несколько предыдущих дней. Дети, получающие кислород ($FiO_2 > 21\%$) и/или искусственную вентиляцию легких

Aleksander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Nikolay N. Volodin⁴, Irina V. Davydova^{1, 3}, Dmitry U. Ovsyannikov⁵, Dmitry O. Ivanov⁶, Evgenia V. Boytsova⁷, Galina V. Yatsik¹, Albert G. Antonov⁸, Oleg V. Ionov⁸, Andrey U. Ryndin⁸, Vladimir A. Grebennikov², Irina G. Soldatova², Antonina I. Chubarova²

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ D. Rogachev Federal Scientific-Clinical Center of Child Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

⁵ Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

⁶ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Scientific Research Institute of Pulmonology at the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁸ V.I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Managing Children with Bronchopulmonary Dysplasia

Bronchopulmonary dysplasia is one of the most significant early childhood chronic respiratory diseases. The article features modern approaches to preventing, diagnosing and treating broncho-pulmonary dysplasia, as well as ways of preventing complications and undesirable disease outcomes in patients older than 3 years. Members of professional associations — Union of Pediatricians of Russia and Russian Association of Perinatal Medicine Specialists — have summarized the experience of managing this category of patients at leading Russian pediatric centers according to the principles of evidence-based medicine and have provided scientific and practical data corresponding to the world level of knowledge with regard to the present problem.

Key words: broncho-pulmonary dysplasia, diagnosis criteria, classification, therapy, prophylaxis, prognosis.

(For citation: Baranov Aleksander A., Namazova-Baranova Leyla S., Volodin Nikolay N., Davydova Irina V., Ovsyannikov Dmitry U., Ivanov Dmitry O., Boytsova Evgenia V., Yatsik Galina V., Antonov Albert G., Ionov Oleg V., Ryndin Andrey U., Grebennikov Vladimir A., Soldatova Irina G., Chubarova Antonina I. Managing Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 319–333. doi: 10.15690/pf.v13i4.1603)

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

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

Примечание. РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

(ИВЛ) для лечения нелегочного заболевания (центральный апноэ, паралич диафрагмы и т.п.), не имеют БЛД, если у них нет паренхиматозного заболевания легких и клинических признаков респираторного дистресса (цианоз, тахипноэ, западение податливых мест грудной клетки, шумный выдох, раздувание крыльев носа) [4].

В ряде случаев точная градация младенцев по степени тяжести БЛД затрудняется из-за отсутствия фактических объективных данных о потребности в кислороде. Поэтому было предложено «физиологическое определение» БЛД, уточняющее показатель сатурации кислорода

(SatO₂), для поддержания которого ребенку в указанные сроки оценки (36 нед ПКВ/56 дней жизни, или при выписке) может потребоваться дополнительный кислород (**2B**). Таким показателем была определена SatO₂ ≥ 90%, ставшая основанием для уточнения предложенной классификации, а ее транскутанное определение — тестом, подтверждающим кислородозависимость.

Согласно «физиологическому определению», новорожденные, нуждающиеся в дыхательной поддержке с положительным давлением или дотации O₂ > 30% в 36 нед ПКВ для поддержания значений SatO₂ 90–96%,

Таблица 2. Факторы риска развития бронхолегочной дисплазии [2]

Эндогенные		Экзогенные
Немодифицируемые	Модифицируемые	
Недоношенность Малая масса тела при рождении (< 2500 г) Задержка развития легких Недостаточность антиоксидантной защиты Задержка внутриутробного развития Генетическая предрасположенность Белая раса Мужской пол	Недостаточность сурфактанта Респираторный дистресс-синдром новорожденных Функционирующий открытый артериальный проток Надпочечниковая недостаточность Синдром аспирации мекония Гастроэзофагеальный рефлюкс Легочное кровоотечение Синдромы утечки воздуха	ИВЛ с высоким MAP Врожденная и постнатальная нозокомиальная инфекция (уреаплазма, цитомегаловирус, бактериальная, сепсис) Нарушение питания Дефицит витамина А, меди, цинка, селена, магния Избыток жидкости и отек легких

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких, MAP — среднее давление в дыхательных путях.

Таблица 3. Основные отличия классической и новой формы бронхолегочной дисплазии [2]

Показатель	Классическая (старая)	Постсурфактантная (новая)
Этиология	Недоношенность, ИВЛ с «жесткими параметрами»	Хориоамнионит, глубокая недоношенность
Патогенез	Постнатальное воспаление, фиброз легкого вследствие баро- и волюмотравмы	Недоразвитие легких, нарушение альвеоляризации и роста сосудов легкого, внутриутробное воспаление
Патоморфология	Чередование ателектазов с эмфизематозно расширенными участками; тяжелые повреждения респираторного эпителия (гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия); выраженная гладкомышечная гиперплазия дыхательных путей; диффузная фибропролиферация; гипертензивное ремоделирование легочных артерий, снижение альвеоляризации и дыхательной поверхности	Меньшая региональная гетерогенность болезни легких; редкое повреждение респираторного эпителия; небольшое утолщение гладкой мускулатуры дыхательных путей; слабо выраженный фиброз межальвеолярных перегородок и перибронхиальных зон; число артерий уменьшено (дисморфизм); меньшее число, больший размер, «упрощение» альвеол
Гестационный возраст	Любой	Обычно 24–28 нед
Масса тела при рождении	Любая	400–1000 г
Респираторный дистресс-синдром	Во всех случаях, тяжелый	Не обязательно, легкий и среднетяжелый
Респираторная терапия	ИВЛ более 3–6 сут, FiO ₂ > 0,5, высокие PIP и MAP	CPAP или ИВЛ с FiO ₂ 0,3–0,4, невысокие PIP и MAP
Развитие кислородозависимости	Сразу после рождения	Отсроченно (через несколько дней-недель), характерен «светлый» промежуток
Тяжесть	Чаще тяжелая	Чаще легкая
Бронхообструктивный синдром	Часто	Редко
Рентгенологическая картина	Интерстициальный отек, сменяемый гиперинфляцией, буллами, лентообразными уплотнениями	Равномерное затенение («затуманенность»), неомогенность легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями, в тяжелых случаях — повышенная воздушность
Исходы	Эмфизема	Не ясны

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких, CPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры, FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой смеси, PIP — положительное давление на вдохе, MAP — среднее давление в дыхательных путях.

страдают БЛД. У детей, зависимых от кислорода с FiO₂ < 30% или имеющих SatO₂ > 96%, при дотации дополнительного O₂ > 30% проводится постепенное уменьшение содержания O₂ вплоть до дыхания комнатным воздухом под контролем SatO₂. Если при дыхании комнатным воздухом в течение по крайней мере 30 мин значения SatO₂ составляют > 89%, то ребенок расценивается как не нуждающийся в кислородотерапии [5]. Использование данного определения БЛД позволяет снизить частоту диагностики тяжелых форм заболевания и продолжительность кислородотерапии.

В соответствии с классификациями БЛД Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) и Российского респираторного общества, кроме тяжести заболевания выделяются клинические формы (классическая и новая БЛД недоношенных, БЛД доношенных), которые целесообразно рассматривать как отдельные фенотипы болезни (см. соответствующий раздел) [6]. Отечественная классификация выделяет также периоды заболевания (обострение, ремиссия) и осложнения. В фазе ремиссии состояние больного определяется тяжестью течения заболевания и наличием осложнений. Фаза

Таблица 4. Классификация бронхолегочной дисплазии (БЛД) [4]

Степень тяжести БЛД	Диагностические критерии для детей различного гестационного возраста при рождении	
	Гестационный возраст	
	Менее 32 нед	32 нед и более
	Время и условия оценки	
	36 нед постконцептуального возраста или выписки домой (что наступит раньше)	От 28 до 56 дней после рождения или выписки домой (что наступит раньше)
Терапия кислородом более 21% в течение 28 сут*		
Легкая	Дыхание комнатным воздухом в 36 нед или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56-й день или при выписке
Среднетяжелая	Потребность в кислороде менее 30% в 36 нед или при выписке	Потребность в кислороде менее 30% на 56-й день жизни или при выписке
Тяжелая	Потребность в кислороде более 30% и/или PPV, nCPAP в 36 нед или при выписке	Потребность в кислороде более 30% и/или PPV, nCPAP на 56-й день жизни или при выписке

Примечание. * — за одни сутки лечения принимают кислородотерапию продолжительностью не менее 12 ч. PPV — вентиляция под положительным давлением; nCPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры.

Таблица 5. Классификация дыхательной недостаточности по степени тяжести [7]

Степень дыхательной недостаточности	PaO ₂ , мм рт. ст.	SaO ₂ , %
Норма	≥ 80	≥ 95
I	60–79	90–94
II	40–59	75–89
III	< 40	< 75

обострения заболевания характеризуется ухудшением состояния больного, что проявляется усилением симптомов бронхиальной обструкции, развитием острой дыхательной недостаточности (у тяжелых больных на фоне хронической дыхательной недостаточности, как правило, при присоединении острого респираторного заболевания, чаще всего респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, РСВ).

К осложнениям БЛД, согласно отечественной классификации, относятся хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической, ателектаз, легочная гипертензия, легочное сердце, системная артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, гипотрофия. Для оценки степени хронической дыхательной недостаточности у детей с БЛД используются показатели парциального давления кислорода в артериальной крови (Partial Pressure of Oxygen, PaO₂) и SatO₂, при этом оценка SatO₂ предпочтительнее. Степень хронической дыхательной недостаточности устанавливается в соответствии с унифицированной классификацией (табл. 5) [7]. Пациенты, имеющие 2-ю степень, нуждаются в домашней кислородотерапии (1С).

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

Пример формулировки диагноза:

- Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, тяжелое течение, неполная ремиссия, хроническая дыхательная недостаточность.

При формулировке диагноза необходимо указывать тяжесть течения заболевания. В возрасте до 28 сут жизни диагноз БЛД не может быть установлен, поэтому правомочны такие формулировки, как «Формирование БЛД» или «Группа риска по БЛД».

Диагноз «Бронхолегочная дисплазия» правомерен в качестве самостоятельного у детей до трехлетнего возраста, у детей после 3 лет БЛД указывается как заболевание, имевшее место в анамнезе. При ведении медицинской документации для оценки степени тяжести БЛД необходимо указывать вид респираторной терапии и состояние кислородозависимости ребенка в значимые для определения тяжести заболевания сроки.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Специфических клинических проявлений БЛД нет. Начальные проявления заболевания тесно связаны с клинической картиной РДС. При неосложненном РДС на 3–4-е сут жизни обычно наступает улучшение, а выздоровление часто совпадает с повышением спонтанного диуреза. Первым признаком возможного формирования БЛД является затяжное течение РДС. Клиническая картина БЛД представлена симптоматикой хронической дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных детей, зависимых от высоких концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе и ИВЛ в течение более или менее продолжительного времени. Стойкая дыхательная недостаточность развивается после первичного улучшения состояния на фоне ИВЛ. При легком течении наблюдается невозможность снижения концентрации кислорода и смягчения параметров ИВЛ в течение 1–2 нед, удлинение периода выздоровления после дыхательной недостаточности; в тяжелых — на фоне ИВЛ сохраняется гипоксемия, гиперкапния, «снять» ребенка с ИВЛ не удается в течение нескольких месяцев. Реинтубации являются фактором риска тяжелого течения заболевания (1С) [2].

При объективном исследовании обычно выявляют бледные кожные покровы с цианотичным оттенком. На фоне терапии глюкокортикостероидами возможно

развитие кушингоидного синдрома. Грудная клетка эмфизематозно вздута; характерны тахипноэ до 80–100/мин, одышка с западением межреберных промежутков и втяжением грудины, симптом «качелей» (западение грудины при вдохе в сочетании с усиленным участием в акте дыхания мышц брюшного пресса), затрудненный удлиненный выдох.

Перкуссия грудной клетки не проводится детям с ОНМТ и ЭНМТ в связи с риском интракраниальных кровоизлияний.

Для аускультативной картины БЛД типичны ослабление дыхания и крепитация, отражающие развитие интерстициального отека, и появление свистящих, мелкопузырчатых хрипов при отсутствии сердечной недостаточности. К проявлениям бронхообструктивного синдрома у недоношенных детей с БЛД относятся также эпизоды падения сатурации кислорода, клинически сопровождаемые свистящими хрипами, ослабленным дыханием, затруднением вдоха и выдоха, ригидностью грудной клетки, падением растяжимости и увеличением резистентности дыхательных путей. У отдельных пациентов с БЛД возможен стридор: в случае его развития требуется исключить постинтубационное повреждение гортани. У ребенка, находящегося на ИВЛ, трактовка физикальных изменений в легких затруднена. Кормление является большой нагрузкой для этих детей и часто сопровождается эпизодами снижения оксигенации, а также срыгиваниями и усилением симптомов дыхательной недостаточности.

При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности присоединяются кардиомегалия, тахикардия, ритм галопа, гепатоспленомегалия, периферические отеки. Легочное сердце должно быть заподозрено, если при кардиомегалии выслушиваются шум трикуспидальной регургитации и акцент II тона на легочной артерии.

Клиническая картина новой формы БЛД характеризуется длительной кислородозависимостью и в то же время сравнительно редким возникновением бронхообструктивного синдрома. Тогда как БЛД доношенных часто протекает с длительными, стойкими, резистентными к терапии бронхообструктивными эпизодами.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Классическая форма БЛД развивается обычно у пациентов в результате тяжелого поражения легких, требующего ИВЛ с «жесткими режимами» и высокими концентрациями кислорода. Кроме РДС, такое поражение легких у недоношенных детей может стать результатом врожденных пневмонии или сепсиса, вызванного стрептококком группы В (*Streptococcus agalactiae*).

Начало развития БЛД можно предположить обычно к 7–10-му дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ по поводу РДС, отсутствует положительная дина-

мика, развивается стойкая дыхательная недостаточность после первичного улучшения состояния, часто связанного с введением сурфактанта. На течение РДС отрицательное влияние может оказать наложение госпитальной инфекции с развитием пневмонии.

В отличие от детей с классической БЛД, которым требуется многодневная ИВЛ с высоким содержанием кислорода, пациенты с новой БЛД нередко в первые дни и недели жизни имеют минимальную потребность в кислороде. И только после нескольких дней или недель («медовый месяц») у этих детей начинается прогрессирующее ухудшение функции легких, которое характеризуется увеличением потребности в вентилиции и кислороде, а также признаками текущей дыхательной недостаточности. Следовательно, особенностью клинической картины новой БЛД также является позднее, отсроченное развитие кислородозависимости [8]. Длительная кислородозависимость у таких пациентов часто обусловлена функционирующим открытым артериальным протоком или инфекцией [9].

У доношенных зрелых новорожденных факторами, предрасполагающими к развитию БЛД, являются синдром аспирации мекония, сепсис, нозокомиальная пневмония, персистирующая легочная гипертензия, гипоплазия легкого, диафрагмальная грыжа, пролонгированная ИВЛ, проводимая в связи с хирургическими вмешательствами.

Диагностическая программа (табл. 6)

Критерии диагностики

Критерии диагностики БЛД подразделяются на клинические и рентгенологические.

Клинические критерии включают в себя пребывание на ИВЛ на 1-й нед жизни и/или респираторную терапию nCPAP и др., терапию $\text{FiO}_2 > 21\%$ в возрасте 28 дней и старше (кислородозависимость), а также наличие дыхательной недостаточности, бронхообструктивного синдрома в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развивающуюся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, nCPAP).

Рентгенологическими критериями являются интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения.

Для рентгенологической оценки БЛД предложена новая простая шкала (табл. 7), позволяющая дифференцировать детей, зависимых и не зависимых от кислорода в 36 нед постконцептуального возраста, и предсказать рецидивирование респираторных симптомов в 6 мес корригированного возраста (2С) [10].

Рентгенологическое исследование грудной клетки рекомендуется проводить детям с БЛД в ОРИТ новорож-

Таблица 6. Диагностическая программа при бронхолегочной дисплазии

Обязательные диагностические исследования	Дополнительные диагностические исследования (по показаниям)
Клинический анализ крови	Эхокардиография
Рентгенограмма грудной клетки	Компьютерная томография
Исследование кислотно-основного состояния	Катетеризация правых отделов сердца и тест на вазореактивность легочных сосудов
Пульсоксиметрия	Полисомнография
Контроль артериального давления	Флоуметрия спокойного дыхания
Электрокардиография	-

Таблица 7. Рентгенологическая шкала оценки бронхолегочной дисплазии (модифицировано из [10])

Показатель	0	1	2	3	4
Вздутие*	< 14	14–16	> 16	-	-
Фиброз/интерстициальные изменения**	Нет	1 зона	2 зоны	3 зоны	4 зоны
Кистозные элементы***	Нет	Маленькие	Множественные/ большие	-	-

Примечание. * — число задних отрезков ребер выше диафрагмы билатерально; ** — фокальные области линейной или узловой плотности в пределах зоны (1/2 легкого с каждой стороны); *** — прозрачные интрапаренхиматозные поражения с четким контуром.

Таблица 8. Рентгенологическая шкала оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии (БЛД) у детей

Признаки	Баллы		
	0–1	2	3
Степень пневматизации легочной ткани	Умеренное повышение	Повышение, неравномерность	Резкое повышение, неравномерность, буллы
Архитектоника легочного рисунка по долям легких	Обеднен, не деформирован	Обеднен, умеренно деформирован, интерстиций подчеркнут	Резко обеднен на периферии, деформирован
Перибронхиальные изменения легочной ткани	Незначительные	Умеренные, просветы бронхов сужены	Выраженные, просветы деформированы
Распространенность пневмофиброза	Отсутствует	Невыраженный, единичные спайки	Грубый фиброз с признаками объемного уменьшения сегментов, множественные транспульмональные тяжи
Сердечно-сосудистые изменения: легочная гипертензия, кардиомегалии	Отсутствуют	Умеренная легочная гипертензия, возможна кардиомегалия	Выраженная кардиомегалия или гипертрофия правого желудочка, легочная гипертензия
Результат оценки степени тяжести БЛД	Легкая, 1–5 баллов	Среднетяжелая, 6–10 баллов	Тяжелая, 11–15 баллов

денных не реже 1–2 раз/мес; при ухудшении состояния, подозрении на развитие пневмонии, синдромов «утечки воздуха» — чаще.

Диагностические методы

Высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ) легких может потребоваться детям с БЛД в следующих случаях:

- 1) при дифференциальной диагностике с другими бронхолегочными заболеваниями, например, интерстициальными заболеваниями легких;
- 2) повторных пневмотораксах;
- 3) задержке клинического выздоровления и персистенции респираторных симптомов, не объяснимых тяжестью БЛД;
- 4) необходимости верификации хронического заболевания легких в исходе БЛД, например при подозрении на развитие облитерирующего бронхиолита;
- 5) для исключения врожденных пороков развития легких.

Для объективизации данных ВРКТ-исследований в настоящее время применяется отечественная рентгенологическая шкала балльной оценки степени тяжести БЛД (табл. 8) [11].

Уменьшение суммы баллов происходит преимущественно за счет снижения гиперинфляции и распространенности фиброзных проявлений. Вместе с тем рентгенологические изменения при проведении ВРКТ в той или иной степени остаются у всех больных с БЛД до двухлетнего возраста и более, независимо от степени тяжести заболевания (1С).

Клинический анализ крови характеризуется такими изменениями, как анемия, нейтрофилез и эозинофилия. Анемия при БЛД сопровождается дефицитом эритропоэтина, характеризуется как нормохромная, нормоцитарная гипорегенераторная с окрашиваемым железом в нормобластах костного мозга, что отличает ее от вторичной анемии при хронических заболеваниях и анемии недоношенных [12]. Детям с БЛД в ОРЛТ следует проводить клинический анализ крови 2 раза/нед.

Исследование **кислотно-основного состояния и мониторинг оксигенации** проводятся в спокойном состоянии, так как у кислородозависимых младенцев с БЛД возможны эпизоды десатурации и гипоксии при стрессе, энтеральном кормлении, чрезмерном возбуждении, бронхоспазме. Кроме того, если определение pH и парциального давления углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂) возможно и при исследовании капиллярной крови, то определение PaO₂ в капиллярной крови всегда дает ложно низкие значения. Идеальным для мониторинга оксигенации является транскутанная пульсоксиметрия. Дети с высокой легочной гипертензией и длительной кислородной зависимостью нуждаются в пролонгированной пульсоксиметрии.

Электрокардиография позволяет выявить признаки перегрузки, гипертрофии правых отделов сердца, высокий зубец Р при осложнении БЛД легочной гипертензией (ЛГ). В то же время в норме результат исследования не исключает наличия тяжелой ЛГ. Электрокардиография имеет недостаточные чувствительность и положительную прогностическую ценность для выявления гипер-

трофии правого желудочка как маркера ЛГ, и поэтому не должна использоваться в качестве метода скрининга развития ЛГ (2С).

Эхокардиография проводится в режиме доплер-ЭхоКГ с определением кровотока через открытый артериальный проток и для диагностики ЛГ. ЭхоКГ является основным неинвазивным методом ранней диагностики ЛГ. Эхокардиографическим критерием возможной ЛГ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) по диагностике и лечению ЛГ (2009), является повышение систолического давления в легочной артерии до 37–50 мм рт. ст. со скоростью трикуспидальной регургитации 2,9–3,4 м/с, при наличии или отсутствии дополнительных признаков ЛГ [13, 14] (2С). При отсутствии количественной оценки наличия ЛГ с помощью измерения длины струи трикуспидальной регургитации у пациентов с БЛД качественные характеристики, включая увеличение размеров правого предсердия, гипертрофию и дилатацию правого желудочка, дилатацию легочной артерии, уплощение межжелудочковой перегородки, не могут обеспечить хорошую диагностическую ценность для выявления ЛГ.

Недоношенные новорожденные в возрасте менее 26 нед находятся в группе высокого риска развития поздней ЛГ. Кроме того, на предмет ЛГ должны быть обследованы новорожденные без выраженного клинического улучшения, что проявляется сохранением и/или усилением потребности в кислороде с высоким FiO_2 . Другим способом скрининга ЛГ является проведение ЭхоКГ каждому пациенту со среднетяжелой/тяжелой БЛД в 36 нед ПКВ, то есть нуждающемуся в этом возрасте в кислородотерапии (2С) [15].

Катетеризация сердца и тест на вазореактивность.

Критерием наличия ЛГ при БЛД, по данным катетеризации правых отделов сердца, является повышение среднего давления в легочной артерии (срдЛА) > 25 мм рт. ст. и индекса резистентности легочных сосудов > 3,0 единиц Вуда (WU) m^2 при двухжелудочковом кровообращении [16]. Проведение катетеризации сердца и теста на вазореактивность рекомендуется пациентам с БЛД в следующих клинических ситуациях:

- 1) при персистирующих признаках тяжелого кардиореспираторного заболевания, не относящихся напрямую к заболеванию дыхательных путей;
- 2) вероятной или доказанной ЛГ, несмотря на оптимальное лечение заболевания легких, ЛГ и сопутствующих патологических состояний;
- 3) подозрении на «непропорциональную» ЛГ, характеризующуюся одышкой, недостаточно объяснимой поражением легких, показателем срдЛА ≥ 40 –45 мм рт. ст.;
- 4) частых эпизодах правожелудочковой недостаточности;
- 5) рецидивирующих отеках легких;
- 6) отсутствию эхокардиографических критериев ЛГ при наличии клинических признаков, не позволяющих исключить ЛГ;
- 7) уточнении показаний для назначения хронической специфической терапии ЛГ (вазодилаторами);
- 8) для диагностики ЛГ у пациентов, которым показано хирургическое лечение [13, 14].

Кислород является «препаратом выбора» для оценки реактивности сосудов легких, безопасным в использовании. Если после 5–10-минутной ингаляции кислорода с $\text{FiO}_2 > 0,8$ отмечается положительная (вазодилаторная) реакция, то никаких дальнейших медикаментозных тестов на вазореактивность не требуется.

Контроль системного артериального давления рекомендуется как на стационарном этапе, так и при каждом амбулаторном визите пациента в связи с возможностью такого осложнения БЛД, как системная артериальная гипертензия.

Полисомнография. Показания к ее проведению определяются гестационным возрастом и наличием периодического дыхания или эпизодов апноэ. Полное исследование желательно при появлении, помимо апноэ, таких симптомов возможной обструкции верхних дыхательных путей, как брадикардия во сне и храп [17].

Флоуметрия спокойного дыхания. Регистрация респираторного паттерна в состоянии естественного сна ребенка (без необходимости сотрудничества пациента с исследователем) позволяет оценить параметры функции внешнего дыхания у детей с БЛД в любом возрасте в ремиссии или при обострении бронхолегочного процесса, что может быть использовано для коррекции бронхолитической терапии, а также в прогностических целях [18].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика проводится с вирусными, бактериальными, грибковыми инфекциями (пневмониями, в том числе микроаспирационными, сепсисом, острым РДС, врожденным туберкулезом), синдромом аспирации мекония, врожденными пороками сердца и крупных сосудов (например, тотальным аномальным дренажом легочных вен), персистирующей легочной гипертензией новорожденных, легочной лимфангиоэктазией, муковисцидозом, дефицитом сурфактантного протеина В, обструкцией верхних дыхательных путей, иммунодефицитным состоянием, гастроэзофагеальным рефлюксом, трахеобронхомаляцией.

Тяжелая интерстициальная эмфизема легких и приобретенная лобарная эмфизема (следствие грануляций бронхов), развивающиеся у детей, находящихся на ИВЛ, могут имитировать рентгенографическую картину БЛД уже в первые 3 нед жизни. В эти же сроки БЛД бывает тяжело отличить от затянувшейся стадии выздоровления от РДС, пневмонии, легочного кровотечения. Кистозный/буллезный паттерн на рентгенограммах органов грудной клетки у детей с БЛД требует исключения также врожденной кистозной аденоматозной мальформации.

После 3 нед жизни формирующаяся БЛД может потребовать дифференциального диагноза с другими формами хронических заболеваний легких у новорожденных — синдромом Вильсона–Микити, хронической легочной недостаточностью недоношенных, облитерирующим бронхолитом. Кроме того, причинами хронической зависимости от респиратора и/или потребности в высоких концентрациях кислорода могут быть остеопения и рахит недоношенных, асфиктическая дисплазия грудной клетки (синдром Жена), синдром врожденной центральной гиповентиляции («проклятия Ундины»), врожденная гипоплазия легких. Последняя может быть связана с врожденной диафрагмальной грыжей, синдромом Поттера (сочетание врожденных пороков развития почек, маловодия, гипоплазии легких и характерного фенотипа), длительным маловодием, отечной формой гемолитической болезни новорожденных, врожденной парвовирусной В19-инфекцией, другими причинами.

Сложность дифференциального диагноза со всеми перечисленными заболеваниями связана с возможностью их одновременного наличия у одного больного и коморбидностью с БЛД. Важнейшим при проведении дифференциального диагноза БЛД с другими респираторными

торными заболеваниями является учет диагностических критериев БЛД.

Среди хронических заболеваний легких БЛД дифференцируют с врожденными пороками развития легких, облитерирующим бронхиолитом, эмфиземой легких. Однако, наибольшие трудности вызывает дифференциальная диагностика БЛД с другими интерстициальными заболеваниями легких, свойственными новорожденным детям и детям грудного возраста, — нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев (доброкачественное тахипноэ младенцев), легочным интерстициальным гликогенозом, врожденным легочным альвеолярным протеинозом, альвеолярно-капиллярной дисплазией [19, 20]. Незаменимую помощь в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких оказывает компьютерная томография органов грудной клетки; в ряде случаев может потребоваться проведение биопсии легких, генетическое исследование.

ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Бронхолегочная дисплазия трудно поддается лечению, поэтому особое внимание должно быть направлено на ее профилактику.

Сложность диагностики БЛД, а также подходов к профилактике и терапии определяется во многом сроками установления диагноза (не ранее 28 сут жизни). Направленность фармакологических воздействий при БЛД обусловлена наличием у больных персистирующего отека легких, гипертрофии гладких мышц бронхов и бронхиальной гиперреактивности, воспалительного процесса в легких, постоянным действием повреждающих факторов и течением процессов репарации.

Ниже рассматриваются вмешательства, в отношении которых получены доказательства, что они снижают частоту развития БЛД или имеют какие-либо другие важные клинические преимущества*.

Эффективность целого ряда традиционно используемых вмешательств у детей с БЛД не подтверждена с позиций доказательной медицины (антенатальные вмешательства, диуретики, закрытие открытого артериального протока, антиоксиданты, оксид азота, питание, ограничение жидкости, кромоны), поэтому в данных рекомендациях они не рассматриваются. Как эффективное вмешательство в настоящее время расценивается витамин А, однако парентеральная форма, в отношении которой получены доказательства эффективности, не зарегистрирована к применению в Российской Федерации.

CPAP/методика INSURE. Тактика раннего начала CPAP и селективного введения сурфактанта более эффективна, чем рутинное проведение профилактики у детей, поскольку снижает необходимость интубации, а также риск смертельного исхода и/или развития БЛД [21–23].

Проведения ИВЛ можно избежать при использовании техники INSURE (**I**ntubate–**S**URfactant–**E**xtubate to CPAP, Интубация–Сурфактант–Экстубация с переводом на CPAP): в рандомизированных исследованиях было показано, как данная тактика снижает потребность в ИВЛ и частоту последующего развития БЛД [24, 25] (**1B**).

Недоношенным новорожденным с гестационным возрастом > 28 нед может быть выполнена экстубация с переводом на CPAP или назальную вентиляцию с перемежающимся положительным давлением (Nasal Intermittent

Positive Pressure Ventilation, nIPPV) сразу после введения сурфактанта, при этом необходимо провести клиническую оценку относительно переносимости данной процедуры для каждого пациента [26] (**2B**).

Искусственная вентиляция легких. Продолжительность ИВЛ и дыхательные объемы следует минимизировать для того, чтобы максимально снизить повреждающее действие на легкие [26] (**1B**).

Стратегия обеспечения синхронизированной ИВЛ с целевым дыхательным объемом представляется наиболее эффективной тактикой предотвращения смертности и БЛД у новорожденных детей, находящихся на ИВЛ [27, 28]. Следует использовать вентиляцию с целевым дыхательным объемом, так как это сокращает продолжительность вентиляции и снижает риск развития БЛД [26] (**2B**). При прекращении ИВЛ целесообразно допустить некоторую степень гиперкапнии при $pH > 7,22$ [26] (**2B**). Следует избегать гипокании, так как она связана с повышенным риском развития БЛД и перивентрикулярной лейкомаляции [26, 29] (**2B**).

Контроль оксигенации. Необходимым условием проведения оксигенотерапии является непрерывный мониторинг оксигенации методом пульсоксиметрии с первой минуты жизни (**1B**). Для максимальной информативности датчик пульсоксиметра устанавливается в область запястья или предплечья правой руки ребенка (преддуктально). Использование пульсоксиметрии позволяет своевременно выявлять и предупреждать как гипо-, так и гипероксемию. Избыточное воздействие дополнительного кислорода у недоношенных детей четко связано с развитием ретинопатии недоношенных и БЛД [30, 31] (**2B**). Доказано, что уровень $SatO_2 < 90\%$ у детей с БЛД уменьшает частоту формирования ретинопатии недоношенных практически в 2 раза, однако смертность при этом увеличивается, особенно у детей, рожденных до 27-й нед гестации [32, 33]. Таким образом, у недоношенных детей, получающих кислород, целевой диапазон $SatO_2$ должен находиться в пределах 90–95% [24] (**2B**). Обычно $SatO_2$ в пределах 90–95% гарантирует уровень $PaO_2 > 45$ и < 100 мм рт. ст. После введения сурфактанта следует избегать гипероксического пика посредством быстрого снижения FiO_2 . Следует избегать колебаний $SatO_2$ в постнатальном периоде [26] (**2C**).

Отдельную группу составляют пациенты с БЛД, осложненной ЛГ. Кислородотерапия является терапией выбора и наиболее патофизиологически обоснованным методом лечения пациентов с БЛД, осложненной ЛГ, как и при других вариантах ЛГ, связанной с гипоксемией [13]. Главными эффектами кислорода при ЛГ являются легочная вазодилатация и уменьшение легочного сосудистого сопротивления. Пациентам с БЛД и тяжелой ЛГ, которые не могут поддерживать близкий к норме уровень вентиляции или нуждаются в высоких уровнях FiO_2 , несмотря на проводимое консервативное лечение, предпочтение в стратегии дальнейшего лечения должно отдаваться пролонгированной ИВЛ [14] (**2C**).

Непрерывная долгосрочная кислородотерапия показана пациентам с ЛГ при $PaO_2 < 60$ мм рт. ст., развитии гипоксемии с показателями $SatO_2 < 94\%$ [13] (**2C**). При значениях $SatO_2 < 92–94\%$ у пациентов с легочной гипертензией возможно формирование легочного сердца на фоне длительной вазоконстрикции. Гипоксемия, как периодическая, так и пролонгированная, является

* Использование в терапии препаратов, не разрешенных к применению у детей согласно Инструкции (off label), возможно с разрешения Локального этического комитета медицинской организации при наличии информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

важной причиной персистирующей ЛГ у больных с БЛД. Моментальная оценка уровня оксигенации («контрольная проверка») недостаточна для решения вопроса о количестве необходимого кислорода для терапии. В этой связи очень важным является проведение продолжительной пульсоксиметрии [14].

Использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным (не менее 15 ч/сут), с продолжительной пульсоксиметрией, и может проводиться в домашних условиях с использованием концентраторов кислорода («длительная домашняя кислородотерапия»). Эффекты домашней кислородотерапии у детей с БЛД, помимо уменьшения степени ЛГ, правожелудочковой сердечной недостаточности, одышки, включают в себя улучшение роста и репарации легких, качества жизни, профилактику развития ЛС и внезапной младенческой смерти [5]. Перед назначением длительной кислородотерапии необходимо убедиться, что возможности медикаментозной терапии БЛД для пациента исчерпаны, и максимально возможная терапия не приводит к повышению уровня SatO₂ выше пограничных значений [34].

В кислородотерапии нуждаются также пациенты с БЛД, осложненной ЛГ и гипоксемией, во время авиаперелетов при SatO₂ < 92%. У пациентов с уровнем SatO₂ 92–94% для принятия решения о необходимости кислородотерапии во время авиаперелета рекомендуется проведение гипоксического провокационного теста. Если перелет необходим, то для детей с БЛД, находящихся на постоянной кислородотерапии, доза кислорода подбирается в бодикамере. Недоношенные дети при присоединении респираторной инфекции не должны подвергаться перелетам в течение 6 мес скорректированного возраста в связи с повышенным риском апноэ в гипоксической среде [35] (2B).

Алгоритм отлучения от кислорода. Отлучение ребенка от кислорода под контролем показателей газового состава крови является приоритетным направлением медицинской помощи детям с БЛД в отделении выхаживания. Гипоксемия — основная причина кардиоваскулярных расстройств (легочной гипертензии и легочного сердца), низких темпов роста и развития центральной нервной системы у детей с БЛД. Помимо этого, некорригированная гипоксемия повышает частоту синдрома внезапной смерти младенцев и эпизодов апноэ, являясь одной из причин повторного перевода детей с БЛД в ОРИТ. При отлучении от кислорода необходимо придерживаться следующих принципов.

1. Предпочтение следует отдать кислородотерапии через назальные канюли для поддержания SatO₂ 90–95%, а у детей с ЛГ/легочным сердцем — не ниже 92–94%. Уровни SatO₂ должны быть стабильны во время кормления, сна и бодрствования.
2. В случае стабильного состояния ребенка с БЛД попытка прекращения дополнительной оксигенации начинается под контролем SatO₂ после дыхания атмосферным воздухом в течение 10 мин с интервалом 2 нед.
3. Если кислородозависимые дети без ЛГ могут поддерживать SatO₂ в пределах > 90% при дыхании комнатным воздухом в течение хотя бы 40 мин, то можно проводить попытки отлучения их от дополнительного кислорода.
4. Если уровни SatO₂ нормальны, кислородотерапию прекращают во время бодрствования, но продолжают во время сна. При этом ведется мониторинг значений SatO₂ с записью на протяжении всей ночи. Нормальные уровни SatO₂ во время сна являются критерием для отмены кислородотерапии.

5. В том случае, если после отмены кислородотерапии пациент имеет низкую прибавку в весе (< 15–30 г/сут), несмотря на гиперкалорийную диету, круглосуточная кислородотерапия должна возобновиться, т. к. низкая прибавка в весе — ключевой и надежный критерий наличия эпизодов гипоксемии.
6. Прекращать кислородотерапию рекомендуется при стабильном состоянии пациента, только после отмены диуретиков и системных глюкокортикостероидов.
7. При невозможности выписки ребенка без дополнительного кислорода следует исключать ЛГ, гастроэзофагеальный рефлюкс, эпизоды микроаспирации, недиагностированные болезни сердца [34].

Метилксантины. Терапия кофеином должна быть частью стандартного ухода за глубоко недоношенными детьми с РДС, так как способствует успешной экстабации и снижению частоты формирования БЛД [36, 37] (2A).

У младенцев с апноэ, а также с целью облегчения прекращения ИВЛ следует применять кофеин [26] (2A). Следует также рассмотреть применение кофеина у всех младенцев с высоким риском необходимости ИВЛ, например с весом при рождении < 1250 г, которые находятся на неинвазивной вспомогательной ИВЛ [26] (2B).

В Российской Федерации не зарегистрирована форма кофеина в виде цитрата; доступной является бензоат-натриевая соль кофеина (МНН: кофеин, код АТХ: N06BC01), которую рекомендуется назначать внутривенно из расчета нагрузочной дозы 20 мг/кг и поддерживающей — 5 мг/кг в 1–2 приема. Назначать кофеин следует как можно раньше — с первых суток жизни — всем новорожденным с массой тела < 1250 г, находящимся на ИВЛ. При неэффективности дозы 5 мг/кг поддерживающая доза увеличивается до 10 мг/кг. Отменяют кофеин при достижении пациентом ПКВ 33–35 нед и отсутствии апноэ. Возможные побочные действия — тахикардия, тахипноэ, тремор, возбуждение, судороги, рвота. При развитии тахикардии с частотой сердечных сокращений > 180 в мин необходимо снизить поддерживающую дозу кофеина с 10 до 5 мг/кг, при сохраняющейся тахикардии (в отсутствии других видимых причин) — кофеин отменяют. При холестазах и гипербилирубинемии клиренс кофеина снижается, что может привести к кофеиновой интоксикации.

Системные стероиды. Назначение дексаметазона в связи с его противовоспалительными эффектами недоношенным детям с ОНМТ и ЭНМТ, находящимся на ИВЛ, приводит к улучшению газообмена в легких, уменьшает потребность в высоком FiO₂ и длительность вентиляции, частоту БЛД, но не снижает неонатальную смертность. **Терапия дексаметазоном** (код АТХ: H02AB02) должна начинаться не ранее 7–14-го дня жизни, малыми дозами и коротким курсом. Это связано с высокой частотой ранних (инфекции, перфорации желудочно-кишечного тракта, артериальная гипертензия, гипергликемия, гипертрофическая кардиомиопатия, задержка роста, транзиторная супрессия функции надпочечников, остеопения) и поздних (снижение объема серого вещества головного мозга, повышение частоты детского церебрального паралича, ухудшение психомоторного развития, слепота) побочных эффектов препарата у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при назначении в первые 7–10 дней жизни. Чем выше риск БЛД, тем больше вероятность того, что польза от применения глюкокортикостероидов будет превышать риски [38–40].

Для облегчения экстабации у младенцев, которые оставались на ИВЛ в течение 1–2 нед, следует рассмотреть вопрос о коротком курсе терапии дексаметазоном

в низких или очень низких дозах, с дальнейшим постепенным их снижением [26] (**1B**). Дексаметазон назначается не ранее 7-х сут жизни.

Показания к назначению дексаметазона:

- длительная зависимость от ИВЛ (более 7 сут);
- неудачные попытки экстубации;
- $\text{FiO}_2 > 35\text{--}50\%$;
- необходимость высокого пикового давления вдоха при ИВЛ;
- среднее давление в дыхательных путях (Mean Airway Pressure, MAP) $> 7\text{--}10$ см вод. ст.;
- рентгенологические данные, свидетельствующие о снижении прозрачности легочной ткани [41].

Противопоказания к назначению дексаметазона и основания для отмены:

- текущая активная грибковая инфекция с соответствующими маркерами системной воспалительной реакции;
- любая стадия энтероколита;
- стойкая гипергликемия ($> 8,6$ ммоль/л, для детей с массой тела < 2000 г — до 7 ммоль/л);
- гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта по заключению ЭхоКГ;
- стойкая артериальная гипертензия [41].

Бактериальная инфекция не является противопоказанием для назначения дексаметазона в низких дозах. Назначение дексаметазона не является показанием для обязательного одновременного назначения противогрибковых препаратов, однако, если в день начала терапии дексаметазоном ребенок получает данные препараты, их введение целесообразно продолжить.

Рекомендованная схема назначения дексаметазона:

- стартовая доза дексаметазона (1–3-й день) — 0,15 мг/кг в сут;
- 4–6-й день — 0,1 мг/кг в сут;
- 7–8-й день — 0,05 мг/кг в сут;
- 9–10-й день — 0,02 мг/кг в сут в два введения, при этом курсовая доза дексаметазона составляет 0,89 мг/кг [42, 43] (**2A**).

Оценка эффективности терапии дексаметазоном проводится на 3-и сут лечения: если через 3 дня ребенок не экстубируется, вместо уменьшения дозы дексаметазона до 0,1 мг/кг в сут она увеличивается до 0,3 мг/кг в сут на 3 дня, затем схема повторяется сначала. В случае снижения FiO_2 и положительного давления на вдохе (Peak Inspiratory Pressure, PIP) терапию дексаметазоном следует продолжить. В случае отсутствия положительной динамики в параметрах ИВЛ, несмотря на коррекцию дозы, терапию дексаметазоном следует прекратить и рассмотреть другие возможные причины потребности ребенка в ИВЛ.

Возможность повторного курса обсуждается в случае, если ребенок реинтубирован или у него отсутствует эффект от первого курса. Не следует назначать стероидную терапию детям, не находящимся на ИВЛ.

Дексаметазон назначают под контролем клинического и биохимического анализа крови, артериального давления, уровня глюкозы в крови, характера желудочного содержимого, ЭхоКГ. Нельзя назначать дексаметазон совместно с индометацином.

Альтернативными показаниями для назначения системных стероидов у больных БЛД могут быть надпочечниковая недостаточность, тяжелый постинтубационный ларинготрахеит.

Возможно использование другого стероидного препарата — **гидрокортизона** (код АТХ: H02AB09), который по эффективности не уступает дексаметазону и может являться безопасным аналогом дексаметазона при про-

филактике и лечении БЛД [41]. Не доказано повреждение ткани мозга или уменьшение его объема у детей с БЛД, находившихся на терапии гидрокортизоном [44].

Ингаляционные стероиды. Альтернативой применения системных стероидов при БЛД являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). До настоящего времени нет данных о том, что использование ИГКС у детей с формирующейся или сформированной БЛД снижает частоту развития заболевания, приводит к снижению частоты симптомов или улучшает исходы [45–48]. С одной стороны, получены доказательства, что длительное использование **будесонида** в виде суспензии (код АТХ: R03BA02) в качестве противовоспалительной контролирующей (базисной) терапии детям с БЛД приводит к ликвидации тахипноэ и одышки в покое, уменьшению частоты обострений БЛД и госпитализаций в связи с ними, уменьшает выраженность симптомов дыхательной недостаточности, модифицирует течение заболевания в сторону снижения степени тяжести [49], а также снижает уровень ферментов протеолиза, активных в первом полугодии жизни у детей с БЛД [50]. С другой стороны, настораживают данные о торможении альвеоляризации при использовании будесонида у детей грудного возраста, особенно у недоношенных. Необходимы дальнейшие исследования по оценке соотношения эффективность–безопасность применения ИГКС у данной категории больных. Будесонид относится к препаратам off label (применение по показаниям после получения информированного согласия родителей, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного стационара) у детей с БЛД младше 6 мес. Вопрос о назначении будесонида может рассматриваться в следующих клинических ситуациях:

- только у детей с тяжелой БЛД, т.е. находящихся/находившихся на ИВЛ в 36 нед ПКВ, или 56 дней жизни (в зависимости от гестационного возраста при рождении);
- при классической форме БЛД;
- наличии респираторных симптомов (одышка, хрипы);
- осложнении БЛД легочной гипертензией;
- отсутствии иммунопрофилактики РСВ-инфекции;
- развитии у ребенка с БЛД бронхиальной астмы, облитерирующего бронхолита.

Ингаляционные стероиды не должны назначаться детям с легкой БЛД, ее «новой» формой, в случаях отсутствия симптомов бронхообструкции, в том числе во время острой респираторной вирусной инфекции.

Длительность назначения ингаляционных глюкокортикостероидов в случае обострения БЛД на фоне острой респираторной вирусной инфекции составляет от 3 дней до 2 нед, возможно дольше. При назначении ингаляционных стероидов в качестве базисной терапии ее продолжительность должна составлять не менее 3 мес, при этом необходим ежемесячный осмотр у врача-пульмонолога. Доза будесонида (суспензии для небулайзера) составляет 500 мкг/сут. Для ингаляций должны использоваться компрессорные или мембранные небулайзеры, в ультразвуковых небулайзерах будесонид разрушается. Отмена будесонида при длительном (более 3 нед) использовании происходит постепенно. После ингаляции будесонида необходимы обработка полости рта, кожи под маской небулайзера (физиологическим раствором), умывание, тщательное промывание глаз.

Ингаляционные бронхолитики. Ингаляционные бронхолитики включают β_2 -агонисты (**сальбутамол**, код АТХ: R03AC02), антихолинергические препараты (**ипратропия бромид**, код АТХ: R03BB01) или их комбинацию: например, ипратропия бромид + фенотерол (код

АТХ: R03AK03). В отличие от здоровых детей, у детей с БЛД гладкие мышцы бронхов гипертрофированы. С этим связывают положительный эффект от введения бронходилататоров у больных с данным заболеванием. Ингаляционные β_2 -агонисты и антихолинергетики, обладая синергичным действием, способны временно улучшать легочную функцию и газы крови [51] (**1C**). Тем не менее, нет рандомизированных клинических исследований (РКИ), доказывающих положительный исход их длительного применения.

Результаты небольших исследований указывают на то, что ингаляционные бронходилататоры имеют положительный эффект только в случае назначения детям с симптомами бронхиальной обструкции, а не при рутинном использовании [52] (**1B**). Ингаляционные бронхолитики можно назначать детям с БЛД только с клиническими признаками бронхообструктивного синдрома [53, 54].

Использование бронходилататоров, особенно длительное, должно подтверждаться клинической эффективностью.

Ипратропия бромид + фенотерол относится к применению off label у новорожденных. В 0,1 мл (2 капли) препарата содержится 50 мкг фенотерола гидробромида, 25 мкг ипратропия бромида. *Дозировка:* 1 капля/кг в ингаляцию растворяется в 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия (NaCl). Ингаляции проводятся с помощью небулайзера каждые 6–8 ч только при клинически значимом бронхообструктивном синдроме коротким курсом или ситуационно. Длительное бесконтрольное применение препарата противопоказано. *Побочные эффекты:* возбуждение, тахикардия, гипокалиемия, мелкий тремор скелетной мускулатуры и судороги, кашель, рвота, снижение диастолического и повышение систолического давления, возможны кожные реакции (сыпь, ангионевротический отек языка, губ и лица), при попадании в глаза — мидриаз, гиперемия конъюнктивы. Гипокалиемия, связанная с назначением препарата, может быть усилена при одновременном назначении эуфиллина, стероидов и диуретиков в качестве дополнительной терапии тяжелых обострений БЛД [41].

Учитывая, что обострения БЛД протекают преимущественно в виде острых бронхолитов, в рекомендациях Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) по ведению бронхолитов указано проводить терапевтический тест с помощью бронходилататора (сальбутамола) у таких пациентов (**2C**). Использование препарата должно быть продолжено только в том случае, если регистрируется четкая клиническая реакция [55]. Некоторые исследования, проведенные у детей, страдающих бронхолитом, показали улучшение в клинических показателях и SatO₂ сразу же после приема сальбутамола [56, 57]. Несмотря на то, что не существует доказательств эффективности бронходилататоров, на основании клинического опыта можно предположить, что в некоторых случаях лечение ими может быть эффективным. Таким образом, рекомендуется провести пробное лечение с использованием бронходилататоров, объективно проверив терапевтический ответ (оценка одышки, частоты дыхания и SatO₂), и продолжить их использование только в том случае, если будет зарегистрирована клиническая эффективность.

Поздняя терапия сурфактантом. Заместительная терапия сурфактантом при прогрессирующей БЛД приводит только к кратковременным благоприятным эффектам, поэтому не может быть рекомендована [26, 58] (**2C**).

Паливизумаб. Для пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей с БЛД используется паливизумаб

(код АТХ: J06BB16). Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG₁, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторно-синцитиального вируса, и применяется с целью снижения младенческой смертности, а также госпитализаций по поводу РСВ-инфекций у детей групп риска, что подтверждается данными метаанализа [59] (**2A**) и обосновано фармакоэкономически [60]. Эффективность и безопасность препарата подтверждена отечественными исследованиями [61].

*Показанием к применению паливизумаба является профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной РСВ, у детей с высоким риском заражения данным вирусом: в возрасте до 6 мес, рожденных на 35-й нед беременности или ранее; в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 мес (медикаментозное лечение, дополнительный кислород); в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (**2A**).*

Имеющиеся на сегодняшний день доказательства обусловили выделение отдельной группы пациентов с БЛД с высоким риском развития РСВ-инфекции тяжелого течения, угрожающего жизни/повышающего риск дальнейшей инвалидизации, для которых рекомендации проведения иммунопрофилактики паливизумабом имеют уровень доказательности **1A**. К ним относятся пациенты первого года жизни, нуждающиеся в постоянной медикаментозной терапии и/или дополнительной оксигенации в связи с тяжелым течением заболевания.

Паливизумаб противопоказан при повышенной чувствительности к препарату, или к одному из вспомогательных веществ, или к другим человеческим моноклональным антителам.

Препарат вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра в стандартных асептических условиях. Если объем дозы превышает 1 мл, то введение препарата может осуществляться дробно. Разовая доза составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций, проводимых с интервалом 30 ± 5 дней в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой РСВ (с октября-декабря до марта-апреля). Предпочтительно, чтобы первая инъекция была произведена до начала подъема заболеваемости, при начале иммунизации на стационарном этапе — за 3–5 дней до выписки. Детям, которые были инфицированы РСВ во время применения паливизумаба, рекомендуется продолжить его применение ежемесячно в течение всего подъема заболеваемости, чтобы снизить риск реинфекции.

Силденафил (код АТХ: G04BE03) используется у детей с БЛД при стойкой ЛГ, рефрактерной к стандартной терапии, особенно при отсутствии возможности проведения ингаляций оксида азота (NO) и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ранее допускалось применение в режиме off label после получения информированного согласия родителей, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного стационара, с вариабельностью дозы от 1 до 8 мг/кг в сут) [62–64]. Однако, было отмечено, что силденафил увеличивает риск тяжелой ретинопатии недоношенных [65]. После исследований Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), проведенных в 2012 г. и подтвердивших повышение летальности при использовании силденафила для лечения легочной гипертензии в педиатрической прак-

Таблица 9. Лекарственные формы препаратов для лечения БЛД, не зарегистрированные в Российской Федерации

Препарат	Показание
Цитрат кофеина (Caffeine citrate)	При апноэ и с целью подготовки ребенка к экстубации
Раствор витамина А (для парентерального применения)	Антиоксидант

тике, применение препарата у детей с БЛД, осложненной ЛГ, не рекомендуется.

В настоящее время существуют резервные терапевтические возможности для пациентов с БЛД. В табл. 9 приведены лекарственные формы препаратов, в отношении которых доказана высокая эффективность для профилактики и лечения БЛД, но некоторые в настоящее время не зарегистрированы на территории нашей страны.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Ребенок с БЛД может быть выписан домой под амбулаторное наблюдение при условии, что он не нуждается в дополнительном кислороде, при этом $\text{SatO}_2 > 90\%$ при дыхании атмосферным воздухом, рентгенографическая картина в легких стабильна в динамике, наблюдаются самостоятельное сосание и положительная динамика массы тела, отсутствуют клинико-лабораторные признаки инфекции. Длительность госпитализации ребенка с БЛД определяется тяжестью течения заболевания, наличием осложнений и может достигать нескольких месяцев. С целью минимизации контакта с внутрибольничной инфекцией больные в стабильном состоянии могут быть выписаны домой даже при наличии кислородозависимости. Пациенты с $\text{SatO}_2 < 90\%$ (при наличии ЛГ с $\text{SatO}_2 < 92\%$) нуждаются в домашней оксигенотерапии с помощью концентратора кислорода и в продолжительной пульсоксиметрии.

На амбулаторном этапе наблюдения детей с БЛД проводятся обязательный контроль массо-ростовых прибавок, психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии, профилактика РСВ-инфекции (иммунизация паливизумабом), вакцинация в соответствии с национальным календарем [1, 66]. Важна вакцинация против пневмококковой, гриппозной H1b инфекций (2А). Поскольку недоношенным детям, особенно глубоко недоношенным, свойственны апноэ (с брадикардией и десатурацией или без них), в том числе в течение 48–72 ч после введения вакцин, иммунизацию таких детей следует начинать в стационаре на этапе выхаживания при мониторингировании жизненных функций. Это позволяет быстро справиться с эпизодами апноэ путем увеличения подачи кислорода, редко — перевода на СРАР, ИВЛ. В случае развития у ребенка приступа апноэ на первую дозу вакцины введение последующих доз должно проводиться исключительно в условиях мониторинга [66].

Особого внимания после выписки из стационара заслуживают дети с тяжелой БЛД, получающие оксигенотерапию и имеющие осложнения заболевания. Больные с тяжелой БЛД, клиническими признаками хронической дыхательной недостаточности (тахипноэ, одышка) нуждаются в наблюдении пульмонолога, контроле SatO_2 , ЭхоКГ с определением давления в легочной артерии для исключения ЛГ/легочного сердца.

Амбулаторное наблюдение за детьми с БЛД до трехлетнего возраста должно проводиться в отделениях восстановительного лечения (дневной или круглосуточный стационар в зависимости от состояния пациента, с частотой 1–2 раза в год; по потребности — курсы реабилитационных мероприятий, включающие физиопроцедуры, лечебную физкультуру по показаниям и курсы психолого-педагогического сопровождения и семейной социально-психологической адаптации), кабинетах катамне-

за. Показано динамическое амбулаторное наблюдение педиатром, пульмонологом в поликлинических условиях не реже 2–3 раз в год. Дети старше 3 лет с БЛД в анамнезе наблюдаются пульмонологом в случае формирования хронического бронхолегочного процесса в исходе БЛД. В возрасте старше 5 лет у детей с БЛД в анамнезе при персистирующих симптомах дыхательной недостаточности, эпизодах бронхиальной обструкции рекомендуют исследование функции внешнего дыхания, включая проведение бронхолитической пробы, наблюдение специалистом-пульмонологом, по показаниям — консультации врача аллерголога-иммунолога.

В настоящее время летальность при БЛД составляет 4,1% у детей первых трех месяцев жизни, 1,2–2,6% — в грудном возрасте [7, 67]. Наиболее распространенными причинами смерти детей с БЛД являются сердечно-легочная недостаточность (вследствие легочного сердца) и РСВ-бронхиолит (обострение БЛД).

Течение и прогноз заболевания определяются развитием осложнений, которые регистрируются со следующей частотой: хроническая дыхательная недостаточность — 15–60%, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической — 8–65%, легочная гипертензия — 21–23%, легочное сердце — 4%, системная артериальная гипертензия — 13–43%, гипотрофия — 25–40% [7, 64].

Факторами неблагоприятного прогноза при БЛД являются продолжительная ИВЛ, в частности более 6 мес; внутрижелудочковые кровоизлияния, ЛГ/легочное сердце, необходимость дотации кислорода в возрасте старше 1 года [68, 69].

С возрастом состояние больных улучшается. Функция легких, нарушенная на ранних этапах БЛД, улучшается по мере роста дыхательных путей и формирования новых альвеол. Резидуальные рентгенологические изменения, повышенная резистентность и гиперреактивность дыхательных путей сохраняются длительно, что определяет развитие бронхообструктивного синдрома (обострений заболевания). Дети с БЛД относятся к группе риска тяжелого течения РСВ-инфекции, протекающей в виде тяжелых бронхиолитов, требующих терапии в условиях ОРИТ, проведения оксигенотерапии, ИВЛ. У части больных с тяжелой БЛД развиваются хронические заболевания легких (эмфизема, облитерирующий бронхиолит, локальный пневмосклероз) как следствие структурных изменений в дыхательных путях и легких, которые сохраняются в зрелом возрасте. Бронхолегочная дисплазия — фактор риска раннего развития хронической обструктивной болезни легких у взрослых [70].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

А. А. Баранов <http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л. С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.В. Давыдовой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. 176 с. [Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkhologochnoi displazii. Ed by A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, I.V. Davydova. Moscow: Peditr; 2013. 176 p. (In Russ).]
2. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Л.Г. Кузьменко. — М.: МДВ; 2010. — 152 с. [Ovsyannikov DYu. Sistema okazaniya meditsinskoj pomoshchi detyam, stradayushchim bronkhologochnoi displaziei. Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei. Ed by L.G. Kuz'menko. Moscow: MDV; 2010. 152 p. (In Russ).]
3. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353–1360. doi: 10.1542/peds.2005-0249.
4. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723–1729. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.
5. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5):1305–1311. doi: 10.1542/peds.2004-0204.
6. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(3):356–396. doi: 10.1164/rccm.168.3.356.
7. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии. В кн.: Респираторная медицина / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. — Т. 2. — С. 658–668. [Avdeev SN. Dykhatel'naya nedostatochnost': opredeleniye, klassifikatsiya, podkhody k diagnostike i terapii. In: *Respiratornaya meditsina*. Ed by A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. V.2. p. 658–668. (In Russ).]
8. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics*. 1999;103(4):759–765. doi: 10.1542/peds.103.4.759.
9. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):63–71. doi: 10.1016/S1084-2756(02)00192-6.
10. Greenough A, Kavvadia V, Johnson AH, et al. A simple chest radiograph score to predict chronic lung disease in prematurely born infants. *Br J Radiol*. 1999;72(858):530–533. doi: 10.1259/bjr.72.858.10560333.
11. Патент на изобретение № 2401066. Яцык Г.В., Давыдова И.В., Кустова О.В. и др. «Способ оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии». Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ от 10.10.2010. [Patent RUS № 2401066 Yatsyk G.V., Davydova I.V., Kustova O.V., et al. «Sposob otsenki stepeni tyazhesti bronkhologochnoi displazii». Registered in Gosudarstvennom reestre izobretenii RF dated October 10, 2010. (In Russ).]
12. Румянцев А.Г., Григорянц Л.Я. Дифференциальная диагностика и терапия анемии новорожденных. В кн.: Практическое руководство по детским болезням. Гематология / Онкология детского возраста. Т. IV / Под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатова. — М.: Медпрактика-М; 2004. — С. 234–276. [Rumyantsev AG, Grigoryants LYa. *Differentsial'naya diagnostika i terapiya anemii novorozhdennykh*. In: *Prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyam. Gematologiya. Onkologiya detskogo vozrasta*. V.4. Ed by A.G. Rumyantsev, E.V. Samochatova. Moscow: Medpraktika-M; 2004. p. 234–276. (In Russ).]
13. Galie N, Hooper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493–2537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297.
14. Abman SH. Approach to the child with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia. *Advances in pulmonary hypertension*. 2011;10(2):98–103.
15. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А. Легочная гипертензия и легочное сердце — осложнения бронхолегочной дисплазии // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2013. — Т. 5. — № 4. — С. 5–13. [Ovsyannikov DYu, Degtyareva EA. Pulmonary hypertension and cor pulmonale as complications of bronchopulmonary dysplasia. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2013;5(4):5–13. (In Russ).]
16. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011;1(2):286–298. doi: 10.4103/2045-8932.83456.
17. Петрова Н.А., Добродеева И.В., Пальчик А.Б. и др. Апноэ и периодическое дыхание у новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией // *Педиатрия*. — 2009. — Т.87. — №1. — С. 13–18. [Petrova NA, Dobrodeeva IV, Pal'chik AB, et al. Apnoe i periodicheskoe dykhanie u novorozhdennykh detei s bronkhologochnoi displaziei. *Pediatriia*. 2009;87(1):13–18. (In Russ).]
18. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Давыдова И.В. и др. Флуометрия спокойного дыхания у детей первого года жизни. Методические рекомендации. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 32 с. [Namazova-Baranova LS, Turti TV, Davydova IV, et al. *Floumetriya spokojnogo dykhaniya u detei pervogo goda zhizni Metodicheskie rekomendatsii*. Moscow: Peditr; 2012. 32 p. (In Russ).]
19. Неонатальная хирургия / Под ред. Ю.Ф. Исакова, Н.Н. Володина, А.В. Гераскина. — М.: Династия; 2011. — 680 с. [Neonatal'naya khirurgiya. Ed by Yu.F. Isakov, N.N. Volodin, A.V. Geras'kin. Moscow: Dinastiya; 2011. 680 p. (In Russ).]
20. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А., и др. Синдром Вильсона-Микити — редкое хроническое заболевание легких новорожденных // *Педиатрия*. — 2014. — Т. 93. — № 1. — С. 38–42. [Ovsyannikov DYu, Belyashova MA, Krushel'nitskii AA, et al. Sindrom Vil'sona-Mikiti — redkoe khronicheskoe zabolevanie legkikh novorozhdennykh. *Pediatriia*. 2014;93(1):38–42. (In Russ).]
21. Network SSGotEKSNNR, Finer NN, Carlo WA, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1970–1979. doi: 10.1056/NEJMoa0911783.
22. Sandri F, Plavka R, Ancora G, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1402–1409. doi: 10.1542/peds.2009-2131.
23. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(3):CD000510. doi: 10.1002/14651858.CD000510.pub2.
24. Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD003063. doi: 10.1002/14651858.CD003063.pub3.
25. Verder H, Robertson B, Greisen G, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(16):1051–1055. doi: 10.1056/NEJM199410203311603.
26. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353–368. doi: 10.1159/000349928.
27. Morley CJ. Volume-limited and volume-targeted ventilation. *Clin Perinatol*. 2012;39(3):513–523. doi: 10.1016/j.clp.2012.06.016.
28. Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(11):CD003666. doi: 10.1002/14651858.CD003666.pub3.
29. Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L, Swaminathan M. Hypocarbia in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health*. 2002;38(6):560–562. doi: 10.1046/j.1440-1754.2002.00041.x.
30. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2):295–310. doi: 10.1542/peds.105.2.295.
31. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003;349(10):959–967. doi: 10.1056/NEJMoa023080.
32. Network SSGotEKSNNR. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1959–1969. doi: 10.1056/NEJMoa0911781.
33. Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1680–1682. doi: 10.1056/NEJM1101319.
34. Nieves FF, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): an update for the pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(2):77–85. doi: 10.1177/000992280204100202.
35. Комитет по стандартам медицинской помощи BTS. Подготовка больных с респираторной патологией к авиаперелетам: рекомендации Британского торакального общества // *Пульмонология*. — 2005. — № 5. — С. 13–34. [Komitet po standartam meditsinskoj pomoshchi BTS podgotovka bol'nykh s respiratornoi patologiei k aviapereletam: rekomendatsii Britanskogo torakal'nogo obshchestva. *Pul'monologiya*. 2005;(5):13–34. (In Russ).]

36. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2112–2121. doi: 10.1056/NEJMoa054065.
37. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):CD000139. doi: 10.1002/14651858.CD000139.pub2.
38. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD001146. doi: 10.1002/14651858.CD001146.pub3.
39. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD001145. doi: 10.1002/14651858.CD001145.pub2.
40. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, et al. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005;115(3):655–661. doi: 10.1542/peds.2004-1238.
41. Бабак О.А., Воронцова Ю.Н., Генне Н.А. и др. *Бронхолегочная дисплазия. Методические рекомендации* / Под ред. Н.Н. Володина. — М.: Издательство ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; 2010. — 56 с. [Babak OA, Vorontsova YuN, Geppe NA, et al. *Bronkhologochnaya displaziya. Metodicheskie rekomendatsii*. Ed by N.N. Volodin. Moscow: Izdatel'stvo GOU VPO RGMU Roszdava; 2010. 56 p. (In Russ).]
42. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, et al. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(1):75–83. doi: 10.1542/peds.2004-2843.
43. Onland W, Offringa M, De Jaegere AP, van Kaam AH. Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review of placebo-controlled trials. *Pediatrics*. 2009;123(1):367–377. doi: 10.1542/peds.2008-0016.
44. Kersbergen KJ, de Vries LS, van Kooij BJ, et al. Hydrocortisone treatment for bronchopulmonary dysplasia and brain volumes in preterm infants. *J Pediatr*. 2013;163(3):666–671 e661. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.04.001.
45. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD002057. doi: 10.1002/14651858.CD002057.
46. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD001969. doi: 10.1002/14651858.CD001969.pub3.
47. Dugas MA, Nguyen D, Frenette L, et al. Fluticasone inhalation in moderate cases of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;115(5):e566–572. doi: 10.1542/peds.2004-0951.
48. Pantalitschka T, Poets CF. Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(8):703–708. doi: 10.1002/ppul.20467.
49. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А. Клинико-фармакоэкономический анализ терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни // *Российский педиатрический журнал*. — 2008. — № 4. — С. 10–16. [Ovsyannikov DYU, Degtyareva EA. Clinicopharmacoeconomic analysis of therapy for bronchopulmonary dysplasia in children of the first three years of life. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2008;(4):10–16. (In Russ).]
50. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Бершова Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы как маркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей // *Пульмонология*. — 2009. — № 4. — С. 80–84. [Davydova IV, Yatsyk GV, Bershova TV, et al. Matriksnye metalloproteinazy kak markery formirovaniya bronkhologochnoi displazii u detei. *Pul'monologiya*. 2009;(4):80–84. (In Russ).]
51. Ng G, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilation for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(23):CD003214. doi: 10.1002/14651858.cd003214.pub2.
52. Yuksel B, Greenough A, Maconochie I. Effective bronchodilator treatment by a simple spacer device for wheezy premature infants. *Arch Dis Child*. 1990;65(7):782–785. doi: 10.1136/adc.65.7.782.
53. Wilkie RA, Bryan MH. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. *J Pediatr*. 1987;111(2):278–282. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80087-2.
54. Володин Н.Н. *Актуальные проблемы неонатологии*. — М.: ГЭОТАР-Мед; 2004. — С. 177–190. [Volodin NN. *Aktual'nye problemy neonatologii*. Moscow: GEOTAR-Med; 2004. p. 177–190. (In Russ).]
55. American Academy of Pediatrics Subcommittee on D. Management of B. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774–1793. doi: 10.1542/peds.2006-2223.
56. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, et al. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care*. 1992;8(4):184–188. doi: 10.1097/00006565-199208000-00003.
57. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1990;117(4):633–637. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80706-1.
58. Pandit PB, Dunn MS, Kelly EN, Perlman M. Surfactant replacement in neonates with early chronic lung disease. *Pediatrics*. 1995;95(6):851–854.
59. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(5):580–588. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182070990.
60. Игнат'ева В.И., Авксентьева М.В., Реброва О.Ю. и др. Клинико-экономический анализ результатов программы иммунопрофилактики РСВ-инфекции в эпидемический сезон 2012/2013 гг. в Москве // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 6. — С. 17–26. [Ignat'eva VI, Avksentyeva MV, Rebrova OU, et al. A clinical and economical analysis of the results produced by the program of RSV-infection prophylaxis during the epidemiological season of 2012–2013 in Moscow. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(6):17–26. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i6.892.
61. Баранов А.А., Давыдова И.В., Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-синциальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты четырех эпидемических сезонов // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т. 9. — № 6. — С. 48–52. [Baranov AA, Davydova IV, Turti TV, et al. Immunoprophylaxis of severe respiratory-syncytial viral infection in children with bronchopulmonary dysplasia: results of 4 epidemic seasons. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(6):48–52. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i6.518.
62. Янг Т, Мангум Б. *Неофакс 2006*. — М.: Веретя; 2006. — 332 с. [Yang T, Mangum B. *Neofaks 2006*. Moscow: Vereteya; 2006. 332 p. (In Russ).]
63. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr*. 2009;154(3):379–384.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.09.021.
64. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О. и др. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики // *Педиатрия*. — 2013. — № 5. — С. 32–39. [Degtyareva EA, Ovsyannikov DYU, Zaitseva NO, et al. Legochnaya gipertenziya i legochnoe serdtse u detei s bronkhologochnoi displaziei: faktory riska, diagnostika, vozmozhnosti terapii i profilaktiki. *Pediatriia*. 2013;(5):32–39. (In Russ).]
65. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2009;155(6):841–847.e841. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.06.012.
66. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 4. — С. 30–36. [Tatochenko VK. Vaccination of premature/low-birth-weight children. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):30–36. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i4.752.
67. Tommiska V, Heinonen K, Kero P, et al. A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996–1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(1):F29–35. doi:10.1136/fn.88.1.F29.
68. Столл Б. Дж., Кliegman Р.М. Поражения дыхательных путей. В кн.: *Педиатрия по Нельсону* / Под ред. Р.Э. Бермана, Р.М. Кliegmana, Х.Б. Джонсона. Пер. с англ. — М.: Рид Элсивер; 2009. — Т. 1. — С. 371–399. [Stoll BJ, RM Kliegman. *Respiratory tract infections*. In: Behrman RE, RM Kliegman, Jensen HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. Transl. from English. Moscow: Rid Elsevier; 2009. V. 1. p. 371–399. (In Russ).]
69. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics*. 2007;120(6):1260–1269. doi: 10.1542/peds.2007-0971.
70. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Овсянников Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2013. — Т. 5. — № 1. — С. 5–11. [Boytsova EV, Bogdanova AV, Ovsyannikov DYU. The consequences of bronchopulmonary dysplasia for respiratory health of children, adolescents and young adults. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2013;5(1):5–11. (In Russ).]

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, С.И. Валиева¹, М.В. Федосеенко^{1, 2}, Д.А. Новикова¹, Н.Е. Ткаченко¹, А.Г. Гайворонская¹, М.И. Броева^{1, 2}, Т.А. Калюжная¹, Ф.Ч. Шахтактинская¹, Е.И. Алексеева¹, К.Б. Исаева¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Анализ вакцинального статуса у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел.: +7 (499) 134-20-92; e-mail: titovamarina@mail.ru

Статья поступила: 14.01.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Связь вакцинации с развитием аутоиммунных заболеваний и, в частности, ревматической патологии остается предметом дискуссий. При обсуждении возможности вакцинации больных ревматическими заболеваниями необходимо учитывать чрезвычайную опасность инфекционных болезней для таких пациентов, в т. ч. и вакцинопредотвратимых. Следует принимать во внимание и накопленный опыт использования различных видов вакцин у ревматологических больных, который свидетельствует об их хорошем профиле безопасности. **Цель исследования:** изучить вакцинальный статус у детей, страдающих ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). **Методы.** Проведено поперечное (одномоментное) сплошное ретроспективное исследование с анкетированием. Оценку вакцинального анамнеза и других анамнестических данных у пациентов с ЮИА осуществляли на основании данных индивидуальной медицинской документации (история развития ребенка, сертификат о профилактических прививках), а также заполненной матерью анкеты. **Результаты.** Установлено, что среди 44 пациентов с ЮИА лишь 12 (27%) были вакцинированы в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Каждый четвертый ребенок (23–27%) не был привит против основных вакциноуправляемых заболеваний (гепатит В, коклюш, дифтерия, столбняк, полиомиелит, корь, краснуха, паротит). В группе непривитых у 1 ребенка ЮИА развился после перенесенной коревой инфекции. **Заключение.** Нарушения вакцинального статуса у пациентов с ЮИА требуют коррекции в соответствии с результатами клинических исследований и рекомендациями международных экспертных сообществ.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, вакцинация, безопасность.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Валиева С.И., Федосеенко М.В., Новикова Д.А., Ткаченко Н.Е., Гайворонская А.Г., Броева М.И., Калюжная Т.А., Шахтактинская Ф.Ч., Алексеева Е.И., Исаева К.Б. Анализ вакцинального статуса у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 334–339. doi: 10.15690/pf.v13i4.1604)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — заболевание с неустановленной этиологией, длительностью более 6 нед, развивающееся у детей в возрасте не старше 16 лет, при исключении другой патологии суставов [1, 2]. ЮИА является самым распространенным хроническим ревматическим заболеванием детского возраста и характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани суставов, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1]. Хроническое, неуклонно прогрессирующее течение ювенильного артрита приводит к быстрому развитию инвалидизации больных, снижению качества их жизни, социальной и психологической дезадаптации [1, 2].

Патогенез ЮИА до настоящего времени остается недостаточно изученным. Однако, известно, что ЮИА представляет собой аутоиммунное заболевание с поли-

генным типом наследования [3–5]. В его развитии принимают участие наследственные и средовые факторы, среди которых наибольшее значение имеют перенесенная вирусная или смешанная бактериально-вирусная инфекция, травмы суставов, инсоляция или переохлаждение [6–8]. О роли бактериальной инфекции в развитии ЮИА свидетельствует повышение у таких пациентов титра антител к бактериальным пептидогликанам [6]. Также имеются данные о связи дебюта ЮИА с микоплазменной, хламидийной и кишечной инфекцией [1, 2]. В научной литературе имеется большое число сообщений об ассоциациях антигенов гистосовместимости с ЮИА в целом и с отдельными формами и вариантами заболевания в частности [1, 2, 7]. Выявленные иммуногенетические маркеры высокого риска развития ЮИА и протективные антигены гистосовместимости встречаются у больных ЮИА реже, чем в популяции [5, 6]. Существует ряд предположений, объясняющих взаимо-

связь инфекционных факторов и антигенов гистосовместимости с развитием заболеваний ревматической природы. Наиболее распространенной является гипотеза антигенной мимикрии [1, 8].

Целью нашего исследования было изучить вакцинальный статус, характеристики прививочного и других видов анамнеза у пациентов с ЮИА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено поперечное (одномоментное) сплошное ретроспективное исследование вакцинального статуса детей с ЮИА, дополненное проспективным опросом матерей.

Критерии соответствия

В исследование включены данные о пациентах с подтвержденным диагнозом ювенильного идиопатического артрита.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе ревматологического отделения Научного центра здоровья детей (Москва). В исследовании учитывали данные больных, госпитализированных в течение мая–ноября 2015 г. Опрос матерей выполнен в тот же период времени.

Источники данных и анализируемые параметры

Анамнестические данные получены из индивидуальных историй развития ребенка (ф. 112-у), сертификатов о профилактических прививках (ф. 156/у-93), историй болезни, а также при опросе родителей пациентов путем анкетирования. Оценивались следующие характеристики: вакцинальный статус (наличие или отсутствие вакцинации, соответствие имеющейся схемы иммунизации Национальному календарю профилактических прививок РФ, внекалендарные прививки); переносимость вакцинации (наличие поствакцинальных реакций); времен-

ная связь проведенной вакцинации с манифестацией ЮИА (в течение 7 дней после вакцинации инактивированной вакциной и 28 дней после вакцинации живой вакциной); временная связь развития первых симптомов ЮИА с воздействием других факторов (частая инфекционная заболеваемость, инсоляция, переохлаждение, стресс, повторные курсы антибактериальных и/или жаропонижающих препаратов).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Количественные данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиля).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В исследование включены данные 44 пациентов с подтвержденным диагнозом ЮИА в возрасте от 1,5 до 13 лет, медиана 6,7 (4,0; 9,0) лет, из них девочек — 28 (64%). Ревматическое заболевание у детей развивалось в среднем в возрасте 3,1 (2,0; 6,0) года. При этом дебют болезни в возрасте до 3 лет отмечен у 22 (50%) пациентов, в дошкольном возрасте (4–6 лет) — у 14 (32%), в младшем школьном возрасте (7–9 лет) — у 8 (18%), в возрасте 10 лет и старше — ни одного случая.

Наследственная отягощенность по ревматическим заболеваниям была установлена у 6 (14%) детей. Сопутствующая аллергическая патология (бронхиальная астма, пищевая аллергия) диагностирована у 18 (41%), хроническая воспалительная патология (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка, язвенный колит) — у 8 (18%). На частые респираторные инфекции (более 6 раз в год) у детей указали 16 (36%) родителей. Среди перенесенных инфекционных заболеваний были отмечены ветряная оспа (у 10; 23%), ангина (у 8; 18%), корь (у 2; 5%), острые кишечные инфекции (у 4; 9%).

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Sania I. Valieva¹, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Darya A. Novikova¹, Natalia E. Tkachenko¹, Anna G. Gaivoronskaya¹, Marika I. Broeva^{1, 2}, Tatiana A. Kaljuzhnaya¹, Firuza Ch. Shakhhtakhtinskaya¹, Ekaterina I. Alekseeva¹, Ksenia B. Isaeva¹

¹ Scientific Center of Health of Children, Moscow, Russian Federation

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

³ Pirogov Russian National Medical Research Institute, Moscow, Russian Federation

Analysis of the Juvenile Idiopathic Arthritis Immunization Schedule

Background: The connection between vaccination and autoimmune diseases (and rheumatic pathology in particular) is still a subject of discussions. When discussing the possibility of vaccinating rheumatic patients we should take into account the ultra high dangers that infectious diseases pose for such patients, including those that can be prevented by vaccination. We should also take into account the experience of using various vaccine types in rheumatic patients, which illustrates of their high safety profile. **Objective:** Our aim was to study the immunization schedule in children with juvenile idiopathic arthritis. **Methods:** The evaluation of vaccine history and other anamnestic data in juvenile idiopathic arthritis patients was based on individual medical records (individual child's card/preventive vaccination certificate), as well as questionnaires filled by mothers. **Results:** It has been determined that a significant proportion of children with vaccination schedule deviations are juvenile idiopathic arthritis patients. Almost one in four children with a confirmed rheumatic diagnosis has not been immunized against the major vaccine-preventable diseases. In one non-vaccinated group, there was a case of juvenile arthritis onset after recovering from measles. A small number of patient mothers connects the manifestation of rheumatic diseases with vaccination. **Conclusion:** Violations of vaccination status in JIA patients require corrections according to the results of clinical studies and the recommendations of international experts.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, vaccination, safety vaccination, children.

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Valieva Sania I., Fedoseenko Marina V., Novikova Darya A., Tkachenko Natalia E., Gaivoronskaya Anna G., Broeva Marika I., Kaljuzhnaya Tatiana A., Shakhhtakhtinskaya Firuza Ch., Alekseeva Ekaterina I., Isaeva Ksenia B. Analysis of the Juvenile Idiopathic Arthritis Immunization Schedule. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 334–339. doi: 10.15690/pf.v13i4.1604)

Рис. 1. Характеристика нарушений графика вакцинации среди госпитализированных пациентов с ЮИА

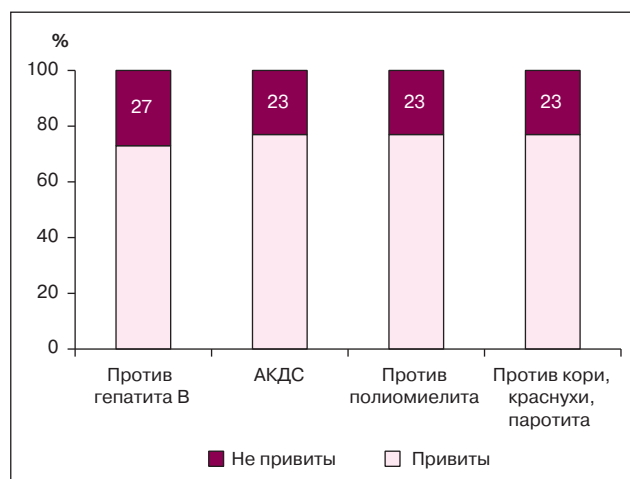


Рис. 2. Течение поствакцинального периода

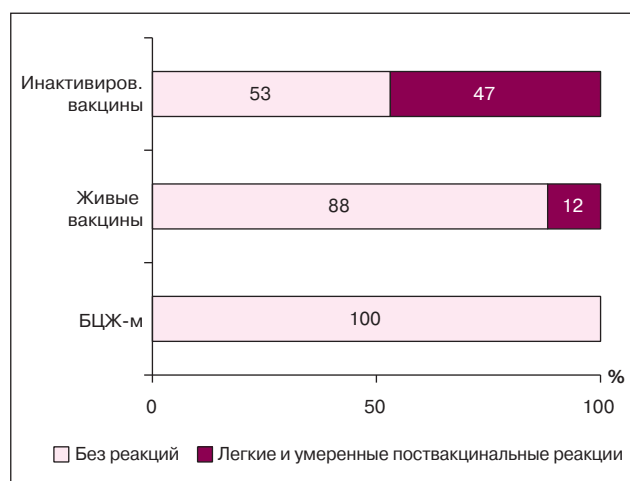
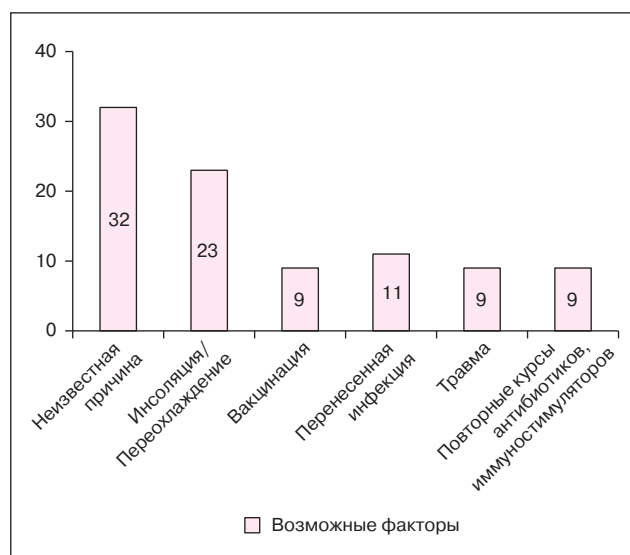


Рис. 3. Анализ возможных пусковых факторов развития ревматического заболевания, по мнению родителей пациентов, %



Основные результаты исследования

Все дети были привиты хотя бы однократно в раннем неонатальном периоде вакциной БЦЖ-м. В последующем нарушения графика вакцинации в соответствии

с Национальным календарем профилактических прививок, такие как незаконченная схема первичной серии иммунизации, отсутствие необходимых по возрасту бустерных доз, отмечены у 32/44 (73%) детей. Среди причин несоблюдения положенной схемы иммунизации указаны намеренный отказ родителей от проведения профилактической прививки, сопутствующие интеркуррентные инфекции у ребенка и манифестация основного заболевания. Вакцинировались с отклонениями от Национального календаря еще до манифестации основного заболевания 18 (56%) детей, у 14 (44%) прививки откладывались в связи с установленной ревматической патологией.

Каждый пятый пациент с ЮИА ($n = 10$; 23%) либо вообще не вакцинировался в течение жизни (кроме прививки БЦЖ-м, проводимой в родильном доме), либо получил однократную дозу инактивированной вакцины (АКДС или против гепатита В; рис. 1). При уточнении нарушений вакцинального статуса установлено, что каждый пятый пациент с ЮИА ($n = 10$; 23%) не был привит против кори, краснухи, паротита, столько же — против полиомиелита. Не вакцинированы против коклюша-дифтерии-столбняка или получили только одну дозу вакцины 10 (23%) пациентов, не иммунизированы против гепатита В — 12 (27%).

Вакцинированным в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок ($n = 12$) вводили препараты российского производства (цельноклеточная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина — АКДС, живая паротитно-коревая вакцина, вакцина против краснухи). Дополнительная — внекалендарная — вакцинация против гемофильной инфекции была проведена 4 (9%) детям; против гриппа однократно прививались 2 (5%) пациентов.

Дополнительные результаты исследования

При сборе анамнестических данных проводился анализ переносимости проведенной вакцинации (рис. 2). Не зарегистрировано ни одного серьезного поствакцинального осложнения (БЦЖит, анафилактические реакции, афебрильные судороги, коллаптоидные реакции), что могло бы потребовать отвода от выполнения последующей бустеризации. У всех детей (44; 100%) первая вакцинация (БЦЖ-м) выполнена до манифестации ЮИА. Во всех случаях при вакцинации БЦЖ-м, проведенной в раннем неонатальном периоде или в первом полугодии жизни, течение поствакцинального периода проходило физиологически, без осложнений, в т. ч. в отдаленном периоде.

У 30 (88%) детей из 34 привитых живыми вакцинами (паротитно-коревая, оральная полиомиелитная, против краснухи), поствакцинальный период протекал гладко. У 4 (12%) из тех же 34 вакцинированных детей отмечалась непродолжительная умеренно выраженная припухлость суставов, которая купировалась самостоятельно. В среднем каждая вторая вакцинация (у 20/42; 48%) инактивированными вакцинами — цельноклеточной АКДС в комбинации с вакциной против полиомиелита и рекомбинантной вакциной против гепатита В) хотя бы однократно сопровождалась развитием местных или общих реакций. Все поствакцинальные эффекты у привитых инактивированными вакцинами были легкой и умеренной степени выраженности, благополучно проходили в течение 3 сут и не требовали обращения за медицинской помощью.

Результаты опроса родителей

Около 1/3 матерей (14/44; 32%) не смогли определить фактор, повлиявший на развитие ревматического заболевания (рис. 3). На временную связь с переохлаж-

дением или избыточной инсоляцией указали 10 (23%) матерей. Вакцинацию считали пусковым фактором развития ревматического заболевания 7 (16%) родителей. Причем только в 3 (7%) случаях связь вакцинации с дебютом ЮИА представляется возможной: у 2 детей в течение 7 дней после вакцинации АКДС и у 1 — в поствакцинальном периоде (до 28 сут) прививки против кори, краснухи, паротита. Одна мама расценивала прививку БЦЖ-м, выполненную в роддоме, причиной возникновения хронического заболевания через 12 мес — в годовалом возрасте. В двух случаях матери не смогли уточнить, с какой именно вакцинацией следует связывать начало заболевания, и в каком временном интервале после прививки появились первые симптомы ревматической болезни. Среди других причин развития ЮИА родители также указали перенесенные инфекции (5; 11%), а также травмы суставов, повторные курсы антибактериальных препаратов и неконтролируемое применение иммуномодуляторов (по 4 случая; по 9%).

При выяснении, имела ли место временная связь перенесенного инфекционного заболевания с дебютом ревматического заболевания, утвердительный ответ был получен от 18 (41%) взрослых. При этом установлено, что у 1 пациента развитие ЮИА было спровоцировано в течение 1 мес после коревой инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Подтверждено, что большинство пациентов с ЮИА имеют нарушенный график вакцинации. Описываемые отклонения от Национального календаря прививок были связаны как с отводом от вакцинации вследствие установленного основного заболевания, так и с другими причинами в период до его возникновения.

Обсуждение результатов исследования

Приведенная в нашем исследовании характеристика пациентов подтверждается результатами эпидемиологических исследований, выполненных в разных странах мира и указывающих на пик манифестации заболевания ЮИА в возрасте первых 3 лет жизни [9].

Значение генетического фактора в этиологии ревматических заболеваний в настоящее время расценивается как ведущее. Однако, в ходе сбора анамнеза у родителей пациентов наследственную отягощенность по аутоиммунным заболеваниям большинство из них отрицали. Считаем эти данные недостоверными, поскольку, как правило, молодые родители бывают недостаточно осведомлены о разнообразных видах аутоиммунных заболеваний, в том числе у родственников. Кроме этого, по результатам проведенного семейного анализа, установлено, что у детей, даже в случае отсутствия заболевания у их ближайших родственников, обнаруживается повышенный уровень антител к собственным тканям и другие отклонения, свидетельствующие о склонности к аутоиммунным процессам [10].

С нашей точки зрения, важно было выяснить отношение родителей, чьи дети впоследствии стали пациентами ревматологического отделения, к проведенной ранее вакцинации, поскольку до сих пор среди населения бытует ошибочное мнение, что одной из первостепенных причин развития аутоиммунных заболеваний является прививка.

Связь вакцинации с развитием ЮИА

Хотя возможная связь между вакцинацией и аутоиммунными заболеваниями в настоящее время не может быть полностью исключена, многочисленные эпидемио-

логические исследования, в т.ч. крупномасштабные, проводимые на протяжении десятилетий, не подтверждают эту гипотезу и ставят под сомнение степень причинности иммунизации [11–13].

В июне 2006 г. Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS), учрежденный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), рассматривал вопрос о связи вакцинации против гепатита В и ревматоидного артрита [12]. Предварительно был осуществлен тщательный обзор литературы, содержащей упоминание о случаях возможной связи между гепатитом В и ревматоидным артритом, а также результаты опубликованных исследований. В размещенном на сайте ВОЗ заключении заседания указано, что «рассмотренные факты не позволяют сделать убедительный вывод, поддерживающий связь между вакцинацией против гепатита В и ревматоидным артритом» [12]. В частности, принимали во внимание данные проведенного в США крупнейшего исследования (проект базы данных безопасности вакцин — Vaccine Safety Datalink, VSD), которое включало значительное число больных ревматоидным артритом, и только немногие из них были ранее вакцинированы против гепатита В [12, 14]. На основании этих данных можно признать любое влияние вакцинации против гепатита В на общую заболеваемость ревматоидным артритом весьма незначительным.

В крайне редких случаях вакцинация может вызвать развитие синдрома Гийена–Барре, имеющего в основе аутоиммунный механизм развития [12, 15]. В целом проведенные исследования доказывают отсутствие причинной связи вакцинации со становлением ревматических заболеваний [13].

Учитывая, что часть пациентов в нашем исследовании не была привита против социально значимых тяжелых инфекционных заболеваний, эти дети не только находятся в группе высокого риска заражения и осложненного течения вирусных инфекций, но также представляют собой опасность в виде источника поддержания неблагоприятной эпидемиологической ситуации в обществе.

Вакцинация пациентов с ревматическими заболеваниями

В современной ревматологии значительное влияние на течение ревматического заболевания, в т.ч. ЮИА, и его исходы оказывают коморбидные инфекции [13–17]. Значимость проблемы существенно возросла с внедрением в широкую клиническую практику новой терапевтической опции — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на различные звенья патогенеза аутоиммунных заболеваний [13, 18, 19]. Обширный клинический опыт по применению ГИБП, накопленный в последние годы, свидетельствует о связи между применением этой группы препаратов и риском развития двух или более хронических инфекционных заболеваний. Каждый такой случай требует отмены противоревматической терапии, что в свою очередь приводит к обострению суставного заболевания. У больных ревматоидным артритом частота коморбидных инфекций в 1,5–2 раза превышает популяционную [18, 19]. В связи с этим своевременная вакцинация указанной группы пациентов рассматривается как единственная эффективная мера профилактики.

Рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [18], Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [20], Американского общества инфек-

ционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) [21] содержат информацию о правилах и порядке вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями. Однако, до сих пор отдельные врачи-клиницисты рассматривают аутоиммунные заболевания в качестве противопоказаний к вакцинации. Исследование, проведенное во Франции и Великобритании, продемонстрировало относительно низкий уровень охвата вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции пациентов с ревматоидными заболеваниями — 28 и 37% соответственно [22]. Согласно результатам международного одномоментного исследования, посвященного коморбидным состояниям при ревматических болезнях COMORA, включившего более 4500 больных ЮИА, показатели привитости оказались еще ниже — 25 и 17% соответственно [18].

Об отсутствии негативного влияния вакцинации на течение ревматического заболевания в научной литературе приведены многочисленные данные [4, 6, 13]. Напротив, результаты значительного числа клинических исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности вакцинации, направленной на предупреждение инфекционных болезней, значимых при ревматических патологиях [13, 16, 17]. Авторы указывают на возможность проведения (при необходимости) иммунизации и на фоне минимальных доз иммуносупрессивной терапии и нестероидных противовоспалительных средств в период ремиссии или наименьшей активности болезни [4].

Анализ оцениваемого родителями наших пациентов поствакцинального периода показал сопоставимые со среднестатистическими характеристики безопасности иммунобиологических препаратов. Частота встречаемости легких и умеренных поствакцинальных реакций у детей с ЮИА сопоставима с таковой в общей популяции вакцинируемых детей, что подтверждается данными ряда клинических наблюдений [23–25]. Подобное исследование было выполнено и нашими коллегами из Нижнего Новгорода в 2006 г. [26]. У 138 детей с ревматическими заболеваниями, находящихся на диспансерном учете у кардиоревматолога, на основании оценки данных прививочного анамнеза связь дебюта заболевания с вакцинацией против гепатита В не установлена. У большинства пациентов, вакцинированных еще до манифестации заболевания, поствакцинальный период протекал гладко, и лишь в 1 случае через 2 нед после второй прививки у ребенка появились симптомы ювенильного ревматоидного артрита. В рамках этой работы также показано, что только у 2 детей из 137 ревматическое заболевание манифестировало через 14 сут после введения препарата против кори, а у 1 пациентки из 135 детей с ревматической патологией — сразу после ревакцинации АКДС и оральной полиомиелитной вакциной. Кроме того, оценивали безопасность вакцинации, проводимой пациентам с уже установленным диагнозом ревматического заболевания. У 21% детей, привитых против кори, обострения суставного синдрома не зафиксированы.

В исследовании А.А. Тарасовой и М.П. Костинова оценивали эффективность и безопасность вакцинации пневмококковой полисахаридной вакциной детей с различными формами ревматических заболеваний [27]. Было показано, что специфическая иммунизация против пневмококковой инфекции ревматологических больных сопровождается синтезом антител и не вызывает ухудшения течения заболевания.

Еще одно исследование, выполненное в Санкт-Петербурге, свидетельствует о безопасности вакцинации против дифтерии, столбняка среди пациентов с ревматическими заболеваниями [28]. Поствакцинальный период протекал гладко у 77% ($n = 60$), а катамнестическое наблюдение за привитыми в течение 1–3 лет не продемонстрировало ни ухудшения течения основного заболевания, ни повышения частоты респираторной патологии.

Безопасность применения живых аттенуированных вакцин у больных с ревматоидными заболеваниями, в частности противокоревой вакцины, продемонстрирована в исследовании С.М. Харит [29]. Возможность специфической профилактики ветряной оспы и желтой лихорадки у таких пациентов подтверждена и в исследовании С.А. Silva и соавт. из Бразилии [30].

Ограничения исследования

К ограничениям исследования следует отнести небольшую выборку пациентов с ЮИА, объем которой был ограничен низкой распространенностью данной патологии. К сожалению, отсутствие указаний о поствакцинальных реакциях в большинстве медицинских документов не позволяет объективно оценивать временную связь вакцинации с манифестацией ЮИА. Это еще раз указывает на необходимость совершенствования системы мониторинга поствакцинальных реакций и осложнений, а также пересмотра образцов документации о проведенной прививке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что преобладающее большинство пациентов с ЮИА требует коррекции нарушенного графика вакцинации. При составлении индивидуального плана прививок у таких детей необходимо наряду с проведением универсальной иммунизации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок включать в него и дополнительные вакцины против наиболее значимых коморбидных инфекций, таких как пневмококковая и грипп. Вакцинацию следует планировать при минимальной активности аутоиммунного воспалительного процесса, до назначения терапии моноклональными антителами. При необходимости пациентам с ЮИА с неустойчивой ремиссией рекомендовано назначение курса противовоспалительной терапии за 10–15 дней до вакцинации, а также на протяжении 3 нед после нее. Иммунизация аттенуированными вакцинами против кори, ветряной оспы не противопоказана; вместо оральной полиомиелитной вакцины следует использовать инактивированную вакцину против полиомиелита.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

М.В. Федосеенко <http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Е.И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-0934-3208>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общей ред. А.А. Баранова. — М.; 2007. — С. 325–339. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit. Etiologiya. Patogenez. Klinika. Algoritmy diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov. Ed by A.A. Baranov. Moscow; 2007. p. 325–339. (In Russ).]
- Cassidy JT, Petty RE. Juvenile idiopathic arthritis. Textbook of pediatric rheumatology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p. 210–220.
- Ogilvie EM, Khan A, Hubank M, et al. Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1954–1965. doi: 10.1002/art.22644.
- Kuijk LM, Hoffman HL, Neven B, Frenkel J. Episodic autoinflammatory disorders in children. In: Cimas R, Lehman T, editors. *Handbook of systemic autoimmune disease*. Elsevier; 2008. V. 6. p. 119–135.
- Ling X, Park JL, Carroll T, et al. Plasma profiles in active systemic juvenile idiopathic arthritis: biomarkers and biological implications. *Proteomics*. 2010;10(24):4415–4430. doi: 10.1002/pmic.201000298.
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621–668. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
- Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):416–426. doi: 10.1038/nrrheum.2011.68.
- Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2138–2149. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60244-4.
- Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis — epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol.* 2014;6:379–393. doi: 10.2147/CLEP.S53168.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии. Учебник. — М.: Медицина; 1999. — 608 с. [Yarilin AA. Osnovy immunologii. Uchebnik. Moscow: Meditsina; 1999. 608 p. (In Russ).]
- Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Руководство для врачей. — М.: МДВ; 2009. — 252 с. [Kostinov MP, Tarasova AA. Vaksinoprofilaktika pnevmokokkovoi infektsii i gripa pri autoimmunnykh zabolevaniyakh. Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: MDV; 2009. 252 p. (In Russ).]
- Lee K, Hall AJ. Executive summary of report on hepatitis B vaccine and putative associations with arthritis and chronic fatigue syndrome. *Reports WHO.* London; 2008.
- Белов Б.С., Наумцева М.С., Тарасова Г.М., Полянская М.В. Вакцинация в ревматологии: современные аспекты // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 6. — С. 660–668. [Belov BS, Naumtseva MS, Tarasova GM, Polyanskaya MV. Vaccination in rheumatology: Current aspects. *Science-practical rheumatology*. 2014;52(6):660–668. (In Russ).]
- Current awareness. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(5): 467–482. doi: 10.1002/pds.550.
- Maglione MA, Gidengil C, Das L, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States. *Evidence Report/Technology Assessment No. 215* [Internet]. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10062-I.) AHRQ Publication No. 14-E002-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014 [cited 2016 Jun 21]. Available from: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/468/1930/vaccine-safety-report-140701.pdf>.
- Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г., и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях / Тезисы доклада международной конференции ревматологов. — Чимкент; 2006. — С. 17. [Belov BS, Balabanova RM, Manukyan SG, et al. Komorbidnye infektsii pri revmaticheskikh zabolevaniyakh. In: (Conference proceedings) *Tezisy doklada mezhdunarodnoi konferentsii revmatologov*. Chimgent; 2006. p. 17. (In Russ).]
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):481–494. doi: 10.1002/art.1780370408.
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):62–68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.
- van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3): 414–422. doi: 10.1136/ard.2010.137216.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625–639. doi: 10.1002/acr.21641.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):e44–100. doi: 10.1093/cid/cit684.
- Lawson EF, Trupin L, Yelin EH, Yazdany J. Reasons for failure to receive pneumococcal and influenza vaccinations among immunosuppressed patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(6):666–671. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.01.002.
- Вакцины для профилактики коклюша (Позиция ВОЗ) // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5. — № 1. — С. 91–94. [Vaccines for pertussis prevention (WHO position). (editorial) *Pediatric pharmacology*. 2008;5(1):91–94. (In Russ).]
- Лакоткина Е.А., Харит С.М., Черняева Т.В., Брусов Н.К. Поствакцинальные осложнения (клиника, диагностика, лечение, профилактика). Пособие для практического врача. — СПб.; 2002. — 82 с. [Lakotkina EA, Kharit SM, Chernyaeva TV, Brusov NK. Postvaksinal'nye oslozheniya (klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika). Posobie dlya prakticheskogo vracha. St. Petersburg; 2002. 82 p. (In Russ).]
- Institute of Medicine. *Adverse events associated with childhood vaccine*. Washington: National Academy Press; 1994. 65 p.
- Тарасова А.А. Состояние специфического иммунитета у детей с иммунопатологическими заболеваниями, вакцинированных в рамках календаря прививок, и клинико-иммунологический эффект бактериальной и гриппозной вакцин: автореф. дис... докт. мед. наук. — Н. Новгород; 2006. — 46 с. [Tarasova AA. Sostoyaniye spetsificheskogo immuniteta u detei s immunopatologicheskimi zabolevaniyami, vaksinirovannykh v ramkakh kalendarya privivok, i kliniko-immunologicheskii effekt bakterial'noi i grippoznoi vaksin. [dissertation abstract] N. Novgorod; 2006. 46 p. (In Russ).]
- Тарасова А.А., Костинов М.П., Коровкина Т.И., и др. Иммунологическая эффективность и безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с ревматическими заболеваниями // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2015. — Т. 94. — № 2. — С. 110–115. [Tarasova AA, Kostinov MP, Korovkina TI, et al. Immunological efficacy and safety of vaccination against pneumococcal infection in children with rheumatic diseases. *Pediatririya*. 2015;94(2):110–115. (In Russ).]
- Кошечеева Ю.В., Харит С.М., Калинина Н.М., и др. Особенности поствакцинального противодифтерийного иммунитета у детей с ревматическими заболеваниями / Сб. материалов по конференции: «Дни иммунологии». — СПб.; 1999. — С. 67–68. [Koshcheeva YuV, Kharit SM, Kalinina NM, et al. Osobennosti postvaksinal'nogo protivodifteriynogo immuniteta u detei s revmaticheskimi zabolevaniyami. In: (Conference proceedings) *Sb. materialov po konferentsii: «Dni immunologii»*. St. Petersburg; 1999. p. 67–68. (In Russ).]
- Харит С.М. Клинико-иммунологическая характеристика вакцинального процесса у детей с иммунопатологическими заболеваниями и поражением нервной системы: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб.; 2002. — 42 с. [Kharit SM. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika vaksinal'nogo protsessa u detei s immunopatologicheskimi zabolevaniyami i porazheniem nervnoi sistemy. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2002. 42 p. (In Russ).]
- Silva CA, Terreri MT, Aikawa NE, et al. Pratica de vacinacao em crianças com doenças reumáticas. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(4): 351–361. doi: 10.1590/s0482-50042010000400002.

Е.В. Гайдар, М.М. Костик, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Л.С. Снегирёва, Е.А. Исупова, Т.Н. Никитина, Е.Д. Серогодская, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Эффективность адалимумаба при хроническом переднем увеите, ассоциированном с ювенильным идиопатическим артритом и резистентным к терапии метотрексатом: ретроспективное исследование серии случаев

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 22.08.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

340

Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), может быть причиной не только снижения остроты зрения, но и слепоты. При этом у некоторых больных терапия метотрексатом не позволяет предупредить развитие этих осложнений. **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность применения ингибитора фактора некроза опухоли α адалимумаба у пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом. **Методы.** Проведено ретроспективное неконтролируемое исследование серии случаев. Результаты применения адалимумаба оценивали у пациентов с ЮИА-ассоциированным хроническим передним увеитом, которых наблюдали не менее 1 года до и после начала применения адалимумаба. Препарат назначали по причине прогрессирующего и/или рецидивирующего течения увеита, резистентного к терапии метотрексатом. **Результаты.** Осуществлен анализ истории болезни 36 детей с ЮИА-ассоциированным увеитом. Активный увеит на момент начала терапии адалимумабом был диагностирован у 30 (83%) пациентов. У пациентов с активным увеитом ремиссия была достигнута в 29 из 30 случаев через 2 (2; 12) нед. Обострение увеита развилось у 11 (31%) пациентов через 28 (13; 69) нед от начала терапии адалимумабом. Применение адалимумаба привело к снижению частоты обострений с 4 (1; 9) до 0 (0; 1) случаев в год на одного пациента ($p < 0,001$), уменьшению доли пациентов, получавших местные глюкокортикостероиды (с 83 до 8%). Не обнаружено различий в достижении ремиссии и снижении частоты обострений в зависимости от пола пациентов, вовлечения в дебюте болезни одного или обоих глаз, серопозитивности по антинуклеарному фактору, типа увеита, характера суставного поражения. **Заключение.** Адалимумаб способствует достижению быстрой и продолжительной ремиссии ЮИА-ассоциированного увеита, резистентного к терапии метотрексатом.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, увеит, адалимумаб.

(Для цитирования: Гайдар Е.В., Костик М.М., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Снегирёва Л.С., Исупова Е.А., Никитина Т.Н., Серогодская Е.Д., Калашникова О.В., Часнык В.Г. Эффективность адалимумаба при хроническом переднем увеите, ассоциированном с ювенильным идиопатическим артритом и резистентным к терапии метотрексатом: ретроспективное исследование серии случаев. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 340–344. doi: 10.15690/pf.v13i4.1605)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частая причина хронического переднего увеита в детском возрасте. В свою очередь, увеит является наиболее частым внесуставным проявлением ЮИА, диагностируемым у каждого пятого ребенка с этим заболеванием преимущественно в первые 2 года от момента дебюта суставного синдрома [1, 2], и это при том, что начало хронического переднего увеита часто протекает бессимптомно, могут поражаться один или оба глаза [3]. Более короткий интервал между началом артрита и развитием увеита служит прогностическим признаком тяжелого течения увеита [4]. В ранее проведенных исследованиях установлены основные фак-

торы риска развития увеита: олигоартикулярный субтип артрита, ранний возраст манифестации, серопозитивность по антинуклеарному фактору, высокое содержание С-реактивного белка в дебюте болезни [5].

Увеит является одной из наиболее частых причин развития слепоты у больных ЮИА [3]. Предупредить такой вариант течения болезни возможно путем ступенчатой терапии, начинающейся с местного применения глюкокортикостероидов (ГКС), субконъюнктивальных, пара- и ретробульбарных инъекций. При отсутствии эффекта от терапии топическими ГКС назначают терапию метотрексатом, которая может быть усилена циклоспирином А и/или генно-инженерными иммунобиологическими препаратами. В тяжелых случаях возможно

применение системных ГКС [6]. Следует отметить, что терапия ГКС может привести к таким нежелательным явлениям, как метаболические нарушения (гипергликемия, дислипидемия, ожирение), артериальная гипертензия, остеопороз, гипертрихоз, глаукома и катаракта [7].

В основе иммунного воспаления в суставах и глазах у пациентов с ЮИА существенная роль отводится провоспалительному цитокину — фактору некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF) α [8]. Известно, что TNF α стимулирует выработку ряда провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1, 6 и 8, способствуя, таким образом, поддержанию воспаления. Блокада TNF α приводит к подавлению активности моноцитарных клеток (макрофагов и моноцитов), уменьшению степени воспалительной реакции и, как следствие, предотвращению тканевого повреждения [9]. Применение с целью блокирования активности TNF α моноклональных антител (чаще адалимумаба и инфликсимаба, реже голимумаба и цертолизумаба) — наиболее перспективный вид терапии у пациентов, резистентных к терапии небиологическими болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами, такими как метотрексат и циклоспорин А [10].

Целью настоящего исследования было изучить эффективность и безопасность терапии адалимумабом у пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом, резистентным к терапии метотрексатом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование серии случаев.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты с хроническим прогрессирующим и/или рецидивирующим передним увеитом, ассоциированным с ЮИА;

- назначение адалимумаба по причине резистентности к терапии, включавшей метотрексат;
- наличие данных о характере болезни как минимум в течение 1 года до и 1 года после назначения адалимумаба.

Критерии не включения: пациенты с острым передним (симптоматическим) увеитом.

Источники данных

Проанализированы истории болезни пациентов с ЮИА, госпитализированных в педиатрическое отделение № 3 и отделение микрохирургии глаза клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург). Период учета данных — 2009–2016 гг. Диагноз ЮИА был установлен в соответствии с критериями Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) [11].

Офтальмологическое обследование

Для контроля увеальной активности все пациенты проходили регулярное офтальмологическое обследование с использованием биомикроскопии, которая была выполнена опытными офтальмологами в декретированные сроки в зависимости от активности увеита. Оценку степени активности и ремиссии увеита проводили на основе критериев рабочей группы по стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group, SUN) [12, 13]. У пациентов с непрерывно рецидивирующим увеитом число обострений в год приравнивали к 12.

Критерии результативности терапии

Оценивали сроки достижения ремиссии, динамику частоты обострений увеита, а также изменение текущей терапии топическими ГКС на фоне лечения адалимумабом. Также сравнивали результаты терапии в группах больных разного пола, в группах, разделенных с учетом

Ekaterina V. Gaidar, Mikhail M. Kostik, Margarita F. Dubko, Vera V. Masalova, Ludmila S. Snegireva, Eugenia A. Isupova, Tatyana N. Nikitina, Elena D. Serogodskaya, Olga V. Kalashnikova, Vyacheslav G. Chasnyk

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

The Efficiency of Adalimumab in Cases of Chronic Methotrexate-Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Anterior Uveitis: Retrospective Case Series Study

Background: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated uveitis may be the cause of not only visual acuity decrement, but also blindness. At the same time, in some patients therapy with methotrexate can not prevent the development of these complications. **Objective:** Our aim was to investigate the efficiency and safety of using a tumor necrosis factor α inhibitor (adalimumab) in patients with JIA-associated uveitis.

Methods: We conducted a retrospective single-arm study of a series of cases. The results of using adalimumab were evaluated in patients with JIA-associated chronic anterior uveitis, who have been under observation for no less than 1 year before and after starting using adalimumab. The latter was prescribed due to progressing and/or recidivous methotrexate-resistant uveitis. **Results:** We have analyzed clinical case records of 36 children with JIA-associated uveitis. At the start of therapy with adalimumab, actual uveitis was diagnosed in 30 (83%) patients. Remission was achieved in 29 of 30 cases in 2 (2; 12) weeks in patients with actual uveitis. 11 (31%) patients had a uveitis exacerbation 28 (13; 69) weeks after adalimumab therapy started. Adalimumab reduced the exacerbation frequency from 4 (1; 9) to 0 (0; 1) exacerbations per year for one patient ($p < 0,001$), and reduced the proportion of patients who were treated with topical glucocorticosteroids (from 83 to 8%). There were no differences (in achieving remission and reducing exacerbation frequency) with regard to patients' sex, involvement of one or both eyes in the disease onset, antinuclear factor seropositivity, uveitis type and character of joints affection. **Conclusion:** Adalimumab promotes fast and long-lasting remission of JIA-associated methotrexate-resistant uveitis.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, uveitis, adalimumab.

(**For citation:** Gaidar Ekaterina V., Kostik Mikhail M., Dubko Margarita F., Masalova Vera V., Snegireva Ludmila S., Isupova Eugenia A., Nikitina Tatyana N., Serogodskaya Elena D., Kalashnikova Olga V., Chasnyk Vyacheslav G. The Efficiency of Adalimumab in Cases of Chronic Methotrexate-Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Anterior Uveitis — Retrospective Case Series Study. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 340–344. doi: 10.15690/pf.v13i4.1605)

вовлечения в дебюте болезни одного или обоих глаз, серопозитивности по антинуклеарному фактору, типа увеита, характера суставного поражения (олиго-, полиартрит), наличия сопутствующей цитостатической терапии.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (протокол № 4 от 25.03.2013 г.).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ выполнен при помощи пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных переменных представлено в виде медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения значений связанных количественных переменных использовали тест Вилкоксона. При анализе факторов риска достижения ремиссии и обострений увеита применяли регрессионную модель Кокса с расчетом относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

Проанализированы результаты лечения 36 детей (табл. 1). Среди детей с ЮИА-ассоциированным увеитом преобладали пациенты с олигоартритом. В большинстве случаев — у 27 (75%) больных — артрит развился до дебюта увеита, тогда как у остальных детей увеит предшествовал развитию суставного синдрома. Положительный антинуклеарный фактор был обнаружен у 19/33 (58%) детей. По анатомической локализации воспаления в глазу были выявлены 3 типа увеита: передний — у 29 (81%), периферический — у 2 (6%), панuveит — у 5 (14%) пациентов. У 3 (8%) больных увеит развился на фоне терапии этанерцептом. Активный увеит на момент начала терапии адалимумабом был

диагностирован у 30 (83%) детей. У 17 (47%) пациентов в дебюте имело место монолатеральное, у 19 (52,8%) — билатеральное поражение органа зрения. Все пациенты получали лечение метотрексатом парентерально в дозе 15–20 мг/м² в нед, из них 11 (31%) — комбинацию метотрексата с циклоспорином А в дозе 4–5 мг/кг массы тела. Стартовая доза адалимумаба у 15 (42%) детей (вес < 30 кг) составила 20 мг, у 21 (58%) (вес > 30 кг) — 40 мг подкожно каждые 2 нед.

Основные результаты исследования

Ремиссия активного увеита на фоне терапии адалимумабом была достигнута у 29 из 30 больных (97%) через 2 (2; 12) нед от начала лечения. Также отмечено существенное снижение частоты обострений увеита: с 4 (1; 9) случаев на одного пациента в год до назначения адалимумаба до 0 (0; 1) на фоне его применения ($p < 0,001$).

Топические ГКС до начала терапии адалимумабом получали 30 (83,3%) больных, к концу первого года терапии это число снизилось до 3 (8,3%). За первый год лечения адалимумабом обострения увеита отмечались у 11 из 36 (30,6%) пациентов. Время до развития обострения составило 28 (13; 69) нед. Из их числа у 2 пациентов увеит был в неактивной фазе перед началом терапии адалимумабом. У пациентов, развивших обострение, при недостаточной эффективности топических ГКС, назначенных в момент обострения, либо наличии стероидозависимости, проводилось изменение режима дозирования: у 4 пациентов доза адалимумаба была увеличена с 20 до 40 мг, у 1 ребенка, получавшего 40 мг каждые 2 нед, интервал между инъекциями был сокращен до 1 нед.

Дополнительные результаты исследования

Регрессионный анализ не продемонстрировал связи между достижением ремиссии и развитием обострения увеита, полом пациентов, вовлечением в процесс обоих глаз в дебюте увеита, серопозитивностью по антинуклеарному фактору, типом увеита, характером суставного поражения (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Терапия адалимумабом у детей с хроническим перидным увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом и резистентным к терапии метотрексатом, является высокоэффективной и безопасной. Лечение адалимумабом приводит к быстрой ремиссии увеита у большинства пациентов, существенно снижает частоту рецидивирования увеита, уменьшает потребность в системной и локальной ГКС-терапии.

Обсуждение основного результата исследования

Из генно-инженерных иммунобиологических препаратов, применяемых в терапии ЮИА-ассоциированного увеита, наиболее часто используют ингибиторы TNF α . Так, по данным систематического обзора и метаанализа [14], показано, что наиболее эффективными оказались препараты, имеющие структуру моноклональных антител, — адалимумаб (87% пациентов ответили на терапию) и инфликсимаб (72%) в сравнении с этанерцептом, относящимся к классу растворимых рецепторов (33%). Различия в эффективности могут быть связаны с особенностями строения молекулы. В частности, монокло-

Таблица 1. Характеристика пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом

Показатель	Значения
Девочки, абс. (%)	25 (69)
Субтип артрита, абс. (%):	
• олигоартрит	23 (64)
• полиартрит	9 (25)
• энтезитассоциированный артрит	4 (11)
Типы увеита, абс. (%):	
• передний	29 (81)
• периферический	2 (5)
• панuveит	5 (14)
Позитивные по антинуклеарному фактору, абс. (%)	19/33 (58)
HLA-B27, n (%)	3/19 (16)
Возраст дебюта артрита, лет	2,9 (2,0; 6,0)
Возраст дебюта увеита, лет	5,0 (3,2; 7,7)
Билатеральное поражение глаз	19 (52)
Число обострений увеита (на 1 пациента в год) до назначения адалимумаба	4 (1; 9)
Увеит <i>de novo</i> на фоне болезньюмодифицирующих противоревматических препаратов абс. (%)	14 (36)

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа факторов в связи с достижением ремиссии и развитием обострения увеита

Параметр	Достижение ремиссии		Обострение увеита	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Тип увеита:	1		1	
• передний*	1,32 (0,87–2,11)	0,788	0,97 (0,43–1,26)	0,825
• периферический	1,08 (0,69–1,75)	0,742	0,53 (0,21–0,89)	0,264
• панувеит				
Мужской пол	1,60 (0,92–1,95)	0,494	0,68 (0,41–0,98)	0,634
Билатеральное поражение глаз	0,63(0,23–0,95)	0,542	1,00 (0,67–1,82)	0,989
Серопозитивность по антинуклеарному фактору	0,62(0,25–0,89)	0,543	0,48 (0,21–0,88)	0,287
Артрит до увеита	2,30 (1,73–3,42)	0,394	0,50 (0,19–0,83)	0,234
Субтип артрита:	1		1	
• олигоартрит*	1,24 (0,82–2,73)	0,601	1,01 (0,45–1,56)	0,991
• полиартрит	1,09 (0,67–1,92)	0,842	1,15 (0,83–1,73)	0,745
• энтезитассоциированный артрит				

Примечание. * — референс (показатель, относительно которого производится сравнение).

нальные антитела, помимо связывания растворимой молекулы TNF α , также обладают способностью к комплемент- и антителозависимому цитолизу клеток, рецепторы которых связаны с TNF α . Этого эффекта не удается достичь с помощью этанерцепта. Инфликсимаб, в отличие от адалимумаба и этанерцепта, также обладает способностью индуцировать апоптоз Т лимфоцитов и макрофагов, что усиливает его противовоспалительные свойства [15].

Наиболее изученным представителем из группы ингибиторов TNF α , используемым в терапии увеитов, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями, является адалимумаб. Так, например, в одном из исследований у 17/18 пациентов, получавших терапию адалимумабом в сочетании с ГКС, зафиксирован положительный эффект на терапию через 2–16 нед. У 16 из 18 пациентов удалось отказаться от применения ГКС, у 1 — снизить дозу; лишь в 1 случае улучшения отмечено не было. Таким образом, эффективность препарата оказалась на уровне 88% [16]. В исследовании K. Kotaniemi и соавт. [17] адалимумаб получали 94 пациента с ЮИА-ассоциированным увеитом в связи с активным артритом и/или увеитом. Из соответствующих критериям включения пациентов завершили исследование 54 человека, из них 36 имели хороший ответ на адалимумаб (у 31% была продолжена терапия топическими ГКС, у 35% доза топических ГКС была снижена до 1–2 капель в один глаз в сут). В соответствии с критериями SUN [12, 13], у 28% детей отмечено двукратное уменьшение активности увеита, у 16 пациентов — умеренный ответ, у 16 — без динамики и у 13 отмечено ухудшение, которое выражалось увеличением степени активности увеита. Также за время наблюдения 22% пациентам с увеитом удалось полностью отменить системные ГКС. У 18/94 (19%) больных терапия адалимумабом была отменена вскоре после ее начала из-за неэффективности и/или развития побочных эффектов [17].

По данным Итальянского национального регистра, среди пациентов, получавших инфликсимаб или адалимумаб, 55% достигли ремиссии, у 33% увеит носил рецидивирующий характер, 12% детей имели хроническое течение увеита. На фоне терапии отмечено уменьшение числа осложнений увеита в пересчете на одного пациента с 0,47 до 0,32 [18].

Вторым по частоте применения препаратом, используемым в терапии ЮИА-ассоциированного увеита,

является инфликсимаб. Однако, применение инфликсимаба сопряжено с рядом трудностей, связанных с тем, что препарат не имеет официальных показаний к применению у пациентов с ЮИА в детском возрасте, переводя тем самым его назначение в режим off-label. Также химерная структура молекулы инфликсимаба повышает риск выработки противолекарственных антител, что может приводить к развитию инфузионных реакций и снижению эффективности (т.н. ускользание эффекта), что требует изменения режима дозирования в виде увеличения дозировки препарата и сокращения интервала между инфузиями, что результирует в существенное удорожание курса терапии [19]. При сопоставлении эффективности адалимумаба и инфликсимаба, по данным Итальянского национального регистра, адалимумаб оказался эффективнее (ответили на терапию 67 и 43% больных, получавших адалимумаб и инфликсимаб, соответственно), а также безопаснее инфликсимаба (число нежелательных явлений было почти в 4 раза ниже) [18]. В исследовании G. Simonini и соавт. сравнивали эффективность адалимумаба как препарата первой или второй линии (в последнем случае — после применения инфликсимаба). Установлено, что применение адалимумаба в качестве препарата первой линии более эффективно, нежели когда его назначают после инфликсимаба [20]. Это может объясняться возможностью выработки противолекарственных антител при применении второго блокатора TNF α после первого, являющегося химерным, особенно если на него уже произошла выработка указанных блокаторов лекарства [21, 22].

Совместное назначение метотрексата, а также применение адалимумаба в качестве препарата первой линии (до инфликсимаба) позволяют снизить риск выработки противолекарственных антител и тем самым сохранить эффективность препарата и увеличить продолжительность его использования [23]. Полученные в настоящем исследовании данные подтвердили актуальность проведения дальнейших исследований по оценке длительной терапии адалимумабом с учетом его высокой эффективности во всех проанализированных подгруппах.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с малой численностью выборки, ее разнородностью

по субтипу артрита, анатомической локализации увеита, возрастному составу группы, а также характеру сопутствующей терапии. Существенным ограничением следует считать отсутствие контрольной группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адалимумаб может способствовать достижению быстрой и длительной ремиссии увеита, ассоциированного с ЮИА, и хронического переднего увеита. Терапия адалимумабом является хорошим методом лечения для пациентов с увеитом, устойчивым к цитостатической терапии. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для возможного определения расширенных показаний к назначению адалимумаба на более ранних сроках заболевания в группе пациентов с хроническим передним увеитом и увеитом, ассоциированным с ЮИА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term follow up study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):647–657. doi: 10.1002/art.22381.
2. Verazza S, Allegra M, Lattanzi B, et al. Time of onset of iridocyclitis (IC) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2008;6(Suppl 1):77. doi: 10.1186/1546-0096-6-S1-P77.
3. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology.* 2004;111(12):2299–2306. doi: 10.1016/j.opthta.2004.06.014.
4. Zannin ME, Buscaini I, Vittadello F, et al. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(1):91–95. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01815.x.
5. Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, et al. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol.* 2013;40(12):2088–2096. doi: 10.3899/jrheum.130302.
6. Bou R, Adan A, Borrás F, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int.* 2015;35(5):777–785. doi: 10.1007/s00296-015-3231-3.
7. Schiappapietra B, Varnier G, Rosina S, et al. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1–2):112–118. doi: 10.1159/000362732.
8. Sen ES, Dick AD, Ramanan AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(6):338–348. doi: 10.1038/nrrheum.2015.20.
9. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants — past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(4):453–472. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016.
10. Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):27. doi: 10.1186/s12969-016-0088-2.
11. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390–392.
12. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1987;103(2):234–235. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74235-7.
13. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509–516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.
14. Simonini G, Druce K, Cimaz R, et al. Current evidence of anti-tumor necrosis factor alpha treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1073–1084. doi: 10.1002/acr.22214.
15. Scallan B, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301(2):418–426. doi: 10.1124/jpet.301.2.418.
16. Biester S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(3):319–324. doi: 10.1136/bjo.2006.103721.
17. Kotaniemi K, Salla H, Kautiainen H. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1425–1429. doi: 10.2147/OPHT.S23646.
18. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol.* 2013;40(1):74–79. doi: 10.3899/jrheum.120583.
19. Krieckaert C, Rispens T, Wolbink G. Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(3):306–311. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283521c4e.
20. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF-alpha therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:16. doi: 10.1186/1546-0096-11-16.
21. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):921–926. doi: 10.1136/ard.2006.065615.
22. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):711–715. doi: 10.1002/art.21671.
23. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1914–1915. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201544.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Е. В. Гайдар <http://orcid.org/0000-0002-0971-2018>
М. М. Костик <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>
М. Ф. Дубко <http://orcid.org/0000-0002-6834-1413>
В. В. Масалова <http://orcid.org/0000-0002-3703-4920>
Л. С. Снегирёва <http://orcid.org/0000-0001-6778-4127>
Е. А. Исупова <http://orcid.org/0000-0002-0911-7817>
Т. Н. Никитина <http://orcid.org/0000-0001-6758-6999>
Е. Д. Серогодская <http://orcid.org/0000-0002-6924-8405>
О. В. Калашникова <http://orcid.org/0000-0002-8683-4270>
В. Г. Часнык <http://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

А.С. Колбин^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{3, 4, 5}, Е.А. Вишнёва³, М.Ю. Фролов⁶, Т.Л. Галанкин¹, А.А. Алексеева^{3, 4}, Е.А. Добрынина³

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

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

³ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁶ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

Фармакоэкономический анализ применения омализумаба у детей, больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: данные реальной клинической практики в России

345

Контактная информация:

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

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, тел.: +7 (921) 759-04-49, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 07.07.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Омализумаб является первым и пока единственным биопрепаратом для лечения бронхиальной астмы (БА), сочетающим высокую эффективность и высокую стоимость. Клинико-экономическая целесообразность применения омализумаба у детей с БА в России ранее не изучалась. **Цель исследования:** произвести клинико-экономическую оценку целесообразности применения омализумаба в качестве дополнительной терапии (к базовой или поддерживающей) у детей с тяжелой неконтролируемой атопической БА в российских экономических условиях. **Методы.** Проведено математическое моделирование лечения БА у детей с повышенной частотой госпитализаций (9 в год) при средне-месячной потребности омализумаба 558 мг/мес. Модель основана на марковских переходах. В модель включены прямые и непрямые затраты, горизонты моделирования составили 2 и 5 лет. Проведены анализы эффективности и полезности затрат, анализ влияния на бюджет. Стабильность полученных результатов подтверждена анализом чувствительности. **Результаты.** При 5-летнем горизонте моделирования стоимость дополнительного года качественной жизни за счет использования омализумаба составила 1 259 185 руб. при «пороге общества платить» 1 341 308 руб. (анализ полезности затрат). Для предотвращения одной госпитализации за счет использования омализумаба при 5-летнем горизонте моделирования необходимо затратить дополнительные 39 821 руб. (анализ эффективности затрат), что сопоставимо со стоимостью госпитализации (43 141 руб.). Общие затраты на лечение 100 детей с БА, из которых 7 получали бы омализумаб, равнялись сумме, на которую можно пролечить 105 детей без омализумаба (анализ влияния на бюджет). **Заключение.** Анализ полезности и эффективности затрат показал, что стратегия «омализумаб плюс стандартная терапия» является экономически целесообразной. Анализ влияния на бюджет не выявил значимой нагрузки на бюджет.

Ключевые слова: фармакоэкономика, математическое моделирование, бронхиальная астма, омализумаб.

(Для цитирования): Колбин А.С., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л., Алексеева А.А., Добрынина Е.А. Фармакоэкономический анализ применения омализумаба у детей, больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: данные реальной клинической практики в России. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 345–353. doi: 10.15690/pf.v13i4.1606

ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность бронхиальной астмы (БА) в разных странах мира варьирует в диапазоне от 1 до 18% [1]. Сведения, полученные в рамках эпидемиологического исследования по программе ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, Международное исследование астмы и аллергии у детей), проведенного в Российской Федерации (РФ), демонстрируют, что рас-

пространенность симптомов БА сопоставима в разных регионах страны и составляет от 10,6 до 16,9% [2, 3]. Согласно результатам эпидемиологического исследования GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network, Европейская глобальная сеть по аллергии и бронхиальной астме), распространенность симптомов бронхиальной астмы в 2008–2009 гг. в Москве и Томске у подростков в возрасте 15–17 лет составила 19,9%,

распространенность установленного диагноза — 7,2%; у 5,1% подростков диагноз БА был верифицирован [4]. Эти цифры значительно превышают данные официальной статистики распространенности БА [2, 4].

Проведенный анализ прямых медицинских и косвенных затрат в РФ при БА у детей и взрослых показал, что только на медицинские затраты приходилось 8,5 млрд руб. [5]. Лечение БА — комплексное, складывается из непосредственно медикаментозной терапии, воздействия на факторы риска, обучения пациента и членов его семьи (технике ингаляции и режиму, правилам постоянного мониторинга), мероприятий по исключению триггерных факторов, специфической иммунотерапии и немедикаментозных методов [1–3]. В настоящее время для детей с недостаточным контролем над БА в зависимости от степени тяжести и в соответствии со степенями терапии предусмотрены различные стратегии лечения. Одним из таких вариантов для пациентов с астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения является дополнение к базисной терапии гуманизованных моноклональных антител к иммуноглобулину Е — омализумаба [1]. В рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) добавление омализумаба к стандартной терапии клинически значимо уменьшало частоту обострений БА, в некоторых работах было продемонстрировано также снижение потребности в ингаляционных глюкокортикостероидах (ИГКС) [6]. Всего на данный момент известно об 11 РКИ омализумаба, из них в девяти участвовали пациенты в возрасте от 12 до 85 лет (средний возраст 40–43 года) [6], в одном — от 6 до 20 лет [7], в одном — дети 6–11 лет [8]. Результаты всех РКИ хорошо согласо-

уются между собой в выраженности полученных эффектов омализумаба. Клинически значимой зависимости эффекта омализумаба от возраста пациентов в диапазоне 6–85 лет не определяется (в том числе и при стратификации возрастных групп в РКИ, включавших пациентов 12–85 лет), хотя в целом у детей эффективность омализумаба оказывается выше, чем у взрослых [6].

Дополнительные финансовые расходы, связанные с использованием омализумаба как инновационной медицинской технологии, требуют фармакоэкономического обоснования, что и стало целью настоящего исследования [9]. Необходимо также отметить, что наиболее информативными и важными для принятия решений в национальной системе здравоохранения являются результаты клинико-экономических исследований, основанных на данных реальной клинической практики, отражающих эффективность и безопасность лекарственных средств у конкретных больных.

МЕТОДЫ

Математическая модель

Проведена клинико-экономическая экспертиза использования омализумаба для лечения детей с БА в РФ на основе математического моделирования путем анализа соотношений «затраты-полезность» (англ. cost-utility analysis, CUA) и «затраты-эффективность» (англ. cost-effectiveness analysis, CEA). В качестве оценочных показателей использовали коэффициент полезности затрат (CUR) и коэффициент эффективности затрат (CER) с расчетом инкрементальных коэффициентов (ICUR и ICER) [10, 11]. Результаты оценены по показателю «порог готов-

Alexey S. Kolbin^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{3, 4, 5}, Elena A. Vishneva³, Maxim Y. Frolov⁶, Timofey L. Galankin¹, Anna A. Alekseeva^{3, 4}, Elena A. Dobrynina³

¹ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

³ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

⁶ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

A Pharmaco-Economic Analysis of Treating Severe Uncontrolled Child Asthma with Omalizumab — Actual Russian Clinical Practice Data

Background: Omalizumab is the first and yet the only biopreparation for asthma which combines high efficiency and high cost. The clinical-economic expediency of using omalizumab in asthmatic children has not been previously studied in Russia. **Objective:** Our aim was to evaluate the clinical and economic expediency of using omalizumab as additive treatment (to basic or supporting therapy) in children with severe uncontrolled atopic asthma under the Russian economic conditions. **Methods:** We conducted a mathematical simulation of asthma treatment in children with an increased frequency of hospitalization (9 times per year) with an average monthly omalizumab requirement of 558 mg. The model is based on the Markov chain. The model includes direct and non-direct costs. The planning horizons were 2 and 5 years. We analyzed the efficiency and utility of the costs and their influence on the budget. The stability of received data is proven by sensitivity analysis. **Results:** Over a 5-year planning horizon the cost of an additional year of quality life (due to using omalizumab) was 1,259,185 roubles, while the “society's solvency” is 1341308 roubles (cost utility analysis). It takes 39,820 rubles to prevent one hospitalization with omalizumab over a 5-year planning horizon (cost efficiency analysis), which is comparable to the cost of hospitalization (43,141 rubles). Total costs for treating 100 children with asthma, 7 of which would be treated with omalizumab, were equal to the amount of money which is enough to treat 105 children without omalizumab (analysis of budgetary influence). **Conclusion:** The analyses of cost efficiency and utility have shown that the strategy of using omalizumab together with standard treatment is economically expedient. Budgetary influence analysis has not detected a significant burden on the budget. **Key words:** pharmacoeconomics, mathematical simulation, asthma, omalizumab.

(For citation: Kolbin Alexey S., Namazova-Baranova Leyla S., Vishnyova Elena A., Frolov Maxim Y., Galankin Timofey L., Alekseeva Anna A., Dobrynina Elena A. A Pharmaco-Economic Analysis of Treating Severe Uncontrolled Child Asthma with Omalizumab — Actual Russian Clinical Practice Data. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 345–353. doi: 10.15690/pf.v13i4.1606)

ности общества платить» за дополнительный год качественно прожитой жизни (порог фармакоэкономической целесообразности, англ. cost-effectiveness threshold), рассчитываемый как трехкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения. Дополнительно проведен анализ влияния на бюджет (англ. budget impact analysis, BIA) [11].

Перспектива моделирования

Показатели CUA и CEA рассчитывались с позиции (точки зрения) системы здравоохранения и общества в целом, BIA выполнен только с позиции системы здравоохранения. При моделировании использовали 3,5% ставку дисконтирования затрат и исходов лечения. Ставка дисконтирования недополученного ВВП равнялась ставке рефинансирования по данным Центрального банка РФ за 2015 г. (8,25% в год).

Исходные данные

Моделирование проведено на основании данных об опыте использования омализумаба в Научном центре здоровья детей (НЦЗД) Минздрава России за период 2007–2015 гг. (возраст 6–17 лет, $n = 97$) [данные не опубликованы]; результатов РКИ IA-05EUP (европейская популяция детей в возрасте 6–11 лет, группа омализумаба — $n = 421$, группа плацебо — $n = 192$) [8]; результатов проспективного наблюдательного исследования eXpeRience [12]. Следует отметить, что РКИ IA-05EUP на данный момент является единственным, в котором исследовался эффект омализумаба исключительно в детской популяции [8]. Средний возраст детей в исследовании НЦЗД составил 14 лет, по данным РКИ IA-05EUP — 7 лет. Средняя частота госпитализаций до назначения омализумаба — 9,4 в год по данным НЦЗД, более 2 в год по данным РКИ IA-05EUP. Средняя доза омализумаба 558 мг/мес по данным НЦЗД (в РКИ IA-05EUP не приведена) включена в модель для того, чтобы лучше отразить специфику применения препарата в РФ. Значения остальных параметров моделирования (эффективность омализумаба, доля «респондеров», средние дозировки ИГКС, распределение по полу) в исследованиях НЦЗД и РКИ IA-05EUP принципиально не различались. По данным НЦЗД, омализумаб увеличивал долю детей с частичным или полным контролем над БА (в РКИ IA-05EUP этот показатель эффективности не исследовали). В модель также были включены аналогичные результаты улучшения контроля над БА, полученные в двухлетнем исследовании eXpeRience на преимущественно взрослой (от 12 до 85 лет) популяции больных. По данным НЦЗД, омализумаб позволял снижать среднюю дозу ИГКС у детей. Эти данные согласуются с аналогичным эффектом омализумаба, описанным в РКИ на популяции пациентов в возрасте 12 лет и старше [13]; в модель был включен размер эффекта, полученный в РКИ.

Характеристика затрат и показателей эффективности

Перечень затрат составлен на основании тарифного соглашения территориальных фондов обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу за 2015 г.; программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 г. и на плановый период 2015 и 2016 гг. [14]; государственных закупок [15]; данных государственного реестра предельных отпускных цен [16]. К прямым затратам относили стоимость курса терапии исследуемыми лекарственными средствами; затраты на обследование

перед проведением лечения; стоимость сопутствующей медикаментозной терапии. К непрямым затратам — затраты фонда социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности; недополученный за год объем ВВП. Критерии эффективности лечения: QALYs (Quality adjusted life years) — возвращенные годы качественной жизни; частота тяжелых обострений [17]; уровень контроля над БА по стандартному опроснику ACQ (Asthma Control Questionnaire) [18].

Структура модели

Горизонт моделирования составил 2 года и 5 лет. Моделируемая популяция: дети в возрасте от 6 до 17 лет с тяжелой неконтролируемой атопической БА; средняя частота госпитализаций до назначения омализумаба и средняя необходимая доза омализумаба соответствовали данным НЦЗД (см. выше).

Медицинские технологии сравнения

Стратегия 1: стандартная терапия, под которой понимали комбинированную базисную терапию β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) и ИГКС; 35% больных принимали антагонист лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) дополнительно к базисной терапии [8, 19].

Стратегия 2: омализумаб + стандартная терапия.

БА — хроническое заболевание, для моделирования которого наилучшим образом подходят марковские переходы [18]. Для моделирования нами использовано 6 состояний:

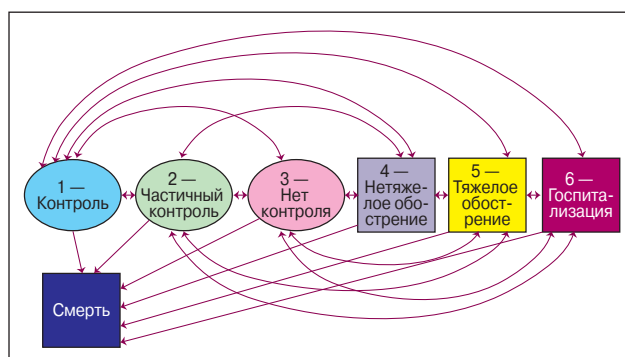
- 1 — полный контроль над БА;
- 2 — частичный контроль над БА;
- 3 — отсутствие контроля над БА;
- 4 — нетяжелое обострение (легкой или средней степени тяжести);
- 5 — тяжелое обострение, не требующее госпитализации;
- 6 — тяжелое обострение, требующее госпитализации [20].

Каждое состояние может переходить в любое другое состояние, длительность состояния от перехода до перехода (цикл) — 1 нед (рис. 1).

Численность моделируемой популяции

Согласно данным Росстата [21] и Минздрава [22, 23] по численности популяции РФ и общей заболеваемости БА, а также данным эпидемиологических исследований

Рис. 1. Структура марковских переходов для неконтролируемой бронхиальной астмы



Примечание. 1–3 — степень контроля над симптомами бронхиальной астмы (контроль, частичный, потеря контроля, согласно опроснику ACQ); 4 — нетяжелое обострение; 5 — тяжелое обострение, не требующее госпитализации; 6 — тяжелое обострение, требующее госпитализации.

Таблица 1. Оценка количества больных тяжелой неконтролируемой атопической БА в Российской Федерации* среди лиц в возрасте 6–17 лет (по данным [2, 3, 5])

Источники данных	Число лиц с БА	Оценка числа лиц с тяжелой неконтролируемой атопической БА
Минздрав России (пациенты, стоящие на учете)	228 403	20 145–21 264
Эпидемиологические исследования	1 516 119	133 722–141 151

Примечание. * — не учтено население Крыма. БА — бронхиальная астма.

[5], выполнена оценка числа детей в возрасте 6–17 лет, больных тяжелой неконтролируемой атопической БА. В то время как у взрослых пациентов распространенность атопического варианта БА составляет 69,3–72,8% [24], у детей данный вариант астмы встречается в 90–95% случаев [2, 3]. Оценка представлена в табл. 1.

Марковские переходы

Марковские переходы для стандартной терапии

Для моделирования клинических состояний (см. рис. 1) у больных неконтролируемой БА, получающих стандартную терапию (высокие дозы ИГКС и ДДБА), использованы матрицы переходов из фармакоэкономического анализа, выполненного J. Willson и соавт. (2014) [20]. При этом каждое состояние было соотнесено с соответствующим ему показателем QALYs:

- 1-е состояние — QALYs 0,937;
- 2 — 0,907;
- 3 — 0,728;
- 4 — 0,649;
- 5 — 0,570;
- 6 — 0,330 [20].

Опираясь на данные НЦЗД (см. выше), для марковского моделирования была проведена адаптация матрицы переходов с увеличением исходной (до назначения омализумаба) частоты госпитализаций до 9,4 в год. Предполагалось, что пациенты при этом получают стандартную терапию в полном объеме.

Марковские переходы стандартной терапии с добавлением омализумаба экстраполированы путем применения к марковским переходам для стандартной терапии известных клинических эффектов омализумаба, описанных выше [8, 12, 13].

Исходы

Клинически значимые обострения

Обострением БА считали острый или подострый эпизод прогрессирующего ухудшения состояния больного, обусловленного обструкцией дыхательных путей [20]. Тяжесть обострения определялась выраженностью симптомов, а также объемом требуемой терапии и длительностью состояния. Таким образом, нетяжелым обострением (легкой и средней степени тяжести — состояние 4 в модели) считали острое ухудшение состояния и появление одного или более симптомов БА, выходящих по выраженности за рамки привычных показателей за предыдущие 2 сут [20], длительностью до 2 сут, требующих использования препаратов скорой помощи (сальбутамол), удвоения дозы базисной терапии на короткий период. Тяжелые обострения длились от 3 сут и более и были разделены на два состояния — не требующие (состояние 5 в модели) и требующие (состояние 6 в модели) госпитализации. Объем терапии при данных состояниях включал препараты скорой помощи, удвоение дозы базисной терапии (будесонид + формотерол (Симбикорт), салметерол + флутиказон (Серетид), соответственно), дополнительное назначение небулайзерной

терапии (будесонид (Пульмикорт) и ипратропия бромид + фенотерол (Беродуал)). При недостаточном эффекте или его отсутствии модель предусматривала объем мероприятий скорой медицинской помощи и купирование астматического статуса (модель 6 — в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии и круглосуточного стационара). Согласно РКИ IA-05EUP, омализумаб снижал частоту тяжелых обострений, не требующих госпитализации, до 24,2% от исходного уровня, а частоту тяжелых обострений с госпитализацией — до 30,5% от исходного уровня [8].

Уровень контроля БА

В РКИ по эффективности препарата Ксолар для лечения астмы в качестве ведущего средства (Evaluate. Xolair for Asthma as Leading Treatment, EXALT) у взрослых пациентов с БА добавление омализумаба статистически значимо улучшало контроль над болезнью по результатам опросника ACQ [20]. В РКИ IA-05EUP у детей данный параметр эффективности не изучался [8], однако в отчете британского Национального института здоровья и ухода (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) за 2013 г. [6] предлагается при фармакоэкономическом моделировании на детской популяции экстраполировать недостающие результаты, в том числе и по улучшению контроля над БА, со взрослых РКИ, включавших пациентов от 12 до 85 лет. Такой же точки зрения на моделирование придерживается и Международная организация фармакоэкономических исследований (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR), опубликовавшая в 2014 г. свою версию фармакоэкономического анализа омализумаба, включая анализ детской популяции [25]. Нами были использованы результаты из двухлетнего международного наблюдательного регистра eXpReience (пациенты 12–85 лет), в котором терапия омализумабом через 48 нед позволяла достигнуть полного контроля над БА у 38,4% пациентов и частично — у 46,6%. Данные состояния оставались стабильными и через 96 нед — 41,1 и 46,0% соответственно [12].

Смертность

Статистика смертности больных БА в РФ неизвестна, поэтому при моделировании была использована экстраполяция риска смерти по сравнению с обычной популяцией у больных БА в Великобритании на основе открытых данных [26]. Средневзвешенный по возрастным группам риск смерти для больных БА вне обострения по отношению к обычной популяции в Великобритании составил 0,8 (что интерпретировалось нами как отсутствие различий), а во время астматического статуса риск смерти был повышен в 5,7 раз. При моделировании нами допускалось, что летальность в состоянии тяжелого обострения с госпитализацией в РФ также повышается в 5,7 раз.

Снижение дозы ИГКС

Как минимум в двух РКИ на взрослых показано снижение на фоне терапии омализумабом дозировки ИГКС

[13, 27]. Убедительные данные для детской популяции пока отсутствуют. В этой связи вероятность снижения дозы ИГКС на фоне терапии омализумабом нами не учитывалась.

Стоимость лекарственных средств

По данным компании-производителя, стоимость одной упаковки омализумаба (150 мг) составляет 16 806,56 руб. По данным НЦЗД, детям требуется в среднем 558 мг омализумаба в месяц; таким образом, средняя стоимость лечения одного ребенка омализумабом в неделю (цикл) составляет 15 630,10 руб.

Стоимость облегчения симптомов β_2 -агонистом короткого действия была рассчитана из частоты необходимых ингаляций, предложенной J. Willson и соавт. [20]. Одним из эффектов омализумаба является снижение числа дней использования β_2 -агонистов короткого действия на 14,4% [28].

Стоимость стандартной терапии приведена в табл. 2.

Стоимость медицинских услуг

Перечень необходимых медицинских услуг составлен на основании утвержденных клинических рекомендаций [29, 30] и отражен в табл. 3. Были включены стоимость стандартной терапии для лечения БА (ИГКС + ДДБА); скорая помощь и госпитализация, обострение, лечение дыхательной недостаточности 2–3-й степени; посещение педиатра, аллерголога-иммунолога/пульмонолога; вызов педиатра на дом; стоимость спирометрии. Частота использования — в зависимости от состояния (см. рис. 1).

Нежелательные явления при лечении омализумабом

В инструкции по применению омализумаба [31] не описывают каких-либо нежелательных явлений, которые могли бы повлечь дополнительные затраты; ни в одном фармакоэкономическом анализе омализумаба таких поправок не делается [6, 25].

Лечение системными ГКС

Зарубежная тактика ведения обострений БА включает безотлагательное назначение ГКС перорально. В РФ имеющаяся педиатрическая клиническая практика придерживается стратегии удвоения дозы базисных препаратов, дополнительного назначения небулайзерной терапии. Системные ГКС назначают в условиях отсутствия других возможностей купирования состояния и при жизнеугрожающих обострениях. В настоящей модели использование системных ГКС подразумевалось для состояния 6 — оказание медицинской помощи при жизнеугрожающем обострении астмы в стационаре (отделении реанимации и интенсивной терапии), стоимость системных ГКС входила в общую стоимость госпитализации, оцениваемой согласно тарифному соглашению обязательного медицинского страхования.

Косвенные (непрямые) затраты на оказание медицинской помощи

При заболевании ребенка больничный лист, согласно законодательству [32], выдается либо одному из родителей, либо опекуну, либо родственнику. Срок больничного листа зависит от возраста ребенка: до 7 лет — на весь

Таблица 2. Стоимость стандартной терапии для лечения бронхиальной астмы (ИГКС + ДДБА)

Торговое наименование	МНН, упаковка (количество доз)	Доза (возраст)	Цена упаковки, руб.	Цена за цикл (7 сут), руб.
Симбикорт	Будесонид 160 мкг + формотерол 4,5 мкг (120 доз)	1500 мкг/сут (≥ 12 лет)	1006,70	1101,08
Серетид	Флутиказон 250 мкг + салметерол 25 мкг (120 доз)	1171 мкг/сут (≥ 12 лет)	1632,10	445,94
Серетид Мультидиск	Флутиказон 250 мкг + салметерол 50 мкг (60 доз)	1171 мкг/сут (≥ 12 лет)	1204,93	658,45
Пульмикорт	Будесонид в суспензии 0,5 мг/мл, 2 мл (20 флаконов)	1500 мкг/сут (< 12 лет)	1028,30	359,91
Сингуляр	Монтелукаст 5 мг (1 таблетка)	1 таблетка в сут (≤ 14 лет)	35,18 (1 таблетка)	42,68
Сингуляр	Монтелукаст 10 мг (1 таблетка)	1 таблетка в сут (≥ 15 лет)	40,68 (1 таблетка)	50,31
Сальбутамол	Сальбутамол, доза 100 мкг (90 доз)	5 ингаляций/сут (≥ 12 лет)	47,40	35,00
Беродуал	Ипратропия бромид + фенотерол, раствор для ингаляций 0,25 мг + 0,5 мг/мл, 20 мл (1 флакон)	1 мл на прием 3 раза/сут (< 12 лет)	210,08	220,58

Примечание. МНН — международное непатентованное название. Симбикорт, Серетид и Серетид Мультидиск были взаимозаменяемы, вероятность использования каждого из них при моделировании считалась одинаковой. При обострении заболевания дозы препаратов Симбикорт, Серетид, Серетид Мультидиск, Пульмикорт, сальбутамол и Беродуал удваивались. ИГКС + ДДБА — ингаляционные глюкокортикостероиды + β_2 -агонисты длительного действия.

Таблица 3. Средняя стоимость всех медицинских услуг за один цикл (7 сут) в зависимости от состояния

Состояние	1	2	3	4	5	6
Стоимость всех медицинских услуг за 7 дней, руб	66,97	98,17	266,87	796,16	4 172,40	24 642,16

Примечание. 1 — полный контроль, 2 — частичный контроль, 3 — отсутствие контроля, 4 — легкое обострение, 5 — тяжелое обострение без госпитализации, 6 — тяжелое обострение, требующее госпитализации.

период заболевания при амбулаторном и стационарном лечении, от 7 до 15 лет — до 15 сут по каждому случаю заболевания при амбулаторном и стационарном лечении, от 16 до 17 лет — до 3 сут по каждому случаю заболевания и только при амбулаторном лечении. При амбулаторном лечении первые 10 сут возмещаются из Фонда социального страхования в полном объеме, при госпитализации — в полном объеме независимо от длительности лечения. Кроме того, в означенный период происходят потери ВВП.

Согласно данным Росстата и Минздрава России, среди 6–17-летних детей с БА доля 6-летних была определена как 7,0%, доля 7–15-летних — как 68,5%, доля 16–17-летних — как 24,5% [21–23]. На основании этих данных в модели рассчитывалась средняя длительность больничного листа взрослого родственника. Считалось, что взрослому родственнику пособие по временной нетрудоспособности выплачивается в размере 100% среднего заработка [32]. Расчет выплат проводился на основе данных Росстата за 2013 г., т.к. данные за 2014–2015 гг. не опубликованы. Было сделано допущение, что тяжелое обострение БА без госпитализации приводит к 3 сут амбулаторного ухода за ребенком (по определению — ухудшение симптоматики БА в течение 3 сут и более, см. выше), легкое и среднее обострение — к 2 сут (по определению — ухудшение симптоматики БА в течение 2 сут, см. выше) [20]. Длительность госпитализации являлась непостоянной моделируемой величиной, но в среднем составляла 14 сут.

Анализ чувствительности

Был проведен многосторонний анализ чувствительности для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям. Значения QALYs меняли в пределах их 95% доверительного интервала. Стоимость лекарственных препаратов и медицинских услуг изменяли в стандартных пределах для такого типа анализа — от -25 до +25% от значений в основном сценарии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы, рассчитаны суммарные затраты при применении сравниваемых стратегий. Критериями эффективности являлись качество жизни («полезность») и частота тяжелых обострений, требующих госпитализации. Наибольшие общие затраты были зафиксированы при применении стратегии омализумаба при горизонте

моделирования 2 года — 2 033 426 руб. (только стандартная терапия — 1 584 416 руб.) и 5 лет — 4 752 074 руб. (только стандартная терапия — 3 780 259 руб.). Как видно из рис. 2 и 3, стратегия с омализумабом уменьшает затраты на медицинские услуги в 2 раза — с 902 863 до 442 622 руб. при двухлетнем моделировании и с 2 162 575 до 1 058 914 руб. при пятилетнем моделировании. Данное снижение происходит за счет уменьшения частоты госпитализаций (см. ниже), на которые приходится более 96% стоимости медицинских услуг.

Как видно из табл. 4, ICUR составил 1 471 412 руб. за дополнительный год качественной жизни при двухлетнем горизонте моделирования и 1 259 185 руб. — при пятилетнем. В первом случае порог готовности платить (1 341 308 руб.) оказался превышен, во втором — нет.

Стратегия лечения омализумабом предотвращала 9,7 случаев тяжелого обострения с госпитализацией у одного пациента в течение 2 лет и 24,4 случая — в течение 5 лет; снижала летальность пациентов на 0,06% в течение 2 лет и на 0,22% в течение 5 лет; снижала процент пациентов с отсутствием контроля над БА на 19,7% по окончании 2 лет моделирования и на 19,5% по окончании 5 лет моделирования.

Предотвращение одной госпитализации в год за счет использования омализумаба стоит дополнительные 46 433 руб. (показатель ICER) при двухлетнем горизонте моделирования или 39 821 руб. при пятилетнем горизонте моделирования (см. табл. 4), что сравнимо со стоимостью самой госпитализации — 43 141 руб. (тарифное соглашение ОМС).

Анализ влияния на бюджет (BIA) выполнен с точки зрения регионального и федерального бюджетов и включает в себя только прямые затраты. Показано, что дополнительные затраты при лечении ~7% детей омализумабом составляли стоимость лечения без омализумаба 5 детей из 100 (табл. 5).

Анализ чувствительности

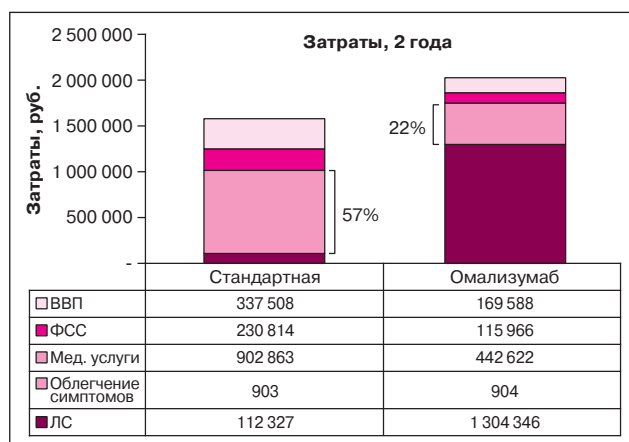
Показатели ICUR и ICER для пятилетнего горизонта моделирования вели себя устойчиво и в 70% итераций не превышали порога готовности общества платить.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Анализы полезности и эффективности затрат показали, что стратегия «омализумаб + стандартная терапия»

Рис. 2. Прямые и непрямые затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента за 2 года



Примечание. ВВП — внутренний валовой продукт, ФСС — Фонд социального страхования.

Рис. 3. Прямые и непрямые затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента за 5 лет

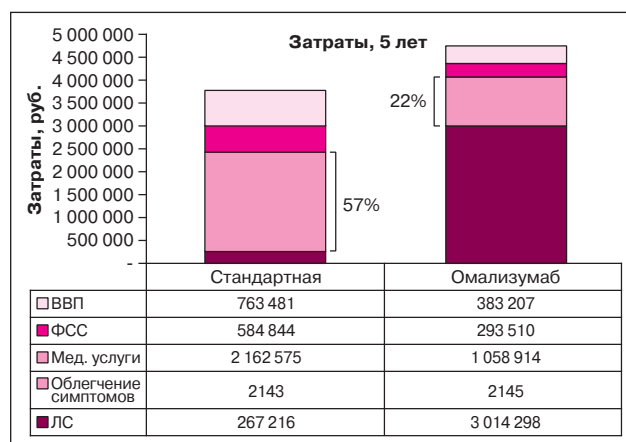


Таблица 4. Коэффициенты «затраты-полезность» и «затраты-эффективность», инкрементальные коэффициенты «затраты-полезность» и «затраты-эффективность»

Показатели	Горизонт моделирования 2 года		Горизонт моделирования 5 лет	
	Стандартная терапия	Омализумаб + стандартная терапия	Стандартная терапия	Омализумаб + стандартная терапия
Общие затраты, руб.	1 584 416	2 033 426	3 780 259	4 752 074
Прирост затрат, руб.	Референтная стратегия	449 009,93	референтная стратегия	971 815,19
Кумулятивная полезность*	1,226	1,532	3,052	3,824
Прирост полезности	Референтная стратегия	0,305	Референтная стратегия	0,772
CUR, руб.	1 291 842	1 327 619	1 238 514	1 242 686
ICUR, руб.	Референтная стратегия	1 471 412	Референтная стратегия	1 259 185
Кумулятивная эффективность (количество госпитализаций)	18,75	9,08	47,28	22,87
Прирост эффективности (снижение количества госпитализаций)	Референтная стратегия	9,67	Референтная стратегия	24,40
CER, руб.	84 493	223 896	79 958	207 757
ICER, руб.	Референтная стратегия	46 433	Референтная стратегия	39 821

Примечание. * — QALYs, дополнительные годы качественной жизни. CUR — соотношение затрат к годам качественной жизни, ICUR — дополнительные затраты за 1 дополнительный год качественной жизни, CER — соотношение затрат к снижению количества госпитализаций, ICER — дополнительные затраты за 1 сниженную госпитализацию.

351

Таблица 5. Анализ влияния на бюджет из расчета на 100 пролеченных пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (9 госпитализаций в год), горизонт моделирования — 2 года

Сумма прямых затрат на одного пациента за 2 года, руб.	Только стандартная терапия	1 016 093		
	Стандартная терапия + омализумаб	1 747 872		
Доля пациентов, у которых к стандартной терапии добавляется омализумаб		10,0%	7,1%	6,8%
Сумма затрат, руб., при применении	Только стандартная терапия	101 609 339	101 609 339	101 609 339
	Стандартная терапия + омализумаб	108 927 120,32	106 804 963,72	106 585 430
Дополнительные затраты при применении омализумаба		-7 317 781	-5 195 625	-4 976 091
Количество пациентов, которых можно пролечить, если отказаться от омализумаба		-7	-5	-4

является экономически целесообразной. Анализ влияния на бюджет не выявил значимой нагрузки на бюджет.

Обсуждение основного результата исследования

В российских экономических условиях была проведена клинко-экономическая оценка целесообразности применения омализумаба в качестве дополнительной терапии (к базовой или поддерживающей терапии) у детей с тяжелой неконтролируемой атопической формой БА. Важной особенностью настоящего исследования было то, что моделирование проводилось на основании данных об опыте использования омализумаба в НЦЗД Минздрава РФ за период 2007–2015 гг. ($n = 97$). Омализумаб зарегистрирован как в РФ, так и за рубежом, а с марта 2016 г. введен в РФ в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Рассмотрено два горизонта моделирования — 2 года и 5 лет. При этом сравнивались стратегия лечения только стандартной терапией со стратегией лечения стандартной терапией с добавлением омализумаба. В модель включены прямые и непрямые затраты. Основными параме-

трами эффективности являлись качество жизни и частота тяжелых обострений. Дополнительно оценивался уровень контроля над БА и смертность от БА. Оригинальные марковские переходы, использованные при моделировании, были получены другими авторами на обширной репрезентативной выборке больных БА в контролируемых условиях [20] и адаптированы для наших нужд.

В результате, у детей с высокой частотой госпитализаций (9 в год), средней дозой омализумаза 558 мг/мес ICUR и ICER были ниже «порога готовности общества платить». Стоимость предотвращения одной госпитализации в год составила 46 432,60 руб. при 2-летнем моделировании и 39 820,70 руб. при пятилетнем моделировании. Добавление омализумаба в терапию 6,8–7,1% пациентов обойдется бюджету в дополнительную стоимость, на которую можно пролечить 5 из 100 пациентов только стандартной терапией.

В научной литературе имеются фармакоэкономические оценки целесообразности использования омализумаба за рубежом. Систематизированный обзор по омализумабу NICE [6] приводит результаты шести фармакоэкономиче-

ских исследований. Все шесть исследований включали в себя взрослые популяции больных неконтролируемой БА, при этом дети 12–17 лет учитывались «как взрослые», с минимальными поправками на возраст или без поправок. В пяти из шести исследований в качестве основного параметра оценивался ICUR, при этом его оценка в разных работах значительно варьировала. Только в одном исследовании, с перспективы здравоохранения Канады, омализумаб был признан экономически целесообразным у всех больных с неконтролируемой БА [33]. В двух исследованиях сделано заключение о возможной экономической целесообразности использования омализумаба в подгруппе тяжелых больных в США [34] и Швеции [35]. Еще в одной работе использование омализумаба в США было признано нецелесообразным до тех пор, пока производитель не добьется существенного снижения цены препарата [36]. В двух работах сделано заключение об экономической нецелесообразности омализумаба в США [37] и в Италии [38]. NICE приводит собственные фармакоэкономические оценки и признает омализумаб экономически целесообразным с перспективы здравоохранения Великобритании, но только для подгрупп тяжелых пациентов [6]. Один из последних фармакоэкономических анализов был выполнен ISPOR в 2014 г. с перспективы здравоохранения Евросоюза и Великобритании [25]. Омализумаб признан экономически целесообразным как для взрослых, так и для детей с тяжелой формой БА [25]. При этом отдельный анализ был проведен только для детей в возрасте 6–11 лет, тогда как дети 12–17 лет были отнесены ко взрослой популяции.

Таким образом, данное фармакоэкономическое исследование, проведенное с позиции здравоохранения в России, согласуется с фармакоэкономическими оценками, полученными в других странах: использование омализумаба является целесообразным в подгруппах тяжелых пациентов. Отличием работы является создание отдельной модели для детей 6–17 лет на основе данных о российской педиатрической практике лечения БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия «омализумаб плюс стандартная терапия» является экономически целесообразной у детей с высокой потребностью в оказании скорой медицинской помощи и госпитализациях. Оценочная доля таких детей не превышает 7,1% среди детей с БА, использование

омализумаба у данной подгруппы не приведет к значимой нагрузке на бюджет.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

За последние 3 года А.С. Колбин участвовал в научно-исследовательских работах с последующей подготовкой отчетов по оценке медицинских технологий, написании статей и подготовке презентаций по клинико-экономическому анализу для следующих компаний (в алфавитном порядке): Аллерган, Амджен, Астеллас, Берингер Ингельхайм, Новартис, Ново Нордиск, Пфайзер, Рош, Р-фарма, Санофи-Авентис.

В 2014 г. Л.С. Намазова-Баранова принимала участие в работе по гранту РФФИ «Разработка моделей, алгоритмов и экспериментальных программных средств комплексной системы подготовки индивидуальных программ управления рисками возникновения заболевания и анализа состояния здоровья на основе технологий удаленного медицинского мониторинга (на примере педиатрии)».

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

ORCID

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

Л.С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

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

М.Ю. Фролов <http://orcid.org/0000-0002-0389-560X>

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

А.А. Алексеева <http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Е.А. Добрынина <http://orcid.org/0000-0002-3696-3293>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ginasthma.org [Internet]. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [updated 2016; cited 2016 Aug 21]. Available from: <http://ginasthma.org/>.
2. Аллергия у детей: от теории — к практике / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России; 2010–2011. — 668 с. [Allergiya u detei: ot teorii — k praktike. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2010–2011. 668 p. (In Russ).]
3. Вишневая Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., и др. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №4. — С.60–72. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. Infant asthma: key principles of control attainment in the modern stage. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):60–72. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i4.756.
4. Намазова-Баранова Л.С., Огородова Л.М., Томилова А.Ю., и др. Распространенность астматических симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков // *Педиатрическая фармакология*. — 2009. — Т.6. — №3. — С.59–65. [Namazova-Baranova LS, Ogorodova LM, Tomilova AY, et al. Prevalence of asthma-like symptoms and diagnosed asthma in the population of adolescents. *Pediatric pharmacology*. 2009;6(3):59–65. (In Russ).]

5. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации / Бюллетень Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению Федерального собрания Российской Федерации. — М.: ФОЛСТЭК; 2010. — 16 с. [Sotsial'no-ekonomicheskoe bremya bronkhial'noi astmy i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh v Rossiiskoi Federatsii. Byulleten' Ekspertnogo soveta po zdravookhraneniyu Komiteta Soveta Federatsii po sotsial'noi politike i zdravookhraneniyu Federal'nogo sobraniya Rossiiskoi Federatsii. Moscow: FOLSTEEK; 2010. 16 p. (In Russ).]
6. nice.org.uk [Internet]. *Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma (review of technology appraisal guidance 133 and 201)*. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2013. 64 pp.
7. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-ige) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;354(11):1005–1015. doi: 10.1056/nejmoa1009705.
8. Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1210–1216. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.021.

9. Основные понятия в оценке медицинских технологий. Методическое пособие / Под ред. А.С. Колбина, С.К. Зырянова, Д.Ю. Белоусова. — М.: Издательство «ОКИ»; 2013. — 42 с. [Osnovnye ponyatiya v otsenke meditsinskikh tekhnologii. Metodicheskoe posobie. Ed by A.S. Kolbin, S.K. Zyryanov, D.Yu. Belousov. Moscow: Izdatel'stvo «OKI»; 2013. 42 p. (In Russ).]
10. Приказ Минздрава РФ от 27 мая 2002 г. № 163 «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения». [Federal Law of Russian Federation №163 of 27 May 2002. «Ob utverzhdenii otraslevogo standarta «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya». (In Russ).] Доступно по <http://www.webapteka.ru/phdocs/doc2667.html>. Ссылка активна на 20.07.2016.
11. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR task force on good research practices — budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336–347. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x.
12. Braunstahl GJ, Chen C, Maykut R, et al. The eXpeRience registry: The real-world effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107(8):1141–1151. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.017.
13. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18(2):254–261. doi: 10.1183/09031936.01.00092101.
14. spboms.ru [интернет]. Официальный сайт Территориального фонда ОМС Санкт-Петербурга [Official website of Territorial'nogo fonda OMS Sankt-Peterburga. (In Russ).] Доступно по: <https://spboms.ru/>. Ссылка активна на 20.07.2016.
15. zakupki.gov.ru [интернет]. Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок. [Official website of Edinoi informatsionnoi sistemy v sfere zakupok. (In Russ).] Доступно по: <http://www.zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>. Ссылка активна на 20.07.2016.
16. grls.rosminzdrav.ru [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств. Безопасность лекарственных препаратов. [Государственный реестр лекарственных средств. Безопасность лекарственных препаратов. (In Russ).] Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на 20.07.2016.
17. EuroQol Group. EuroQol — a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9.
18. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902–907. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x.
19. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671–678. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x.
20. Willson J, Bateman ED, Pavord I, et al. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(4):447–459. doi: 10.1007/s40258-014-0107-8.
21. gks.ru [интернет]. Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика. [Federal State Statistics Service. Russia in figures. (In Russ).] Доступно по: <http://www.gks.ru/>. Ссылка активна на 20.07.2016.
22. Минздрав РФ. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2014 году. Статистические материалы. Часть VI. — М.; 2015. — 145 с. [Minzdrav RF. Obshchaya zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (0–14 let) v 2014 godu. Statisticheskie materialy. V.4. Moscow; 2015. 145 p. (In Russ).]
23. Минздрав РФ. Общая заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2014 году. Статистические материалы. Часть X. — М.; 2015. — 149 с. [Minzdrav RF. Obshchaya zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (15–17 let) v 2014 godu. Statisticheskie materialy. V.10. Moscow; 2015. 149 p. (In Russ).]
24. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальные руководства. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 957 с. [Chuchalin AG. Pul'monologiya. Natsional'nye rukovodstva. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 957 p. (In Russ).]
25. Faria R, McKenna C, Palmer S. Optimizing the position and use of omalizumab for severe persistent allergic asthma using cost-effectiveness analysis. *Value Health*. 2014;17(8):772–782. doi: 10.1016/j.jval.2014.07.009.
26. Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: A national United Kingdom database analysis. *Respir Med*. 2007;101(8):1659–1664. doi: 10.1016/j.rmed.2007.03.006.
27. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):632–638. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.1916.x.
28. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma*. 2012;49(2):144–152. doi: 10.3109/02770903.2011.648296.
29. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой. — М.: Союз педиатров России; 2016. — 33 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s bronkhial'noi astmoi. Moscow; 2016. 33 p. (In Russ).]
30. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1119н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи детям при астме». [Federal Law of Russian Federation №1119n of 20 December 2012. «Ob utverzhdenii standarta skoroi meditsinskoi pomoshchi detyam pri astme». (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/70338538/>. Ссылка активна на 20.07.2016.
31. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. — М.: МинздравРФ; 2014. [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Ksolar liofilizat dlya prigotovleniya rastvora dlya podkozhnogo vvedeniya, 150 mg. Moscow: MinzdravRF; 2014. (In Russ).]
32. Федеральный закон от 29 декабря 2006 г. N 255-ФЗ «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» (с изменениями и дополнениями). [Federal Law of Russian Federation №255-F3 of 29 December 2006. «Ob obyazatel'nom sotsial'nom strakhovanii na sluchai vremennoi netrudospособnosti i v svyazi s materinstvom» (as amended and supplemented). (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/12151284/#help>. Ссылка активна на 20.07.2016.
33. Brown R, Turk F, Dale P, Bousquet J. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy*. 2007;62(2):149–153. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01310.x.
34. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):265–269. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.049.
35. Dewilde S, Turk F, Tambour M, Sandstrom T. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1765–1776. doi: 10.1185/030079906x132389.
36. Wu AC, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. Cost-effectiveness of omalizumab in adults with severe asthma: results from the Asthma Policy Model. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1146–1152. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.055.
37. Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy*. 2010;65(9):1141–1148. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02336.x.
38. Dal Negro RW, Pradelli L, Tognella S, et al. Cost-utility of add-on omalizumab in difficult-to-treat allergic asthma in Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43(2):45–53.

Г.Б. Мовсисян^{1, 3}, О.С. Гундобина¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, К.В. Савостьянов¹, А.Н. Пушков¹, В.В. Черников¹, Н.Н. Мазанова¹, А.М. Романюк⁴, В.И. Смирнов¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Демографическая и клинико-генетическая характеристика детей с болезнью Гоше в Российской Федерации: данные педиатрического регистра

Контактная информация:

Мовсисян Гоар Борисовна, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-02-76, e-mail: gongurik@mail.ru

Статья поступила: 31.05.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Регистры являются эффективным инструментом учета динамики состояния пациентов с редкой патологией. **Цель исследования:** изучить демографические и клинико-генетические особенности болезни Гоше у детей в России. **Методы.** Проведено ретроспективное исследование данных о детях с болезнью Гоше, включенных в педиатрический регистр. Период учета данных — с 2006 по 2016 г. **Результаты.** Зарегистрировано 115 детей с болезнью Гоше в возрасте от 3 мес до 17 лет 11 мес (медиана возраста диагностики 5 лет), из них 62 (53,9%) девочки. Распространенность болезни составила 0,32 случая на 100 тыс. детского населения. С 1-м типом болезни Гоше было 95 (82,6%) детей, со 2-м типом — 6 (5,2%), с 3-м типом — 14 (12,2%). Максимальное число больных выявлено в Центральном (27; 23,5%) и Приволжском (27; 23,5%) федеральных округах, наименьшее — в Дальневосточном (3; 2,6%). На момент диагностики у всех пациентов выявлена спленомегалия. Гено- и фенотипические корреляции у 90 детей с болезнью Гоше распределились следующим образом: при 1-м типе ($n = 77$) в 21 (27,3%) случае установлен генотип p.N370S/p.L444P, у 12 (15,6%) — p.N370S/другая мутация; при 2-м и 3-м типах у 13 детей с нейронопатическими формами в 9 (69,2%) случаях — p.L444P/p.L444P, в 3 (23,1%) — p.L444P/p.D409H. Оставшиеся генотипы были представлены другими мутациями, 13 из которых выявлены впервые. Мутация p.W223R (p.W184R) специфична для российских пациентов. Ферментозаместительная терапия проводилась 109 пациентам (94,8%): у 105 (96,3%) детей (1-й и 3-й типы болезни Гоше) — препаратом имиглюцеразы, у 4 (3,7%) детей с 1-м типом — велаглюцеразой альфа. Патогенетическое лечение приводит к купированию основных симптомов заболевания у большинства пациентов. **Заключение.** Создание и ведение педиатрического регистра болезни Гоше позволяет систематизировать информацию об особенностях течения патологии у детей и оптимизировать подходы к ее мониторингу в Российской Федерации. **Ключевые слова:** дети, болезнь Гоше, регистр, молекулярно-генетическая диагностика, мутации, имиглюцераза, велаглюцераза альфа.

(Для цитирования: Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Пушков А.Н., Черников В.В., Мазанова Н.Н., Романюк А.М., Смирнов В.И. Демографическая и клинико-генетическая характеристика детей с болезнью Гоше в Российской Федерации: данные педиатрического регистра. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 354–361. doi: 10.15690/pf.v13i4.1607)

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Гоше — наиболее распространенная лизосомная болезнь накопления из известных более чем 50 нозологий данной группы [1]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Характерное при этом отсутствие или снижение активности лизосомного фермента глюкоцереброзидазы приводит к накоплению гликолипидного субстрата (глюкоцереброзида) в клетках моноцитарно-макрофагального ряда ретикулоэндотелиальной системы с поражением селезенки, печени, костного мозга, центральной нервной системы (в 1–10% случаев) [1, 2]. Распространенность болезни Гоше в различных регионах мира варьирует в пределах 1:40 000–100 000, однако в некоторых этнических группах (например, среди евреев-ашкенази) значения показателя могут быть существенно выше [3, 4].

В 1991 г. по инициативе группы экспертов, изучающих болезнь Гоше (International Collaborative Gaucher Group, ICGG), был создан международный регистр пациентов, который к 2012 г. охватывал более 6000 пациентов из 62 стран, включая взрослую когорту пациентов из Российской Федерации (РФ) [5]. Целью создания регистра стали изучение особенностей течения болезни Гоше для определения объемов оказания медицинской помощи и долгосрочных эффектов ферментозаместительной терапии, а также разработка клинических рекомендаций для оптимизации мониторинга и лечения пациентов, улучшения качества их жизни.

На основании международного опыта в ряде стран с учетом диагностических и экономических возможностей государства созданы национальные регистры, которые позволили выработать в каждой из стран рекоменда-

ции по учету и мониторингу состояния пациентов [5–7]. Итогом анализа базы данных стала выработка целей терапии, стандартов диагностики, наблюдения и лечения пациентов [5]. Оценка демографических, клинико-генетических параметров и эффективности лечения в рамках одной страны и в сравнении с международными данными помогает оптимизировать тактику длительного ведения пациентов с болезнью Гоше. В 2015 г. в России создан регистр взрослых пациентов с болезнью Гоше на базе ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва), в этом же году заработал и педиатрический регистр на базе Научного центра здоровья детей.

Цель настоящего исследования — изучить с помощью российского педиатрического регистра демографические и клинико-генетические особенности болезни Гоше у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование данных о пациентах с болезнью Гоше, включенных в педиатрический регистр.

Критерии соответствия

В регистр включали данные, полученные из выписок и врачебных заключений пациентов в возрасте до 18 лет с подтвержденным результатами энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования диагнозом «Болезнь Гоше».

Условия проведения

Исследование проводили на базе отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ педиатрии Научного цен-

тра здоровья детей (НЦЗД, Москва). Проанализированы данные пациентов, наблюдавшихся в период с января 2006 по январь 2016 г.

Методика сбора информации

Энзимодиагностика для верификации диагноза (определение активности глюкоцереброзидазы и хитотриозидазы) проведена на базе лабораторий молекулярной генетики и клеточной биологии НЦЗД и наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (Москва). Определение мутаций в гене *GBA* (ген глюкоцереброзидазы) проведено на базе лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии НЦЗД.

С целью создания базы данных «Регистр детей с болезнью Гоше в РФ» сотрудниками отделения разработана электронная форма индивидуальной регистрационной карты пациента, включающая следующие разделы:

- «Общие сведения»: персональные данные, адрес и контактная информация о пациенте;
- «Диагноз»: данные о дебюте заболевания, постановке диагноза, методах первичной диагностики и типе болезни, установленном согласно международной классификации;
- «Визиты»: согласно плану обследования пациента, раздел включает характеристику клинических симптомов, результаты физикального осмотра (рост, масса тела, размеры печени и селезенки от края реберных дуг в сантиметрах) и лабораторно-инструментальных исследований (концентрация гемоглобина, число тромбоцитов, линейные размеры печени и селезенки по данным ультразвукового исследования/магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии, минеральная плотность костной ткани по данным остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника);

Goar B. Movsisyan^{1, 3}, Olga S. Gundobina¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Kirill V. Savostyanov¹, Alexander N. Pushkov¹, Vladislav V. Chernikov¹, Natalya N. Mazanova¹, Alena M. Romanyuk⁴, Vladimir I. Smirnov¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Demographic, Clinical and Genetic Characteristics of Child Gaucher Disease Patients in Russia: Pediatric Register Data

Background: Registers are an effective tool for tracing the dynamics of patients with rare pathologies. **Objective:** Our aim was to examine the demographic, clinical and genetic features of child Gaucher disease patients in Russia. **Methods:** We held a retrospective survey of the pediatric register data with regard to children suffering from Gaucher disease. The period of data accounting was from 2006 to 2016. **Results:** 115 children with Gaucher disease aged from 3 months to 17 years (the median age of diagnosis is 5 years) were registered; 62 them (53.9%) are girls. The prevalence of the disease was 0.32 cases for 100,000 children. 95 (82.6%) children had 1st type of Gaucher disease, 6 (5.2%) — 2nd, and 1 (12.2%) — 3rd. Maximum morbidity was in Central (27; 23.5%) and Volga (27; 23.5%) Federal Districts; minimal — in the Far East (3; 2.6%). By the time of diagnosis all the patients were suffering from splenomegaly. The genotype and phenotype correlations in 90 children with Gaucher disease were as follows: in case of 1st type ($n = 77$), in 21 (27.3%) cases, the p.N370S/p.L444P genotype was set, in 12 (15.6%) — the p.N370S/other mutation; in case of 2nd and 3rd types, in 13 children with neuropathic forms, in 9 (62.9%) cases — the p.L444P/p.L444P, in 3 (231%) — the p.L444P/p.D409H. The rest of genotypes were presented by other mutations, 13 of which were revealed for the first time. The p.W223R (p.W184R) mutation is specific for Russian patients. Enzyme replacement therapy was carried out for 109 patients (94.8%): in 105 (96.3%) children (1st and 3rd types of Gaucher disease) with imiglucerase, in 4 (3.7%) children with 1st type — with velaglucerase alfa. Pathogenetic treatment stops the main symptoms in most patients. **Conclusion:** The pediatric Gaucher disease register allows to systemize the data concerning the disease course in children and optimizing the approaches to its monitoring in Russia.

Key words: children, Gaucher disease, register, molecular-genetic diagnosis, mutations, imiglucerase, velaglucerase alfa.

(For citation: Movsisyan Goar B., Gundobina Olga S., Namazova-Baranova Leyla S., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexander N., Chernikov Vladislav V., Mazanova Natalya N., Romanyuk Alena M., Smirnov Vladimir I. Demographic, Clinical and Genetic Characteristics of Child Gaucher Disease Patients in Russia: Pediatric Register Data. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 354–361. doi: 10.15690/pf.v13i4.1607)

- «Лечение»: дата начала терапии, используемый препарат для ферментозаместительной терапии, дозировка, кратность и регулярность его введения пациенту, а также методы вспомогательного лечения.

Демографические характеристики, используемые при описании пациентов, включали пол, возраст дебюта болезни, возраст установления диагноза, начала терапии, дебюта специфической неврологической симптоматики, смерти. Кроме того, учитывали этнические группы, а также место проживания (федеральный округ РФ).

Клинические критерии болезни включали гепатоспленомегалию, костные боли и костные кризы, геморрагический и астенический синдромы, симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС), задержку физического развития, пигментацию кожи.

Лабораторные критерии болезни включали концентрацию гемоглобина и количество тромбоцитов; активность глюкоцереброзидазы, хитотриозидазы и печеночных аминотрансфераз; уровень липидов, железа и ферритина; протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время.

Оценка эффективности терапии имиглюцеразой проведена только у 35 пациентов с болезнью Гоше 1-го типа, согласно критериям включения: регулярное лечение в дозе 30–60 ЕД/кг на протяжении не менее трех лет; исходные параметры гемоглобина, тромбоцитов, размеров печени и селезенки, не соответствующие норме. Оценивали динамику следующих показателей: концентрация гемоглобина и количество тромбоцитов, линейные размеры печени и селезенки (% от нормы), минеральная плотность костной ткани (Z-score), физическое развитие (рост ребенка в перцентилях). Степень увеличения органов выражали в процентах от показателей нормального линейного размера, определяемого в соответствии с ростом ребенка [8]. У 17 первичных пациентов с болезнью Гоше 1-го типа в возрасте от 5 до 18 лет, не получавших лечения ранее, оценено качество жизни до и через 1 год от начала патогенетической терапии с использованием международного педиатрического вопросника PedsQL (Pediatric Quality of Life).

Регистр создан с использованием программного обеспечения MySQL (Oracle, США).

Статистический анализ

Анализ результатов проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v. 21 (IBM Software, США). Описание количественных данных выполнено в виде абсолютных величин, процентов и медианы (25; 75-й перцентили). Оценка различий проведена одномоментно в трех группах: для количественных признаков с использованием непараметрического

аналога дисперсионного анализа — рангового дисперсионного критерия Краскела–Уоллиса (учитывая отличие распределения значений количественных признаков от нормального); для качественных (дискретных) признаков — с помощью критерия χ^2 (при $df = 2$). При наличии статистического подтверждения различий групп переходили к погрупповому статистическому анализу с применением критериев Манна–Уитни и χ^2 . Количественные признаки в зависимых (парных) выборках сравнивали с помощью критерия Вилкоксона, качественные признаки — с использованием критерия МакНемара. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

За период с 2006 по 2016 г. зарегистрировано 115 детей с диагнозом «Болезнь Гоше», установленным на основании характерной клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования, подтвержденных результатами энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования, из них с 1-м типом 95 (82,6%) детей, со 2-м — 6 (5,2%), с 3-м — 14 (12,2%). Возраст пациентов колебался от 3 мес до 17 лет 11 мес (медиана возраста диагностики составила 5 лет), мальчиков было 53 (46,1%), девочек — 62 (53,9%). Семейный анамнез был отягощен в 22 (19,1%) случаях.

На этапе диагностического поиска пациенты были консультированы врачами не менее трех различных специальностей, включая педиатра (все дети), гематолога (88; 76,5%), гастроэнтеролога (79; 68,7%), хирурга/ортопеда (27; 23,5%), генетика (25; 21,7%), психоневролога (23; 20,0%), оториноларинголога (11; 13,0%), эндокринолога (11; 9,6%), ревматолога (2; 1,7%), дерматолога (2; 1,7%).

Эпидемиология болезни Гоше

За период учета данных наибольшее число детей с диагнозом «Болезнь Гоше» зарегистрировано в Центральном (27; 23,5%) и Приволжском (27; 23,5%), наименьшее — в Дальневосточном (3; 2,6%) федеральных округах (рис. 1).

Для расчета показателя численности детей с болезнью Гоше использовали данные среднегодовой численности детского населения (в возрасте до 18 лет) на 1 января 2015 г. в каждом федеральном округе РФ, полученные Федеральной службой государственной статистики РФ [9]. К указанной дате, по данным НЦЗД, на территории РФ зарегистрировано 86 детей с болезнью Гоше. Таким образом, распространенность заболевания составила 0,32 на 100 тыс. детского населения. Самый высокий уровень распространенности болезни зарегистрирован в Северо-Кавказском и Уральском, самый низкий — в Дальневосточном федеральном округе (табл. 1).

Клинические проявления болезни Гоше

Наиболее часто клиническая картина болезни Гоше проявлялась увеличением селезенки и печени (рис. 2), среди других лабораторных маркеров отмечены тромбоцитопения и анемия (рис. 3). Установлены характерные для болезни Гоше изменения биохимических показателей: снижение уровней холестерина, липопротеидов высокой плотности, железа и повышение уровней аспаратаминотрансферазы и ферритина. В коагулограмме выявлено удлинение протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени.

Врачебные ошибки на этапе установления диагноза

В ходе дифференциально-диагностического поиска у большинства детей с болезнью Гоше (87%) первоначально

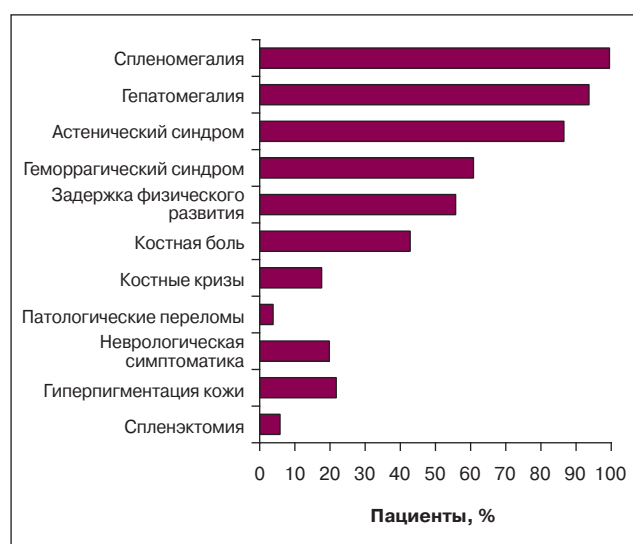
Рис. 1. Распределение детей с болезнью Гоше по федеральным округам (данные за 2006–2016 гг.)



Таблица 1. Численность детей с болезнью Гоше на территории Российской Федерации (по данным на январь 2015 г.)

Федеральный округ	Численность детского населения	Число случаев, абс. (%)	Распространенность, на 100 тыс. детского населения
Приволжский	6 213 396	24 (25,3)	0,39
Центральный	6 841 417	18 (18,9)	0,26
Сибирский	4 312 994	17 (17,9)	0,39
Уральский	2 701 259	11 (11,6)	0,41
Северо-Кавказский	2 736 354	11 (11,6)	0,40
Южный	3 237 829	9 (9,5)	0,28
Северо-Западный	2 513 393	4 (4,2)	0,16
Дальневосточный	1 347 722	1 (1,1)	0,07
Всего	29 904 364	95 (100)	0,32

Рис. 2. Клинические признаки болезни Гоше у детей на этапе постановки диагноза

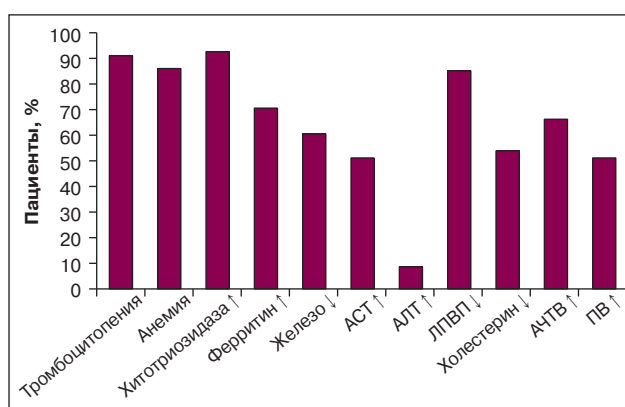


были установлены ошибочные диагнозы и назначена неверная терапия. Так, у 35 (30,4%) детей снижение концентрации гемоглобина было расценено как проявление железодефицитной анемии, в связи с чем для лечения были рекомендованы препараты железа — без эффекта. У 11 (9,6%) детей костные кризы трактовали как течение остеомиелита, поэтому оперативное лечение предусматривало антибактериальную поддержку. Наличие гепатоспленомегалии и/или панцитопении у 58 (50,4%) детей было воспринято как течение онкогематологического заболевания. Цирроз печени с портальной гипертензией был ошибочно диагностирован у 15 (13,0%) детей, гепатит инфекционной этиологии — у 49 (42,6%). Большинство пациентов (74; 64,3%) была проведена пункция костного мозга, причем в 12 (10,4%) случаях — повторно. В связи с неустановленной причиной и значительной выраженностью спленомегалии 6 (5,2%) пациентам по месту жительства ошибочно проведена спленэктомия.

Особенности клинических типов болезни Гоше

Анализ распределения детей в группах по полу показал более высокую долю девочек среди больных с нейронпатическими формами болезни Гоше по сравнению с ненейропатическим 1-м типом ($p = 0,038$). В клинической картине болезни Гоше 1-го типа (нейропатическая форма болезни) превалирует гематологическая и висцеральная симптоматика в сочетании с костными проявлениями ($p^{1/2}$ типы = 0,040), определяющими

Рис. 3. Лабораторные признаки болезни Гоше у детей на этапе постановки диагноза



Примечание. ↑/↓ — повышенный/пониженный уровень лабораторного маркера. АСТ/АЛТ — аспартат-/аланинаминотрансфераза, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время.

тяжесть течения заболевания, в отличие от нейропатических форм болезни Гоше (2-й и 3-й типы болезни), при которых тяжесть заболевания обусловлена поражением ЦНС ($p^{1/2}$ и $p^{1/3} = 0,010$) (табл. 2). Более поздний дебют ($p^{1/2} < 0,001$; $p^{1/3} = 0,012$) и максимальный период наблюдения от момента манифестации до постановки диагноза отмечен при 1-м типе болезни Гоше ($p^{1/2}$ и $p^{1/3} < 0,001$) — 40 мес (26; 58), в связи с чем назначение терапии было отсрочено по сравнению с 3-м типом болезни ($p = 0,001$). При болезни Гоше 2-го типа отмечены ранние дебют ($p^{2/3} < 0,001$) и постановка диагноза ($p^{2/3} < 0,001$) вследствие тяжелой неврологической симптоматики, наблюдаемой с первых месяцев жизни. Наличие аспирационного синдрома предопределило смерть пациентов от дыхательной недостаточности в возрасте до 1 года. Для болезни Гоше 3-го типа характерно сочетание признаков 1-го и 2-го типа с более поздним дебютом неврологической симптоматики ($p^{2/3} = 0,001$). Ранним и наиболее характерным проявлением поражения ЦНС при данном типе была окуломоторная апраксия (у 14; 100%), дебют которой отмечен в возрасте 38 мес (21; 113).

Активность энзимных маркеров (глюкоцереброзидазы и хитотриозидазы) при одномоментном групповом анализе не отличалась, однако получено достоверно более высокое значение хитотриозидазы при сравнении между 2-м и 3-м типами болезни Гоше ($p = 0,020$). Значения медианы концентрации гемоглобина и коли-

Таблица 2. Демографическая, молекулярно-генетическая и клинико-лабораторная характеристика 1–3-го типов болезни Гоше у детей

Показатели	Типы болезни Гоше			p
	1-й, n = 95	2-й, n = 6	3-й, n = 14	
Демографические показатели				
Девочки абс. (%)	47 (49)	5 (83)	10 (71)	0,100
Возраст дебюта болезни (Ме), мес	32,0 (13,0; 62,0)	1,0 (0,8; 4,0)	12,0 (8,0; 28,5)	0,001
Возраст постановки диагноза (Ме), мес	72 (39; 120)	7,0 (5,3; 8,5)	21,5 (15,5; 35,0)	0,001
Возраст начала терапии (Ме), мес	89 (52; 131)	-	23 (18; 47)	-
Возраст смерти (Ме), мес	-	9 (3; 10)	-	-
Возраст дебюта неврологической симптоматики (Ме), мес	-	2,0 (0,8; 3,3)	38 (21; 113)	-
Федеральный округ с максимальной распространенностью	Центральный и Приволжский	Дальневосточный	Северо-Кавказский	-
Молекулярно-генетические показатели*				
Генотипированы, n (%)	77/95 (81)	2/6 (33)	11/14 (79)	
p.N370S/p.L444P	21/77 (27)	0 (0)	0 (0)	0,023
p.N370S/p.W184R	10/77 (13)	0 (0)	0 (0)	0,192
p.N370S/p.N370S	2/77 (3)	0 (0)	0 (0)	0,731
p.L444P/p.L444P	2/77 (3)	2/2 (100)	7/11 (64)	0,010
p.L444P/p.D409H	0/77 (0)	0 (0)	3/11 (27)	0,002
p.N370S/другой аллель	31/77 (40)	0 (0)	0 (0)	0,002
p.L444P/другой аллель	8/77 (10)	0 (0)	0 (0)	0,271
Другие генотипы	3/77 (4)	0(0)	1/11 (9)	0,470
Клинико-лабораторные и инструментальные показатели на момент постановки диагноза				
Анемия, абс. (%)	82/95 (86)	5/6 (83)	12/14 (86)	0,975
Гемоглобин (Ме), г/л	104 (93; 113)	105 (99; 114)	91 (80; 102)	0,097
Тромбоцитопения, абс. (%)	86/95 (91)	6/6 (100)	13/14 (93)	0,750
Тромбоциты (Ме), 10 ⁹ /л	93 (65; 123)	97 (56; 120)	96 (75; 129)	0,867
β-D-глюкозидаза (Ме), нМ/мг/ч	1,20 (0,60; 1,90)	0,98 (0,47; 2,74)	1,35 (1,00; 1,93)	0,869
Хитотриозидаза (Ме), нМ/мл/ч (n = 90/6/10)	9386 (5113; 14 011)	15 540 (11 850; 22 620)	8262 (5077; 13 314)	0,150
Задержка физического развития, абс. (%)	30/73 (41)	6/6 (100)	10/14 (71)	0,010
Спленомегалия, абс. (%)	95/95 (100)	6/6 (100)	14/14 (100)	-
% увеличение от нормы (Ме):				
• длина	79 (53; 113)	97 (73; 107)	115 (73; 147)	0,073
• ширина	55 (32; 92)	78 (51; 101)	73 (35; 117)	0,298
Спленэктомия, абс. (%)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	0,500
Гепатомегалия, абс. (%)	89/95 (94)	6/6 (100)	14/14 (100)	0,500
% увеличение от нормы (Ме):				
• правая доля	22 (12; 31)	33 (17; 45)	38 (28; 46)	0,008
• левая доля	0 (0; 3)	35 (23; 54)	8 (0; 22)	< 0,001
Костная боль, абс. (%)	41 (43)	0 (0)	3 (21)	0,038
Костные кризы, абс. (%)	17 (18)	0 (0)	0 (0)	0,100
Минеральная плотность костной ткани (Z-score, Ме)	-0,9 (-1,7; -0,3)	-	-0,9 (-1,3; -0,6)	-
Специфические симптомы поражения ЦНС, абс. (%)	0 (0)	6 (100)	14 (100)	0,01

Примечание. * — статистический анализ включал сравнение групп с 1-м и 2/3-м типами болезни Гоше. ЦНС — центральная нервная система.

чества тромбоцитов между группами пациентов не различались. Установлены некоторые особенности поражения паренхиматозных органов: выраженное увеличение длины и ширины селезенки было одинаковым для различных типов болезни Гоше, однако отмечено, что при нейронопатических формах степень увеличения правой ($p^{1/3} = 0,003$) и левой ($p^{1/2} = 0,002$; $p^{1/3} = 0,006$) долей печени выражена в большей степени в отличие от ненейронопатической формы, причем при 2-м типе болезни Гоше увеличение левой доли печени даже несколько превалирует над степенью увеличения правой доли. Спленэктомия в анамнезе была проведена только у пациентов с болезнью Гоше 1-го типа с меди-

аной возраста оперативного вмешательства 93 мес (67; 111). Задержка физического развития чаще отмечалась при нейронопатических формах (2-й и 3-й тип) болезни Гоше по сравнению с 1-м типом ($p^{1/2} = 0,007$; $p^{1/3} = 0,036$). Показатель минеральной плотности костной ткани (Z-score) между 1-м и 3-м типами болезни Гоше не отличался ($p = 0,931$).

Результаты молекулярно-генетического анализа

Молекулярно-генетический анализ проведен у 90 (78,3%) пациентов. Идентифицировано 180 мутантных аллелей, из них 13 новых (ранее не описанных) у 15 (16,7%) детей. В числе новых — 11 миссенс-мута-

ций: *p.Ser81Arg* (с.243Т>А), *p.Gln115Arg* (с.344А>G), *p.Thr125Ile* (с.375С>Т), *p.Arg209Cys* (с.625С>G), *p.Phe298Val* (с.892Т>G), *p.Ala308Pro* (с.922G>C), *p.Phe386Cys* (с.1157Т>G), *p.Ala423Asp* (с.1268С>А), *p.Leu459Arg* (с.1376Т>G), *p.His461Tyr* (с.1381С>Т), *p.Ile347Phe* (с.1039А>Т); одна нонсенс-мутация — *p.Tyr61X* (с.183С>А) и одна делеция — *p.Ile158_Pro161del* (с.474–485del). В 12 (13,3%) случаях выявлены структурные перестройки гена *GBA*. Наиболее распространенными мутациями были *p.N370S* и *p.L444P*, третьей по частоте встречаемости оказалась мутация *p.W184R*, обнаруженная у 10 (11,1%) детей (табл. 3).

Установлены гено- и фенотипические корреляции: мутация *p.N370S* даже в гетерозиготном состоянии характерна для ненейропатической формы болезни Гоше; мутация *p.L444P* в гомозиготном состоянии связана с поражением нервной системы и характерна для нейропатических форм болезни Гоше; мутация *p.D409H* обнаружена только у детей с болезнью Гоше 3-го типа, мутация *p.W184R* — только при болезни Гоше 1-го типа. Наиболее частыми генотипами при ненейропатической форме заболевания были *p.N370S*/другая мутация, *p.N370S/p.L444P*, *p.N370S/p.W184R*, при нейропатических формах — *p.L444P/p.L444P* и *p.L444P/p.D409H* (см. табл. 2).

Лечение детей с болезнью Гоше

По данным регистра, лечение по поводу основного заболевания получают все пациенты с болезнью Гоше, кроме детей с острой нейропатической формой (2-й тип)*. Медиана возраста начала лечения составила 75 мес (35; 127). Ферментозаместительная терапия проводилась двумя зарегистрированными в РФ препа-

ратами для лечения болезни Гоше у детей — имиглюцеразой и велаглюцеразой альфа. Эффективность терапии оценивали на основании купирования гематологических, висцеральных и костных проявлений заболевания, а также изменения качества жизни пациентов по результатам анкетирования с применением педиатрического вопросника PedsQL.

У 35 пациентов с болезнью Гоше 1-го типа на фоне трехлетней терапии имиглюцеразой в дозе 30–60 ЕД/кг внутривенно капельно каждые 2 нед отмечено повышение концентрации гемоглобина со 105 (99; 113) до 126 (123; 134) г/л ($p < 0,001$) и количества тромбоцитов с 86 (59; 105) до 158 (148; 210) $\times 10^9$ /л ($p < 0,001$). Также наблюдалось сокращение линейных размеров длины и ширины селезенки на 54 (47; 51) и 35% (31; 52) соответственно ($p < 0,001$); уменьшение размеров правой доли печени на 15% (у 9, 13%; $p < 0,001$); сокращение числа детей с задержкой роста с 14 (40%) до 2 (6%) ($p < 0,001$), увеличение минеральной плотности костной ткани (Z-score) с -1,3 (-1,7; -0,5) до -0,3 (-0,6; 0,2) ($p < 0,001$). При оценке качества жизни у 17 первичных пациентов (не получавших ранее ферментозаместительную терапию) через 1 год от начала патогенетической терапии отмечено улучшение параметров физического, эмоционального и социального функционирования, а также повышение общей оценки качества жизни (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Впервые представлены результаты анализа демографических и клинико-генетических особенностей болезни Гоше у детей, выполненного на основании данных педиатрического регистра. Установлено, что, несмотря на нали-

Таблица 3. Мутации гена *GBA*, кодирующего глюкоцереброзидазу

Мутация*	n = 90, абс. (%)	Тип болезни Гоше
<i>p.N409S</i> (<i>p.N370S</i>)	64 (71)	1
<i>p.L483P</i> (<i>p.L444P</i>)	42 (47)	1, 2, 3
<i>p.W223R</i> (<i>p.W184R</i>)	10 (11)	1
<i>p.D448H</i> (<i>p.D409H</i>)	3 (3)	3
Редкие мутации	19 (21)	1, 3
Новые мутации**	15 (17)	1
Структурные перестройки	12 (13)	1

Примечание. * — перед скобками указана номенклатура, рекомендуемая Обществом по изучению вариаций человеческого генома (Human Genome Variation Society, HGVS) и рядом высокорейтинговых журналов, в скобках — традиционная номенклатура;

** — мутации, ранее не описанные в научной литературе.

Таблица 4. Динамика параметров качества жизни детей с болезнью Гоше в возрасте от 5 до 18 лет через 12 мес от начала ферментозаместительной терапии имиглюцеразой (n = 17)

Параметр	По оценке детей		p	По оценке родителей		p
	До ФЗТ	После ФЗТ		До ФЗТ	После ФЗТ	
Физическое функционирование	62 (53; 83)	81 (65; 93)	0,001	62 (50; 77)	71 (66; 87)	0,002
Эмоциональное функционирование	70 (60; 83)	75 (68; 83)	0,01	50 (48; 68)	60 (53; 78)	0,042
Социальное функционирование	80 (73; 95)	90 (83; 95)	0,035	70 (55; 93)	80 (73; 95)	0,001
Функционирование в детском саду/школе	70 (58; 75)	70 (60; 80)	0,625	50 (43; 66)	60 (50; 68)	0,928
Общий балл	75 (62; 78)	79 (71; 87)	0,002	60 (52; 77)	67 (63; 80)	0,002

Примечание. ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

* При 2-м типе болезни Гоше лечение не показано в связи с его неэффективностью и нецелесообразностью.

чие определенных закономерностей между генотипом и характером клинических проявлений заболевания, даже при наличии одинаковых мутаций у разных лиц болезнь Гоше характеризуется широким спектром симптомов, требующих от клинициста их своевременного выявления и оценки. Постановка диагноза и назначение регулярной ферментозаместительной терапии в ранние сроки позволят предупредить развитие осложнений, сократить число необоснованных вмешательств и назначений и, тем самым, достичь ключевых целей лечения.

Обсуждение основного результата исследования

Исторически классификация болезни Гоше основана на наличии или отсутствии специфической неврологической симптоматики и темпах ее прогрессирования [10]. Все пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с типами болезни Гоше: 1-й тип — нейронопатический, 2-й тип — острый нейронопатический, 3-й тип — хронический нейронопатический. Полученные данные соответствуют международным статистическим показателям, согласно которым наиболее распространенным является 1-й тип болезни Гоше — около 80–90% от общего числа случаев заболевания, 2-й тип занимает около 1–5%, 3-й тип — 5–10% [10, 11].

Дети с нейронопатической формой болезни Гоше (1-й тип) не отличались по гендерному признаку. Среди пациентов с нейронопатической формой (2-й и 3-й тип) отмечено преобладание лиц женского пола, что может быть связано с особенностями распределения детей по половому признаку в федеральных округах с наибольшей их выявляемостью — Дальневосточном и Северо-Кавказском, среди которых преобладали северокавказские (народы Дагестана, чеченцы, ингуши) и тюркские (турки, башкиры, азербайджанцы) этносы. Полученный результат предположительно обусловлен особенностями географической миграции болезни Гоше, накопительным эффектом генофонда и высокой частотой близкородственных браков в указанных популяциях.

Рассчитанный нами показатель распространенности болезни Гоше у российских детей не соответствует международным данным в связи с определенными ограничениями исследования. Полученный результат отражает в большей мере численность зарегистрированных детей с болезнью Гоше в различных федеральных округах и в целом по РФ, а не истинную распространенность заболевания. На низкую выявляемость, возможно, влияют сложность получения специфической лабораторной верификации болезни Гоше в отдаленных административных округах, недостаточная информированность врачей и населения в отношении редких наследственных болезней обмена и зачастую низкая квалификация гистологов, приводящие к недооценке клинических симптомов и лабораторно-инструментальных показателей.

В связи с высоким клиническим разнообразием проявлений болезни Гоше ее диагностика требует знания ключевых клинических симптомов. Фенотипическая неоднородность проявлений в дебюте болезни Гоше обуславливает первичную обращаемость пациента к специалистам разного профиля. Результаты нашего исследования сопоставимы с международными и показывают преимущественное консультирование детей педиатром и гематологом, что, вероятно, связано с манифестацией заболевания в виде гематологических и висцеральных проявлений [12].

Высокая частота постановки ошибочных диагнозов и манипуляций на первичном этапе у специалистов различного профиля требует повышения информирован-

ности о данной патологии у врачей. Основные клинико-лабораторные проявления болезни Гоше у детей в РФ соответствовали общеизвестным данным [13–15]. Знание таких диагностических критериев заболевания, как сплено- и гепатомегалия, анемия и тромбоцитопения, может помочь в своевременной постановке диагноза [14]. Наличие у ряда пациентов с болезнью Гоше спленэктомии в анамнезе было связано с ошибками диагностики и отсутствием эффективного лечения на момент выявления симптоматики. На современном этапе в связи с наличием эффективного лечения проведение спленэктомии с целью купирования цитопенического синдрома и абдоминального дискомфорта является неоправданным и может быть применимо лишь в случаях, угрожаемых жизни ребенка [16]. Ранняя постановка диагноза при 2-м и 3-м типах, возможно, была обусловлена наличием неврологической симптоматики в сочетании с более выраженной, по сравнению с болезнью Гоше 1-го типа, степенью гепатоспленомегалии.

При изучении гено- и фенотипических корреляций было установлено, что мутация *p.N370S* даже в гетерозиготном состоянии ассоциируется с нейронопатической формой болезни Гоше; мутация *p.L444P* в гомозиготном состоянии связана с поражением нервной системы и характерна для 2-го и 3-го типов болезни Гоше; мутация *p.D409H* встречается при 3-м типе болезни Гоше и, по данным литературы, в гомозиготном состоянии ассоциируется с поражением сердца и сосудов кальцификатами [17]. Специфичной, в отличие от других стран, для российской популяции пациентов оказалась третья по частоте встречаемости мутация *p.W184R*, ассоциированная с 1-м типом болезни Гоше. Обнаружение генотипа *p.L444P/p.L444P* у двоих детей с 1-м типом болезни Гоше с учетом их раннего возраста (1 и 3 года) и отсутствия признаков поражения ЦНС дает возможность предполагать у них развитие в последующем проявлений хронической нейронопатической формы (3-й тип), что требует динамического наблюдения под контролем невролога. Полученные данные соответствуют результатам анализа мутаций в европейской популяции пациентов неафканского происхождения [17, 18].

В начале 90-х гг. XX в. была разработана эффективная патогенетическая ферментозаместительная терапия, которая является «золотым стандартом» лечения пациентов с болезнью Гоше и купирует основные симптомы заболевания [19]. Дети с болезнью Гоше получали лечение преимущественно препаратом имиглюцеразы, что связано с его более ранней регистрацией в РФ, ограничениями по применению велаглюцеразы альфа у детей младше 2 лет и пациентов с болезнью Гоше 3-го типа. По международным данным, при использовании в качестве ферментозаместительной терапии при болезни Гоше 1-го типа как имиглюцеразы, так и велаглюцеразы альфа в равной степени отмечено достижение ключевых целей терапии — купирование анемии, тромбоцитопении, гепатоспленомегалии, костных кризов и улучшение показателей физического развития, минеральной плотности костной ткани и качества жизни пациентов [19, 20]. Полученные нами результаты оценки эффективности терапии имиглюцеразой у 35 детей с болезнью Гоше 1-го типа были сопоставимы с данными зарубежных исследований [19, 20].

Ограничения исследования

При расчете показателя распространенности учитывали детей с болезнью Гоше, наблюдавшихся только в НЦЗД, в связи с отсутствием данных об общем числе пациентов педиатрической когорты с данной патологией

в РФ по причине непроведения неонатального скрининга и не включения взрослой когорты пациентов. При расчете были исключены больные, которым к 1 января 2015 г. уже исполнилось 18 лет, а также дети с болезнью Гоше 2-го типа, умершие к моменту проведения исследования. Молекулярно-генетический анализ гена *GBA* проводили только 90 детям с болезнью Гоше в связи с отсутствием биоматериала от 25 пациентов к началу проведения исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регистр пациентов с болезнью Гоше — важный инструмент в системе мониторинга, который позволяет проанализировать эпидемиологические, демографические, гено- и фенотипические особенности заболевания у детей и определить объем мероприятий, необходимых для повышения эффективности его диагностики, наблюдения и лечения. Согласно полученным данным, можно сделать вывод о недостаточной выявляемости болезни Гоше у детей в РФ, что требует организации образовательных мероприятий в области орфанной патологии среди врачей и населения и повышения доступности специализированных диагностических лабораторий. Болезнь Гоше у детей характеризуется полиморфизмом клинических

проявлений, однако знание ключевых симптомов заболевания поможет клиницисту в своевременной постановке диагноза. Определение мутаций гена глюкоцереброзидазы является целесообразным для оптимизации мониторинга за пациентами с генотипами, характерными для нейронопатических форм болезни Гоше, в том числе для более точного прогноза заболевания у конкретного пациента. Своевременно назначенная регулярная ферментозаместительная терапия имиглюцеразой при адекватном режиме дозирования позволяет в течение 3 лет достичь ключевых целей лечения у большинства детей с болезнью Гоше 1-го типа.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ORCID

Г.Б. Мовсисян <http://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

Л.С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beutler E, Grabowski GA. *Glucosylceramide lipidosis — Gaucher disease*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3635–3668.
2. Grabowski GA. Lysosomal storage diseases. In: Braunwald E, Fauci AS, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2276–2281.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–254. doi: 10.1001/jama.281.3.249.
4. Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):145–157. doi: 10.1016/j.beem.2014.08.004.
5. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2835–2843. doi: 10.1001/archinte.160.18.2835.
6. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):77. doi: 10.1186/1750-1172-7-77.
7. Giraldo P, Poci M, Perez-Calvo J, et al. Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica*. 2000;85(8):792–799.
8. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка / Под ред. И.В. Дворяковского. — М.: Фирма СТРОМ; 2009. — 384 с. [Ul'trazvukovaya anatomiya zdorovogo rebenka. Ed by I.V. Dvoryakovskii. Moscow: Firma STROM; 2009. 384 p. (In Russ).]
9. Федеральная служба государственной статистики [интернет]. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2015 года. Статистический бюллетень. [Chislennost' naseleniya Rossiiskoi Federatsii po polu i vozrastu na 1 yanvarya 2015 goda. Statisticheskii byulleten'] (In Russ).] Доступно по http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_111/Main.htm. Ссылка активна на 29.04.2016.
10. Grabowski GA, Kolodny EH, Weinreb NJ, et al. *Gaucher disease: Phenotypic and genetic variation*. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 3635–3958.
11. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(Suppl. 1):72–81.
12. Mistry PK, Sadan S, Yang R, et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness

- among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol*. 2007;82(8):697–701. doi: 10.1002/ajh.20908.
13. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(6):603–608. doi: 10.1001/archpedi.160.6.603.
14. Di Rocco M, Andria G, Deodato F, et al. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(11):1905–1909. doi: 10.1002/pbc.25165.
15. Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50(3):212–217. doi: 10.1016/j.bcmd.2012.11.004.
16. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(3):319–336. doi: 10.1007/s10545-008-0779-z.
17. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (*GBA*). *Hum Mutat*. 2008;29(5):567–583. doi: 10.1002/humu.20676.
18. Лукина К.А., Февралева И.С., Сысоева Е.П., и др. Характеристика генотипов пациентов с болезнью Гоше I типа в Российской Федерации // *Терапевтический архив*. — 2013. — Т. 85. — № 7. — С. 72–75. [Lukina KA, Fevrалева IS, Sysoeva EP, et al. Characterization of the genotypes of patients with Gaucher disease type 1 in the Russian Federation. *Ter Arkh*. 2013;85(7): 72–75. (In Russ).]
19. Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С. Оценка эффективности ферментозаместительной терапии у детей с болезнью Гоше по данным международных исследований // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 3. — С. 80–84. [Gundobina OS, Movsisyan GB, Namazova-Baranova LS. valuation of enzyme replacement therapy effectiveness in children with Gaucher's disease according to the international studies. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(3):80–84. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i3.1014.
20. Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics*. 2008;122(6):1182–1190. doi: 10.1542/peds.2007-2144.

М.В. Ходжиева¹, В.А. Скворцова^{1, 2}, Т.Э. Боровик^{1, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 4},
Т.В. Маргиева^{1, 3}, Т.В. Бушуева¹, О.С. Мельничук¹, С.В. Некрасова¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

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

Оценка физического развития детей младшего школьного возраста (7–10 лет): результаты когортного исследования

Контактная информация:

Скворцова Вера Алексеевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: skvortsova@nczd.ru

Статья поступила: 14.04.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

362

Считается, что основной причиной развития ожирения является дисбаланс между расходом и потреблением энергии. Однако, в последние годы появилось много данных о ранних истоках ожирения, формирующегося в период внутриутробного развития и/или грудного и раннего возраста. **Цель исследования:** изучить физическое развитие детей младшего школьного возраста. **Методы.** В исследование включали детей в возрасте 7–10 лет. Оценка физического развития детей проводилась с использованием программы WHO AnthroPlus (2009). **Результаты.** Обследованы 652 ребенка, из них гармоничное развитие по показателю WAZ (масса тела/возраст) имели 466/530 (87,9%) школьников, по HAZ (рост/возраст) — 620/652 (95,1%), по BAZ (индекс массы тела/возраст) — только 438/652 (67,2%) детей. Избыточная масса тела выявлена у 61 (18,8%) из 324 девочек и 65 (19,8%) из 328 мальчиков ($p = 0,891$), ожирение — у 24 (7,4%) и 52 (15,9%) детей соответственно ($p = 0,038$). **Заключение.** Оценка физического развития младших школьников в возрасте 7–10 лет свидетельствует о более высоких значениях массо-ростовых показателей в сравнении со стандартной популяцией ВОЗ. Отклонения в физическом развитии может иметь каждый третий ребенок младшего школьного возраста, при том что ожирение у мальчиков встречается вдвое чаще, чем у девочек.

Ключевые слова: дети, младшие школьники, избыточная масса тела, ожирение, низкорослость, распространенность.

(Для цитирования: Ходжиева М.В., Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Бушуева Т.В., Мельничук О.С., Некрасова С.В. Оценка физического развития детей младшего школьного возраста (7–10 лет): результаты когортного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 362–366. doi: 10.15690/pf.v13i4.1608)

Malohat V. Khodzhiyeva¹, Vera A. Skvortsova^{1, 2}, Tatiana E. Borovik^{1, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3, 4},
Tea V. Margieva^{1, 3}, Tatiana V. Bushueva¹, Oleg S. Melnichuk¹, Svetlana V. Nekrasova¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² M.F. Vladimirsky Moscow District Scientific Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

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

Evaluating the Physical Development of Early Age Schoolchildren (7–10 Years): Cohort Study Results

Background: Misbalance between energy intake and consumption is considered the main reason of obesity. However, over the recent years there has been a lot of emerging data concerning early origins of obesity that forms during intrauterine development and/or early age periods.

Objective: Our aim was to study how physically developed are the children of early school ages. **Methods:** The study included children aged 7 to 10 years. Their physical development was assessed with the WHO AnthroPlus (2009) software. **Results:** 652 children were examined. Of them, balanced development was found in: according to the WAZ index (body mass/age) — 466/530 (87,9%) schoolchildren; HAZ index (height/age) — 620/652 (95,1%); BAZ (body mass index/age) — only 438/652 (67,2%) children. Excessive body weight was found in 61 (18,8%) of the 324 girls and 65 (19,8%) of the 328 boys ($p = 0,891$), obesity — in 24 (7,4%) and 52 (15,9%) children correspondingly ($p = 0,038$). **Conclusion:** Having evaluated the physical development of early aged schoolchildren between the ages of 7 and 10 years, it is possible to state that there is evidence in favour of higher readings of mass-weight indexes as compared to the standard WHO population. Every third early age schoolchild can have physical development deviations, at the same time boys are obese twice as often as girls.

Key words: children, early age schoolchildren, excessive body mass, obesity, prevalence.

(For citation: Khodzhiyeva Malohat V., Skvortsova Vera A., Borovik Tatiana E., Namazova-Baranova Leyla S., Margieva Tea V., Bushueva Tatiana V., Melnichuk Oleg S., Nekrasova Svetlana V. Evaluating the Physical Development of Early Age Schoolchildren (7–10 Years): Cohort Study Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 362–366. doi: 10.15690/pf.v13i4.1608)

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение по распространенности занимает одно из ведущих мест среди алиментарно-зависимых заболеваний и является болезнью цивилизации [1]. Последние десятилетия характеризуются значительно возросшим интересом исследователей, клиницистов и работников здравоохранения к проблемам ожирения и метаболического синдрома, что обусловлено быстрым ростом частоты встречаемости данных состояний [2]. Увеличивается не только число взрослых пациентов с избыточной массой тела и ожирением, но и детей, в том числе грудного возраста [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), избыточная масса тела или ожирение имеется почти у каждого третьего жителя планеты, в числе которых 45 млн детей и подростков [3]. В 2013 г. число детей с патологическими состояниями только в возрастной группе до 5 лет составляло 42 млн [3]. Наиболее высокие показатели распространенности выявлены в США, где избыточную массу тела и ожирение имеет каждый третий ребенок. За последние 30 лет масса тела детей в этой стране повысилась в среднем на 5 кг [4]. Проблема избыточного веса стала актуальной и в развивающихся странах [5].

В России, по данным НИИ питания, распространенность избыточной массы тела среди детей в возрасте 2–4 лет составляет 4–7%, в возрасте 5–7 лет — 13%, среди учащихся 11–14 лет — 14–19% [6]. Обследование детей, проживающих в Астрахани, Екатеринбурге, Красноярске, Санкт-Петербурге, Самаре, показало, что избыточная масса тела имела у каждого пятого ребенка, ожирение — у 6%. Максимальная распространенность избыточной массы тела у мальчиков и девочек наблюдалась в возрасте 10 лет (29 и 18% детей соответственно), минимальная — в 15 лет (17 и 12% соответственно) [7]. Похожие результаты получены и при обследовании учащихся в возрасте 12–18 лет, проживающих в Москве: избыточная масса тела — у 12%, ожирение — у 5%, при этом ожирение чаще наблюдалось у мальчиков [8]. В другом российском исследовании установлено, что избыточная масса тела более характерна учащимся городских школ, чем их сельским сверстникам, хотя число школьников с ожирением практически одинаково независимо от места проживания [9].

Ожирение у детей повышает риск развития метаболического синдрома и отдельных его компонентов (артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности, диабета 2-го типа, сосудистых нарушений) [10, 11]. По некоторым данным, у детей в возрасте 2–3 лет с ожирением уже имеются признаки хронического воспаления жировой ткани, и повышен риск развития раннего атеросклероза [12–14]. К настоящему времени в нашей стране детям с избыточной массой тела уделяется недостаточное внимание, что способствует развитию ожирения [15].

Целью настоящего исследования было изучение физического развития детей младшего школьного возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование с анализом распространенности избыточной массы тела и ожирения среди учащихся младших классов общеобразовательных учебных заведений.

Критерии соответствия

Критерии включения: дети в возрасте 7–10 лет.

Критерии не включения: наличие тяжелой наследственной патологии.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения города Москвы» и школ №№ 213, 717, 201 г. Москвы. Исследование проводили в период с января 2012 по март 2013 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования: распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей младшего школьного возраста.

Дополнительные исходы исследования: установление различий нутритивного статуса у мальчиков и девочек младшего школьного возраста.

Методы исследования

Оценка физического развития

Антропометрические параметры (масса тела, рост) младших школьников оценивали однократно при профилактических осмотрах. Измерение массы тела детей проводилось на электронных медицинских весах с точностью до 50 г. Измерение роста выполнялось с помощью медицинского ростомера с откидным табуретом в положении стоя. По данным производителя ростомера, точность измерения составляет 0,1 см.

Оценку физического развития детей проводили по стандартам роста ВОЗ (2006) с использованием программы WHO AnthroPlus (2009). Нутритивный статус определяли по значениям величины Z-score: число стандартных отклонений (Standard Deviation Score, SDS), на которое значение антропометрического показателя отличается от медианного значения стандартной популяции [1]. При расчете значений Z-scores для детей исследуемой выборки предлагается считать, что для стандартной популяции они равны нулю. Таким образом, величина отклонения выборочных значений Z-score от нуля указывает на отклонение показателей физического развития детей этой группы от стандартной популяции.

Рассчитывали величины следующих показателей: масса тела к возрасту для детей в возрасте до 10 лет (Weight-for-Age Z-score, WAZ), рост к возрасту (Height-for-Age Z-score, HAZ), индекс массы тела (ИМТ) к возрасту (BMI-for-Age Z-score, BAZ). В соответствии с рекомендациями ВОЗ, интерпретация полученных значений Z-scores проводилась по следующим критериям:

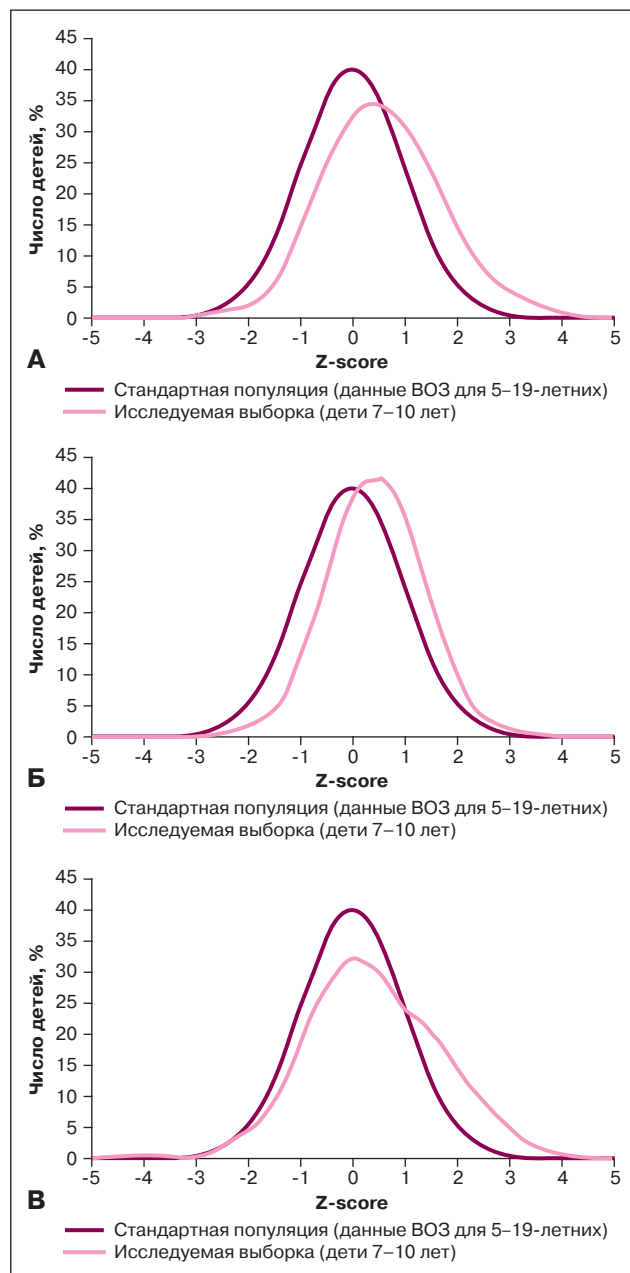
- WAZ: дефицит массы тела — при < -2 SDS, норма — от -2 до $+2$ SDS, избыточная масса тела или ожирение — при $> +2$ SDS;
- HAZ: низкорослость — при < -2 SDS, норма — от -2 до $+2$ SDS, высокорослость — при $> +2$ SDS;
- BAZ: недостаточность питания — при < -2 SDS, норма — от -2 до $+1$ SDS, избыточная масса тела — от $+1$ до $+2$ SDS, ожирение — при $> +2$ SDS [16].

Показатель WAZ лучше отражает степень дефицита, чем избытка, массы тела, его величина не зависит от этнических особенностей и характеризует гармоничность физического развития [1, 16].

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России (протокол № 3 от 20.12.2012). На проведение данной работы было получено разрешение Департамента здравоохранения г. Москвы № 50-18-320 от 25.05.2012.

Рис. Распределение значений WAZ (А), HAZ (Б) и BAZ (В) в изучаемой выборке детей младшего школьного возраста (7–10 лет) в сравнении со стандартной популяцией (5–19 лет), по данным ВОЗ



Примечание. Значения показателя WAZ рассчитаны для школьников в возрасте до 10 лет ($n = 536$).

Статистическая обработка данных

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработку результатов исследования проводили с исполь-

зованием пакета статистических программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных данных выполнено с использованием значений медианы (5-й; 95-й перцентили). Значимость различий количественных показателей при анализе в подгруппах выполнен с помощью U-критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В исследование были включены все дети, присутствовавшие в школе в дни проведения профилактических осмотров. Всего обследовано 652 ребенка в возрасте 7–10 лет (медиана 8 лет 3 мес), обучавшихся в 1–4-х классах общеобразовательных школ, из них 324 (49,7%) девочки.

Основные результаты исследования

Оценка антропометрических показателей показала, что в возрастном интервале от 7 до 10 лет включительно происходит постепенное и относительно равномерное увеличение массы [30,0 кг; (21,0; 47,6)] и длины тела [135 см; (122; 150)], а также значений ИМТ (табл. 1).

При анализе изучаемых расчетных антропометрических показателей установлено, что в обследованной группе младших школьников распределение значений Z-scores смещено вправо (рис.): так, медиана индекса WAZ составила 0,50 (-1,2; 2,4), HAZ — +0,45 (-1,1; 1,9), BAZ — +0,31 (-1,5; 2,5).

Оценка нутритивного статуса по критерию WAZ показала, что в исследуемой выборке преобладали дети с нормальной для их возраста массой тела — от -2 до +2 у 466/536 (86,9%); избыточная масса тела ($WAZ > +2$) обнаружена у 57/536 (10,6%) детей, при этом у 11 человек значения превышали +3, у 2 — +4. Рост, соответствующий возрасту (показатель HAZ), выявлен у большинства детей — у 620/652 (95,1%). При оценке нутритивного статуса (критерий BAZ) было установлено, что гармоничное физическое развитие (Z-score ИМТ к возрасту от -2 до +1 SDS) имели 438/652 (67,2%) детей младшего школьного возраста. У 125/652 (19,2%) детей определена избыточная масса тела (BAZ от +1 до +2 SDS), у 75/652 (11,5%) — ожирение ($BAZ > +2$). Дефицит массы тела ($BAZ < -2$) выявлен у 14/652 (2,2%) школьников (табл. 2).

Дополнительные результаты исследования

Сравнение нутритивного статуса у мальчиков и девочек младшего школьного возраста показало, что девочки в возрасте 7–10 лет имеют более высокую массу тела, а также значения показателей WAZ, HAZ и BAZ (табл. 3). Избыточную массу тела по критерию BAZ обнаружили у 61 (18,8%) девочек из 324 и 65 (19,8%) мальчиков из 328 ($p = 0,891$), ожирение — у 24 (7,4%) и 52 (15,9%) детей соответственно ($p = 0,038$). При этом тяжелая степень ожирения ($BAZ > +3$) была у 2 (0,6%) девочек и 12 (3,7%) мальчиков ($p = 0,011$). Детальное описание распределения значений Z-scores у девочек и мальчиков представлено в табл. 4.

Таблица 1. Показатели физического развития изучаемой выборки детей в зависимости от возраста

Возраст, лет	Масса тела, кг	Рост, см	ИМТ, кг/м ²
7	25,7 (23,0; 29,2)	127 (123; 130)	16,0 (15,0; 18,0)
8	28,6 (25,0; 33,0)	132 (128; 136)	16,0 (15,0; 18,0)
9	33,0 (29,0; 38,0)	138 (134; 142)	17,0 (16,0; 20,0)
10	35,9 (31,6; 44,0)	143 (139; 148)	18,0 (16,0; 21,0)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Распределение антропометрических показателей в изучаемой выборке младших школьников ($n = 652$)

Показатель	Z-score					
	< -2	-2--1	-1-0	0--1	+1--2	> +2
WAZ*, абс. (%)	7 (1,3)	26 (4,9)	135 (25,2)	189 (35,3)	122 (22,7)	57 (10,6)
HAZ, абс. (%)	6 (0,9)	33 (5,1)	176 (27,1)	274 (41,9)	138 (21,2)	25 (3,8)
BAZ, абс. (%)	14 (2,2)	58 (8,9)	173 (26,5)	207 (31,7)	125 (19,1)	75 (11,6)

Примечание. * — значения показателя WAZ рассчитаны для 536 школьников в возрасте до 10 лет. Цветом выделена норма.

Таблица 3. Результаты оценки физического развития в изучаемой выборке школьников младшего возраста

Показатель	Девочки ($n = 324$)	Мальчики ($n = 328$)	p
Масса тела, кг	31,2 (22,5; 49,0)	30,1 (21,5; 47,1)	0,037
Рост, см	136,1 (123,2; 149,4)	134,3 (122,1; 150,2)	0,081
ИМТ, кг/м ²	17,0 (14,0; 24,3)	16,0 (14,1; 23,4)	0,068
WAZ, SDS*	+0,60 (-1,01; +2,70)	+0,41 (-1,23; +2,41)	0,036
HAZ, SDS	+0,52 (-0,82; +1,95)	+0,28 (-1,25; +1,87)	0,003
BAZ, SDS	+0,46 (-1,56; +2,75)	+0,22 (-1,44; +2,15)	0,010

Примечание. * — рассчитано для 262 девочек и 274 мальчиков в возрасте до 10 лет.

Таблица 4. Распределение антропометрических показателей в изучаемой выборке школьников младшего возраста

Показатель	Пол	Z-score					
		< -2	-2--1	-1-0	0--1	+1--2	> +2
WAZ*, абс. (%)	М	4 (1,4)	10 (3,6)	69 (25,1)	85 (31,0)	71 (25,9)	35 (13)
	Д	3 (1,1)	18 (6,9)	68 (25,9)	99 (37,8)	53 (20,2)	21 (8,1)
HAZ, абс. (%)	М	-	8 (2,4)	78 (23,8)	137 (41,8)	80 (24,4)	25 (7,62)
	Д	3 (1,1)	19 (7,3)	81 (31,0)	95 (36,2)	50 (19,0)	14 (5,4)
BAZ, абс. (%)	М	7 (2,1)	31 (9,5)	71 (21,6)	102 (31,1)	65 (19,8)	52 (15,9)
	Д	7 (2,2)	28 (8,6)	106 (32,7)	98 (30,3)	61 (18,8)	24 (7,4)

Примечание. * — значения показателя рассчитаны для 262 девочек и 274 мальчиков в возрасте до 10 лет. М — мальчики, Д — девочки. Цветом выделена норма.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное когортное исследование по изучению антропометрических показателей с расчетом индексов WAZ, HAZ и BAZ у школьников младшего возраста выявило значительное число детей с избыточной массой тела и ожирением. Более выраженные отклонения в сторону избыточной массы тела и ожирения установлены по показателю BAZ, чем по индексу WAZ. Значения HAZ у подавляющего большинства детей находились в пределах нормы.

Обсуждение основного результата исследования

Избыточная масса тела все чаще встречается у детей и достигает своего максимума к 10-летнему возрасту [7]. К сожалению, многие родители не относят избыток веса к негативным факторам, а, напротив, считают его признаком здоровья детей, особенно у мальчиков. Поводом для обращения к врачу обычно служит не избыточная прибавка в массе тела, а жалобы, связанные с развитием осложнений [14, 15]. Именно поэтому важной представляется своевременная диагностика патологического состояния с оценкой антропометрических показателей и анализом их динамики с целью проведения необходимой коррекции питания и других оздоравливающих мероприятий [17, 18]. При этом особое значение имеют не только абсолютные

значения массы тела и роста ребенка, но и рассчитанные на их основе показатели Z-score — масса тела/возраст, рост/возраст и ИМТ/возраст.

Проведенный в данном исследовании анализ средних величин Z-score у детей в возрасте 7–10 лет показал незначительное смещение параметров WAZ, HAZ и BAZ в сторону повышения относительно эталонной популяции: они имели положительные значения, но находились в пределах допустимого диапазона колебаний [16]. Это свидетельствует о тенденции к более высоким массовым показателям у детей младшего школьного возраста, проживающих в Москве. Подобное отклонение от стандартных значений ВОЗ было установлено и в эпидемиологическом исследовании российской педиатрической популяции, проведенном НИИ питания в 1994–2012 гг. с целью решения вопроса о возможности и целесообразности использования нормативов ВОЗ в нашей стране [16].

Полученные нами результаты свидетельствовали о том, что отклонения в массе тела у детей данной возрастной группы встречались существенно чаще, чем отклонения в росте. Подавляющее большинство школьников 7–10 лет имели рост, соответствующий возрасту (HAZ). Расчет показателя Z-score масса тела/возраст выявил значительно более частые отклонения от нормы, преимущественно в сторону повышения. Детей с избыточ-

ной массой тела или ожирением было в 8 раз больше, чем с недостаточной. Определение Z-score ИМТ/возраст показало, что детей с гармоничным развитием было существенно меньше, чем при анализе Z-score масса тела/возраст. А соотношение недостаточной массы тела и избыточной/ожирения еще значительней сдвинулось в сторону последнего.

Установлены гендерные различия: в возрасте 7–10 лет девочки имеют более высокий уровень физического развития, чем мальчики. В то же время отклонения нутритивного статуса в сторону его повышения чаще наблюдались у мальчиков. Интересным представляется факт, что при практически равном количестве девочек и мальчиков с избыточной массой тела у мальчиков ожирение наблюдалось в 2 раза чаще, а тяжелая степень ожирения — в 6 раз. В целом различия по BAZ в зависимости от пола детей были достоверно значимыми. Число мальчиков с гармоничным развитием по данному показателю было на 14% меньше, чем девочек.

Ограничения исследования

Объем выборки предварительно не рассчитывался, что не позволяет считать достаточным число детей, включенных в исследование. Кроме того, в исследовании

не участвовали дети, отсутствующие в школе в момент проведения профилактического осмотра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование физического развития с использованием программы WHO AnthroPlus (2009) среди учащихся московских школ в возрасте от 7 до 10 лет выявило большую долю детей с избыточной массой тела. Наибольшее число детей с избыточной массой тела определяется при использовании оценки отношения ИМТ к возрасту (индекс BAZ). Отклонения в физическом развитии, согласно этому критерию, имеют до 1/3 детей младшего школьного возраста.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. who.int [интернет]. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. [Obesity and overweight. Fact sheet. (In Russ.)] Доступно по <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>. Ссылка активна на 13.03.2015.
2. Щербакова М.Ю., Порядина Г.И. Современный взгляд на проблему ожирения у детей и подростков // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2012. — Т. 91. — № 3. — С. 122–130. [Shcherbakova MYu, Poryadina GI. Sovremennyy vzglyad na problemu ozhireniya u detei i podrostkov. *Pediatrica*. 2012;91(3):122–130. (In Russ.)]
3. World Health Organization. *WHO Child growth standards: Methods and development*. Geneva: WHO; 2007.
4. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015;385(9986):2510–2520. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3.
5. *Health in the European Union. Trends and analysis*. Geneva: WHO; 2009.
6. Конь И.Я., Волкова Л.Ю., Коростелева М.М. и др. Распространенность ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в Российской Федерации // *Вопросы детской диетологии*. — 2011. — Т. 9. — № 4. — С. 5–8. [Kon' IYa, Volkova LYu, Korosteleva MM, et al. Incidence of obesity in children of preschool and school age in the Russian Federation. *Problems of pediatric nutrition*. 2011;9(4):5–8. (In Russ.)]
7. Тутельян В.А., Батурин А.К., Конь И.Я. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // *Педиатрия*. — 2014. — Т. 93. — № 5. — С. 28–31. [Tutel'yan VA, Baturin AK, Kon' IYa, et al. Rasprostranennost' ozhireniya i izbytochnoi massy tela sredi detskogo naseleniya RF: mul'titsentrovoye issledovanie. *Pediatrica*. 2014;93(5):28–31. (In Russ.)]
8. Мельниченко А., Бутрова С.А., Савельева Л.В., Чеботникова Т.В. Распространенность избыточного веса и ожирения в популяции московских подростков // *Ожирение и метаболизм*. — 2006. — № 2. — С. 29–31. [Mel'nichenko GA, Butrova SA, Savel'eva LV, Chebotnikova TV. Rasprostranennost' izbytochnogo vesa i ozhireniya v populyatsii moskovskikh podrostkov. *Obesity and metabolism*. 2006;(2):29–31. (In Russ.)]
9. Универсальная оценка физического развития младших школьников. Пособие для медицинских работников / Под ред. А.А. Баранова, В.Р. Кучма, Л.М. Сухаревой и др. — М.: НЦЗД РАМН; 2010. — 34 с. [Universal'naya otsenka fizicheskogo razvitiya mladshikh shkol'nikov. Posobie dlya meditsinskikh rabotnikov. Ed by A.A. Baranov, V.R. Kuchma, L.M. Sukhareva, et al. Moscow: NTsZD RAMN; 2010. 34 p. (In Russ.)]
10. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте // *Ожирение и метаболизм*. — 2004. — № 1. — С. 17–23. [Peterkova VA, Remizov OV. Ozhirenie v detskom vozraste. *Obesity and metabolism*. 2004;(1):17–23. (In Russ.)]
11. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте. В кн.: *Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты* / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МИА; 2006. — С. 312–329. [Peterkova VA, Remizov OV. Ozhirenie v detskom vozraste. In: *Ozhirenie: etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty*. Ed by I.I. Dedov, G.A. Mal'nichenko. Moscow: OOO Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2006. p. 312–329. (In Russ.)]
12. Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics*. 2010;125(4):e801–809. doi: 10.1542/peds.2009-2182.
13. Картелишев А.В. Вопросы ранней диагностики предрасположенности детей к конституционально-экзогенному ожирению // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2006. — Т. 85. — № 4. — С. 7–10. [Kartelishev AV. Voprosy rannei diagnostiki predraspolozhennosti detei k konstitutsional'no-ekzogenному ozhireniyu. *Pediatrica*. 2006;85(4):7–10. (In Russ.)]
14. Аверьянов А.П., Болотова Н.В., Зотова Ю.А. и др. Новые технологии в комплексном лечении осложненных форм ожирения у детей и подростков // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2006. — Т. 85. — № 4. — С. 45–49. [Aver'yanov AP, Bolotova NV, Zotova YuA, et al. Novye tekhnologii v kompleksnom lechenii oslozhnennykh form ozhireniya u detei i podrostkov. *Pediatrica*. 2006;85(4):45–49. (In Russ.)]
15. Сорвачева Т.Н., Петеркова В.А., Титова Л.Н. и др. Ожирение у подростков // *Лечащий врач*. — 2006. — № 4. — С. 50–54. [Sorvacheva TN, Peterkova VA, Titova LN, et al. Ozhirenie u podrostkov. *Practitioner*. 2006;(4):50–54. (In Russ.)]
16. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Кэшабянц Э.Э., Пескова Е.В. Ретроспективная оценка антропометрических показателей детей России в 1994–2012 гг. по новым стандартам ВОЗ // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 1. — С. 156–160. [Martinchik AN, Baturin AK, Keshabyants EE, Peskova EV. Retrospective assessment of anthropometric measurements of children in Russia 1994–2012 according to the new WHO standards. *Pediatrica*. 2015;94(1):156–160. (In Russ.)]
17. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей / Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. — М.: МИА; 2015. — 717 с. [Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlya vrachei. 2nd ed. Ed by T.E. Borovik, K.S. Ladodo. Moscow: MIA; 2015. 717 p. (In Russ.)]
18. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам роста и развития детей и подростков // *Российский педиатрический журнал*. — 2000. — № 5. — С. 5–12. [Baranov AA, Shcheplyagina LA. Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya po problemam rosta i razvitiya detei i podrostkov. *Russian journal of pediatrics*. 2000;(5):5–12. (In Russ.)]

К.А. Казакова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Бронхолегочная дисплазия: современный взгляд на течение и исходы

Контактная информация:

Казакова Клавдия Александровна, аспирант Федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: info@nczd.ru

Статья поступила: 05.05.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Изучение течения и исходов бронхолегочной дисплазии — одно из значимых направлений современных исследований в педиатрии. Интерес исследователей разного профиля вызван не только появлением публикаций об итогах длительных (в течение 50 лет) наблюдений, прошедших со времени первого описания заболевания, но и успехами функциональной диагностики и совершенствованием методов визуализации структурных повреждений легких. В обзоре изложены современные представления о течении бронхолегочной дисплазии и факторах, влияющих на исходы заболевания.

Ключевые слова: дети, бронхолегочная дисплазия, течение, исходы.

(Для цитирования: Казакова К.А. Бронхолегочная дисплазия: современный взгляд на течение и исходы. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (4): 367–372. doi: 10.15690/pf.v13i4.1609)

367

ВВЕДЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — полиэтиологичное хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, получающих кислородотерапию и находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Клиническая картина характеризуется преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, кислородозависимостью в возрасте 28 сут жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и другими симптомами дыхательной недостаточности. Для болезни специфичны рентгенологические изменения и регресс клинических проявлений по мере роста ребенка [1–3]. Определение БЛД, как и представления о факторах, способствующих развитию заболевания, его частоте, классификации, сведения о патогенезе и превентивных мерах подробно изложены в ряде отечественных и зарубежных монографий и закреплены рекомендациями Российского респираторного общества и Союза педиатров России [1–3]. Это позволило достичь

единообразия в используемой терминологии и сделать эти представления практически общепринятыми.

В настоящем обзоре проанализирована современная литература, касающаяся факторов риска формирования БЛД, течения и исхода заболевания.

ТЕЧЕНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ

Развитие БЛД описывается с разных позиций. В частности, анализируются особенности клинических проявлений болезни, обуславливающих тяжесть повреждения бронхолегочной системы, в том числе в зависимости от возраста, массы тела при рождении, проводимой терапии. Кроме того, учитываются результаты функциональных тестов, рентгенологических изменений, эпизодов обострений и их частота.

Типичными для детей с БЛД считают синдромы утечки воздуха (пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная эмфизема), приступы апноэ с брадикардией, приобретенные инфекционные процессы в легких (пневмонии, бронхиты как обострение заболевания) в сочетании с дефицитными состояниями недо-

Klavdiia A. Kazakova

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Bronchopulmonary Dysplasia: a Modern View on Course and Outcomes

The studying of various courses and outcomes of bronchopulmonary dysplasia is an important direction of modern pediatric research. Researchers of different profiles have an interest in the issue not only due to the recent publication of results obtained after 50-year-long observations which occurred since the disease has been described for the first time, but also due to the successes of functional diagnostics and the improvements made in visualizing structural lesions in the lungs. The review describes the modern concepts concerning the course of bronchopulmonary dysplasia, as well as the factors affecting the disease outcomes.

Key words: children, bronchopulmonary dysplasia, course, outcome.

(For citation: Kazakova Klavdiia A. Bronchopulmonary Dysplasia: a Modern View on Course and Outcomes. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 367–372. doi: 10.15690/pf.v13i4.1609)

ношенных (гипотрофия с отставанием в росте, анемия, рахит), склонность к срыгиваниям, рвоте, микроаспирации пищи, а также неврологические нарушения [4]. К 28-му дню жизни ребенка завершается формирование БЛД. Течение заболевания имеет волнообразный характер — с чередованием периодов обострения и ремиссии. У большинства пациентов наблюдается медленное улучшение до клинической нормализации через 6–12 мес; у отдельных детей длительно сохраняется бронхообструктивный синдром, рецидивирующий или усиливающийся при интеркуррентных респираторных инфекциях.

Многие авторы вкладывают в понятие «течение БЛД» одновременно и само формирование патологии, начальные клинические проявления заболевания, их тяжесть, различия классической и новой формы. Именно тяжесть клинических проявлений, функциональных и рентгенологических изменений чаще всего имеется в виду при описании течения БЛД [1, 5]. Выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение БЛД. Ранее определение тяжести заболевания было преимущественно субъективным. Объективное суждение о тяжести течения стало возможным с внедрением метода компьютерной томографии (КТ) и предложением оценивать выявленные этим методом изменения в баллах [6].

Распределение пациентов по тяжести течения БЛД различалось в разных медицинских центрах и в разные годы. Совместный анализ Американской академии педиатрии и Канадской педиатрической ассоциации, включающий наблюдения в Калифорнии за 77 520 новорожденными с гестационным возрастом менее 32 нед, обнаружил нарастание как частоты БЛД, так и ее тяжести: с 1997 до 2006 г. частота обнаружения болезни увеличилась с 20 до 25,4%, доля тяжелых форм — с 3,6 до 9,5% [7]. По данным Научного центра здоровья детей (НЦЗД), в 2008 г. преобладали дети с тяжелым течением заболевания, в то время как в 2014 г. опубликованы сведения об изменении соотношения частоты классической и новой формы БЛД с преобладанием последней, что ассоциируется с более легким течением заболевания [8, 9]. В настоящее время доля пациентов с тяжелым течением при классической форме БЛД несколько выше (27%), чем в группе пациентов с гестационным возрастом менее 28 нед, сформировавших новую форму (21%) [10].

ИСХОДЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Принято считать, что к 3-летнему возрасту БЛД заканчивается либо клиническим выздоровлением, либо формированием рецидивирующего или хронического бронхолегочного заболевания [3]. Под выздоровлением понимают отсутствие клинических симптомов бронхолегочного заболевания вне респираторных инфекций и отсутствие бронхообструктивного синдрома во время интеркуррентных заболеваний [1, 11]. По данным НЦЗД, в 2005–2008 гг. выздоравливали 18% детей с БЛД, в 2013 — более половины [1, 11]. Среди детей с тяжелой БЛД, рецидивирующий бронхит с обструктивным синдромом сформировался у 40%, хронический бронхит — у 17%, облитерирующий бронхиолит — у 6% [11]. Некоторые авторы считают, что исход БЛД формируется уже на втором году жизни [1].

Данные по частоте исходов немногочисленны и противоречивы. Более того, несмотря на клиническое выздоровление, практически у всех пациентов с БЛД при отдаленном катamnестическом обследовании выявляются функциональные и рентгенологические изменения. Каждый пятый ребенок с БЛД после 2-летнего возраста имеет рецидивирующую бронхиальную обструкцию

[12, 13]. В длительных наблюдениях показано, что до 10% взрослых продолжают прием глюкокортикостероидов после перенесенной в раннем детском возрасте БЛД [14]. Российские исследователи менее оптимистичны: 80–88% детей в возрасте 2–10 лет имеют рецидивы обструкции, несмотря на отсутствие каких-либо аускультативных изменений между рецидивами [15].

Необходимо учитывать самостоятельное влияние гестационного возраста ребенка на частоту возникновения бронхиальной обструкции за счет проявлений морфофункциональной незрелости легких. Так, в ранних работах было показано, что риск обструкции уменьшается с каждой неделей гестации на 10% [16]. Однако, клинические признаки обструкции и рецидивы инфекций нижних дыхательных путей чаще обнаруживали среди подростков и взрослых, имевших БЛД в анамнезе, чем у родившихся преждевременно, с низкой массой тела, но не сформировавших БЛД [17, 18]. По современным представлениям, даже при клиническом благополучии перенесенная БЛД приводит к стойким, в том числе необратимым, нарушениям вентиляционной функции легких, к ранней эмфизематозной перестройке с потерей эластических свойств легочной ткани [19]. Анализ публикаций о нарушениях функции дыхания у детей с БЛД, включая результаты метаанализа, представленного в недавнем обзоре Е. В. Бойцовой и соавт. [5], свидетельствует о длительном сохранении не только функциональных нарушений, но и о персистенции изменений в легких, выявляемых методом КТ. При обследовании подростков и молодых взрослых, имевших в анамнезе БЛД, не выявлено различий в частоте нарушений функции дыхания между перенесшими классическую и новую форму БЛД. Более того, обнаружена тенденция к прогрессированию функциональных нарушений с возрастом [20, 21].

Наиболее объективный метод — КТ легких — подтверждает сохранение изменений в органе после перенесенной БЛД у детей в возрасте до 9 лет и старше [5, 11]. Сохраняются не только повышенная воздушность легочной ткани, но и участки пневмофиброза и перибронхиальные изменения. КТ позволила обнаружить последствия перенесенной БЛД и у взрослых [22]. Важно, что до настоящего времени не получено данных о полном совпадении функциональных нарушений и изменений, выявляемых при КТ легких [14]. Тем не менее обнаружена тенденция к нарастанию частоты выявленных изменений с возрастом [13].

Факторы, влияющие на течение БЛД

В числе факторов, определяющих течение и исходы БЛД, часто обсуждаются такие, как масса тела при рождении [23], реанимационные мероприятия у новорожденных, включая длительность и режим ИВЛ [24], превентивная терапия [15, 23].

Национальный институт детского здоровья и развития человека США (National Institute of Child Health and Human Development, one of the US National Institutes of Health, NICHD) в 2007 г. опубликовал результаты наблюдения за младенцами, родившимися с массой тела 501–1500 г. За 5 лет (1997–2002) выживаемость новорожденных и частота БЛД практически не изменились по сравнению с 1995–1996 гг., составив 84/85 и 23/22% — соответственно. Вместе с тем было установлено, что частота формирования БЛД зависела от весовых параметров, степени недоношенности: при массе тела 1250–1500 г болезнь диагностирована у 6% новорожденных, при 1001–1240 г — у 14%, при 750–1000 г — у каждого третьего, при 501–750 г — у 45%.

Гораздо меньше изучено влияние на тяжесть течения БЛД сопутствующих ей заболеваний, некоторые из которых рассматриваются как осложнение БЛД, другие объединены с БЛД общностью патогенеза, что характерно для недоношенных детей. Есть мнение, что сопутствующая патология утяжеляет течение БЛД [25], но в оригинальных исследованиях эта гипотеза не подтвердилась [26].

Факторы, влияющие на прогноз БЛД

В числе факторов, влияющих на прогноз (исходы) БЛД, рассматривают тяжесть болезни (выздоровливают дети с легким и среднетяжелым течением, при тяжелой БЛД может сформироваться хроническое бронхолегочное заболевание), а также наличие сопутствующих заболеваний. Доказано влияние на прогноз тех же факторов, которые способствуют формированию БЛД и усугубляют ее тяжесть, прежде всего режим ИВЛ [24]. Частота формирования хронических легочных болезней у детей с БЛД совпадает с таковой у пациентов на ИВЛ, проведенной по другим поводам, в том числе показано влияние аппаратного дыхания на риск развития бронхиальной астмы независимо от наличия БЛД [27]. У детей с ИВЛ в анамнезе обнаруживаются изменения функции внешнего дыхания в подростковом и взрослом возрасте независимо от факта формирования БЛД.

В рамках изучения исхода БЛД можно выделить отдельное направление — выяснение роли сопутствующих заболеваний. Очевидно, что все эти заболевания могут влиять на тяжесть общего состояния ребенка с БЛД. Вместе с тем в доступной литературе не так много доказательств влияния сопутствующих заболеваний на тяжесть и исход собственно БЛД. Так, выявлена пропорциональность тяжести болезни развитию нарушений центральной нервной системы (ЦНС). Задержка роста коррелирует с тяжестью и длительностью респираторных нарушений [1]. Доказана патогенетическая близость ретинопатии и БЛД у недоношенных детей: связующими оказались нарушения генной регуляции ангиогенеза [28, 29]. Показано ухудшающее прогноз влияние гемодинамически значимого открытого артериального протока [30], легочной гипертензии [31], некротизирующего энтероколита. Доказано влияние на исход БЛД респираторно-синцициальной вирусной (РСВ) инфекции [1, 32].

Современные исследования касаются исхода как собственно БЛД, так и сопутствующих состояний. Поражение ЦНС, анемия и ретинопатия недоношенных, врожденные пороки сердца, сниженная масса тела, отставания в росте — состояния, свойственные недоношенным и поэтому имеющие место у большинства детей с БЛД. Большое внимание уделяется последствиям поражения ЦНС, социальной адаптации [33]. Проведены исследования по отдаленным последствиям низкой массы тела при рождении. В недавних работах показана связь снижения толерантности к физической нагрузке и низкой физической активности у взрослых, имевших при рождении очень низкую массу тела. Так, обследованные взрослые с очень низкой массой тела и сформировавшие в анамнезе БЛД не отличались от сверстников с низкой массой тела без развития дыхательной патологии при рождении. Повышение физической активности в этой популяции — путь к снижению частоты сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2-го типа, смертности от хронических obstructивных легочных заболеваний, риски которых повышены у взрослых, родившихся с очень низкой массой тела [34–36]. Ретинопатия — одно из наиболее частых сопутствующих БЛД заболеваний — до недавнего времени не рассматривалась в качестве фактора, влияющего на исход БЛД,

обсуждалась только общность их патогенеза. В самых последних исследованиях доказано, что сочетание БЛД с ретинопатией влияет на смертность и инвалидизацию недоношенных [37]. Известный факт предрасположенности детей с БЛД к гастроэзофагеальному рефлюксу обсуждается с позиций патогенетической взаимосвязи [38].

РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Механическая вентиляция — одновременно причина и средство терапии БЛД. В настоящее время все еще обсуждаются режимы вентиляции, минимизирующие кислородную токсичность и травму дыхательной системы объемом и давлением поступающего газа [39]. Наряду с выбором уровня сатурации кислорода и напряжения CO_2 в крови обсуждаются перспективы респираторной поддержки давлением через назальные канюли [39]. Результаты рандомизированных сравнительных исследований у интубированных новорожденных, получавших сурфактант, и у детей, находящихся на респираторной поддержке через назальные канюли с позитивным давлением (Nasal Continuous Positive Airway Pressure, nCPAP), начатой в родзале, продемонстрировали преимущества последней в отношении необходимости интубации, глюкокортикоидной (ГКС) терапии, количества дней механической вентиляции. Различий в смертности и частоте БЛД к 36-й нед гестационного возраста в этих группах не обнаружено [40, 41]. В этой связи новорожденным 24–28 нед гестации рекомендована следующая последовательность мероприятий, позволяющая снизить частоту механической вентиляции легких: интубация сразу после рождения, введение дозы сурфактанта, экстубация и CPAP [42].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Наряду с алгоритмом профилактических мероприятий [43, 44], улучшающих прогноз БЛД, обсуждается пренатальная и постнатальная медикаментозная терапия. Антенатальное лечение ГКС с целью снижения частоты респираторного дистресс-синдрома (РДС) и увеличения выживаемости недоношенных новорожденных было предложено более 40 лет назад. С 1994 г. в США женщины, имеющие риск преждевременных родов между 24-й и 34-й нед гестации, рутинно проходят курс лечения ГКС до родов, что обеспечивает снижение неонатальной смертности, частоты развития РДС, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, продолжительности респираторной поддержки, перевода в отделение интенсивной терапии и системных инфекций в первые 48 ч жизни. Однако, несмотря на снижение тяжести течения БЛД, ее частота остается стабильной в связи с повышением выживаемости недоношенных новорожденных [42, 45, 46]. Дозы, время назначения, длительность антенатальной профилактики РДС недоношенных ГКС строго регламентированы с учетом возможных побочных эффектов.

В современной научной литературе снижение частоты тяжелой классической БЛД рассматривается как результат сочетанного применения пренатальной ГКС-терапии и постнатального введения сурфактанта [47–49]. Антенатальное введение бетаметазона рекомендовано при плановом кесаревом сечении на 34–36-й нед беременности с целью снижения тяжести РДС без риска отдаленных осложнений со стороны ЦНС [50]. Было показано, что постнатальная терапия дексаметазоном у новорожденных снижает частоту формирования и тяжесть течения БЛД, причем для каждого гестационного возраста увеличение риска разви-

тия БЛД в определенный промежуток времени находится в обратной зависимости от использования дексаметазона на этом же временном отрезке. Однако, сопоставление положительных эффектов дексаметазона с его побочными действиями, особенно с отдаленными тяжелыми неврологическими последствиями, завершилось строгим регламентированием постнатального применения дексаметазона [51]. Гидрокортизон не оказывает влияния на частоту формирования и тяжесть течения БЛД. Дексаметазон обычно используется в небольших дозах и короткое время для облегчения экстубации [52]. Пилотные исследования продемонстрировали улучшение исхода легочного процесса вследствие интратрахеальной инстилляцией будесонида вместе с сурфактантом без дальнейших нежелательных побочных эффектов (через 2–3 года) [53, 54].

В сравнительных рандомизированных исследованиях у детей с гестационным возрастом менее 30 нед, получивших кислородотерапию при рождении, к возрасту 7 лет не было выявлено существенных различий в частоте осложнений между группами с системным применением дексаметазона и ингаляторным введением будесонида, кроме несколько более высокого систолического артериального давления и частоты формирования бронхиальной астмы в группе, пролеченной дексаметазоном [55]. В большом рандомизированном исследовании показано, что раннее (в течение 24 ч после рождения) интратрахеальное введение будесонида снижает частоту БЛД у глубоко недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 28 нед — до 28 против 38% в группе плацебо [56]. Продemonстрировано увеличение частоты удачной экстубации при использовании ингаляторного будесонида без снижения частоты формирования БЛД [57].

Подробно изучалась эффективность ингаляционного введения оксида азота. В систематическом обзоре, включающем результаты 11 исследований, подтверждено благоприятное влияние метода на БЛД в виде уменьшения проявлений дыхательной недостаточности [58–60]. Американское агентство по контролю и качеству продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) рекомендует ингаляционное введение оксида азота доношенным новорожденным и недоношенным с гестационным возрастом более 35 нед [42]. На основании систематического обзора, размещенного в библиотеке Cochrane, ингаляции оксида азота неэффективны для профилактики БЛД при позднем назначении; раннее рутинное применение у недоношенных детей, напротив, может снизить тяжесть повреждения головного мозга и улучшить выживание в отсутствие БЛД, однако и не предотвратит его развития [61, 62].

В связи с незрелостью антиоксидантной (как и эндокринной) системы, а также в связи с витаминным дефицитом у недоношенных новорожденных в ранних работах были исследованы эффекты ряда препаратов этой линии, в том числе заместительной терапии тироксином, эстрадиолом, прогестероном. По результатам исследований, указанные препараты не рекомендованы для рутинного применения: подробности представлены в обзоре W. Shou-Yien и соавт. [42].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. *Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии*. — М.: ПедиатрЪ; 2013. 176 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Davydova IV. *Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkholegocnoy displazii*. Moscow: PediatrЪ; 2013. 176 p. (In Russ).]

Ряд медикаментов при БЛД применяется симптоматически: бронходилататоры — при бронхоспазме с кратковременным эффектом, кофеин — при эпизодах апноэ [63], хотя в рандомизированных исследованиях у новорожденных, получавших кофеин, зафиксировано снижение потребности в кислороде и уменьшение длительности вентиляционной поддержки [64]. Кроме того, при обследовании в возрасте 5 лет степень моторно-координационных расстройств была меньше у детей, получивших кофеин в неонатальном периоде, по сравнению с группой плацебо [65]. Нет достаточных доказательств влияния диуретиков на формирование БЛД, но практикуется краткосрочное применение препаратов этого класса при задержке жидкости в связи с угрозой отека легких [42, 66, 67].

На современном этапе активно развиваемым профилактическим направлением является вакцинация глубоко недоношенных детей с целью снижения их заболеваемости и смертности [68, 69]. Получены доказательства эффективности и безопасности пассивной иммунизации детей с БЛД против синцитиальной вирусной инфекции: из 174 вакцинированных детей с БЛД (в Научном центре здоровья детей) ни один не имел РСВ-обусловленного обострения заболевания в течение всего эпидемического сезона [9, 70].

Патогенетически обоснованное введение стволовых клеток пока проходит стадию экспериментального применения [71, 72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время большинство детей с БЛД выживают, но сохраняются повышенный риск развития респираторных инфекций, гиперреактивности бронхов, а также таких тяжелых осложнений, как легочное сердце, рецидивирующие пневмотораксы. Все больше доказательств того, что выздоровление от БЛД к 2–3 годам весьма условно. Верификация исхода БЛД в настоящее время подразумевает под собой уточнение состояния респираторной системы ребенка, перенесшего механическую вентиляцию легких в неонатальном периоде, к моменту окончания раннего детского возраста. Профилактика неблагоприятных исходов БЛД с развитием хронического бронхолегочного процесса должна включать вакцинацию против инфекций, имеющих влияние на респираторную систему (РСВ, пневмококковая, гемофильная, грипп). Очевидно, что необходимо создание регистров детей с БЛД и многоцентровые отечественные исследования с изучением исходов болезни, а также разработкой рекомендаций для подростков и молодых взрослых, имевших это заболевание в анамнезе.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

К.А. Казакова <http://orcid.org/0000-0003-4657-7879>

2. Российское респираторное общество. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2010. — Т. 89. — № 4. — С. 6–15. [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Klassifikatsiya klinicheskikh form bronkholegocnykh zabolevanii u detei. *Pediatriia*. 2010;89(4):6–15. (In Russ).]

3. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией. — М.; 2014. 28 с. [Soyuz pediatrov Rossii. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detei s bronkhologochnoi displaziei. Moscow; 2014. 28 p. (In Russ).]
4. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Е.А. Бронхолегочная дисплазия у детей / Болезни органов дыхания. [Ovsyannikov DYU, Kuz'menko LG, Degtyareva EA. Bronkhologochnaya displaziya u detei. In: *Bolezni organov dykhaniya*. (In Russ).] Доступно по: <http://www.medvuz.com/med1808/t5/2.php>. Ссылка активна на 13.06.2016.
5. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Овсянников Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2013. — Т. 5. — № 1. — С. 5–11. [Boytsova EV, Bogdanova AV, Ovsyannikov DYU. The consequences of bronchopulmonary dysplasia for respiratory health of children, adolescents and young adults. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2013;5(1):5–11. (In Russ).]
6. Патент на изобретение № 0240166. Яцык Г.В., Давыдова И.В., Кустова О.В. Способ оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ от 10.10.2010. [Patent RUS № 0240166/10.10.2010. Zaregistrirovano v Gosudarstvennom reestre izobretenii RF. Yatsyk GV, Davydova IV, Kustova OV. Sposob otsenki stepeni tyazhesti bronkhologochnoi displazii. (In Russ).]
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*. 2002;109(2):330–338. doi: 10.1542/peds.109.2.330.
8. Давыдова И.В., Цыгина Е.Н., Кустова О.В. и др. Особенности диагностики врожденной патологии органов дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией // Российский педиатрический журнал. — 2008. — № 3. — С. 4–6. [Davydova IV, Tsygina YeN, Kustova OV, et al. Diagnosis of congenital respiratory diseases in children with bronchopulmonary dysplasia. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2008;(3):4–6. (In Russ).]
9. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Г.В. и др. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии // Педиатрическая фармакология. — 2014. — Т. 11. — № 2. — С. 34–40. [Davydova IV, Namazova-Baranova LS, Yatsyk GV, et al. Preventive strategies in the stages of formation and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(2):34–40. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i2.955.
10. Давыдова И.В., Аникин А.В., Кустова О.В. и др. Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания // Вопросы современной педиатрии. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 514–518. [Davydova IV, Anikin AV, Kustova OV, et al. Bronchopulmonary dysplasia in post-surfactant era: results of an objective assessment of the disease. *Current pediatrics*. 2015;14(4):514–518. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1392.
11. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2010. 48 с. [Davydova IV. *Formirovaniye, techeniye i iskhody bronkhologochnoi displazii u detei*. [dissertation abstract] Moscow; 2010. 48 p. (In Russ).]
12. Greenough A, Kotecha S, Vrijlandt E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. In: *Respiratory diseases in infants and children*. European Respiratory Society; 2006. p. 217–233. doi: 10.1183/1025448x.00037014.
13. Glowacka E, Lis G. Bronchopulmonary dysplasia early and long-term pulmonary sequelae. [Polish] *Pneumonol Alergol Pol*. 2008; 76(6):437–445.
14. Wong PM, Lees AN, Louw J, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2008;32(2):321–328. doi: 10.1183/09031936.00127107.
15. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей. — М.: МДВ; 2010. 152 с. [Ovsyannikov DYU. *Sistema okazaniya meditsinskoi pomoshchi detyam, stradayushchim bronkhologochnoi displaziei*. *Rukovodstvo dlya praktikuuyushchikh vrachei*. Moscow: MDV; 2010. 152 p. (In Russ).]
16. Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intra-uterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ*. 1993;306(6881):817–820. doi: 10.1136/bmj.306.6881.817.
17. Northway WH, Jr., Moss RB, Carlisle KB, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1990; 323(26):1793–1799. doi: 10.1056/NEJM199012273232603.
18. Старевская С.В. Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клинко-рентгенологические особенности различной степени тяжести заболевания): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.; 2001. 21 с. [Starevskaya SV. *Bronkhologochnaya displaziya u detei (faktory riska formirovaniya, kliniko-rentgenologicheskie osobennosti razlichnoi stepeni tyazhesti zabolevaniya)*. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2001. 21 p. (In Russ).]
19. Vrijlandt EJLE, Duivman EJ. Pulmonary function testing in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. In: Frey U, Merkus PJFM, editors. *Pediatric lung function*. V. 47. European Respiratory Society; 2010. p. 251–262. doi: 10.1183/1025448x.00011309.
20. Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study G. Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991–1992. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(6):570–576. doi: 10.1002/ppul.20412.
21. Doyle LW, Faber B, Callanan C, et al. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. 2006;118(1):108–113. doi: 10.1542/peds.2005-2522.
22. Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR, et al. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(4):1012–1018. doi: 10.2214/AJR.05.0383.
23. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Л.А., Зайцева Э.Г. Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2007. — Т. 86. — № 4. — С. 35–42. [Ovsyannikov DYU, Kuz'menko LG, Degtyareva LA, Zaitseva EG. Bronchopulmonary dysplasia in infants. *Pediatria*. 2007;86(4):35–42. (In Russ).]
24. Mahut B, De Blic J, Emond S, et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(6):F459–F464. doi: 10.1136/adc.2006.111765.
25. Овсянников Д.Ю., Комлева Н.А., Оболадзе Т.Б. и др. Современные алгоритмы диагностики бронхолегочной дисплазии // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011. — Т. 3. — № 1. — С. 12–20. [Ovsyannikov DYU, Komleva NA, Oboladze TB, et al. Modern algorithms for diagnostics of bronchopulmonary dysplasia. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2011;3(1):12–20. (In Russ).]
26. medconfer.com [интернет]. Сергеева О.В. Стратификация риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. — 2012. — Т. 2. — № 11. — 2012-11-376-A-1774. [Sergeeva OV. Stratifikatsiya riska razvitiya bronkhologochnoi displazii u nedonoshennykh novorozhdenykh. *Bulleten of Medical Internet Conferences*. 2012; 2(11):ID:2012-11-376-A-1774. (In Russ).] Доступно по: <http://medconfer.com/node/1774>. Ссылка активна на 19.07.2016.
27. Hayes D, Jr., Meadows JT, Jr., Murphy BS, et al. Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care. *Prim Care Respir J*. 2011;20(2):128–133. doi: 10.4104/pcrj.2011.00002.
28. De Paep ME, Greco D, Mao Q. Angiogenesis-related gene expression profiling in ventilated preterm human lungs. *Exp Lung Res*. 2010;36(7):399–410. doi: 10.3109/01902141003714031.
29. Mailaparambil B, Krueger M, Heizmann U, et al. Genetic and epidemiological risk factors in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Dis Markers*. 2010;29(1):1–9. doi: 10.3233/DMA-2010-0720.
30. Володин Н.Н. Бронхолегочная дисплазия. Учебно-методическое пособие. — М.: РГМУ; 2010. 56 с. [Volodin NN. *Bronkhologochnaya displaziya. Uchebno-metodicheskoe posobie*. Moscow: RGMU; 2010. 56 p. (In Russ).]
31. Caputo S, Furcolo G, Rabuano R, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in a very premature baby with bronchopulmonary dysplasia: normalization with long-term sildenafil. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11(9):704–706. doi: 10.2459/JCM.0b013e328332e745.
32. Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, et al. Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2007;96(10):1464–1469. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00458.x.
33. Eryigit-Madzwamuse S, Strauss V, Baumann N, et al. Personality of adults who were born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(6):F524–F529. doi: 10.1136/archdischild-2014-308007.
34. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Hovi P, et al. Adults born at very low birth weight exercise less than their peers born at term. *J Pediatr*. 2010;157(4):610–616.e611. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.002.
35. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2053–2063. doi: 10.1056/NEJMoa067187.
36. Hovi P, Andersson S, Raikonen K, et al. Ambulatory blood pressure in young adults with very low birth weight. *J Pediatr*. 2010;156(1):54–59.e51. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.022.

37. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, et al. Prediction of late death or disability at age 5 years using a count of 3 neonatal morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2015;167(5):982–986.e982. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.067.
38. Nobile S, Noviello C, Cobelli G, Carnielli VP. Infants with bronchopulmonary dysplasia prone to gastroesophageal reflux? A prospective observational study with Esophageal pH-Impedance monitoring. *J Pediatr*. 2015;167(2):279–285.e271. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.05.005.
39. Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003666. doi: 10.1002/14651858.CD003666.pub3.
40. Finer NN, Carlo WA, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1970–1979. doi: 10.1056/NEJMoa0911783.
41. Kribs A, Hartel C, Kattner E, et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Padiatr*. 2010;222(1):13–17. doi: 10.1055/s-0029-1241867.
42. Wu SY, Sachin G, Chung-Ming C, Tsu-Fuh Y. *Bronchopulmonary dysplasia, lung diseases — selected state of the art reviews* [Internet]. Ed by Dr. M.I. Elvisegran. InTech; 2012. 690 p [cited 2016 Jun 21]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/lung-diseases-selected-state-of-the-artreviews/bronchopulmonary-dysplasia>.
43. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. *Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения)*. — М.: Союз педиатров России; 2009. С. 342–347. [Baranov AA, Al'bitskii VYu. *Smernost' detskogo naseleniya Rossii (tendentsii, prichiny i puti snizheniya)*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2009. p. 342–347. (In Russ).]
44. Давыдова И.В., Мигали А.В., Акоев Ю.С. и др. Возможность благоприятного исхода бронхолегочной дисплазии у ребенка с тяжелым течением заболевания // *Справочник педиатра*. — 2011. — № 4. — С. 33–39. [Davydova IV, Migali AV, Akoev YuS, et al. *Vozmozhnost' blagopriyatnogo iskhoda bronkholegochnoi displazii u rebenka s tyazhelym techeniem zabolevaniya*. *Spravochnik pediatri*. 2011;(4):33–39. (In Russ).]
45. Российское респираторное общество. *Бронхолегочная дисплазия у детей. Научно-практическая программа*. — М.; 2012. 80 с. [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. *Bronkholegochnaya displaziya u detei*. *Nauchno-prakticheskaya programma*. Moscow; 2012. 80 p. (In Russ).]
46. Horbar JD, Soll RF, Edwards WH. The Vermont Oxford Network: a community of practice. *Clin Perinatol*. 2010;37(1):29–47. doi: 10.1016/j.clp.2010.01.003.
47. Engle WA. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*. 2008;121(2):419–432. doi: 10.1542/peds.2007-328.
48. Антонов А.Г., Борисевич О.А., Буркова А.С. и др. *Методическое письмо «Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении»* / Под ред. Д.Н. Дегтярева. — М.; 2011. 72 с. [Antonov AG, Borisevich OA, Burkova AS, et al. *Metodicheskoe pis'mo «Intensivnaya terapiya i printsipy vykhazhivaniya detei s ekstremal'no nizkoi i ochen' nizkoi massoi tela pri rozhdenii»*. Ed by D.N. Degtyarev. Moscow; 2011. 72 p. (In Russ).]
49. Рындин А.Ю., Антонов А.Г. Патент RU 2416388 C1 Способ профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Опубл. в бюллетене № 11 от 20.04.2011. [Patent RU 2416388/20.04.2011. Byul. №11. Ryndin AYU, Antonov AG. C1 Sposob profilaktiki bronkholegochnoi displazii u novorozhdennykh s ochen' nizkoi i ekstremal'no nizkoi massoi tela pri rozhdenii. (In Russ).]
50. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med*. 2016; 375(5):486–487. doi: 10.1056/NEJMc1605902.
51. Wu SY, Tessy J, Medha K, et al. Postnatal corticosteroid to prevent or treat chronic lung disease in preterm infants. *Neonatology Today*. 2009;4(11):1–8.
52. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD001145. doi: 10.1002/14651858.CD001145.pub2.
53. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics*. 2008;121(5): e1310–1318. doi: 10.1542/peds.2007-1973.
54. Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, et al. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2010;156(4):537–541. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.049.
55. Wilson TT, Waters L, Patterson CC, et al. Neurodevelopmental and respiratory follow-up results at 7 years for children from the United Kingdom and Ireland enrolled in a randomized trial of early and late postnatal corticosteroid treatment, systemic and inhaled (the Open Study of Early Corticosteroid Treatment). *Pediatrics*. 2006;117(6):2196–2205. doi: 10.1542/peds.2005-2194.
56. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1497–1506. doi: 10.1056/NEJMoa1501917.
57. Lister P, Iles R, Shaw B, Ducharme FM. WITHDRAWN. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD002311. doi: 10.1002/14651858.CD002311.pub2.
58. Field D, Elbourne D, Truesdale A, et al. Neonatal Ventilation With Inhaled Nitric Oxide Versus Ventilatory Support Without Inhaled Nitric Oxide for Preterm Infants With Severe Respiratory Failure: the INNOVO multicentre randomised controlled trial (ISRCTN 17821339). *Pediatrics*. 2005;115(4):926–936. doi: 10.1542/peds.2004-1209.
59. Mestan KK, Marks JD, Hecox K, et al. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med*. 2005;353(1):23–32. doi: 10.1056/NEJMoa043514.
60. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD005150. doi: 10.1002/14651858.CD005150.pub2.
61. Cole FS, Alleyne C, Barks JD, et al. NIH consensus development conference: Inhaled nitric oxide therapy for premature infants. *Pediatrics*. 2011;127(2):363–369. doi: 10.1542/peds.2010-3507.
62. Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X, et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9738): 346–354. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60664-2.
63. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD000273. doi: 10.1002/14651858.CD000273.pub2.
64. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357(19): 1893–1902. doi: 10.1056/NEJMoa073679.
65. Doyle LW, Schmidt B, Anderson PJ, et al. Reduction in developmental coordination disorder with neonatal caffeine therapy. *J Pediatr*. 2014;165(2):356–359.e352. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.016.
66. Stewart A, Brion LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD001453. doi: 10.1002/14651858.CD001453.pub2.
67. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD001817. doi: 10.1002/14651858.CD001817.pub2.
68. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 4. — С. 30–37. [Tatochenko VK. Vaccination of premature/low-birth-weight children. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):30–37. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i4.752.
69. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(5):580–588. doi: 10.1097/pcc.0b013e3182070990.
70. Баранов А.А., Давыдова И.В., Турти Т.В. и др. Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты четырех эпидемических сезонов // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т. 9. — № 6. — С. 48–53. [Baranov AA, Davydova IV, Turti TV, et al. Immunoprophylaxis of severe respiratory-syncytial viral infection in children with bronchopulmonary dysplasia: results of 4 epidemic seasons. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(6):48–53. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i6.518.
71. van Haaften T, Byrne R, Bonnet S, et al. Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(11):1131–1142. doi: 10.1164/rccm.200902-01790C.
72. Balasubramaniam V, Ryan SL, Seedorf GJ, et al. Bone marrow-derived angiogenic cells restore lung alveolar and vascular structure after neonatal hyperoxia in infant mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;298(3):L315–323. doi: 10.1152/ajplung.00089.2009.

Е.Н. Латышева¹, Ю.Ю. Русецкий¹, У.С. Малявина¹, П.А. Храмов²¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Городская клиническая больница № 3, Томск, Российская Федерация

Возможности медикаментозного лечения синдрома обструктивного апноэ сна у детей

Контактная информация:

Латышева Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник оториноларингологического отделения НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, e-mail: e_latysheva@mail.ru

Статья поступила: 04.05.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Проведен критический анализ публикаций, посвященных возможностям медикаментозного лечения синдрома обструктивного апноэ сна у детей. На основании изученного обзора исследований сделан вывод, что интраназальные глюкокортикостероиды и антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут быть эффективны у детей с легкой и средней степенью тяжести такого нарушения. Тем не менее в настоящее время опубликованных данных для рекомендации указанных препаратов в качестве альтернативы хирургическому лечению у детей с остановкой легочной вентиляции во время сна пока недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования по определению оптимальной длительности консервативного лечения синдрома обструктивного апноэ сна у детей, выяснению стойкости полученного эффекта, а также уточнению показаний и противопоказаний для различных групп препаратов.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, дети, аденоиды, интраназальные глюкокортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

(Для цитирования: Латышева Е.Н., Русецкий Ю.Ю., Малявина У.С., Храмов П.А. Возможности медикаментозного лечения синдрома обструктивного апноэ сна у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 373–376. doi: 10.15690/pf.v13i4.1610)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), угрожаемого развитием серьезных нарушений у детей, при отсутствии своевременной диагностики и лечения, в последние 20–30 лет все чаще привлекает внимание врачей разных специальностей [1–5]. Традиционно в качестве основного направления лечения детей с СОАС рассматривается хирургическое вмешательство [1–3].

Если учесть, что большинство наблюдений СОАС у детей связано с гипертрофией глоточной и небных миндалин, то, как правило, протокол лечения таких пациентов включает различные варианты аденотомий, тонзиллотомий или тонзиллэктомий [1–3]. Однако, с учетом хирургических рисков, а также важной иммунной роли

элементов лимфаденоидного глоточного кольца активная хирургическая тактика не всегда оправдана [6,7].

Насколько эффективно можно помочь детям с СОАС консервативно? Не приведет ли к прогрессированию заболевания и развитию осложнений отказ от операции или ее отсроченное проведение?

Чтобы ответить на эти важные для клиницистов вопросы, мы решили проанализировать существующие публикации о возможностях медикаментозного лечения апноэ у детей.

ОБЗОР ПУБЛИКАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ СОАС

В литературе описано применение с этой целью нескольких групп препаратов, среди которых антибиотиков, системные и топические глюкокортикостероиды

Elena N. Latysheva¹, Yuri Yu. Rusetsky¹, Ulyana S. Malyavina¹, Pavel A. Khramov²¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² City Clinical Hospital № 3, Tomsk, Russian Federation

Possibilities of Medicamental Treatment for Obstructive Sleep Apnoea in Children

We have conducted a critical analysis of publications regarding the possibilities of medicamental treatment of obstructive sleep apnoea syndrome in children. Based on the examined studies we made a conclusion that intranasal glucocorticosteroids and leukotriene receptor antagonists can be effective in children with light and moderate lesions of this nature. At the same time, for the time being there isn't enough published data to justify the recommendation of mentioned preparations as an alternative to surgery in children suffering from pulmonary ventilation stoppages. Further studies are required in order to determine the optimal terms of conservative treatment of obstructive sleep apnea in children, to determine the durability of the effect and ascertain the indications and contraindications for different groups of preparations.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, children, adenoids, intranasal glucocorticosteroids, leukotriene receptor antagonists.

(For citation: Latysheva Elena N., Rusetsky Yuri Yu., Malyavina Ulyana S., Khramov Pavel A. Possibilities of Medicamental Treatment for Obstructive Sleep Apnoea in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 373–376. doi: 10.15690/pf.v13i4.1610)

(ГКС), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингибиторы протонной помпы. Остановимся подробнее на каждом из этих лечебных направлений.

Системная антибиотикотерапия

Широко применяется для лечения тонзиллита и аденоидита, что иногда способствует уменьшению объема лимфаденоидной ткани и размера миндалин, обуславливая эффективность в отношении СОАС. Так, A. P. Sciafani и соавт. изучали краткосрочный и долгосрочный эффект от приема амоксициллина/клавуланата при хронической аденодонзиллярной гипертрофии [8]. В проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование вошли дети в возрасте от 2 до 16 лет, имеющие на фоне заболевания симптомы обструкции. Пациенты основной группы получали амоксициллина/клавуланат в дозе 40 мг/кг, разделенной на 3 приема, в течение 30 дней. Через 1 мес лечения в основной группе отмечалось существенное уменьшение выраженности симптомов и снижение необходимости проведения аденодонзиллэктомии по сравнению с группой, получавшей плацебо (37,5 против 62,7%). Однако, контрольный осмотр через 3 и 24 мес показал, что показания к операции сохранились у большинства детей (54,5 и 83,3% для амоксициллина/клавуланата и 85,7 и 98,0% — для плацебо). Объективной оценки симптомов апноэ сна в данной работе не проводилось.

Позднее, в проспективном двойном слепом исследовании D. M. Dop и соавт. оценивали эффективность макролидов у детей с СОАС [9]. Пациентам основной группы был назначен азитромицин в дозе 12 мг/кг с 1 по 5, с 11 по 15 и с 21 по 25-й дни исследования. Дети контрольной группы получали плацебо. До начала и через 2 нед после окончания терапии проводилось комплексное обследование пациента во время сна с целью выявления причин его нарушения методом полисомнографии (ПСГ). По результатам ПСГ не обнаружено статистически достоверных улучшений параметров сна (храп, дыхательный поток, дыхательные движения брюшной стенки и грудной клетки, сатурация кислорода, положение тела, электроэнцефалограмма, электрокардиограмма, электромиограмма, электроокулограмма, движение ног, видеозапись сна) после курса лечения. Таким образом, немногочисленные исследования не выявили стойкого эффекта антибиотикотерапии в отношении детского СОАС, поэтому не позволяют рассматривать ее в качестве альтернативы хирургическому лечению.

Ингибиторы протонной помпы

Противорефлюксные препараты, в частности ингибиторы протонной помпы, показали хорошие результаты в отношении СОАС легкой степени тяжести у детей с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [10]. Следует отметить, что пациенты, соответствующие

критериям включения в данное исследование, представляют собой узкую клиническую группу, и их доля в популяции детей с СОАС достаточно мала.

Признано, что СОАС у детей приводит к развитию системного воспаления, которое проявляется повышением уровня С-реактивного белка. Интересно, что данная тенденция коррелирует с развитием когнитивной патологии и сердечно-сосудистыми нарушениями и уменьшается после аденодонзиллэктомии [11]. Следовательно, противовоспалительная терапия может быть эффективна у детей с СОАС. Однако, в открытом пилотном исследовании S. A. Al-Ghamdi и соавт., где авторы оценили действие 5-дневного курса перорального преднизолона на выраженность симптомов апноэ, размер аденоидов и небных миндалин, параметры ПСГ у детей с аденодонзиллярной гипертрофией и клиническими проявлениями СОАС (индекс апноэ-гипопноэ, ИАГ, ≥ 3 в час), только у 1 из 9 детей лечение привело к улучшению, достаточному для отмены хирургического вмешательства. Результаты исследования показали, что симптомы и данные ПСГ после приема ГКС существенно не изменились, а размер миндалин уменьшился только у 2 детей [12]. Таким образом, короткий курс системных ГКС неэффективен у детей с СОАС и аденодонзиллярной гипертрофией.

Назальные глюкокортикостероиды

Эффект назальных глюкокортикостероидов достигается путем снижения количества таких клеточных компонентов иммунной системы кожи, как эозинофилы, Т лимфоциты, клетки Лангерганса, тучные клетки и выделяемый ими гистамин. Стероидные гормоны, распыляемые в полости носа, стабилизируют уровни экспрессии молекул адгезии, секреции слизистой оболочки, экстравазации и тканевого отека. А их способность понижать чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям приводит к уменьшению заложенности носа, ринореи, чихания и зуда в носу [13]. В работе R. Esteitie и соавт. показано, что у пациентов, получавших до аденодонзиллэктомии по поводу СОАС флутиказона фуруат в течение 2 нед, продукция провоспалительного цитокина — интерлейкина 6 — клетками аденоидной ткани была существенно ниже по сравнению с контрольной группой [14].

Предполагается, что у детей с аденодонзиллярной гипертрофией топические ГКС приводят к уменьшению размеров аденоидов. Так, в Кохрановском обзоре L. Zhang и соавт. показано, что сокращение лимфаденоидной ткани после применения таких препаратов, как мометазона фуруат, будесонид, беклометазон, выявлено в 4 из 5 исследований [15].

Мы выделили 4 исследования, в которых оценивали эффективность интраназальных глюкокортикостероидов (ИГКС) в отношении СОАС у детей (табл.).

Таблица. Исследования эффективности интраназальных глюкокортикостероидов у детей с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС)

Препарат	Число пациентов, СОАС/Контроль	Длительность наблюдения, нед	Рандомизация	Плацебо (контроль)	ИАГ до лечения	ИАГ после лечения	p	Публикация
Флутиказон	13/12	6	Да	Да	10,7 ± 9,4	5,8 ± 7,9	0,04	[16]
Будесонид	27 СОАС	4	Нет	Нет	5,2 ± 2,2	3,2 ± 1,5	< 0,001	[17]
Будесонид	62 СОАС перекрестное	6	Да	Да	3,7 ± 0,3	1,3 ± 0,2	< 0,001	[18]
Мометазона фуруат	24/26	16	Да	Да	2,7 ± 0,2	1,7 ± 0,3	0,039	[19]

Примечание. ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ.

R.T. Brouillette и соавт. представили рандомизированное тройное слепое плацебоконтролируемое исследование применения флутиказона пропионата у 25 детей с легкой и средней степенью СОАС [16]. Авторами выявлено статистически значимое снижение ИАГ (с $10,7 \pm 2,6$ до $5,8 \pm 2,2$) по сравнению с группой, получавшей плацебо. При этом авторы не отметили существенных различий между группами ни по шкале симптомов, ни в размере аденоидов и небных миндалин.

Исследование E.I. Alexopoulos и соавт. включало 27 детей с легкой и средней степенью тяжести СОАС, получавших в течение 4 нед будесонид (по 50 мкг в обе ноздри 2 раза в день) [17]. Авторы отмечают понижение ИАГ через 2 нед с $5,2 \pm 2,2$ до $3,2 \pm 1,5$, при этом выявлено, что эффект от лечения сохранялся в течение 8 мес после его окончания.

L. Kheirndish-Gozal и D. Gozal представили результаты подобного двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования эффективности 6-недельной терапии интраназальным будесонидом у детей с легкой и средней степенью нарушения дыхания во сне при ИАГ от 2 до 7 [18]. В основной группе выявлено значимое улучшение показателей ПСГ и уменьшение размера аденоидов, при этом в 54,1% наблюдений показатели ПСГ достигли нормальных значений. Также авторы отметили сохранение терапевтических эффектов спустя 8 нед после прекращения лечения. Различий в результатах лечения детей с/без аллергического ринита не выявлено.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании C.C. Chan и соавт. изучили действие интраназальной формы мометазона фуората у детей с СОАС [19]. Результат оценивали по изменению ИАГ после 4 мес лечения. Авторы показали, что ИАГ снизился с $2,7 \pm 0,2$ до $1,7 \pm 0,3$ в основной группе, а у пациентов, получавших плацебо, наоборот, повысился с $2,5 \pm 0,2$ до $2,9 \pm 0,6$ ($p = 0,039$).

Все представленные работы показали уменьшение симптомов у пациентов со средней степенью тяжести апноэ на фоне применения назальных ГКС, при этом в 2 из 4 исследований выявлено значимое резидуальное апноэ. Следует также отметить, что, несмотря на положительные результаты использования ИГКС у детей с СОАС, не стоит забывать и об относительной кратковременности эффекта и возможном побочном действии данной группы препаратов. На сегодняшний день доказано, что только мометазона фуорат при длительном приеме не приводит к супрессии скорости роста у детей [20].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Еще одной группой препаратов, представляющих клинический интерес, являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Лейкотриены — ключевые медиаторы воспаления. Известно, что у детей с СОАС экспрессия лейкотриеновых рецепторов в адено tonsиллярной лимфоидной ткани повышена [21]. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, в частности монтелукаст, применяются у детей с астмой и аллергическим ринитом с возраста одного года. В литературе мы нашли результаты двух исследований о применении монтелукаста при лечении апноэ.

Первая работа представляет собой нерандомизированное открытое исследование 16-недельной терапии монтелукастом у детей с легкой степенью СОАС [22]. Авторы показали небольшое, но статистически значимое изменение ИАГ на фоне лечения (с $3 \pm 0,2$ до $2,0 \pm 0,3$; $p = 0,017$).

Позже A.D. Goldbart и соавт. провели проспективное двойное слепое рандомизированное исследование эффективности ежедневного приема монтелукаста (в дозе 4 или 5 мг в зависимости от возраста) в течение

12 нед у детей с СОАС [23]. В результате, в группе пациентов, получавших препарат, статистически значимо уменьшился ИАГ (у 65,2% детей на $> 50\%$) и увеличился надир (минимальное значение) сатурации. Также выявлено существенное уменьшение размера аденоидов по данным боковой рентгенографии черепа и снижение выраженности симптомов СОАС по данным анкеты, оценивающей качество сна. Связи результатов лечения с возрастом детей отмечено не было.

Комбинированная терапия ИГКС и монтелукастом

Еще две работы посвящены комбинированной терапии ИГКС и монтелукастом. В первой из них изучен эффект от лечения детей с резидуальным апноэ после перенесенной адено tonsиллэктомии [24]. Результаты выявили статистически значимое улучшение ИАГ (снизился с $3,9 \pm 1,2$ до $0,3 \pm 0,3$ /час; $p < 0,001$) у детей с СОАС легкой степени.

Второе исследование представляет собой ретроспективный анализ эффективности лечения у детей, получавших вышеуказанную терапию не менее 12 нед [25]. Повторная ПСГ, выполненная 445 участникам, показала улучшение в 83% наблюдений. При этом авторы отмечают, что эффект лечения был хуже у детей старше 7 лет и у пациентов с ожирением.

В исследовании C.L. Marcus и соавт. (Childhood Adenotonsillectomy Trial, CHAT) в 46% случаев в течение 7 мес наблюдения выявлено спонтанное разрешение СОАС по данным ПСГ [26]. При анализе факторов, которые могли бы быть предикторами уменьшения индекса дыхательных расстройств, отмечено, что 17 из 194 детей использовали топические ГКС или монтелукаст. При этом авторы утверждают, что сопутствующее лечение не повлияло на частоту спонтанного улучшения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ приведенных исследований позволяет сделать вывод о возможной эффективности консервативного лечения СОАС у детей. Но насколько такое лечение эффективнее хирургического? Мы нашли только одну работу последнего десятилетия, в которой проводилось подобное сравнение. Китайские ученые в проспективном рандомизированном исследовании разделили пациентов на 2 группы в зависимости от степени тяжести апноэ [27]. В каждой группе выделено по 2 подгруппы пациентов, в одной из которых дети получали монтелукаст, во второй пациентам была выполнена адено tonsиллэктомия. Результат оценивали по данным ПСГ и анкетирования, методы лечения сравнивали также с позиции риска осложнений и экономической выгоды. Эффективность обоих методов лечения у пациентов первой группы (легкая степень СОАС) была статистически достоверна по всем показателям. Авторы также отмечают, что прием монтелукаста был экономически более выгоден адено tonsиллэктомии. Общая эффективность лечения составила 88% для монтелукаста и 100% для оперативного вмешательства соответственно. В группе пациентов со средней и тяжелой степенью СОАС очевидный эффект от консервативного лечения был получен лишь в 9% случаев по сравнению с 97% в хирургической подгруппе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Небольшое количество опубликованных исследований демонстрируют, что среди всех направлений медикаментозного лечения только ИГКС и антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут существенно облегчить выраженность СОАС легкой и средней степени тяжести у детей.

Опубликованных данных пока недостаточно, чтобы рекомендовать противовоспалительные препараты в

качестве альтернативы хирургическому лечению у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Ограничением для медикаментозного лечения являются апноэ тяжелой степени, сопутствующее ожирение, краниофациальные и нейромышечные синдромы.

Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной длительности консервативного лечения СОАС у детей, выяснения стойкости полученного эффекта, а также уточнения показаний и противопоказаний для различных групп препаратов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pine HS. *Pediatric clinics of North America. Pediatric otolaryngology*. UK: Elsevier; 2013. 1017 p.
2. Wetmore RF, Muntz HR, McGill TJ. *Pediatric Otolaryngology: principles and practice pathways*. 2nd ed. New York–Stuttgart: Thieme; 2012. 954 p.
3. Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. — М.; 2012. — 122 с. [Buzunov RV, Legeida IV, Tsareva EV. *Khrap i sindrom obstruktivnogo apnoe sna u vzroslykh i detei. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow; 2012. 122 p. (In Russ.)]
4. Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Абашидзе Э.А. и др. Синдром обструктивного апноэ сна у детей как риск развития сердечно-сосудистой патологии // *Вестник РАМН*. — 2015. — Т. 70. — № 1. — С. 32–40. [Kozhevnikova OV, Namazova-Baranova LS, Abashidze EA, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in children as a risk of cardiovascular pathology development. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2015;70(1):32–40. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v70i1.1229.
5. Джафарова М.З., Авербух В.М., Бебчук Г.Б. Слипэндоскопия в комплексном обследовании пациентов с храпом и СОАС // *Материалы XIV Российского конгресса оториноларингологов*, 10–11 ноября 2015 г. — М.; 2015. — С. 137. [Dzhafarova MZ, Averbukh VM, Bebchuk GB. *Slipendoskopiya v kompleksnom obsledovanii patsientov s khrapom i SOAS*. In: *Materialy XIV Rossiiskogo kongressa otorinolaringologov*. Moscow 2015 November 10–11. Moscow; 2015. p. 137. (In Russ.)]
6. Русецкий Ю.Ю., Поляков Д.П., Латышева Е.Н., Полунина Т.А. О «вреде» аденотомии // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 6. — С. 82–86. [Rusetskii YuYu, Polyakov DP, Latysheva EN, Polunina TA. On the «harm» of adenotomy. *Pediatrriia*. 2015;94(6):82–86. (In Russ.)]
7. Русецкий Ю.Ю., Лопатин А.С., Чернышенко И.О., Седых Т.К. Эволюция аденотомии // *Вестник оториноларингологии*. — 2013. — № 4. — С. 23–26. [Rusetskii Iulu, Lopatin AS, Chernyshenko IO, Sedykh TK. The evolution of adenoidectomy (a literature review). *Vestn Otorinolaringol*. 2013;(4):23–26. (In Russ.)]
8. Sciafani AP, Ginsburg J, Shah MK, Dolitsky JN. Treatment of symptomatic chronic adenotonsillar hypertrophy with amoxicillin/clavulanate potassium: short and long-term results. *Pediatrics*. 1998;101(4 Pt 1):675–681. doi: 10.1542/peds.101.4.675.
9. Don DM, Goldstein NA, Crockett DM, Ward SD. Antimicrobial therapy for children with adenotonsillar hypertrophy and obstructive sleep apnea: a prospective randomized trial comparing azithromycin vs placebo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(4):562–568. doi: 10.1016/j.otohns.2005.05.012.
10. Wasilewska J, Semeniuk J, Cudowska B, et al. Respiratory response to proton pump inhibitor treatment in children with obstructive sleep apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Sleep Med*. 2012;13(7):824–830. doi: 10.1016/j.sleep.2012.04.016.
11. Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, et al. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):188–193. doi: 10.1164/rccm.200610-1519OC.
12. Al-Ghamdi SA, Manoukian JJ, Morielli A, et al. Do systemic corticosteroids effectively treat obstructive sleep apnea secondary to adenotonsillar hypertrophy? *Laryngoscope*. 1997;107(10):1382–1387. doi: 10.1097/00005537-199710000-00017.
13. Лопатин А.С., Гушин И.С., Емельянов А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита // *Педиатрия. Приложение Consilium medicum*. — 2001. — Т. 3. — № S9. — С. 33–34. [Lopatin AS, Gushchin IS, Emel'yanov AV, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu allergicheskogo rinita. Pediatrriya. Prilozhenie Consilium medicum*. 2001;3(S9):33–34. (In Russ.)]
14. Esteitie R, Emani J, Sharma S, et al. Effect of fluticasone furoate on interleukin 6 secretion from adenoid tissues in children with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(6):576–582. doi: 10.1001/archoto.2011.86.
15. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Cesar JA, Chadha NK. Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD006286. doi: 10.1002/14651858.CD006286.pub2.
16. Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr*. 2001;138(6):838–844. doi: 10.1067/mpd.2001.114474.
17. Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kalampouka E, et al. Nasal corticosteroids for children with snoring. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(2):161–167. doi: 10.1002/ppul.20079.
18. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2008;122(1):e149–155. doi: 10.1542/peds.2007-3398.
19. Chan CC, Au CT, Lam HS, et al. Intranasal corticosteroids for mild childhood obstructive sleep apnea — a randomized, placebo-controlled study. *Sleep Med*. 2015;16(3):358–363. doi: 10.1016/j.sleep.2014.10.015.
20. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*. 2000;105(2):e22. doi: 10.1542/peds.105.2.e22.
21. Kaditis AG, Ioannou MG, Chaidas K, et al. Cysteinyl leukotriene receptors are expressed by tonsillar T cells of children with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2008;134(2):324–331. doi: 10.1378/chest.07-2746.
22. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(3):364–370. doi: 10.1164/rccm.200408-1064OC.
23. Goldbart AD, Greenberg-Dotan S, Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012;130(3):e575–580. doi: 10.1542/peds.2012.0310.
24. Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics*. 2006;117(1):e61–66. doi: 10.1542/peds.2005-0795.
25. Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Bandla HP, Gozal D. Antiinflammatory therapy outcomes for mild OSA in children. *Chest*. 2014;146(1):88–95. doi: 10.1378/chest.13-2288.
26. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2366–2376. doi: 10.1056/NEJMoa1215881.
27. Yu C, Cai X, Wen Z, et al. [A comparative study on efficiency of different therapeutics methods used for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in children (In Chinese).] *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2015;53(3):172–177.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Е.Н. Латышева <http://orcid.org/orcid/0000-0002-5547-4014>

Ю.Ю. Русецкий <http://orcid.org/orcid/0000-0001-5574-8292>

У.С. Малявина <http://orcid.org/orcid/0000-0002-8968-1935>

П.А. Храмов <http://orcid.org/orcid/0000-0001-6834-6807>

Д.В. Печкуров¹, Т.В. Турти^{2, 3}, И.А. Беляева^{2, 3}, А.А. Тяжева¹¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация² Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний

Контактная информация:

Печкуров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней СамГМУ

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 959-45-11, e-mail: dmpechkurov@yandex.ru

Статья поступила: 15.08.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Представлен обзор современной отечественной и зарубежной научной литературы, обобщающий данные о значении нормального состава микробиоты кишечника, особенностях формирования нормального микробиоценоза в онтогенезе. Описаны причины нарушения нормального состава микробиоты и их влияние на состояние здоровья детей. Приводятся актуальные данные об эффективности пре- и пробиотиков в профилактике неинфекционных болезней.

Ключевые слова: новорожденные, дети раннего возраста, желудочно-кишечный тракт, микробиота, пребиотики, пробиотики.

(Для цитирования: Печкуров Д. В., Турти Т. В., Беляева И. А., Тяжева А. А. Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 377–383. doi: 10.15690/pf.v13i4.1611)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире ученые и медицинские работники придают большое значение возможностям раннего влияния на формирование состояния здоровья человека первичной профилактики болезней, начиная с перинатального периода [1, 2]. На международных форумах широко обсуждается стратегия предупреждения различных неинфекционных болезней, таких как аллергические, аутоиммунные, а также метаболического синдрома, функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3, 4]. Важная роль при оценке влияния как на текущее, так и на будущее состо-

яние здоровья отводится микробиоте кишечника с учетом особенностей ее формирования начиная с периода новорожденности [5].

Условиями формирования нормальной микробиоты кишечника ребенка являются физиологическое течение беременности у здоровой женщины, роды в срок через естественные родовые пути, раннее прикладывание (в течение первых 30 мин после рождения) к груди, получение ребенком молозива, исключительно грудное вскармливание в первое полугодие жизни, рациональное питание начиная с раннего детского возраста [1]. В настоящее время считается доказанным факт

Dmitry V. Pechkurov¹, Tatiana V. Turti^{2, 3}, Irina A. Belyaeva^{2, 3}, Alena A. Tjazheva¹¹ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation² Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Intestinal Microflora in Children: from Formation Disturbances Prophylaxis to Preventing Non-Infectious Diseases

The article presents an overview of modern Russian and foreign scientific literature, which summarizes data on the value of normal intestinal microflora formation, and on the formation of normal microbiocenosis in ontogeny features. The causes of microbiota formation lesions and their impact on child health are described. Relevant data on the effectiveness of pre- and probiotics in the prophylaxis of noninfectious diseases is given.

Key words: newborns, early infants, normal microflora, gastrointestinal tract, microbiota, prebiotics, probiotics.

(For citation: Pechkurov Dmitry V., Turti Tatiana V., Belyaeva Irina A., Tjazheva Alena A. Intestinal Microflora in Children: from Formation Disturbances Prophylaxis to Preventing Non-Infectious Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 377–383. doi: 10.15690/pf.v13i4.1611)

внутриутробного «знакомства» с материнской микробиотой в результате трансплацентарной передачи микроорганизмов [6]. Как результат, молочнокислые бактерии обнаруживаются в плаценте, пуповине, амниотической жидкости, а с 24-й нед гестации — в ЖКТ внутриутробного ребенка [7, 8].

СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Известно, что заселение биотопов организма ребенка происходит в процессе родов, при прохождении через родовые пути матери. Физиологическое заселение микроорганизмами ЖКТ начинается от верхних отделов к нижним с определенной последовательностью колонизации [9]. Критически важным для нормальной колонизации микроорганизмами пищеварительного тракта ребенка является раннее его прикладывание к материнской груди, что связано со значительным содержанием молочнокислых микроорганизмов на поверхности ареолы сосков и в молозиве в сочетании с высоким содержанием пребиотиков (олигосахариды) [10, 11]. Качество микробной колонизации кишечника новорожденного сильно зависит от состояния здоровья будущей матери, в т.ч. микробиоценоза кишечника и родовых путей [12].

Многочисленными исследованиями с использованием микробиологических культуральных методов доказано, что в первые часы и сутки жизни новорожденных происходит активная колонизация и рост кишечной палочки, энтерококков, со вторых суток преобладает рост лактобацилл, с третьих суток — бифидобактерий [13–15].

Современные научные исследования значительно расширили знания о составе кишечной микробиоты [5, 16]. Так, с внедрением в науку и практику молекулярно-генетических методов исследования стало понятно, что спектр микроорганизмов кишечной микробиоты значительно шире того, что был известен на основании результатов микробиологических методов исследования

[6]. В одной из последних работ показано, что в ЖКТ взрослого человека может содержаться от 15 до 36 тыс. видов бактерий, общее количество колониеобразующих единиц в 1 мл фекалий может достигать 10^{12} [16]. Кроме доминирующего семейства микроорганизмов, бактерий, в кишечнике находятся ядросодержащие эукариоты и прокариоты, у которых отсутствует ДНК-содержащее ядро, а также вирусы, простейшие. Совокупно кишечная микробиота человека содержит около 3,3 млн генов, что приблизительно в 150 раз превышает их число в геноме самого человека [16].

У детей раннего возраста в микробиоте толстой кишки доминируют бифидобактерии, составляя до 95% общей популяции микроорганизмов [8]. Результаты отечественных исследований с использованием современных методов (секвенирование генов 16Sp PHK, метод «молекулярного штрих-кода», метод полимеразной цепной реакции) показали, что у детей в возрасте 8–16 мес преобладающими штаммами бифидобактерий являются *Bifidobacterium longum* (76%), *B. bifidum* (52%), *B. catenulatum* (21%), *B. breve* (21%), *B. adolescentis* (10%), *B. dentium* (7%) [16].

Установлены возрастные особенности сочетания доминантных штаммов бифидобактерий. Характерные для детей первого года жизни *B. longum subsp. infantis*, *B. animalis subsp. lactis*, *B. breve*, *B. bifidum* обладают противовоспалительным эффектом и способствуют формированию Th1-иммунного ответа. Преобладающие штаммы бифидобактерий у взрослых — *B. longum subsp. longum*, *B. adolescentis*, *B. pseudocatenulatum* — способствуют Th2-иммунному ответу и превалируют в микробиоте кишечника при ожирении [17]. Эти данные позволяют предположить возможность профилактики ожирения путем использования «детских» штаммов бифидобактерий.

На протяжении роста и развития ребенка, его взрослого соотношения основных классов микроорганизмов изменяется в пользу *Bacteroidetes* и *Firmicutes* (табл.) [18].

Таблица. Состав кишечной микрофлоры у взрослых людей и его особенности у детей первого года жизни (сводные данные из [18, 19])

<i>Bacteroidetes</i> (группа грамотрицательных неспорообразующих анаэробных палочковидных бактерий) — 10^{10} – 10^{12} КОЕ/г	<i>Firmicutes</i> (группа грамположительных бактерий)
90% всех бактерий у взрослого человека	
Класс <i>Bacteroidia</i> , под <i>Bacteroides</i> (в том числе <i>B. fragilis</i>) Класс <i>Cytophagia</i> Класс <i>Flavobacteriia</i> Класс <i>Sphingobacteriia</i> и др.	Класс <i>Bacilli</i> Семейство <i>Lactobacillaceae</i> , под <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>acidophilus</i> , <i>bulgaricus</i> Семейство <i>Listeriaceae</i> , под <i>Listeria</i> Семейство <i>Staphylococcaceae</i> , под <i>Staphylococcus</i> Семейство <i>Streptococcaceae</i> , под <i>Streptococcus</i> Семейство <i>Enterococcaceae</i> , под <i>Enterococcus</i> Класс <i>Clostridia</i> Семейство <i>Clostridiaceae</i> , под <i>Clostridium</i> Семейство <i>Hellobacteriaceae</i>
Класс <i>Actinobacteria</i> , под <i>Bifidobacterium</i> Взрослые штаммы: <i>B. longum subsp. longum</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>B. pseudocatenulatum</i> — 10^9 – 10^{10} КОЕ/г	
Особенности кишечной микробиоты у детей первого года жизни	
Класс <i>Actinobacteria</i> (группа грамположительных бактерий с высоким содержанием гуанозина и цитозина в ДНК), подкласс <i>Actinobacteridae</i> , порядок <i>Bifidobacteriales</i> , семейство <i>Bifidobacteriaceae</i> Род <i>Bifidobacterium</i> — грамположительные полиморфные палочки, неспорообразующие, чаще строгие анаэробы Младенческие штаммы: <i>B. longum subsp. infantis</i> , <i>B. animalis subsp. lactis</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. bifidum</i> — 10^{10} – 10^{11} КОЕ/г	
<i>Lactobacillaceae</i> — 10^6 – 10^7 КОЕ/г (грудное вскармливание); 10^8 (искусственное вскармливание) — у 45–67% детей первых 6 мес жизни	
<i>Bacteroidia</i> — 10^7 – 10^8 КОЕ/г — у 35% детей в возрасте 1 мес и у 59% — к 6 мес жизни	
<i>Clostridium</i> — 10^6 – 10^7 — появляются в кишечнике к 7-м сут жизни	

В настоящее время есть основания считать, что от соотношения *Bacteroidetes* и *Firmicutes* зависят особенности метаболизма макроорганизма. В экспериментах на животных получены результаты, указывающие, что при ожирении значительно (на 50%) снижается содержание *Bacteroidetes* и повышается содержание *Firmicutes* [19].

ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Иммуногенная функция

Известно, что становление микробиоценоза кишечника происходит преимущественно на протяжении первого года жизни ребенка, зависит от характера питания и многочисленных факторов внешней среды [17]. В этот же период жизни развивается иммунологическая толерантность к микроорганизмам, заселившим кишечник. Микробиота, составляющая микробиоценоз различных локусов ЖКТ, не воспринимается иммунной системой макроорганизма как чужеродная, а приобретает антигенные свойства органа [20].

Представители кишечной мукозной микробиоты постоянно взаимодействуют с иммунной системой кишечника через распознающие эпителиальные — Толл-подобные (Toll-like receptor) — рецепторы. В результате образуется единый микробно-тканевый комплекс, в состав которого входят бактерии, эпителиальные клетки слизистой оболочки и клетки стромы, экзополисахариды, гликокаликс, слизь. Вследствие постоянного обмена генетическим материалом, молекулами, плазмидами микробиота кишечника, приобретая антигены и рецепторы, присущие макроорганизму, перестает быть чужеродной, не отторгается и не подвергается фагоцитозу [21].

Микроорганизмы нормальной микробиоты способствуют созреванию иммунной системы кишечника, моделируют цитокиновый профиль, активируют синтез секреторного иммуноглобулина (Ig) A [5]. Нормальная микрофлора кишечника ребенка в постнатальном периоде стимулирует направление иммунного ответа Т-хелперов в сторону Th1-варианта, с последующим уравновешиванием Th1, Th2, Th3/Th1-иммунных ответов [22]. Защитная функция микробиоты кишечника заключается и в формировании колонизационной резистентности, укреплении кишечного барьера, синтезе муцина, деконъюгации желчных кислот, улучшении регенерации эпителия. Представители кишечной микробиоты, прикрепляясь к рецепторам эпителиальных клеток кишечника, препятствуют колонизации экзогенных, патогенных микроорганизмов и конкурируют с условно-патогенными бактериями [23].

Пищеварительная, метаболическая и детоксикационная функции

Кишечная микробиота, синтезируя дисахаридазы, способна расщеплять пищевые волокна, растительные полисахариды и вырабатывать короткоцепочечные жирные кислоты, тем самым выполняя не только пищеварительную, но и функцию «метаболического органа» [21]. В раннем детском возрасте при преобладании в микробном пейзаже бифидобактерий в большем количестве продуцируется короткоцепочечная уксусная кислота (ацетат), которая усиливает барьерную функцию кишечного эпителия и обладает противовоспалительным эффектом [9].

По мере роста и развития ребенка, при смене характера питания, введении продуктов прикорма увеличива-

ется доля облигатных анаэробов в кишечной микробиоте. Микробиота кишечника приобретает «взрослый тип», при котором начинает превалировать продукция других короткоцепочечных кислот, таких как бутират и пропионат, которые также обладают защитными, противовоспалительными функциями, оказывают влияние на иммунитет, модифицируют продукцию цитокинов лимфоцитами [24].

Микробиота ЖКТ выполняет детоксикационную функцию по отношению к многочисленным экзогенным и эндогенным субстратам и метаболитам. В частности, облигатная микробиота тормозит декарбоксилирование гистидина, уменьшая синтез гистамина и риск токсико-аллергических реакций. В процессе жизнедеятельности бактерии способны нейтрализовать или утилизировать нитраты, ксенобиотики, мутагенные стероиды, поступающие из внешней среды [21].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

Для формирования нормальной микробиоты кишечника у ребенка первого года жизни необходимы условия, которые обеспечивают вещества, наделенные бифидогенным эффектом, — пребиотики. К ним относят олигосахариды, лактозу, короткоцепочечные кислоты, α-лактоальбумин, нуклеотиды, нуклеозиды [25, 26].

К отклонениям в формировании нормальной микробиоты кишечника могут приводить многочисленные факторы риска, которые в настоящее время хорошо известны:

- со стороны матери: наличие очагов хронической инфекции, нарушение микробиоценоза родовых путей, антибактериальная терапия во время беременности, патология беременности (угроза прерывания, раннее излитие околоплодных вод), роды путем кесарева сечения [12];
- со стороны ребенка: позднее прикладывание к груди, недоношенность, патология перинатального периода (внутриутробные инфекции, респираторный дистресс-синдром и др.), длительное лечение в отделениях реанимации новорожденных и/или второго этапа выхаживания, антибактериальная терапия, искусственное вскармливание и др. [12].

Как пример, у детей, находящихся на искусственном вскармливании, с большей частотой высеваются *B. longum*, характерные для «взрослого» микробиоценоза, а также условно-патогенные микроорганизмы, такие как энтерококки, энтеробактерии, клостридии [27, 28].

В многочисленных исследованиях было показано нарушение формирования нормального микробиоценоза толстой кишки у детей, родившихся недоношенными [29, 30]. В исследовании, проведенном в отделении для недоношенных детей Научного центра здоровья детей (Москва) было зарегистрировано сочетание множества факторов риска, приводящих к нарушению формирования микробиоценоза кишечника [31]. В частности, из 25 недоношенных детей с гестационным возрастом < 34 нед 44% родились путем кесарева сечения, 72% находились на смешанном, 28% — на искусственном вскармливании, каждый третий получал лечение в отделении реанимации новорожденных, остальные — в отделении второго этапа выхаживания. При этом все дети получали антибактериальную терапию. При помощи метода микробиологического исследования в возрасте 7 сут жизни бифидобактерии (при уровне разрешения

$\geq 10^6$ КОЕ/г) были обнаружены у каждого четвертого ребенка, лактобациллы — у каждого третьего, кишечная палочка высевалась в 10% случаев, энтерококки — в 85%, энтеробактерии — в 65% [31].

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Многочисленные функции микробиоты человека, а также их влияние на состояние здоровья человека [32] предопределили большое число исследований в области состава микробиоты при различных заболеваниях. Прежде всего, это касается патологий пищеварительной системы, в частности функциональных расстройств ЖКТ (срыгивания, колики, нарушения стула) — наиболее распространенной проблемы у детей, особенно среди младенцев первого года жизни. Так, различные формы функциональных расстройств ЖКТ отмечаются более чем у половины детей в возрасте до 6 мес [33, 34].

Роль микробиоты в физиологии и патологии пищеварительной системы человека чрезвычайно велика. Некоторые метаболиты, продуцируемые пробиотиками, такие как масляная кислота, являются важной энергетической субстанцией для эпителиоцитов [35]. В частности, короткоцепочечные кислоты, продуцируемые микроорганизмами, оказывают стимулирующее действие на чувствительные рецепторы энтеральной нервной системы, регулирующей состояние микробно-тканевого комплекса слизистой оболочки кишечника. Недостаток короткоцепочечных кислот или нарушение их состава изменяют функциональное состояние кишечной стенки и энтеральной нервной системы. Избыточный рост микробиоты способствует развитию хронического воспаления слизистой оболочки; нарушение мукозального гомеостаза считается важным компонентом патогенеза функциональных расстройств ЖКТ [36].

Одной из причин высокой распространенности функциональных расстройств ЖКТ у детей раннего возраста, возможно, является замедленное становление микробиоты в современных экологических условиях. Так, по некоторым данным, нарушения состава микробиоты кишечника обнаруживаются у 3/4 детей в возрасте старше 2 лет, проживающих в условиях крупного промышленного города. Отклонения проявляются дефицитом бифидобактерий и молочнокислых стрептококков, наличием 1–2 видов условно-патогенной флоры [37]. Избыточный рост таких видов условно-патогенной флоры, как стафилококки, энтерококки, клебсиеллы, протей, грибы рода *Candida*, наблюдается у половины здоровых детей в возрасте до 6 мес [38]. Повышенное содержание *Escherichia coli* в сочетании со сниженным уровнем лактобактерий может спровоцировать избыточное газообразование в кишечнике и дискоординацию кишечной моторики [39].

Не подлежит сомнению роль нарушений биоценоза кишечника в развитии пищевой аллергии у детей раннего возраста. По данным М. Kalliomaki и соавт., у новорожденных детей из группы риска по развитию аллергии с реализовавшимся впоследствии аллергическим заболеванием отмечается сниженное содержание бифидобактерий и преобладание клостридий в отличие от детей, у которых аллергия не развилась [40]. Имеются и различия в штаммах бифидобактерий: для детей с атопией характерна колонизация кишечника штаммом *B. adolescentis*, в то время как у здоровых чаще встречаются *B. breve*, *B. infantis* и *B. longum* [41].

ПРЕ- И ПРОБИОТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Нормализация микробиоты кишечника у детей, предрасположенных к аллергии, может препятствовать аллергическому старту. Так, например, установлено, что ферменты, выделенные из *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), способствуют деградации антигенов в мукозальном слое, снижают проницаемость кишечника для антигенов на фоне воспалительного процесса, что уменьшает аллергенную нагрузку [42–44].

По-видимому, позитивное влияние пребиотиков на обмен веществ не менее разнообразно. В заключительном документе европейского проекта ENDO (European Commission-funded Project on Non-Digestible Oligosaccharides) среди доказанных функциональных свойств олигосахаридов, прежде всего фруктанов, указываются увеличение всасывания кальция в кишечнике, позитивное влияние на липидный обмен [45].

В связи с этим актуальными являются вопросы функционального питания детей раннего возраста. Функциональными называют продукты, которые за счет их обогащения витаминами и витаминоподобными соединениями, минералами, про-, пребиотиками, а также другими ценными пищевыми веществами, приобретают свойства благоприятного влияния на различные функции организма, не только улучшая состояние здоровья человека, но и предупреждая развитие заболеваний [46].

В качестве пребиотиков в питании детей грудного и раннего возраста используют фруктаны — инулин и олигофруктозу, функциональные свойства которым придает то, что они практически не расщепляются в тонкой кишке и в неизменной форме достигают толстой кишки, где утилизируются сахаролитической облигатной микробиотой. Доказано, что добавление в состав молочных смесей и продуктов прикорма инулина и олигофруктозы оказывает благоприятное действие на спектр кишечной микробиоты, улучшает пищеварение [32, 46].

В многоцентровом исследовании, проведенном в 7 городах России, установлено, что у детей, принимавших обогащенные инулином смеси, отмечались значимое увеличение количества бифидо- и лактобактерий, а также тенденция к снижению уровня кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами и лактозонегативной кишечной палочки [47]. В другом исследовании, выполненном в НИИ питания (Москва), показано, что ежедневный прием детьми второго полугодия жизни жидких молочных кашек, обогащенных инулином, оказывает позитивное влияние на состояние микробиоты кишечника и нормализацию стула [48].

При добавлении олигосахаридов в питание детей, находящихся на искусственном вскармливании, отмечается снижение риска развития атопического дерматита (АтД) как у детей из групп риска по аллергическим заболеваниям, там и у здоровых детей из общей популяции [49]. Отмечена положительная динамика кожного зуда и качества жизни у детей с АтД при включении в стандартную схему лечения пребиотических препаратов. Показатель качества жизни, согласно результатам вопросника Behavioral rating scores, повысился на 30% уже после первой недели применения пребиотиков и на 80% — после курса лечения по сравнению с детьми, не получавшими пребиотик [50].

Одним из свойств, характеризующих терапевтические свойства пробиотиков, является их способность к адгезии к кишечному эпителию, что обеспечивает колонизационную резистентность слизистой оболочки кишечника, препятствуя инвазии патогенов. Доказано, что лактобактерии, адгезируясь к эпителию, способны повышать синтез муцина, белков межклеточных соединений, стимулировать рецепторы эпителиального фактора роста [51]. Наибольшей адгезивностью обладают LGG (34%) и *B. lactis* BB12 (31%), у остальных пробиотических штаммов она существенно ниже: у *L. acidophilus* LA5 — 4%, *L. paracasei* subsp. *paracasei* F-19 — 3%, *L. casei strain Shirota* — 1%. Адгезивные свойства бактерий увеличиваются при сочетании применения: например, при совместном приеме LGG и BB12 адгезия возрастает до 39–44% [52].

В качестве пробиотиков в детском питании чаще всего используют различные штаммы бифидо- и лактобактерий с доказанной безопасностью и эффективностью. В метаанализе Европейского общества детских гастроэнтерологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), посвященном обогащению детских смесей пробиотиками, установлено благоприятное влияние *B. lactis* и *Streptococcus thermophilus* на течение колик у детей раннего возраста [53]. Назначение смеси с пробиотиками младенцам с функциональными запорами способствует нормализации консистенции и частоты стула [54].

Благодаря своим свойствам улучшать барьерную функцию кишечника пробиотики применяются в профилактике обострений АТД и бронхиальной астмы. Использование у младенцев с АТД гидролизованной смеси, обогащенной LGG, способствует уменьшению доли IgA- и IgM-секретирующих плазматических клеток крови и увеличению пропорции CD19/CD27 клеток [55].

Назначение пробиотических препаратов беременным и новорожденным значимо снижает риск «ранних» atopических заболеваний — бронхиальной астмы и АТД. Особенно выраженный эффект наблюдается при комбинации нескольких штаммов [56].

По данным экспертов Всемирного общества аллергологов (World Allergy Organization, WAO), на фоне приема пробиотиков детьми в 19% случаев отмечено снижение риска развития АТД — и это при том, что применение пробиотиков не влияет на риск развития бронхиальной астмы и пищевой аллергии [57].

Пре- и пробиотики влияют на всасывание микроэлементов, в частности кальция, магния, железа: например, их применение способствует всасыванию кальция в толстой кишке, повышая таким образом минерализацию костей и снижая риск развития рахита у детей раннего возраста и остеопороза — в более старшем возрасте [58].

При изменении баланса микробиоты повышается риск развития метаболических нарушений и ожирения. Кишечная микрофлора участвует в метаболизме холестерина и стероидных молекул (желчных кислот, гормонов), а ее нарушения могут привести к патологии липидного обмена. Кроме того, кишечная микробиота способствует повышению всасывания глюкозы в тонкой кишке, продукции короткоцепочечных кислот [59].

Микробиота кишечника, как установлено, способствует развитию ожирения, влияя на проницаемость кишечного эпителия и обмен триглицеридов, приводя к системному воспалению — «метаболической детоксемии». Показано, что трансплантация микробиоты кишечника от мышей с ожирением мышам без патологии привело к передаче им метаболического синдрома [60]. Липополисахариды кишечных бактерий через активацию TLR-4 являются главными инициаторами хронического воспаления жировой ткани — одного из основных механизмов ожирения [61].

Микробиота кишечника способна, влияя на иммунный ответ эпителиальных тканей, изменять соотношение про- и противовоспалительных цитокинов [28, 32]. Условно-патогенные микроорганизмы являются инициаторами, поддерживающими воспалительный процесс в суставах у больных с генетической предрасположенностью к ревматическим болезням. Установлено, в частности, что у пациентов со спондилоартритом *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides vulgatus* и сульфатирующие бактерии, например *Desulfovibrio desulfuricans*, выделенные из кишечника, являются участниками патогенеза данного заболевания [62]. В одном из пилотных исследований, где больные ревматоидным артритом получали пробиотики в дополнение к стандартному лечению, отмечено улучшение функции суставов по шкале оценки состояния здоровья HAQ [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно отметить, что пре- и пробиотики безопасны, а их индивидуальная непереносимость встречается крайне редко, поэтому они могут применяться в период беременности и лактации, а также у новорожденных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке АО «ПРОГРЕСС» (детское питание «ФрутоНяня»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи сотрудничают с АО «ПРОГРЕСС».

ORCID

А.А. Тяжевой <http://orcid.org/0000-0001-8552-1662>

Д.В. Печкуров <http://orcid.org/0000-0002-5869-2893>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю. Профилактическая педиатрия — новые вызовы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 7–10. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Al'bitskii VYu. Preventive paediatrics — new challenges. *Current pediatrics*. 2012;11(2):7–10. (In Russ.) doi:10.15690/vsp.v11i2.204.]
2. Kelishadi R, Farajian S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review

of evidence. *Adv Biomed Res*. 2014;3(1):3. doi: 10.4103/2277-9175.124629.

3. nestlenutrition-institute.org [Internet]. The 3rd International Symposium «Prebiotics & Probiotics in Pediatrics», April 28–30 2016 [cited 2016 Jul 21]. Available from: https://www.nestlenutrition-institute.org/Events/All_Events/Pages/The-3rd-International-symposium-of-Prebiotics-Probiotics-in-Pediatrics-IS3P-Probiotic.aspx.

4. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):460–469. doi: 10.4065/83.4.460.
5. Edwards CA, Parrett AM. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. *Br J Nutr.* 2002;88 Suppl 1:S11–18. doi: 10.1079/BJN2002625.
6. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Постникова Е.А., Донских Е.Е. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста // *Детские инфекции.* — 2006. — Т. 5. — № 1. — С. 6–11. [Kafarskaya LI, Efimov BA, Postnikova EA, Donskikh EE. Osobennosti stanovleniya mikroflory u detei rannego vozrasta. *Detskie infektsii.* 2006;5(1):6–11. (In Russ).]
7. Никитенко В.И., Ткаченко Е.И., Стадников А.А. и др. Транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта — естественный защитный механизм // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2004. — №1. — С. 48. [Nikitenko VI, Tkachenko EI, Stadnikov AA, et al. Translokatsiya bakterii iz zheludочно-kishechnogo trakta — estestvennyi zashchitnyi mekhanizm. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2004;(1):48. (In Russ).]
8. Урсова Н.И. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде // *Русский медицинский журнал.* — 2004. — № 16. — С. 957. [Ursova NI. Mikrobiotsenoz otkrytykh biologicheskikh sistem organizma v protsesse adaptatsii k okruzhayushchei srede. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2004;(16):957. (In Russ).]
9. Walker WA. Role of nutrients and bacterial colonization in the development of intestinal host defense. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl 2:S2–7. doi: 10.1097/00005176-200003002-00002.
10. Coppa GV, Bruni S, Morelli L, et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38 (6 Suppl 2):S80–83. doi: 10.1097/01.mcg.0000128926.14285.25.
11. Martin R, Langa S, Riviriego 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.
12. Сидорова И.С., Воробьев А.А., Боровкова Е.И. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология.* — 2005. — № 2. — С. 7–9. [Sidorova IS, Vorob'ev AA, Borovkova EI. Mikrobiotsenoz polovykh putei zhen-shchin reproduktivnogo vozrasta. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2005;(2):7–9. (In Russ).]
13. Фролова Н.А. Особенности формирования микробиоценоза у детей раннего возраста в зависимости от микробного пейзажа кишечника матери: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск; 2001. — 23 с. [Frolova NA. Osobennosti formirovaniya mikrobiotsenoza u detei rannego vozrasta v zavisimosti ot mikrobnogo peizazha kishechnika materi. [dissertation abstract] Smolensk; 2001. 23 p. (In Russ).]
14. Урсова Н.И. Особенности формирования микробиоценоза у грудных детей и дисбактериоз кишечника // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum.* 2005. — № 2. — С. 56–59. [Ursova NI. Osobennosti formirovaniya mikrobiotsenoza u grudnykh detei i disbakterioz kishechnika. *Pediatriya. Consilium medicum.* 2005;(2):56–59. (In Russ).]
15. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(430):47–57. doi: 10.1080/080352599750029736.
16. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
17. Кафарская Л.И., Шуникова М.Л., Ефимов Б.А. и др. Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков // *Педиатрическая фармакология.* — 2011. — Т. 8. — № 2. — С. 94–98. [Kafarskaya LI, Shunikova ML, Efimov BA, et al. OFeatures of microflora formation in young children and its correction with probiotics. *Pediatric pharmacology.* 2011;8(2):94–98. (In Russ).]
18. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635–1638. doi: 10.1126/science.1110591.
19. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(31):11070–11075. doi: 10.1073/pnas.0504978102.
20. Sharma R, Young C, Neu J. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:305879. doi: 10.1155/2010/305879.
21. Гриневиц В.Б. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбактериоза кишечника в общетерапевтической практике. Учебно-методическое пособие. — СПб.; 2003. — С. 8–9. [Grinevich VB. *Klinicheskie aspekty diagnostiki i lecheniya disbakterioza kishechnika v obshcheterapevticheskoi praktike. Uchebno-metodicheskoe posobie.* St. Petersburg; 2003. p. 8–9. (In Russ).]
22. Forchielli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr.* 2005;93 Suppl 1:S41–48. doi: 10.1079/bjn20041356.
23. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium “The Intelligent Intestine”, held in Paris, June 14, 2002. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(4):675–683.
24. Нетребенко О.К. Питание грудного ребенка и кишечная микрофлора // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2005. — Т. 84. — № 3. — С. 57–61. [Netrebenko OK. Pitanie grudnogo rebenka i kishechnaya mikroflora. *Pediatriia.* 2005;84(3):57–61. (In Russ).]
25. Pariza MW, Park Y, Cook ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog Lipid Res.* 2001;40(4):283–298. doi: 10.1016/s0163-7827(01)00008-x.
26. Нетребенко О.К. Пробиотики и пребиотики в питании детей грудного возраста // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2007. — Т.84. — № 1. — С. 80–87. [Netrebenko OK. Probiotiki i prebiotiki v pitanii detei grudnogo vozrasta. *Pediatriia.* 2007;84(1):80–87. (In Russ).]
27. Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans AD. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68(1):219–226. doi: 10.1128/aem.68.1.219-226.2002.
28. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr.* 2003;91(441 Suppl):48–55. doi: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00646.x.
29. Булатова Е.М., Богданова Н.М. Становление кишечной микрофлоры в постнатальном периоде и ее значение в формировании адаптивного иммунного ответа и иммунологической толерантности // *Вопросы современной педиатрии.* — 2007. — Т. 6. — № 3. — С. 53–61. [Bulatova EM, Bogdanova NM. Generation of gut organisms in postnatal period and its significance in formation of adaptive immune response and immunological tolerance. *Current pediatrics.* 2007;6(3):53–61. (In Russ).]
30. Турти Т.В., Катосова Л.К., Намазова-Баранова Л.С. и др. Коррекция микробиоценоза у детей раннего возраста с последствиями перинатальной патологии // *Педиатрическая фармакология.* — 2009. — Т. 6. — № 5. — С. 61–64. [Turti TV, Katosova LK, Namazova-Baranova LS, et al. Microbiocenosis correction in babies with perinatal pathology effects. *Pediatric pharmacology.* 2009;6(5):61–64. (In Russ).]
31. Беляева И.А., Митиш М.Д., Катосова Л.К. Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей // *Русский медицинский журнал.* — 2009. — Т. 17. — № 15. — С. 1000–1004. [Belyaeva IA, Mitish MD, Katosova LK. Effektivnost' ispol'zovaniya probiotikov u nedonoshennykh detei. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2009;17(15):1000–1004. (In Russ).]
32. Микрофлора пищеварительного тракта / Под ред. А.И. Хавкина. — М.: Фонд социальной педиатрии; 2006. — 416 с. [Mikroflora pishchevaritel'nogo trakta. Ed by A.I. Khavkin. Moscow: Fond sotsial'noi pediatrii; 2006. 416 p. (In Russ).]
33. Кешишян Е.С. Комплексная коррекция функциональных нарушений ЖКТ у детей раннего возраста // *Практика педиатрии.* — 2014. — № 1. — С. 26–30. [Keshishyan ES. Kompleksnaya korrektsiya funktsional'nykh narushenii ZhKT u detei rannego vozrasta. *Praktika pediatria.* 2014;(1):26–30. (In Russ).]
34. Iacono G, Merolla R, D'Amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis.* 2005;37(6):432–438. doi: 10.1016/j.dld.2005.01.009.
35. Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):451S–455S.
36. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1377–1390. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
37. Николаева И.В., Анохин В.А., Айнутдинова И.А. Кишечная микрофлора у здоровых детей раннего возраста // *Российский*

вестник перинатологии и педиатрии. — 2009. — Т. 54. — № 2. — С. 30–33. [Nikolayeva IV, Anokhin VA, Ainutdinova IA. Intestinal microflora in healthy infants. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2009;54(2):30–33. (In Russ).]

38. Самсыгина Г.А. Нарушения микробиоценоза кишечника // *Педиатрия. Consilium Medicum*. — 2009. — № 2. — С. 11–14. [Samsygina GA. Narusheniya mikrobiotsenoza kishhechnika. *Pediatriya. Consilium Medicum*. 2009;(2):11–14. (In Russ).]

39. de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013;131(2):e550–558. doi: 10.1542/peds.2012-1449.

40. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):129–134. doi: 10.1067/mai.2001.111237.

41. Ouwehand AC, Isolauri E, He F, et al. Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):144–145. doi: 10.1067/mai.2001.115754.

42. Barajon I, Serrao G, Arnaboldi F, et al. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia. *J Histochem Cytochem*. 2009;57(11):1013–1023. doi: 10.1369/jhc.2009.953539.

43. Sutas Y, Hurme M, Isolauri E. Down-regulation of anti-CD3 antibody-induced IL-4 production by bovine caseins hydrolysed with Lactobacillus GG-derived enzymes. *Scand J Immunol*. 1996;43(6):687–689. doi: 10.1046/j.1365-3083.1996.d01-258.x.

44. Pessi T, Sutas Y, Marttinen A, Isolauri E. Probiotics reinforce mucosal degradation of antigens in rats: implications for therapeutic use of probiotics. *J Nutr*. 1998;128(12):2313–2318.

45. Van Loo J, Cummings J, Delzenne N, et al. Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095). *Br J Nutr*. 1999;81(2):121–132. doi: 10.1017/s0007114599000252.

46. Contor L, Asp NG. Process for the assessment of scientific support for claims on foods (PASSCLAIM) phase two: moving forward. *Eur J Nutr*. 2004;43 Suppl 2:II3–II6. doi: 10.1007/s00394-004-1201-8.

47. 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. [Kon' IYa, Kurkova VI, Abramova TV, 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).]

48. Конь И.Я., Сафронова А.И., Абрамова Т.В. и др. Каши с инулином в питании детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — № 3. — С. 106–110. [Kon IYa, Safronova AI, Abramova TV, et al. Inulin-containing porridges in infant feeding. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;(3):106–110. (In Russ).]

49. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. 2006;91(10):814–819. doi: 10.1136/adc.2006.098251.

50. Круглова Л.С. Атопический дерматит и нарушения коло-ниальной резистентности кишечника — взаимосвязь и мето-

ды коррекции // *Русский медицинский журнал*. — 2011. — № 28. — С. 1786. [Kruglova LS. Atopicheskiei dermatit i narusheniya kolonial'noi rezistentnosti kishhechnika — vzaimosvyaz' i metody korrektsii. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;28:1786. (In Russ).]

51. Spinler JK, Taweechoatipatr M, Rognerud CL, et al. Human-derived probiotic Lactobacillus reuteri demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe*. 2008;14(3):166–171. doi: 10.1016/j.anaerobe.2008.02.001.

52. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, et al. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(2):293–296. doi: 10.1128/CDLI.8.2.293-296.2001.

53. Mohan R, Koebrick C, Schildt J, et al. Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Microbiol*. 2006;44(11):4025–4031. doi: 10.1128/JCM.00767-06.

54. Блохина Л.В. Разработка принципов диетотерапии с включением БАД к пище и специализированного кисломолочного продукта у больных с функциональным запором: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2004. 25 с. [Blokhina LV. *Razrabotka printsipov dietoterapii s vklucheniem BAD k pishche i spetsializirovannogo kislomolochnogo produkta u bol'nykh s funktsional'nym zaporom*. [dissertation abstract] Moscow; 2004. 25 p. (In Russ).]

55. Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, et al. Interaction of orally administered Lactobacillus rhamnosus GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(3):370–377. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03657.x.

56. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9262):1076–1079. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8.

57. Fioocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2.

58. Зайченко О.Е. Пребиотики, пробиотики и синбиотики в профилактике остеопороза // *Украинский терапевтический журнал*. — 2014. — Т. 1. — № 40. — С. 85–94. [Zaichenko OE. Prebiotiki, probiotiki i sinbiotiki v profilaktike osteoporoza. *Ukrainskii terapevticheskii zhurnal*. 2014;1(40):85–94. (In Russ).]

59. Conterno L, Fava F, Viola R, Tuohy KM. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes Nutr*. 2011;6(3):241–260. doi: 10.1007/s12263-011-0230-1.

60. Chaput JP, Leblanc C, Perusse L, et al. Risk factors for adult overweight and obesity in the Quebec Family Study: have we been barking up the wrong tree? *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(10):1964–1970. doi: 10.1038/oby.2009.116.

61. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–1772. doi: 10.2337/db06-1491.

62. Stebbings S, Munro K, Simon MA, et al. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1395–1401. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1395.

63. de los Angeles Pineda M, Thompson SF, Summers K, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit*. 2011;17(6):CR347–354. doi: 10.12659/msm.881808.

Р.Ф. Тепаев^{1, 2}, В.А. Ластовка¹, А.В. Пыталь¹, Ю.В. Савлук¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Метаболический ацидоз: диагностика и лечение

Контактная информация:

Тепаев Рустэм Фаридович, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии НЦЗД, профессор кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 8, тел.: +7 (499) 783-27-91, e-mail: rtepaev@inbox.ru

Статья поступила: 23.04.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Метаболический ацидоз является наиболее распространенным нарушением кислотно-основного состояния у детей. Данное состояние сопровождается различными заболеваниями, а степень его выраженности коррелирует с выживаемостью пациентов: не являясь отдельным заболеванием, метаболический ацидоз, тем не менее, может ухудшать течение болезни и даже приводить к летальному исходу. Причины развития патологии разнообразны (в связи с жизнеугрожающим изменением работы различных органов и систем — легких, сердца и сосудов, почек, а также вследствие нарушения метаболизма липидов, при сахарном диабете, отравлениях и т. д.), что и определяет заинтересованность широкого круга специалистов к этой проблеме, а подходы к диагностике упрощают поиск этиологии метаболического ацидоза. В работе представлены сведения о физиологических основах регуляции кислотно-основного состояния, его этиологии и патофизиологии; рассмотрены принципы терапии.

Ключевые слова: метаболический ацидоз, дети.

(Для цитирования: Тепаев Р.Ф., Ластовка В.А., Пыталь А.В., Савлук Ю.В. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (4): 384–389. doi: 10.15690/pf.v13i4.1612)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Метаболический ацидоз — распространенное кислотно-щелочное расстройство, связанное с развитием жизнеугрожающих состояний [1]: уровень pH артериальной крови снижается $< 7,35$, концентрация бикарбоната (HCO_3^-) — < 18 ммоль/л, но парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) при этом не повышается [2]. Причинами, обуславливающими подобное патофизиологическое состояние, могут быть гиперпродукция кислот, пониженная экскреция кислот и/или повышенная экскреция оснований [2]. Признаки и симптомы метаболического ацидоза неспецифичны, а диагноз основывается на данных лабораторных исследований. От раннего распознавания и лечения основной причины метаболического ацидоза зависит выживаемость пациентов [3–5].

КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЙ БАЛАНС

Значение кислотно-щелочного баланса

Реакция внутренней среды организма, в т. ч. крови, — одна из самых жестко регулируемых постоянных величин [2]. Белки, представляя собой амфотерные соединения, способны менять свою конформацию при малейших сдвигах этой константы, что незамедлительно приводит к изменению активности ферментов, структуры ионных каналов, нарушению функций рецепторов гормонов, медиаторов и других биологически активных молекул.

Развитие метаболического ацидоза сопровождается:

- снижением сократительной способности миокарда — ударного и минутного объема крови;
- снижением чувствительности сердечно-сосудистой системы к воздействию вазопрессорных и инотропных агентов;

Rustem F. Tepaev^{1, 2}, Vasilij V. Lastovka¹, Anna V. Pytal¹, Julija V. Savluk¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Metabolic Acidosis: Diagnostics and Treatment

Metabolic acidosis is the most common child acid-base balance disorder. This condition accompanies a variety of diseases, and the degree of its severity correlates with the patients' survival: although not a separate disease in itself, metabolic acidosis, however, can worsen the disease course and even lead to death. The pathology causes are various (in connection with life-threatening changes in various organs and systems — lungs, heart and blood vessels, kidneys, and also due to a violation of lipid metabolism, in case of diabetes, poisoning, etc.), which determines the fact that a wide range of specialists are interested in the issue. Approaches to the diagnosis simplify the search for the etiology of metabolic acidosis. This study presents data on the physiological basis of acid-base balance regulation, and its etiology and pathophysiology; the principles of therapy are observed.

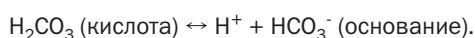
Key words: metabolic acidosis, children.

(For citation: Tepaev Rustem F., Lastovka Vasilij A., Pytal Anna V., Savluk Julija V. Metabolic Acidosis: Diagnostics and Treatment. *Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 384–389. doi: 10.15690/pf.v13i4.1612)

- снижением общего периферического сопротивления сосудов;
- ухудшением перфузии на уровне микроциркуляторного русла;
- компенсаторной одышкой;
- легочной гипертензией;
- спазмом артериол в зоне кровообращения ЖКТ и почек со снижением перистальтической активности кишечника и диуреза;
- гиперкалиемией и повышением внутриклеточного содержания натрия;
- подавлением активности пневмоцитов II типа со снижением синтеза сурфактанта;
- увеличением риска развития судорог;
- смещением кривой диссоциации оксигемоглобина вправо со снижением сродства гемоглобина эритроцитов к кислороду и десатурацией [4].

Составляющие кислотно-щелочного баланса

Кислотами называют вещества, способные отдавать ион водорода (H^+), а основаниями — вещества, способные его принимать. Сильными считаются те кислоты, которые полностью ионизируются в биологических жидкостях (в данном случае, которые распадаются на H^+ и кислотный остаток); слабые кислоты, соответственно, ионизируются в биологических жидкостях не полностью. Примером сильной кислоты служит соляная (HCl), которая в организме содержится полностью в ионизированном состоянии, а примером слабой кислоты — угольная (H_2CO_3), которая ионизируется лишь частично:



Показатель кислотности среды — pH

Водородный показатель (pH) отражает концентрацию свободных ионов водорода и равен отрицательному десятичному логарифму этой концентрации:

$$pH = -\lg [H^+].$$

Например, если концентрация ионов водорода равна 10^{-7} моль/л, то $pH = 7$. В физиологических условиях показатель pH артериальной крови колеблется в пределах от 7,35 до 7,45. Метаболический ацидоз диагностируется при снижении $pH < 7,35$ [5].

Физиологические значения концентрации ионов водорода во внеклеточной жидкости поддерживаются буферными и выделительными системами (легкими, почками).

Буферные системы

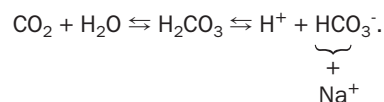
Буферные системы представляют первую «линию защиты» жидких сред организма от резких изменений pH. Элементами буферных систем являются вещества, способные обратимо связывать протоны. В организме существуют четыре буферные системы:

- бикарбонатная;
- фосфатная;
- белковая;
- гемоглобиновая (является частью белкового буфера, но выделена отдельно в связи с особой локализацией — внутри эритроцитов).

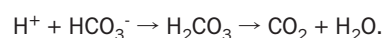
Наибольший интерес в регуляции кислотно-щелочного состояния крови и межклеточной жидкости представляет бикарбонатная буферная система.

Бикарбонатная буферная система. Главная внеклеточная буферная система включает 3 компонента — водный раствор, угольную кислоту (H_2CO_3) и соль угольной кислоты, например $NaHCO_3$. В организме угольная

кислота образуется в реакции CO_2 с H_2O с участием фермента карбоангидразы. H_2CO_3 диссоциирует слабо, образуя небольшое количество ионов H^+ и HCO_3^- . Напротив, бикарбонат натрия диссоциирует почти полностью, образуя HCO_3^- и Na^+ . Ниже представлена схема функционирования бикарбонатной буферной системы:



При добавлении к бикарбонатному буферу сильной кислоты, например HCl , протоны, поступившие с кислотой, нейтрализуются HCO_3^- с выделением CO_2 :



В результате вышеописанных реакций образуется больше H_2CO_3 с последующей ее диссоциацией на CO_2 и H_2O . Избыток CO_2 стимулирует вентиляцию легких, способствуя высвобождению CO_2 из внеклеточной жидкости [5, 6].

Регуляция кислотно-щелочного равновесия выделительными системами

Общие принципы регуляции физиологической концентрации ионов водорода во внеклеточной жидкости [4]:

- для поддержания постоянства pH необходимо, чтобы количество поступающих в кровь кислых и щелочных веществ было равно их выведению из крови;
- кислые и щелочные вещества, поступая в кровь, реагируют с бикарбонатным буфером, изменяя соотношение его компонентов — H_2CO_3 (CO_2) и HCO_3^- ;
- задача выделительных систем — поддержать концентрации компонентов бикарбонатного буфера (CO_2 и HCO_3^-) или, по крайней мере, соотношение этих концентраций;
- концентрация CO_2 регулируется легкими, а концентрация HCO_3^- — почками.

Уровень K^+ и ацидоз

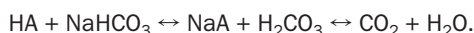
Ренальная секреция ионов H^+ находится в прямой зависимости от уровня калия (K) сыворотки крови и определяется уровнем трансмембранного обмена внутриклеточного K^+ на внеклеточные ионы H^+ в клетках канальцев. Гиперкалиемия сопровождается внутриклеточным алкалозом со снижением секреции H^+ и реабсорбции HCO_3^- , гипокалиемия — внутриклеточным ацидозом с повышением секреции H^+ и реабсорбции HCO_3^- . Таким образом, гиперкалиемия может сопровождаться ацидозом, а гипокалиемия — алкалозом [7].

Анионная разница

Плазма, как и любой другой водный сектор организма, электрически нейтральна, так как содержит равное количество катионов и анионов. Основным катионом плазмы крови является натрий, основными анионами — хлориды и бикарбонат анион. В меньших концентрациях в плазме содержатся такие анионы, как фосфаты, сульфаты, органические кислоты, а также катионы — калий, магний и кальций.

Поскольку в повседневной клинической практике измеряется концентрация не всех ионов, а только K^+ и Na^+ (катионы), HCO_3^- и Cl^- (анионы), а количество измеряемых катионов больше количества измеряемых анионов, между ними создается разница, называемая анионной (Anion Gap, AG). Таким образом, разницу между измеряемыми концентрациями катионов (Na^+ , K^+) и анионов (Cl^- , HCO_3^-) плазмы крови называют анионной.

Увеличение анионной разницы может быть связано либо с уменьшением неизмеряемых катионов (например, при гипокальциемии, гипомагниемии и гипокалиемии), либо с повышением неизмеряемых анионов (например, органических кислот, фосфатов, альбуминов). При добавлении в плазму кислот потребляются анионы бикарбоната, что приводит к увеличению анионной разницы:



Предельные значения анионной разницы составляют 8–12 ммоль/л [6–8].

Анионная разница мочи. Электронейтральность мочи определяется следующими реакциями:



где UA — неизмеряемые анионы (фосфаты и сульфаты), UC — неизмеряемые катионы (магний и кальций). Анионная разница мочи определяется как разница между суммой измеренных катионов и анионов в моче:



В норме значение анионной разницы мочи положительно или близко к нулю. Расчет анионной разницы мочи значительно облегчает дифференциальную диагностику при ацидозе с нормальной анионной разницей крови. Положительная анионная разница мочи позволяет предположить потерю бикарбоната почками, т.е. развитие почечного канальцевого ацидоза, отрицательная — потерю бикарбоната через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [9].

Анионная разница в дифференциальной диагностике метаболического ацидоза. Расчет анионной разницы необходим в дифференциальной диагностике метаболического ацидоза. Метаболический ацидоз классифицируют на ацидоз с нормальной и с повышенной анионной разницей. Ацидоз с нормальной анионной разницей называют гиперхлоремическим, его причиной является чрезмерное выведение HCO_3^- (почками, через ЖКТ) или дефект почечного подкисления [9–11].

Состояния, которые могут стать причиной метаболического ацидоза с нормальной анионной разницей, следующие [10, 11]:

- диарея;
 - кишечный свищ, кишечная деривация мочи;
 - проксимальный тубулярный ацидоз (тип 2);
 - терапия ингибиторами карбоангидразы;
 - дистальный тубулярный ацидоз (тип 1);
 - гиперкалиемический проксимальный тубулярный ацидоз (тип 4);
 - почечная недостаточность;
 - инфузия кислот;
 - быстрое возмещение объема физиологическим (0,9%) раствором NaCl.
- Повышенная анионная разница наблюдается [7, 8]:
- при лактатацидозе (L-лактат, D-лактат);
 - кетоацидозе (накопление β -оксимасляной кислоты, ацетоацетата);
 - почечной недостаточности (накопление сульфатов, фосфатов, уратов);
 - приеме салицилатов, метанола или формальдегида, этиленгликоля, паральдегида, феноформина/метформина;
 - инфузии пропиленгликоля (L-лактат, D-лактат);
 - пироглутаминовой ацидемии (5-оксипролинемия);
 - массивном рабдомиолизе (в результате высвобождения H^+ и органических анионов из разрушенных мышц).

Для легкого запоминания причин метаболического ацидоза с повышенной анионной разницей используются мнемонические схемы, например GOLD MARK [7]: G — Glycols (Ethylene and Propylene), O — Oxoproline, L — L-lactate, D — D-lactate, M — Methanol, A — Aspirin, R — Renal Failure, K — Ketoacidosis.

Осмолярная разница плазмы

Осмолярность плазмы определяется главным образом концентрацией натрия, глюкозы и мочевины. Расчет осмолярности плазмы можно производить по формуле:

$$\text{Осмолярность (мОсм/л)} \approx 2 \times \text{Na (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + \text{глюкоза (ммоль/л)}.$$

Осмолярной разницей плазмы (англ. osmolar gap) называется разность между измеренной и рассчитанной осмолярностью плазмы [7]. В норме осмолярная разница не превышает 15 мОсм/л плазмы [11].

В случае когда осмолярная разница сочетается с ацидозом и увеличенной анионной разницей, диагностика отравлений токсичными спиртами не представляет трудностей. Ацидоз в комбинации с повышенной анионной и осмолярной (> 15 мОсм/кг) разницей требует неотложной терапии. Конкретный токсичный агент может быть идентифицирован при помощи газовой хроматографии. Этот же метод поможет в обнаружении этанола, метанола, изопропанола, ацетона, пропиленгликоля и этиленгликоля [11].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА

Симптомы метаболического ацидоза не являются специфическими. Стимуляция дыхательного центра в стволе мозга приводит к гипервентиляции для компенсации ацидоза путем элиминации CO_2 . В результате у пациентов может наблюдаться различная по степени выраженности одышка. Кроме того, у больных могут отмечаться боли в груди, тахикардия, головная боль, спутанность сознания, слабость, боли в костях, снижение аппетита, тошнота и рвота [12].

При сборе анамнеза важно обратить внимание на следующие обстоятельства:

- наличие диареи (потеря HCO_3^- через ЖКТ);
- данные о диабете или длительном голодании (накопление кетоновых тел);
- признаки полиурии, повышенная жажда, боль в эпигастральной области, рвота (возможно, это проявления диабетического кетоацидоза);
- наличие никтурии, полиурии, зуда и анорексии (симптомы почечной недостаточности);
- указание на прием лекарств или токсичных веществ (салицилатов, ацетазоламида, циклоспорина, этиленгликоля, метанола);
- наличие зрительных нарушений, включая нарушения восприятия света, фотофобию, а также скотома — слепой участок в поле зрения (отравление метанолом);
- признаки нефролитиаза (почечный канальцевый ацидоз или хроническая диарея);
- жалобы на шум в ушах, затуманенное зрение и головокружение (передозировка салицилатами).

ДИАГНОСТИКА

Физикальное исследование

Наиболее очевидный симптом метаболического ацидоза — это медленное глубокое дыхание, или дыхание Куссмауля (форма гипервентиляции). У детей с хроническим метаболическим ацидозом могут наблюдаться задержка роста и рахит. Кома и гипотония ассоции-

ируются с острым тяжелым метаболическим ацидозом. Другие клинические признаки не специфичны и зависят от основного заболевания.

Клиническое обследование

Диагноз устанавливается путем оценки содержания электролитов и газов крови. Низкий HCO_3^- (нормальные значения бикарбоната зависят от пола и возраста пациента и варьируют в пределах 17–29 ммоль/л) и $\text{pH} < 7,35$ при анализе газов крови (наиболее распространенная — капиллярная проба) подтверждают наличие метаболического ацидоза. Для дифференциальной диагностики и диагностики смешанных расстройств необходимо определение анионной разницы (уровень > 12 ммоль/л указывает на ацидоз с увеличенной анионной разницей). Важно отметить, что анионная разница уменьшается в пропорции 2,5 ммоль на каждые 10 г/л сывороточного альбумина. Если анионная разница не увеличена (< 12 ммоль/л), то для дифференциальной диагностики потерь бикарбоната через почки или ЖКТ необходимо измерить анионную разницу мочи [5].

Дельта анионной разницы. Для оценки комбинированных нарушений кислотно-щелочного равновесия используется показатель дельты анионной разницы (ΔAG). Измерение помогает обнаруживать присутствие второго кислотно-щелочного расстройства у пациентов с повышенной анионной разницей. Для расчета применяется уравнение:

$$\Delta\text{AG} = (\text{AG} - 10) / (24 - \text{HCO}_3^-).$$

Интерпретация результатов производится следующим образом (табл. 1) [13].

Общий анализ крови. Метаболический ацидоз не имеет патогномичной картины клеточного состава крови, однако лейкоцитоз или лейкопения могут быть признаками сепсиса, для которого характерно развитие гиперлактатемии и лактатацидоза. Тяжелая анемия сопровождается снижением уровня доставки кислорода тканям и, возможно, лактатацидозом.

Анионная разница мочи. Расчет анионной разницы мочи является полезным для уточнения механизма потери бикарбоната почками или через ЖКТ в некоторых случаях метаболического ацидоза без увеличения анионной разницы.

Содержание кетоновых тел. Наличие кетоновых тел указывает на диабетический, алкогольный кетоацидоз или кетоацидоз, связанный с голоданием. Для обнаружения кетоновых тел используется нитропруссидный тест, для которого характерно серьезное ограничение — с его помощью нельзя определить β -оксимасляную кислоту. Это особенно важно при диагностике метаболического сбоя у пациентов с тяжелым шоком или печеночной недостаточностью, сопровождаемых нарушением синтеза ацетоацетата из β -оксимасляной кислоты [7].

Концентрация лактата в плазме крови. Лактат является продуктом анаэробного метаболизма глюкозы. В норме количество лактата в крови составляет $< 2,0$ ммоль/л. Гиперлактатемия ассоциируется с тканевой гипоксией и является предиктором неблагоприятного исхода у детей с сепсисом, гиповолемическим, кардиогенным шоком. Вместе с тем гиперлактатемия не является чувствительным критерием: состояние многих детей может ухудшаться и при нормальном уровне лактата [9].

В зависимости от причины, вызвавшей повышение лактата в крови, выделяют несколько типов лактатацидоза:

- тип А наблюдается при тканевой гипоперфузии или нарушении оксигенации крови;
- тип В — признаков гипоперфузии не наблюдается (имеет место при заболеваниях печени, отравлениях, врожденных дефектах метаболизма и злокачественных опухолях);
- тип D отмечается при повышенном образовании D-лактата кишечной микробиотой, когда имеет место синдром чрезмерного роста бактерий в кишечнике (англ. Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome).

В табл. 2 представлены этиологические факторы развития лактатацидоза [14, 15].

Для исключения почечных причин метаболического ацидоза определяются следующие показатели: транс-тубулярный калиевый градиент (ТТКГ), активность ренина плазмы, уровень альдостерона плазмы, фракционная экскреция бикарбоната (FEHCO_3^-), нагрузочный тест с хлоридом аммония, разница в значении PaCO_2 между кровью и мочой при введении HCO_3^- [9].

ЛЕЧЕНИЕ

Главной задачей в лечении метаболического ацидоза является устранение причины его развития, т.е. **терапия основного заболевания**: например, при лактатацидозе требуется коррекция гипоксии и тканевой ишемии, при диабетическом кетоацидозе — устранение гипергликемии и т.д. [8, 11].

Ключевые принципы лечения

1. Необходимо идентифицировать причину, выполнив исследование кислотно-основного состояния и рассчитав показатель анионной разницы.
2. Общие рекомендации:
 - большинство случаев метаболического ацидоза, наблюдаемых в педиатрических отделениях реанимации и интенсивной терапии, — это лактатацидозы при шоке (снижение уровня доставки кислорода тканям) или судорогах (повышение потребления кислорода). Инфузионная терапия и дополнительная оксигенация в большинстве случаев стабилизируют состояние;

Таблица 1. Оценка комбинированных нарушений кислотно-щелочного состояния [13]

Дельта анионной разницы	Рекомендации по оценке
$< 0,4$	Гиперхлоремический ацидоз с нормальной AG
< 1	Ацидоз с увеличенной AG и ацидоз с нормальной AG
От 1 до 2	Ацидоз без сопутствующих кислотно-щелочных расстройств Лактатацидоз: среднее значение ΔAG 1,6 Для диабетического кетоацидоза характерна $\Delta\text{AG} \sim 1$ в связи с потерей кетоновых тел с мочой
> 2	Ацидоз с увеличенной AG и конкурентный метаболический алкалоз или предшествующий компенсированный респираторный ацидоз

Примечание. ΔAG — дельта анионной разницы.

Таблица 2. Причины развития лактатацидоза [15]

Гипоксические	Негипоксические
Ишемия	Сниженный клиренс
Шок, тяжелая анемия, остановка сердца	Почечная или печеночная дисфункция
Гипоксия организма	Дисфункция пируватдегидрогеназы
Отравление угарным газом	Дефицит тиамина, недостаток катехоламинов, алкогольный или диабетический кетоацидоз
Респираторные нарушения	Разобщения окислительного фосфорилирования
Тяжелая астма, хронические обструктивные болезни легких, асфиксия	Метаболиты цианидов, салицилатов, метанола и этиленгликоля, антиретровирусные препараты, вальпроевая кислота, бигуаниды, изониазид
Гипоперфузия	Ускоренный аэробный гликолиз
Ишемия конечности или мезентериальная ишемия	Интенсивная физическая нагрузка, сепсис, судороги, избыток фруктозы, злокачественные новообразования

- необходимо поддерживать $\text{pH} \geq 7,25$, если это возможно; если $\text{pH} \leq 7,2$ — рассмотреть вопрос о применении искусственной вентиляции легких;
- в случае развития органических дисфункций проводить соответствующую терапию даже при неустановленном диагнозе до улучшения pH ;
- рассмотреть вопрос о терапии бикарбонатом, если это согласуется с клинической ситуацией.

3. Подтверждение диагноза:

- артериальный $\text{pH} < 7,35$;
- дефицит оснований (Base Excess, BE) ≤ 3 ммоль/л;
- соответствует ли PaCO_2 степени ацидоза?

Обычно PaCO_2 снижено на фоне компенсаторной гипервентиляции при метаболическом ацидозе и повышено — при респираторном; у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, возможны нормальные значения PaCO_2 независимо от вида нарушения кислотно-основного состояния.

4. Анализ крови и мочи:

- измерить сывороточные Na^+ , K^+ , Cl^- , мочевины, креатинин, лактат, глюкозу и альбумин;
- проверить pH мочи, кетоновые тела;
- рассчитать анионную разницу и скорректировать при гипоальбуминемии.

5. Алгоритм диагностического поиска в зависимости от анионной разницы.

При $\text{AG} > 16$ следует рассмотреть клиническую ситуацию и сопоставить с терапевтическим планом:

- лактатацидоз — соответствует ли это клинической ситуации? Например, гипотензия, потеря жидкости/крови, миокардиальная дисфункция, септический шок, судороги и т. п.;
- кетоацидоз;
- почечная недостаточность.

Если клиническая ситуация не соответствует ничему из вышеперечисленного, необходимо исключить отравление.

При $\text{AG} < 16$ следует рассмотреть клиническую ситуацию и сопоставить с терапевтическим планом:

- определить, не повышена ли концентрация хлоридов; установить, не стала ли инфузионная терапия причиной развития гиперхлоремии;
- есть ли потеря бикарбоната через ЖКТ;
- есть ли потеря бикарбоната почками (почечный канальцевый ацидоз).

6. Лечение острого метаболического ацидоза путем применения буферных растворов обычно используется для поддержания pH плазмы $> 7,2$. Не существует общепринятого подхода к применению буферных растворов при метаболическом ацидозе. Также не решен вопрос выбо-

ра буферного раствора в конкретной клинической ситуации. Наибольшее распространение получили два препарата — раствор бикарбоната натрия и триметамол.

Раствор бикарбоната натрия 5% применяется:

- при потерях бикарбоната из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, диарее, почечном канальцевом ацидозе;
- как специфическое лечение при лекарственной передозировке;
- при тяжелом ацидозе ($\text{pH} < 7,1$) и гипотензии, когда неэффективны инотропные препараты из-за дисфункции рецепторов.

Расчет необходимого количества бикарбоната натрия производится по формуле Мелленгаарда–Аструпа:

$$\text{HCO}_3^- (\text{ммоль}) = \text{BE} \times 0,3 \times m (\text{масса тела пациента в кг}),$$

при этом 1 мл 8,4% раствора равен 1 ммоль.

Раствор следует вводить медленно и титровать из расчета 1–2 ммоль/кг в час до достижения $\text{pH} \geq 7,2$.

На фоне проводимой терапии возможны усиление внутриклеточного ацидоза, обусловленного внутриклеточной диффузией углекислоты; гипокалиемия; гипокальциемия; гипернатриемия; гиперосмолярность; при болюсном введении препарата — снижение артериального давления; повышение внутричерепного давления и риск отека головного мозга, в связи с чем применение бикарбоната натрия требует мониторинга кислотно-щелочного и общего состояния пациента [4]. Использование бикарбоната натрия у пациентов с лактатацидозом не сопровождается улучшением гемодинамических показателей — частоты сердечных сокращений, центрального венозного давления, сатурации центральной венозной крови, системной доставки кислорода тканям, артериального давления, сердечного выброса. Кроме того, не отмечается повышения чувствительности к катехоламинам [15].

В критических ситуациях Американская коллегия кардиологов (American College of Cardiology, ACC) рекомендует применять бикарбонат натрия только в случае адекватной вентиляции легких, эффективных компрессий грудной клетки, назначения эпинефрина, а также при проведении сердечно-легочной реанимации по пролонгированному сценарию [14].

Перед тем как использовать бикарбонат, врач должен ответить на четыре вопроса [14]:

- 1) понятны ли причины снижения уровня pH , и является ли он опасным для пациента;
- 2) есть ли основания для предположения, что повышение pH крови с применением бикарбоната натрия принесет положительный эффект;

- 3) сопряжено ли введение бикарбоната натрия с риском развития побочных эффектов для конкретного пациента;
- 4) обоснована ли терапия бикарбонатом натрия механизмами развития ацидоза, или ацидоз может усиливаться?

Трометамол является буфером, не содержащим натрия и не образующим CO_2 в процессе реакции с кислотами. Отсутствие натрия в молекуле трометамола позволяет использовать препарат при гипернатриемии, возникающей в результате массивной терапии бикарбонатом натрия. Кроме того, трометамол способен устранять внутриклеточный ацидоз и не вызывает внутриклеточной гиперкарбии. Несмотря на то, что использование препарата при сердечно-легочной реанимации сопровождается увеличением сократимости миокарда, снижением общего периферического сопротивления и перфузионного давления в коронарных сосудах, трометамол не показан при ее проведении в связи с повышенным риском развития летального исхода [14, 15].

Для расчета объема вводимого Трисамина используется следующая формула [16]:

$$\text{Количество препарата (в мл; 0,3 моль/л раствора)} = \text{М (масса тела в кг)} \times \text{BE (дефицит оснований в ммоль/л)}.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболический ацидоз является частым нарушением кислотно-основного состояния, с которым сталкивается врач любой специальности. Анамнестические и клинические данные, использование диагностических алгоритмов, расчет анионной разницы крови, мочи, осмолярной разницы крови значительно облегчают установление причин развития метаболического ацидоза. Лечение метаболического ацидоза сводится к лечению основного заболевания. Решение вопроса о применении буферных растворов требует детального рассмотрения в конкретной клинической ситуации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Р.Ф. Тепаев <http://orcid.org/0000-0001-6667-9472>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jung B, Rimmele T, Le Goff C, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care*. 2011;15(5):R238. doi: 10.1186/cc10487.
2. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(5):274–285. doi: 10.1038/nrneph.2010.33.
3. Алипов Н.Н. Основы медицинской физиологии. 2-е изд. — М.: Практика; 2012. — 496 с. [Alipov NN. *Osnovy meditsinskoi fiziologii*. 2nd ed. Moscow: Praktika; 2012. 496 p. (In Russ).]
4. belmapo.by [интернет]. Сапотницкий А.В., Шишко Г.А., Устинович Ю.А. Новые подходы к диагностике причин метаболического ацидоза в интенсивной терапии новорожденных: анионный промежуток плазмы крови. [Sapotnitsky AV, Shishko GA, Ustinovich YA. New approaches to the diagnosis of the causes metabolic acidosis in the neonatal intensive care: anion gap. (In Russ).] Доступно по: http://belmapo.by/downloads/neonatalogii/2013/novie_podhodi.pdf. Доступ на 16.07.2016.
5. Гайтон А.К. Медицинская физиология. Пер. с англ / Под ред. В.И. Кобрина. — М.: Логосфера; 2008. — 1296 с. [Gaiton AK. *Meditsinskaya fiziologiya*. Transl. from English. Ed by V.I. Kobrin. Moscow: Logosfera; 2008. 1296 p. (In Russ).]
6. Hatherill M, Waggle Z, Purves L, et al. Mortality and the nature of metabolic acidosis in children with shock. *Intensive Care Med*. 2003;29(2):286–291. doi: 10.1007/s00134-002-1585-y.
7. medscape.com [Internet]. Christie PT. Metabolic acidosis [cited 2016 Jul 16]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/242975-overview#a6>.
8. AJKDblog [Internet]. Emmett M. An unexpected gap effects of salicylates and other conditions on the serum anion gap [updated

- 2015 Nov 25; cited 2016 Jul 16]. Available from: <http://ajkdblog.org/2015/11/23/an-unexpected-gap-effects-of-salicylates-and-other-conditions-on-the-serum-anion-gap/>.
9. Barry P, Morris K, Ali T. *Oxford specialist handbooks in pediatrics series*. Oxford: Oxford University Press; 2010. 896 p.
10. medscape.com [Internet]. Huang LH, Corden TE, Priestley MA. Pediatric metabolic acidosis [cited 2016 Jul 16]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/906819-overview>.
11. Khajuria A, Krahn J. Osmolality revisited--deriving and validating the best formula for calculated osmolality. *Clin Biochem*. 2005;38(6):514–519. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.03.001.
12. medscape.com [Internet]. Gunnerson KJ. Lactic acidosis [cited 2016 Jul 16]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/167027-overview>.
13. uchc.edu [Internet]. Graham T. Acid base online tutorial. Case 3 [cited 2016 Jul 17]. Available from: http://fitsweb.uchc.edu/student/selectives/TimurGraham/Case_3.html.
14. Charles JC, Heilman RL. Metabolic acidosis. Clinical review article. *Hospital Physician* [Internet]. 2005 [cited 2016 Jul 16];(3): 37-42. Available from: http://www.turner-white.com/memberfile.php?PubCode=hp_mar05_acid.pdf. (16.07.2016)
15. Fuhrman BP, Zimmerman JJ, editors. *Pediatric critical care*. 3rd ed. Philadelphia; 2006. 976 p.
16. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. Книга I. Медицина критических состояний. — Петрозаводск: Изд-во Петрозаводского университета; 1995. 360 с. [Zil'ber AP. *Etyudy kriticheskoi meditsiny. Kniga I. Meditsina kriticheskikh sostoyanii*. Petrozavodsk: Izd-vo Petrozavodskogo universiteta; 1995. 360 p. (In Russ).]

Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева^{1, 3}, Т.М. Бзарова^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, Т.В. Слепцова¹,
О.Л. Ломакина¹, А.М. Чомахидзе¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Клинический случай применения тоцилизумаба у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 16.08.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

В статье описан случай успешного применения моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6 тоцилизумаба у двухлетнего пациента с тяжелым течением системного ювенильного идиопатического артрита, резистентного к пероральным и парентеральным глюкокортикостероидам, нестероидным противовоспалительным препаратам, метотрексату. Уже после первого введения тоцилизумаба купировались лихорадка и болевой синдром, значительно уменьшилась утренняя скованность, к 4-й нед введения препарата нормализовались лабораторные показатели активности болезни, к 16-й нед полностью регрессировали воспалительные изменения в суставах, была констатирована фаза неактивной болезни. Длительность ремиссии суставного синдрома и системных проявлений после применения тоцилизумаба составила 20 мес. Нежелательных реакций на фоне проводимой терапии не зарегистрировано.

Ключевые слова: тоцилизумаб, ювенильный идиопатический артрит, дети.

(Для цитирования: Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Ломакина О.Л., Чомахидзе А.М. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 15 (4): 390–394. doi: 10.15690/pf.v13i4.1613)

ВВЕДЕНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое заболевание, характеризующееся развитием прогрессирующего артрита периферических суставов, сопровождающееся такими системными проявлениями, как лихорадка, сыпь (эритематозная, перемежающаяся, летучая), генерализованная лимфадено-

патия, гепатоспленомегалия, полисерозит. Отмечается значительное повышение уровня лабораторных маркеров воспалительной активности (скорость оседания эритроцитов — СОЭ, С-реактивный белок — СРБ, фибриноген, лейкоциты, тромбоциты) [1, 2]. Течение заболевания характеризуется развитием тяжелых жизнеугрожающих осложнений, прогрессированием функциональной недо-

Ekaterina I. Alekseeva^{1, 2}, Saniya I. Valieva^{1, 3}, Tatyana M. Bzarova^{1, 2}, Rina V. Denisova¹, Tatyana V. Sleptsova¹,
Olga L. Lomakina¹, Alexandra M. Chomakhidze¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Treating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Tocilizumab: Clinical Case

This article describes a case of successfully used tocilizumab (interleukin 6 receptors monoclonal antibodies) in a two-year patient with severe systemic juvenile idiopathic arthritis resistant to oral and parenteral glucocorticoids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and methotrexate. Just after the first injection of tocilizumab, fever and pain ceased, morning stiffness decreased significantly; laboratory disease activity indices normalized by the 4th week of drug use; by the 16th week inflammatory changes in the joints regressed completely, the disease entered its inactive phase. After using tocilizumab, remission duration was 20 months for articular syndrome and systemic manifestations. No adverse reactions have been registered.

Key words: tocilizumab, juvenile idiopathic arthritis, children.

(For citation: Alekseeva Ekaterina I., Valieva Saniya I., Bazarova Tatyana M., Denisova Rina V., Sleptsova Tatyana V., Lomakina Olga L., Chomakhidze Alexandra M. Clinical Case: Treating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Tocilizumab. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Pediatric pharmacology*. 2016; 15 (4): 390–394. doi: 10.15690/pf.v13i4.1613)

статочности и инвалидизации пациента, связанной с костно-хрящевой деструкцией в суставах, задержкой физического развития. Это значительно снижает качество жизни пациентов с ЮИА и их родителей [3, 4].

Лечение системного ЮИА представляет собой сложную задачу. Это связано с недостаточной эффективностью у таких пациентов иммунодепрессантов, в частности метотрексата [5, 6]. Применение пероральных и парентеральных глюкокортикостероидов часто приводит к развитию тяжелых побочных эффектов и обострению заболевания — при отмене или снижении дозы [2].

По данным многочисленных исследований последних лет, системный ЮИА относится к группе аутовоспалительных заболеваний, и одну из ключевых ролей в его патогенезе играет интерлейкин (Interleukin, IL) 6. Высокое содержание IL 6 в синовиальной жидкости и сыворотке крови приводит к развитию тяжелого деструктивного артрита и системных проявлений болезни, повышению лабораторных маркеров воспалительной активности, развитию гипохромной анемии. IL 6 блокирует выработку гормона роста, аденокортикотропного и соматотропного гормонов, с чем связывают задержку роста и когнитивные нарушения у этих пациентов. С активностью IL 6 связывают развитие амилоидоза — одного из наиболее тяжелых осложнений системного ЮИА [7, 8].

В результате многочисленных клинических исследований применения тоцилизумаба (гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL 6) у пациентов с системным ЮИА была показана высокая эффективность и хорошая переносимость этого препарата [9–11]. Иллюстрацией вышеизложенного является представленный нами клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент А.Т. наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей с диагнозом «Системный ювенильный идиопатический артрит» с декабря 2014 г.

Анамнез болезни. Мальчик заболел остро 31 июня 2014 г. (в возрасте 1 года 9 мес), когда у него отмечались повышение температуры тела до 39–40°C, покраснение горла, высыпания полиморфного характера, усиливающиеся на высоте лихорадки. Ребенок консультирован педиатром по месту жительства, поставлен диагноз «Острая респираторная вирусная инфекция. Аллергический дерматит». Назначены антигистаминные, жаропонижающие препараты, интерферон (в суппозиториях). Несмотря на проводимую терапию, сохранялись фебрильная лихорадка (до 3 подъемов в сут), сыпь, усиливающаяся на высоте лихорадки (рис. 1). Ребенок был госпитализирован в педиатрическое отделение по месту жительства. При обследовании выявлена гипохромная анемия (гемоглобин, Hb, 105 г/л), остальные показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах нормы. Ребенку был выставлен диагноз «Аллергический дерматит». Назначены антигистаминные препараты, энтеросорбенты, местно — мази с глюкокортикостероидами; проводилась антибактериальная терапия. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии (сохранялись фебрильная лихорадка и обильная пятнисто-папулезная сыпь), был назначен преднизолон для внутримышечного введения в дозе 10 мг/кг в сут в течение 3 дней с переходом на пероральный прием в дозе 1 мг/кг в сут (10 мг/сут). Доза преднизолона была постепенно снижена, и препарат отменен через 10 дней.

Рис. 1. Пятнисто-папулезная сливная сыпь в дебюте заболевания (июнь 2014 г.)



На фоне проводимой терапии купировались лихорадка, сыпь; до октября 2014 г. ребенок чувствовал себя удовлетворительно.

С 16 октября 2014 г. без очевидного провоцирующего фактора у ребенка вновь появилась лихорадка. Подъемы температуры (до 39,0°C) до 3 раз в сут сопровождались ознобом, плохо отвечал на прием жаропонижающих препаратов. В это же время у ребенка развился выраженный болевой синдром в коленных и голеностопных суставах, ребенок отказывался ходить. Мальчик был направлен на стационарное лечение в педиатрическое отделение Областной детской клинической больницы г. Рязани.

При поступлении состояние расценено как тяжелое. Ребенок вялый, выраженная слабость. Отмечались развитие полиартикулярного суставного синдрома с поражением коленных, голеностопных, плечевых, мелких суставов кистей и стоп, а также лихорадки до фебрильных цифр (до 3 раз в течение суток).

При осмотре выявлена лимфаденопатия (пальпировались множественные лимфатические узлы в области шеи, подмышечные, паховые, подвижные, безболезненные, диаметром до 5–7 мм).

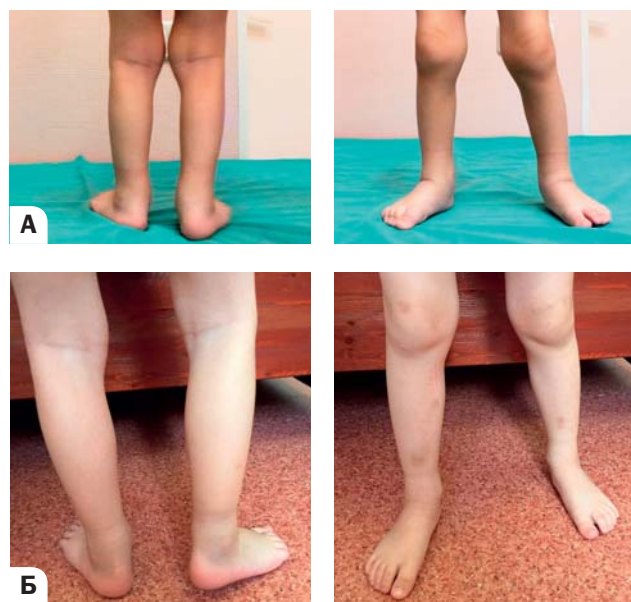
В клиническом анализе крови: повышение СОЭ до 40 мм/ч (норма до 15), лейкоцитоз до 17×10^9 (норма 6–11), анемия (Hb 96 г/л при норме 115–140); в иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ до 60 мг/л. Мальчику проводилась антибактериальная терапия без эффекта. Сохранялись лихорадка, полиартрит.

Ребенку выполнены компьютерная томография органов грудной клетки, живота, биопсия костного мозга — патологии не выявлено. На основании данных анамнеза, клинической картины, проведенного лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом». Мальчику назначен метотрексат в дозе 10 мг/нед (19 мг/м² площади поверхности тела в нед) внутримышечно; учитывая тяжесть состояния (сохраняющаяся фебрильная лихорадка, неэффективность нестероидных противовоспалительных препаратов), проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 250 мг/сут (25 мг/кг в сут) в течение 3 дней. Мальчик получил 3 введения метотрексата. На фоне лекарственной терапии сохранялись ежедневные подъемы температуры до 38–39°C, выраженные воспалительные изменения, болевой синдром

Рис. 2. Общий вид больного до начала лечения тоцилизумабом (А) и на фоне проводимой терапии (Б)



Рис. 3. Воспалительные изменения в коленных, голеностопных, мелких суставах стопы до начала (А) и на фоне терапии тоцилизумабом (Б)



и нарушение функции в коленных, голеностопных, мелких суставах кистей и стоп, значительное повышение лабораторных маркеров активности болезни. В связи с сохраня-

ющейся активностью болезни мальчик был госпитализирован в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (Москва).

При поступлении в отделение НЦЗД у ребенка отмечались ежедневные подъемы температуры до фебрильных цифр до 3 раз/сут, слабость, признаки поражения тазобедренных, коленных, голеностопных, мелких суставов кистей и стоп с выраженными экссудативными изменениями, болевым синдромом и утренней скованностью более 3 ч (рис. 2А, 3А). Также при поступлении у ребенка отмечался кашицеобразный стул до 3–5 раз/сут без патологических примесей.

При осмотре обращали на себя внимание отставание в физическом развитии (рост ребенка 87 см, вес 11 кг), лимфаденопатия.

В клиническом анализе крови — анемия, лейкоцитоз, ускорение СОЭ; в иммунологическом — повышение сывороточной концентрации СРБ (табл.).

При проведении инструментального обследования выявлена гепатоспленомегалия; признаки серозита не обнаружены.

Учитывая длительность лихорадки, наличие полиморфной сыпи в анамнезе, ребенку проведен полногеномный анализ на аутовоспалительные синдромы (CAPS, TRAPS) — мутаций не выявлено.

С целью исключения хронического воспалительного заболевания кишечника, учитывая наличие разжиженного стула до 5 раз/сут, повышенный уровень кальпротектина (955 мкг/г при норме 0–45), ребенку проведены колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия под наркозом, морфологическое исследование материалов лестничной биопсии. Данных за развитие у ребенка неспецифического язвенного колита, болезни Крона не получено. Выявлены умеренно выраженные неспецифические воспалительные изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, прямой кишки. Учитывая данные анамнеза, клинической картины, проведенного обследования, диагноз «Юношеский артрит с системным началом» был подтвержден.

Лечение. Учитывая тяжелое течение заболевания, наличие маркеров неблагоприятного прогноза (ранний возраст пациента, длительная лихорадка, большое количество пораженных суставов, высокие лабораторные

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности системного ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии тоцилизумабом у пациента А.Т., возраст 4 года

Показатели	Период наблюдения				
	Исходно	1 сут	4 нед	24 нед	20 мес
Температура тела, °С	39,5	36,6	36,6	36,4	36,7
Утренняя скованность, мин	180	30	5	0	0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	88	52	3	5	3
Гемоглобин, г/л	81	93	109	115	125
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,82	4,01	4,73	4,95	4,66
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	717	521	329	326	264
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	12,1	7,4	7,6	8,1	6,0
С-реактивный белок, мг/л (норма до 5 г/л)	71,1	4,3	< 1,0	< 1,0	< 1,0
Улучшение по критериям АКР _{педи}	-	-	90%	-	-
Рост, см	87	87	87	95	100

Примечание. АКР_{педи} — критерии активности Американской коллегии ревматологов (ACR, 2011).

показатели активности болезни), неэффективность терапии глюкокортикостероидами для внутривенного введения, метотрексатом в дозе 19 мг/м² в нед, ребенку был назначен тоцилизумаб, продолжена терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед внутримышечно.

Тоцилизумаб зарегистрирован в Российской Федерации, США, Японии. Показаниями для его назначения является в том числе ювенильный идиопатический артрит — системный и полиартикулярный варианты [12–14]. К моменту назначения препарата ребенок достиг возраста 2 лет 5 мес, длительность болезни составляла 6 мес.

Тоцилизумаб вводился внутривенно, капельно, в дозе 12 мг/кг массы тела на введение 1 раз в 2 нед. Уже после первой инфузии препарата купировалась лихорадка, значительно уменьшились утренняя скованность, болевой синдром; ребенок стал активным, подвижным, значительно улучшился эмоциональный фон. В клиническом анализе крови нормализовалось количество лейкоцитов, тромбоцитов; уменьшилась СОЭ, нормализовалась сывороточная концентрация СРБ (см. табл.). Через 4 нед терапии купировались воспалительные изменения в коленных, голеностопных, мелких суставах кистей и стоп, значительно увеличился объем движений в них, нормализовался уровень гемоглобина, СОЭ (см. табл.). Через 6 мес от начала терапии состояние мальчика оставалось стабильным, полностью были купированы воспалительные изменения, нормализовался объем движений в суставах (рис. 2Б, 3Б). Лабораторные маркеры активности болезни полностью нормализовались, была констатирована стадия неактивной болезни. Ребенок вырос за первые 6 мес терапии на 8 см. Эффект от проводимой терапии сохраняется в течение 20 мес. В настоящее время увеличен интервал между введениями тоцилизумаба до 1 раза в 4 нед, без признаков обострения заболевания. За время лечения тоцилизумабом нежелательных реакций на введение препарата не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Верификация диагноза ювенильного идиопатического артрита в дебюте заболевания — сложная клиническая задача. Развитие у ребенка системных проявлений (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия), сопровождающихся значительным повышением лабораторных показателей активности болезни (СОЭ, количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровня СРБ), даже при наличии признаков поражения периферических суставов требует проведения комплексного обследования с целью исключения гемобластозов, лимфопролиферативных заболеваний, солидных опухолей, вирусных и бактериальных инфекций, ревматических болезней, аутовоспалительных синдромов [4, 15]. В представленном клиническом случае наличие у мальчика фебрильной лихорадки в течение 1 мес, не отвечающей на применение нестероидных противовоспалительных и антибактериальных препаратов, обильной пятнисто-папулезной сыпи, усиливающейся на высоте лихорадки и не сопровождающейся зудом, являлось основанием для проведения углубленного обследования с целью исключения вышеуказанных состояний. Более того, применение глюкокортикостероидных гормонов для парентерального и перорального приема до проведения необходимого обследования значительно отодвинуло сроки постановки правильного диагноза и назначения адекватной терапии.

При рецидивировании системных проявлений и развитии полиартрита по месту жительства были проведе-

ны необходимые обследования и выставлен диагноз «Ювенильный идиопатический артрит, системный вариант». Несмотря на наличие факторов неблагоприятного прогноза (ранний возраст дебюта, выраженность системных проявлений, значительное изменение лабораторных показателей активности болезни, развитие тяжелого полиартрита с поражением тазобедренных суставов) [1, 4, 15], мальчику вновь проводилась пульс-терапия глюкокортикостероидными гормонами, был назначен метотрексат. Лечение не принесло результатов — сохранялась фебрильная лихорадка, прогрессировал полиартрит, ребенок практически не передвигался самостоятельно, что подтверждает информацию о невысокой эффективности метотрексата [4, 5] и глюкокортикостероидов при системном ЮИА.

В последнее время накопилось достаточно данных, свидетельствующих об эффективности и безопасности тоцилизумаба при системном юношеском артрите. Так, одним из наиболее значимых исследований последних лет является международное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование TENDER с участием 43 центров в 17 странах [12, 14]. В Российской Федерации исследования по оценке эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с системным ЮИА проводились в Научном центре здоровья детей [16], НИИ ревматологии [17]. Результаты этих исследований оказались сопоставимыми и продемонстрировали высокую эффективность и безопасность тоцилизумаба. Эффект терапии зависел от длительности, возраста дебюта и степени активности болезни. Более медленный ответ на лечение отмечался у пациентов с серозитами, длительным полиартритом. Показано, что наилучшие результаты были достигнуты у пациентов, начавших терапию в ранние сроки болезни.

Наличие факторов неблагоприятного прогноза являлось основанием для назначения генно-инженерной биологической терапии с использованием гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL 6 тоцилизумаба при поступлении ребенка в НЦЗД. Проводимая терапия позволила не только добиться ремиссии суставного синдрома и системных проявлений болезни, прогрессирования костно-хрящевой деструкции и инвалидизации пациента, но и избежать назначения глюкокортикостероидных гормонов, предотвратив тем самым развитие побочных эффектов такой терапии и вернув ребенка и его семью к нормальной жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная верификация диагноза, назначение адекватной терапии в ранние сроки формирования болезни влияют на развитие тяжелых осложнений системного юношеского артрита, предотвращают прогрессирование заболевания и, очевидно, меняют прогноз данного заболевания. Тоцилизумаб является препаратом выбора для лечения системного юношеского артрита, о высокой эффективности которого свидетельствует в том числе и представленное клиническое наблюдение.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

С. И. Валиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

О. Л. Ломакина, А. М. Чомахидзе — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Т. В. Слепцова <http://orcid.org/0000-0003-2827-3812>

Р. В. Денисова <http://orcid.org/0000-0002-1317-9914>

А. М. Чомахидзе <http://orcid.org/0000-0002-9795-9335>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2001. p. 218–322.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
3. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol*. 2000;27(2):491–496.
4. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общей ред. А.А. Баранова. — М.: Веди; 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya*. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov. Ed by A.A. Baranov. Moscow: VEDI; 2007. 368 p. (In Russ).]
5. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1849–1857. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::aid-anr22>3.0.co;2-f.
6. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Метотрексат — «золотой стандарт» лечения ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т. 10. — № 1. — С. 42–49. [Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Denisova RV. Methotrexate — «gold standard» of juvenile rheumatoid arthritis treatment. *Current pediatrics*. 2011;10(1):42–49. (In Russ).]
7. De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin-6 mediated disease? *J Rheumatol*. 1998; 25(2):203–207.
8. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):583–589. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202470.
9. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(6):R1281–1288. doi: 10.1186/ar1826.
10. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.
11. Sawhney S, Aggarwal M. Tocilizumab for the treatment of systemic onset JIA: a single centre experience from India. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10(Suppl 1):A49. doi: 10.1186/1546-0096-10-S1-A49.
12. De Benedetti F, Brunner HI, Allen R, et al. Tocilizumab is efficacious in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis across baseline demographic and disease characteristics and prior/baseline treatments: 52-week data from a phase 3 clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(Suppl):1029–1030.
13. Yokota S, Imagawa T, Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536]. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 3):715.
14. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–2395. doi: 10.1056/NEJMoa1112802.
15. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология / Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 120 с. [Yuvenil'nyi artrit: klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. Detskaya revmatologiya. Ed by A.A. Baranov, E.I. Alexeeva. Scientific Center of children's Health of RAMS, I.M. Sechenov First Moscow Medical University. Moscow: Pediatr; 2013. 120 p. (In Russ).]
16. Баранов А.А., Алексеева И.И., Денисова Р.В. и др. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 2. — С. 26–34. [Baranov AA, Alekseeva II, Denisova RV, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of Tocilizumab treatment in children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: 12-month follow-up. *Current pediatrics*. 2013;12(2):26–34. (In Russ).] doi:10.15690/vsp.v12i2.617.
17. Каледа М.И., Никишина И.П. Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 2. — С. 236–245. [Kaleda MI, Nikishina IP. Tocilizumab in the treatment of children with systemic juvenile arthritis: analysis of factors influencing the therapy efficiency in the long term. *Current pediatrics*. 2015;14(2):236–245. (In Russ).] doi:10.15690/vsp.v14i2.1292.

М.М. Лохматов^{1, 2}, Т.Н. Будкина¹, В.И. Олдаковский¹, Е.Ю. Дьяконова¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Синдром Пейтца–Егерса: диагностические и лечебные возможности современной внутрипросветной эндоскопии на примере собственного клинического наблюдения

Контактная информация:

Лохматов Максим Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии, врач высшей категории, заведующий отделением эндоскопических и морфологических исследований НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-13-17, e-mail: lokhmatov@mail.ru

Статья поступила: 20.04.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Синдром Пейтца–Егерса — достаточно редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся множественными гамартомами в желудочно-кишечном тракте. Лечение таких больных традиционно хирургическое, но в настоящее время благодаря внедрению в клиническую практику новейших методик внутрипросветной эндоскопии зачастую удается избежать открытых полостных операций и провести полноценную диагностику и удаление гамартomatных полипов минимально инвазивным путем. Целью публикации данной статьи стала необходимость на примере собственного клинического наблюдения продемонстрировать диагностические и оперативные возможности современной внутрипросветной эндоскопии в лечении пациентов с множественным наследственным полипозом желудочно-кишечного тракта. Методика глубокой однокатетерной энтероскопии в сочетании со стандартными рутинными эндоскопическими манипуляциями позволяет выполнить тотальный осмотр всего желудочно-кишечного тракта и в случае необходимости провести удаление практически любых эпителиальных неоплазий, что, безусловно, положительно сказывается на качестве жизни пациентов.

Ключевые слова: синдром Пейтца–Егерса, однокатетерная энтероскопия, конфокальная лазерная эндоми́кроскопия, полипэктомия, эндоскопическая петлевая электроэксцизия.

Для цитирования: Лохматов М. М., Будкина Т. Н., Олдаковский В. И., Дьяконова Е. Ю. Синдром Пейтца–Егерса: диагностические и лечебные возможности современной внутрипросветной эндоскопии на примере собственного клинического наблюдения. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 395–398. doi: 10.15690/pf.v13i4.1614)

Maxim M. Lokhmatov^{1, 2}, Tat'jana N. Budkina¹, Vladislav I. Oldakovsky¹, Elena U. Diakonova¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

Peutz-Jeghers Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Possibilities of Modern Intraluminal Endoscopy as Shown on Own Clinical Observations

Peutz-Jeghers syndrome is a relatively rare autosomal-dominant inheritance type disease characterized by multiple hamartomas in the gastrointestinal tract. Treatment of such patients is traditionally surgical, but nowadays, due to the introduction of new methods of intraluminal endoscopy, it is often possible to avoid open abdominal operations, diagnose and remove the hamartomatous polyps in a minimally invasive way. The aim of this article is to demonstrate the diagnostic and surgical capabilities of modern intraluminal endoscopy for the treatment of patients with multiple hereditary gastrointestinal polyposis as shown on our own clinical observations. The technique of deep single balloon enteroscopy in conjunction with standard routine endoscopic manipulations allows to perform a total examination of the whole gastrointestinal tract and, if necessary, to remove almost all epithelial neoplasia, which certainly has a positive impact on the quality of the patient's life.

Key words: Peutz-Jeghers syndrome, single balloon enteroscopy, confocal laser endomicroscopy, polypectomy, endoscopic loop electrosurgical excision procedure.

(For citation: Lokhmatov Maxim M., Budkina Tat'jana N., Oldakovsky Vladislav I., Diakonova Elena U. Peutz-Jeghers Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Possibilities of Modern Intraluminal Endoscopy as Shown on Own Clinical Observations. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 395–398. doi: 10.15690/pf.v13i4.1614)

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Пейтца–Егерса — относительно редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся наличием множественных гамартмов желудочно-кишечного тракта в сочетании с меланиновыми пигментными пятнами на коже и слизистых оболочках (преимущественно на губах и слизистой оболочке щек) [1, 2]. Заболевание относится к группе так называемых наследственных гамартмных полипозов, в числе которых выделяют также ювенильный полипозный синдром и болезнь Коудена [1, 2]. Для этой группы болезней характерно формирование в различных отделах пищеварительной системы полипов, имеющих особую гистологическую структуру. По своей природе они отличаются от гиперпластических образований и аденоматозных неоплазий. Гамартмные кишечные полипы образуются из нормальных тканей стенки полых органов желудочно-кишечного тракта с нарушением соотношения тканевых элементов, но без признаков клеточной атипии и/или пролиферации, а их строма, в свою очередь, представляет собой древовидно-ветвящиеся пучки гладких мышц, исходящих из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки, что при морфологическом исследовании может создавать ложное впечатление инвазии эпителия в толщу кишечной стенки [3]. Однако, не исключен вариант, при котором в эпителиальном пласте гамартмы могут быть выявлены признаки как гиперпластического, так и аденоматозного характера, причем в разных фокусах одного образования одновременно. Так, например, для полипов толстой кишки, по данным разных авторов, характерны удлиненные ветвящиеся крипты с большим количеством бокаловидных клеток, а также наличие участков аденоматоза, что требует подхода к их рассмотрению как потенциально злокачественных [1, 3, 4]. Макроскопическая структура гамартмных полипов также весьма вариабельна: от миниатюрных (несколько миллиметров) на широком основании (тип 0–Is) до огромных (5 см и более) на ножке (тип 0–Ip), способных полностью перекрывать просвет полых органов, провоцировать инвагинацию, смещаясь под влиянием перистальтики и «утягивая» за собой слизистую оболочку кишки [5, 6]. В связи с этим формируется довольно широкий диапазон клинических проявлений — от полного отсутствия какой либо симптоматики при наличии небольшого числа «миниатюрных» полипов до вариантов кишечной непроходимости (обтурация, инвагинация) при массивном росте крупных гамартмов. Нередкими также считаются желудочно-кишечные кровотечения различной интенсивности, возникающие при травматизации поверхности или самоампутации полипов. Лечение таких больных традиционно хирургическое, но в настоящее время в связи с бурным развитием и внедрением в клиническую практику новейших методик внутрипросветной эндоскопии зачастую удается избежать открытых полостных операций и провести полноценную диагностику и удаление гамартмных полипов минимально инвазивным путем.

Приводим собственное клиническое наблюдение пациентки с синдромом Пейтца–Егерса, где постараясь продемонстрировать целесообразность применения современных эндоскопических технологий в диагностике и лечении пациентов данной категории.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка С., 17 лет, поступила в отделение неотложной хирургии ФГАУ «НЦЗД» МЗ РФ с жалобами на слабость, перидические боли в животе, не связанные с приемом пищи.

Из анамнеза. В возрасте 9 мес родителями пациентки впервые было замечено выпадение полипа прямой киш-

ки при акте дефекации, в связи с чем обратились к хирургу по месту жительства. Произведена хирургическая полипэктомия и выставлен предварительный диагноз: «Синдром Пейтца–Егерса» (подтвержден гистологически и генетически). В 2003 г. в возрасте 5 лет девочка перенесла оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, резекции части тонкой кишки по поводу инвагинации (точная локализация, объем резекции и вид наложенного анастомоза неизвестны). Послеоперационный период протекал гладко, пациентка была выписана с улучшением. Однако, через год ситуация повторилась: выполнено аналогичное оперативное пособие по поводу повторной тонкокишечной инвагинации (точные данные об объеме также неизвестны по причине отсутствия выписки из истории болезни). В возрасте 8 (2006 г.) и 12 лет (2010 г.) в плановом порядке неоднократно выполнялась эндоскопическая полипэктомия из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта («глубокая» энтероскопия не проводилась). С апреля 2012 г. девочка наблюдается в отделении общей хирургии (ныне отделение неотложной и плановой хирургии) НЦЗД, где было проведено полноценное комплексное обследование, рекомендовано динамическое наблюдение.

12.01.2016 по месту жительства выполнена видеокапсульная эндоскопия (заключение: «Множественные полиповидные образования желудка и тонкой кишки»). С 08.02 по 27.02.2016 девочка была госпитализирована в отделение неотложной хирургии НЦЗД для дообследования и оперативного лечения в объеме эндоскопической полипэктомии.

Учитывая данные анамнеза, распространенность патологического процесса, было принято решение о выполнении поэтапного эндоскопического вмешательства:

- 1-й этап — эзофагогастродуоденоскопия с применением конфокальной лазерной эндомироскопии (для дополнительной гистологической диагностики *in vivo* в качестве так называемой оптической биопсии) и удаление обнаруженных гамартмных полипов (за исключением формирующихся — < 0,5 см) на глубине, максимально доступной для стандартного гастроскопа;
- 2-й этап — выполнение трансоральной одноканальной энтероскопии с целью доступа к глубоким отделам тощей кишки и проксимальному отделу подвздошной кишки;
- 3-й этап — трансанальная одноканальная энтероскопия/колоноскопия с целью осмотра толстой кишки и недостижимых при антеградной энтероскопии отделов подвздошной кишки.

1-й этап. В плановом порядке в условиях операционной под комбинированным эндотрахеальным наркозом с применением эндоскопической видеосистемы EVIS EXERA III (Olympus, Япония), гастроскопа с высоким оптическим разрешением GIF-H180J (Olympus, Япония) и системы для конфокальной лазерной эндомироскопии Cellvizio зондами GastroFlex UHD (Mauna Kea Technologies, Франция) выполнен осмотр пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Выявлены множественные гамартмные полипы желудка и единичные гамартмные полипы двенадцатиперстной кишки различных размеров, форм и локализаций — от милиарных (0,1–0,2 см в диаметре) до крупных, размером около 1,5 см, с ячеистой структурой поверхности на широком и суженном основании (тип 0–Is и 0–Isr по Парижской классификации) (рис. 1). После внутривенного введения 1,5 мл 10% раствора флуоресцеина натрия (в возрастной дозировке не более 5 мг/кг) проведена конфокальная лазерная эндомироскопия вышеописанных образований (рис. 2): выявлены признаки аденоматозных и гиперпластических

изменений в различных гамартомах на эпителиальном уровне на глубине не более 20 мкм (рис. 3, 4).

По завершении диагностического этапа эндоскопического вмешательства было произведено удаление всех крупных гамартмов (7 полипов в желудке и 2 полипа в двенадцатиперстной кишке) методом петлевой электроэксцизии: после предварительной инъекции в подслизистый слой (под основание каждого полипа) 0,0001% раствора адреналина, подкрашенного индигокармином (с целью превентивного гемостаза и профилактики перфорации) на каждое образование была наброшена полипэктомическая петля, и выполнено их удаление в режиме EndoCut Q эффект 2–3 (электрохирургический блок ERBE серии VIO 200 D, Германия). В одном единственном случае было отмечено умеренное подтекание свежей крови из области полипэктомии, прекратившееся после наложения эндоскопической клипсы.

2-й этап. Через 5 сут после первой манипуляции была выполнена антеградная трансоральная однобаллонная энтероскопия с целью достижения глубоких отделов тонкой кишки. Для этого был применен специальный эндоскоп SIF-Q180 (Olympus, Япония), имеющий длину рабочей части 200 см, и гибкий силиконовый тубус ST-SB1 (Olympus, Япония) со специальным баллоном на дистальном конце, необходимым для «сосбаривания» тонкой кишки. Раздувание и сдувание баллона осуществлялось с помощью воздуха, подача и давление которого контролировались блоком управления MAJ-1725 (Olympus, Япония). Диапазон нагнетаемого давления составлял от -6,0 до +6,0 мм рт. ст. Данная методика позволила осмотреть около 2 м тонкой кишки (от связки Трейтца), выявить множественные гамартмные полипы тощей и начального отдела подвздошной кишки, аналогичные вышеописанным гамартомам в желудке, только значительно большего размера (до 3,5 см в диаметре, преимущественно на ножке — тип 0–I_p; рис. 5): все обнаруженные новообразования (6 полипов) были удалены методом петлевой электроэксцизии.

3-й этап. На 8-е сут после перенесенного вмешательства пациентке был выполнен завершающий этап эндоскопического лечения, включивший в себя комбинацию колоноскопии и ретроградной трансанальной однобаллонной илеоскопии, выполненную с целью оценки состояния недоступных осмотру отделов подвздошной кишки при предыдущем исследовании. В результате были обнаружены множественные гамартмы во всех отделах толстой кишки (новообразований в подвздошной кишке не выявлено — ориентиром тотального осмотра желудочно-кишечного тракта послужило визуализированное ложе удаленного на предыдущем этапе полипа): на рис. 6–11 представлена пошаговая методика удаления гамартмных полипов толстой кишки (всего 16 полипов).

Послеоперационный период протекал гладко. На 3-и сут после последнего вмешательства пациентка была выписана домой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного клинического наблюдения является ранее проявление синдрома Пейтца–Егерса и своевременная постановка диагноза (на 1-м году жизни ребенка). По данным литературы, средний возраст манифестации заболевания варьирует от 10 до 12 лет [1], однако описаны случаи начала заболевания в раннем возрасте [7]. Гамартмные полипы при синдроме Пейтца–Егерса наиболее часто локализуются в тонкой кишке (в порядке убывания по частоте: в тощей, подвздошной и двенадцатиперстной кишке), однако могут встречаться в желудке и толстой кишке [1, 7]. В нашем клиническом примере наиболее крупные полипы (до 3,5 см в диаметре) были обнаружены в тощей кишке, что совпадает с данными литературы [1]. Также в редких случаях полипы могут возникать в желчном и мочевом пузыре, почечных лоханках, мочеточниках, носовых ходах и бронхах [7]. Инвагинации кишечника, зачастую повторные, являются типичными для больных с синдромом Пейтца–Егерса [1, 5]. В данном

Рис. 1. Инверсионный осмотр желудка: по всем стенкам определяются множественные гамартмы различных размеров



Рис. 2. Проведение конфокальной (зондовой) лазерной эндомикроскопии гамартмных полипов желудка



Рис. 3. Аденоматозные признаки: тубулярные и ворсинчатые структуры, деформированные и удлинненные крипты

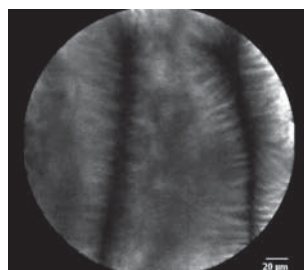


Рис. 4. Гиперпластические признаки: звездчатый просвет крипт

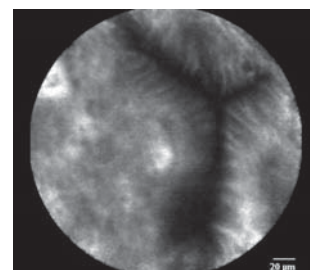


Рис. 5. Крупный гамартмный полип (тип 0–I_p) тощей кишки: захвачен полипэктомической петлей

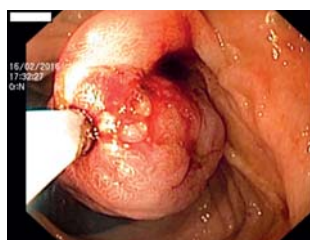


Рис. 6. Инъекция 0,0001% раствора адреналина (с индигокармином) в подслизистый слой под основание ножки полипа



Рис. 7. Формирование водяной «подушки», отграничивающей слизистую оболочку от мышечной

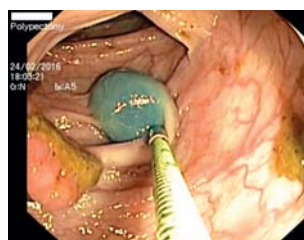


Рис. 8. Набрасывание полипэктомической петли



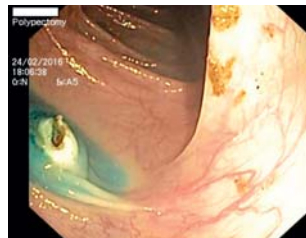
Рис. 9. Захват полипэктомической петлей ножки полипа



Рис. 10. Пересечение ножки полипа в режиме EndoCut Q эффект 2 (электрохирургический блок ERBE VIO 200 D, Германия)



Рис. 11. Ложе удаленного полипа (посткоагуляционный струп без признаков кровотечения)



клиническом примере девочке дважды была проведена резекция части тонкой кишки в связи с тонкокишечной инвагинацией в возрасте до 6 лет.

Мнения авторов по поводу злокачественного потенциала гамартром расходятся [7–9]. Обычно они не склонны к малигнизации, однако патогенетическая цепочка гамартрома–аденома–карцинома может существовать [8, 9]. Также больные с синдромом Пейтца–Егерса имеют повышенный риск развития злокачественных эпителиальных новообразований как в желудочно-кишечном тракте (рак желудка, толстой и прямой кишки, тонкой кишки), так и в других органах (поджелудочная железа, молочная железа, органы репродуктивной системы) [7, 8]. В связи с этим динамическое наблюдение пациентов с синдромом Пейтца–Егерса направлено на предотвращение осложнений, связанных с полипозом желудочно-кишечного тракта (кровотечение/анемия, инвагинация/кишечная непроходимость) и раннее выявление злокачественных новообразований [8, 9]. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по частоте эндоскопических обследований у детей с синдромом Пейтца–Егерса, а также соглашения относительно мониторинга других органов с целью исключения развития новообразований [9]. В нашем клиническом наблюдении девочке было проведено полное эндоскопическое обследование желудочно-кишечного тракта: эзофагогастродуоденоскопия, трансоральная однобаллонная энтероскопия и трансанальная однобаллонная энтероскопия/колоноскопия с удалением

всех крупных гамартром. Рекомендовано наблюдение у педиатра, гастроэнтеролога, хирурга, ежегодное проведение эндоскопического обследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая то, что синдром Пейтца–Егерса (как, впрочем, и другие наследственные полипозные синдромы) считается относительно редкой патологией [2], пациенты, страдающие этим заболеванием, требуют особого внимания и подхода. Современные эндоскопические технологии позволяют провести раннюю, своевременную диагностику и, что немаловажно, осуществить полноценное миниинвазивное лечение тех больных, кото-

рых раньше приходилось оперировать. Методика глубокой однобаллонной энтероскопии в сочетании со стандартными рутинными эндоскопическими манипуляциями (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия) позволяет выполнить тотальный осмотр всего желудочно-кишечного тракта и в случае необходимости провести удаление практически любых эпителиальных неоплазий, что в свою очередь положительно сказывается на качестве жизни пациентов, избежавших тяжелой травмирующей операции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

М.М. Лохматов <http://orcid.org/0000-0002-8305-7592>

Т.Н. Будкина <http://orcid.org/0000-0002-7379-7298>

В.И. Олдаковский <http://orcid.org/0000-0002-8805-8164>

Е.Ю. Дьяконова <http://orcid.org/0000-0002-8563-6002>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кайбышева В.О., Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., и др. Синдром Пейтца–Егерса: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2011. — Т. 21. — № 2 — С. 54–61. [Kaibysheva VO, Ivashkin VT, Baranskaya EK, et al. Sindrom Peittsa–Egersa: obzor literatury i opisaniye sobstvennogo klinicheskogo nablyudeniya. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2011;21(2):54–61. (In Russ).]
2. Цуканов А.С., Шубин В.П., Поспехова Н.И., и др. Наследственные раки желудочно-кишечного тракта // *Практическая онкология*. — 2014. — Т.15. — №3 — С. 126–133. [Tsukanov AS, Shubin VP, Pospekhova NI, et al. Nasledstvennyye raki zheludochno-kishechnogo trakta. *Prakticheskaya onkologiya*. 2014;15(3):126–133. (In Russ).]
3. Calva D, Howe J. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am*. 2008;88(4):779–817. doi: 10.1016/j.suc.2008.05.002.
4. Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA. *Gastrointestinal and liver pathology*. A volume in the series: *Foundations in diagnostic pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. 736 p.
5. Basak F, Kinaci E, Aksoy S, et al. Multiple intestinal intussusceptions in Peutz–Jeghers' syndrome: A case report. *Acta*

Chir Belg. 2010;110(1):93–94. doi: 10.1080/00015458.2010.11680575.

6. Jansen M, Leng W, Baas AF, et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz–Jeghers polyposis. *Gut*. 2006;55(1):1–5. doi: 10.1136/gut.2005.069062.

7. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. *Peutz–Jeghers Syndrome*. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2016 [updated 2016 Jul 14; cited 2016 Aug 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>.

8. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М., и др. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей // *Онкопедиатрия*. — 2015. — Т. 2. — № 4 — С. 384–395. [Kazubskaya TP, Belev NF, Kozlova VM, et al. The hereditary syndromes associated with polyps and development of malignant tumours in children. *Oncopediatrics*. 2015;2(4):384–395. doi: 10.15690/onco.v2.i4.1465. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v2.i4.1465

9. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz–Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59(7):975–986. doi: 10.1136/gut.2009.198499.

Т.В. Слепцова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушков¹, Т.М. Бзарова^{1, 2}, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Опыт успешного лечения канакинумабом пациента с TRAPS-синдромом с ранее не описанной мутацией в гене рецептора TNF α

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 15.08.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Представлено наблюдение периодического синдрома, ассоциированного с мутацией в гене рецептора TNF α (TRAPS), — одного из наиболее часто встречающихся аутовоспалительных состояний. При молекулярно-генетическом обследовании ребенка в возрасте 9 лет была выявлена делеция с.337_339del в гетерозиготном состоянии в экзоне 04 гена TNFRSF1A, приводящая к делеции аминокислоты p.Glu113del. Подобная мутация ранее не описана в регистрах пациентов с TRAPS и по данным компьютерного анализа (Alamut visual) является патогенной. Приведенный клинический пример указывает на наличие в российской популяции семей с TRAPS, которые могут иметь «нетипичные» мутации гена TNFRSF1A. Описано успешное применение у пациента моноклонального антитела к интерлейкину 1 β канакинумаба. В результате, уже через день полностью купировались лихорадка и абдоминальный синдром, уменьшилась боль в коленных суставах. Через 1 нед лечения у ребенка нормализовались лабораторные показатели активности болезни (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок). В течение последующих 32 нед обострений основного заболевания не зафиксировано. Нежелательных явлений на фоне терапии канакинумабом не отмечалось. Таким образом, показана высокая эффективность и безопасность канакинумаба у больного с периодическим синдромом, ассоциированным с мутацией в гене рецептора TNF α , что указывает на перспективность терапевтического применения блокатора интерлейкина 1 β у больных с TRAPS-синдромом.

Ключевые слова: дети, аутовоспалительные синдромы, молекулярно-генетическая диагностика, TRAPS, TNFRSF1A, новая мутация, канакинумаб.

(Для цитирования: Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В. Опыт успешного лечения канакинумабом пациента с TRAPS-синдромом с ранее не описанной мутацией в гене рецептора TNF α . Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (4): 399–403. doi: 10.15690/pf.v13i4.1615)

Tatyana V. Sleptsova¹, Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Kirill V. Savostyanov¹, Alexander A. Pushkov¹, Tatyana M. Bzarova^{1, 2}, Kseniya B. Isaeva¹, Rina V. Denisova¹

¹ Scientific Center of Children Health, Moscow, Russian Federation

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

Treating TRAPS Syndrome with a Previously Undescribed TNF α Gene Receptor Mutation Successfully with Canakinumab

The article presents an observation of one of the most common autoinflammatory syndromes — TRAPS (periodic syndrome associated with a mutation in the TNF α receptor gene). During a molecular-genetic examination of a 9-year-old child, a c.337_339del deletion in the heterozygous state of the TNFRSF1A gene exon 04, leading to a p.Glu113del amino acid deletion, was found. This mutation has not been described previously in TRAPS patients, and according to computer analysis (Alamut Visual) the issue is pathogenic. This observation indicates the presence of families with TRAPS in the Russian population, who can have «atypical» TNFRSF1A gene mutations. A successful use of monoclonal antibodies to interleukin 1 β — canakinumab — in the patient is described. As a result, fever and abdominal syndromes have completely stopped, while knee joints pain decreased a day later. After a week of treatment, the child's disease activity laboratory indices returned to normal (ESR, C-reactive protein). No exacerbations were fixed over the next 32 weeks. No adverse effects were registered during canakinumab therapy. Thus, canakinumab has demonstrated a high level of effectiveness and safety for the patient suffering from a periodic syndrome associated with a mutation in the TNF α gene receptor. This indicates therapeutic use prospects for the interleukin 1 β blocker in TRAPS syndrome patients.

Key words: children, autoinflammatory syndromes, molecular genetic diagnosis, TRAPS, TNFRSF1A, new mutation, canakinumab.

(For citation: Sleptsova Tatyana V., Alexeeva Ekaterina I., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexander A., Bzarova Tatyana M., Isaeva Kseniya B., Denisova Rina V. Treating TRAPS Syndrome with a Previously Undescribed TNF α Gene Receptor Mutation Successfully with Canakinumab. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 399–403. doi: 10.15690/pf.v13i4.1615)

ВВЕДЕНИЕ

Лихорадка, как правило, является одной из главных причин обращения за медицинской помощью к педиатру. Патогенные возбудители чаще всего становятся причиной болезней, обуславливая подъемы температуры тела, тем не менее целый ряд неинфекционных заболеваний тоже сопровождается лихорадкой [1]. В этих случаях температурные реакции возникают под воздействием факторов, вызывающих асептическое воспаление и повреждение тканей (аллергия, аутоиммунные заболевания, травмы и др.) [1]. Таким образом, пациенту с лихорадкой приходится проводить дифференциальную диагностику с учетом клинической картины целого ряда заболеваний.

Так, например, симптомы системного воспаления в сочетании с лихорадкой характеризуют группу наследственных, так называемых периодических аутовоспалительных состояний [2]. В созданном в рамках проекта EUROFEVER международном регистре больных с редкими состояниями в настоящее время зарегистрировано более 2500 пациентов с аутовоспалительными синдромами [3].

Аутовоспалительные болезни дебютируют чаще всего в детском возрасте [2], не имеют в своей основе инфекционного агента [4], поскольку развиваются вследствие генетического нарушения взаимодействия молекулярных регуляторов воспаления. Согласно современной классификации, к аутовоспалительным заболеваниям относятся семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean fever, FMF), гипер-IgD-синдром (Hyper-Immunoglobulinemia D associated periodic fever syndrome, HIDS), синдром Макла–Уэллса (Muckle-Wells syndrome, MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (Chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome/Neonatal-onset multisystem inflammatory disease, CINCA/NOMID), семейная холодовая крапивница (Familial Cold Urticaria/Familial cold autoinflammatory syndrome, FCU/FCAS), периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic fever Syndrome, TRAPS) [4].

Характеристика TRAPS-синдрома

TRAPS-синдром (семейная периодическая лихорадка) — моногенное наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу [4].

При TRAPS возраст начала заболевания варьирует от 2 нед жизни до 53 лет [3]. Атаки лихорадки характеризуются значительной продолжительностью (от 1–3 до 5–6 нед), сопровождаются сыпью (эритематозной, макулопапулезной, кольцевидной, уртикарной), конъюнктивитом, периорбитальной эритемой с отеком (часто односторонней), иногда увеитом, миалгиями, артралгиями, болями в животе. В редких случаях может отмечаться неэрозивный артрит, затрагивающий, как правило, крупные суставы [4].

Согласно данным, объединяющим результаты исследований, сведения из информационной базы по генным мутациям человека (Human Gene Mutation Database, HGMD), причиной развития TRAPS являются патогенные

мутации, расположенные в определенных областях гена *TNFRSF1A* [5, 6].

Как показывает накопленный клинический опыт, большинство аутовоспалительных синдромов имеют тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. Выявление и лечение таких пациентов представляют большие трудности.

В приведенном ниже клиническом наблюдении отражен опыт диагностики и успешного лечения больного с TRAPS-синдромом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Т., возраст 9 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (Москва) в течение 8 мес.

Из анамнеза. Мальчик родился от 2-й беременности, вторых срочных родов. Масса тела ребенка при рождении 3150 г, длина тела 51 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Раннее физическое и психическое развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проводились согласно графику национального календаря. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Первые симптомы заболевания появились у ребенка в возрасте 7 лет (с октября 2014 г.), когда без видимых провоцирующих причин манифестировали повышение температуры до 39°C, головная боль, слабость, боли в животе, диарея, артралгии в коленных суставах, периферическая лимфаденопатия с преимущественным увеличением паховых лимфоузлов до 2 см.

Мальчик госпитализирован в педиатрический стационар по месту жительства в октябре 2014 г. При обследовании отмечалось повышение следующих лабораторных маркеров воспаления: лейкоцитов до $22 \times 10^9/\text{л}$ (норма до 11,5), тромбоцитов до $630 \times 10^9/\text{л}$ (норма до 440), гемоглобина до 92 г/л (норма от 120), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 77 мм/ч (норма до 20), сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 105 мг/л (норма < 5 мг/л). У ребенка исключена хирургическая патология. Проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном, Селемицином; назначены нестероидные противовоспалительные препараты. Положительной динамики не отмечалось. После исключения инфекционных и хирургических заболеваний по месту жительства был установлен диагноз «Юношеский артрит с системным началом», назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки перорально. На фоне приема преднизолона у мальчика купировались лихорадка, артралгии, боли в животе, уменьшились размеры лимфоузлов. В течение 2 мес преднизолон был постепенно отменен. Через 3 мес после отмены терапии у мальчика возобновились лихорадка до фебрильных цифр, артралгии, появилась припухлость коленных суставов, однократно отмечена эритематозная сыпь. Ребенку проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15 мг/кг № 3, назначены нестероидные противовоспалительные препараты. В течение последующего года у мальчика дважды отмечались эпизоды обострения заболевания, сопровождаемые фебрильной лихорадкой, артралгиями, миалгиями, абдоминальным синдромом, лимфаденопа-

тией, выраженной слабостью. На фоне лихорадки у пациента регистрировалось повышение лабораторных показателей активности болезни: лейкоцитоз до $28 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз до $700 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 82 мм/ч, сывороточной концентрации СРБ до 108 мг/л.

С целью уточнения диагноза и назначения лечения ребенок был направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва).

При поступлении в НЦЗД (январь 2016 г.) состояние ребенка расценивалось как средней тяжести, обусловленной общей слабостью, вялостью, лихорадкой, болью в животе.

При осмотре обращали на себя внимание лимфаденопатия, отек коленных суставов, боль в околопупочной и эпигастральной областях живота при пальпации.

В клиническом анализе крови — гипохромная анемия (гемоглобин 104 г/л), повышение СОЭ до 77 мм/ч, в иммунологическом анализе — повышение сывороточной концентрации СРБ до 53 мг/л. В биохимическом и иммунологическом анализах крови все показатели были в пределах нормы.

В анализах мочи: протеинурия (до 0,033 г/л), фосфатурия (12,5 ммоль/л).

По данным ультразвукового исследования определялись увеличение размеров правой доли печени, диффузная неоднородность и повышение эхогенности ее паренхимы; размеры почек и чашечно-лоханочных систем не превышали нормы, однако отмечалось повышение эхогенности коркового слоя почек. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

Ребенку проведены эхокардиография, компьютерная томография легких, магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия: признаки серозитов, объемных образований, воспалительных изменений не обнаружены. По данным компьютерной и МР-томографии коленных суставов отмечалось утолщение мягких тканей суставов, признаков костно-хрящевой деструкции не выявлялось.

Мальчик был осмотрен офтальмологом, сурдологом — со стороны органов чувств патологии не выявлено.

Учитывая данные клинической картины (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, артрит, абдоминальный синдром), у пациента заподозрен аутовоспалительный синдром.

После осмотра ребенка генетиком был рекомендован молекулярно-генетический анализ с целью выявления мутаций, приводящих к развитию TRAPS-синдрома.

Геномная ДНК была выделена из цельной венозной крови методом экстракции фенол-хлороформом. Фрагменты генов *TNFRSF1A* и *NLRP3*, содержащие все кодирующие участки с прилегающими интронными областями, были получены с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфичных праймеров (таблица с последовательностями). Участки исследуемых генов амплифицировали с использованием метода ПЦР на термоциклере Bio-Rad T100 (США) в 20 мкл реакционной смеси: 70 мМ буфер Трис-НСl (pH = 8,8), 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01% Твин-20, 2 мМ хлорид магния, 200 нмоль каждого dNTP, 500 нмоль праймеров (Евроген,

Россия), 1,5 ед. Taq ДНК-полимеразы (Евроген, Россия), 20–50 нг геномной ДНК. Условия ПЦР: 95°C/2 мин — 1-й цикл; 94°C, 10 с, 54–66°C, 60 с — 40 циклов. Идентификацию продуктов реакции проводили в агарозном геле [7].

После этого все фрагменты были проанализированы методом прямого автоматического секвенирования с использованием набора BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, США) на автоматическом секвенаторе ДНК ABI 3500 XL (Applied Biosystems, США). Полученные последовательности были наложены на референсные последовательности RefSeqGene NM_001065.3 (*TNFRSF1A*) и NM_004895.4 (*NLRP3*) из базы данных Национального центра биотехнологической информации [8]. В результате проведенного молекулярно-генетического исследования у пациента выявлена делеция с.337_339del в гетерозиготном состоянии в экзоне 04 гена *TNFRSF1A*, приводящая к делеции аминокислоты p.Glu113del. Делеция ранее не описана, расположена в области цистеинсвязывающего внеклеточного домена CRD2 рецептора TNFR1 и по данным компьютерного анализа (Alamut visual) является патогенной.

Ребенку был установлен диагноз «TRAPS-синдром» и назначена патогенетическая терапия блокатором интерлейкина (IL) 1 β (канакинумаб) в дозе 2 мг/кг массы тела подкожно. После первой инъекции канакинумаба у пациента купировались лихорадка, суставной синдром, боль в животе. Через 1 нед терапии нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ, СРБ). Ребенок получает канакинумаб в течение 8 мес: обострений заболевания не отмечалось, нежелательных явлений на фоне лечения не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аутовоспалительные синдромы включают группу болезней, объединенных повторяющимися эпизодами спонтанно возникающего неинфекционного воспаления с известной генетической природой [4]. Общие для всей группы заболеваний признаки — периодические эпизоды лихорадки, полисистемность и повышение острофазовых маркеров воспаления (СОЭ, СРБ и др.) [9]. Для каждого из аутовоспалительных синдромов характерно сочетание тех или иных признаков, варьирующих по выраженности, частоте и характеру течения [10, 11]. Классическим примером аутовоспалительных синдромов служит TRAPS [4].

Наибольшее число описанных к настоящему времени мутаций в гене *TNFRSF1A* расположено в экзоне 04, при этом наиболее распространена мутация с.362G>A (R92Q) [12]. Ген *TNFRSF1A* кодирует один из рецепторов фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α — важнейший провоспалительный цитокин, продуцируемый моноцитами/макрофагами, лимфоцитами, NK клетками, полиморфноядерными лейкоцитами [6, 12]. Гиперпродукция TNF α играет ведущую патогенетическую роль при многих воспалительных заболеваниях, включая ревматические (ревматоидный артрит, группа серонегативных спондилоартритов, ювенильный артрит и др.) [9]. Однако, к настоящему времени не существует системати-

зированной информации о корреляции генотип-фенотип у больных с TRAPS.

Эффекты TNF α осуществляются посредством соединения с рецепторами I типа с массой 55 кДа и II типа с массой 75 кДа. В результате взаимодействия с рецепторами запускается серия внутриклеточных процессов передачи сигнала, что приводит либо к активации фактора NF- κ B и экспрессии генов медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов), либо к индукции апоптоза [6, 9]. Состояние характеризуется приступами лихорадки, болью в животе и локальными миалгиями. В клинической картине данного заболевания также описаны эпизодические эритематозные поражения, лимфаденопатия, конъюнктивит, односторонний периорбитальный отек, синдром отечной мошонки, олигоартралгия [3]. Продолжительность атак варьируема (от одного дня до нескольких месяцев), в среднем 2–3 нед. Характерны повышение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, фибриноген, ферритин), лейкоцитоз с нейтрофилизом, тромбоцитоз, снижение концентрации гемоглобина [5].

Самым грозным осложнением TRAPS, приводящим к почечной или печеночной недостаточности и гибели пациентов [12], является АА-амилоидоз (поражает до 25% больных). Согласно данным литературы, мутации, затрагивающие цистеиновые остатки в молекуле рецептора TNFR1, гораздо чаще приводят к развитию системного амилоидоза [12], тогда как мутации с низкой пенетрантностью (*R92Q*) обычно вовлечены в развитие хронических воспалительных процессов, а их носители имеют более мягкое течение TRAPS [12]. Данных об особенностях течения заболевания у пациентов с мутациями в гене *TNFRSF1A* к настоящему времени в научной литературе не представлено.

В представленном клиническом случае у ребенка с вновь выявленной мутацией заболевание характеризовалось фебрильной лихорадкой, выраженным абдоминальным синдромом, лимфаденопатией, развитием артрита. Для купирования приступов использовали нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды в дозе > 20 мг/сут [13]. Однако, неоднократно отмеченная вторичная неэффективность этих препаратов потребовала эскалации дозы [12]. Попытки использования в лечении TRAPS колхицина, метотрексата, азатиоприна результатов не дали [12].

В последнее десятилетие принципиально новым подходом к лечению TRAPS стало использование генно-инженерных биологических препаратов [14]. Первыми из этого класса были ингибиторы TNF α (инфликсимаб, адалимумаб) — моноклональные антитела к TNF α , которые не только продемонстрировали невысокую эффективность, но даже провоцировали обострение состояний [15, 16]. Этанерцепт, препарат на основе рекомбинантных рецепторов, был в применении более успешным — улучшения состояния или ремиссии достигала большая часть пациентов, однако, в среднем через 3 года лечения у них развивалась вторичная неэффективность [16, 17]. Большинство из этих пациентов были переведены на ингибитор интерлейкина (IL) 1, показавшего

наилучшую результативность у пациентов с TRAPS [18]. Вторичная неэффективность моноклональных антител к IL 1 у таких больных крайне редко становится причиной отмены препарата.

В настоящее время накоплены данные об успешном применении канакиумаба [18]. Наш опыт подтвердил отличный эффект терапии моноклональными антителами к IL 1 β для подкожного введения в дозе 2 мг/кг каждые 8 нед у пациентов с TRAPS: терапия канакиумабом не только позволила купировать лихорадку, сыпь, абдоминальный и суставной синдромы, но и способствовала улучшению качества жизни ребенка и предотвращению развития жизнеугрожающего осложнения — амилоидоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие клинических проявлений врожденных периодических лихорадок и наличие ранее не известных генетических мутаций, приводящих к развитию аутовоспалительных синдромов, указывает на необходимость детального изучения этих заболеваний. Применение технологии секвенирования нового поколения, направленной на поиск мутаций в целевых генах у пациентов с клинической картиной аутовоспалительного состояния, позволило нам выявить не описанную ранее мутацию у пациента с периодической лихорадкой и назначить патогенетическое лечение препаратом моноклональных антител к IL 1. В результате были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность канакиумаба для лечения TRAPS-синдрома.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

К. В. Савостьянов — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Novartis.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

А. А. Пушков — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Novartis.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

К. Б. Исаева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Novartis.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Т. В. Слепцова <http://orcid.org/orcid.org/0000-0003-2827-3812>

Р. В. Денисова <http://orcid.org/orcid.org/0000-0002-1317-9914>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. *Лихорадка у детей: руководство*. — М.: 2014. — 400 с. [Tatochenko VK. *Likhoradka u detei: rukovodstvo*. Moscow; 2014. 400 p. (In Russ.).]
2. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В. и др. Высокая эффективность канакинумаба у пациента с поздно диагностированным криопиринассоциированным синдромом (синдром CINCA) // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 4. — С. 456–461. [Sleptsova TV, Alexeeva EI, Savostyanov KV, et al. High efficiency of Kanakinumabum for a patient with a late diagnosed chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (CINCA). *Pediatric pharmacology*. 2015;12(4):456–461. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v12i4.1428.
3. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В. и др. Опыт применения канакинумаба у пациента с тяжелым криопиринассоциированным синдромом (синдром CINCA/NOMID) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 3. — С. 97–103. [Sleptsova TV, Alexeeva EI, Savost'yanov KV, et al. Experience in application of Canakinumab in patients with cryopyrin-associated syndrome (syndrome CINCA/NOMID). *Current pediatrics*. 2014;13(3):97–103. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1035.
4. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 55–64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children (The Lecture from 18th of September 2013, Conference «Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis» (18–20 of September, 2013, St. Petersburg)). *Current pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v13i2.973.
5. HGMD Professional [Internet]. Human Gene Mutation Database; 2016. TNFRSF1A [cited 2016 Aug 5]; [about 1 p.]. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=TNFRSF1A>.
6. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(10):1599–1605. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201271.
7. Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., Слепцова Т.В. и др. Клинические и молекулярно-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 3. — С. 363–373. [Alexeeva EI, Savostyanov KV, Sleptsova TV, et al. Clinical and molecular genetic features of autoinflammatory syndromes in children. *Current pediatrics*. 2015;14(3):363–373. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v14i3.1372.
8. NCBI [Internet]. National Center for Biotechnology Information: National Library of Medicine (US) [cited 2016 Aug 5]; [about 1 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
9. Barron K, Athreya B, Kastner D. *Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases*. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. Ed by Cassidy J.T., et al. 6th ed. Elsevier Saunders; 2011. p. 642–660.
10. Kitley JL, Lachmann HJ, Pinto A, Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010;74(16):1267–1270. doi: 10.1212/WNL.Ob013e3181d9ed69.
11. Ahmadi N, Brewer CC, Zalewski C, et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiologic manifestations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(2):295–302. doi: 10.1177/0194599811402296.
12. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2160–2167. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184.
13. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1748–1757. doi: 10.1056/NEJMr010200.
14. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, et al. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): state of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):38–43. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.020.
15. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(5):349–368. doi: 10.1097/00005792-200209000-00002.
16. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):908–913. doi: 10.1002/art.33416.
17. Caorsi R, Federici S, Gattorno M. Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):81–86. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.027.
18. Ter Haar N, Lachmann H, Ezen S, et al. Treatment of autoinflammatory disease: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268.

Е.А. Вишнёва¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.А. Алексеева^{1, 2}, Л.Р. Селимзянова^{1, 3},
Ю.Г. Левина^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Е.А. Добрынина¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: современное состояние вопроса

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 18.08.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Статья посвящена аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) — единственному этиопатогенетическому методу терапии аллергической патологии. Способствуя формированию иммунологической толерантности, АСИТ модифицирует течение болезни, предотвращает возникновение новой или утяжеление имеющейся сенсibilизации, тем самым предупреждая развитие астмы, что особенно актуально для пациентов детского возраста. Авторами представлены основные особенности механизма действия и условия достижения запланированного эффекта. Рассматриваются ключевые противопоказания к назначению АСИТ, принципы выбора соответствующего аллергена для лечения и особенности его введения детям как с моносенсibilизацией, так и чувствительным к группе аллергенов. Обозначены дальнейшие перспективы развития исследований и уже имеющиеся достижения данной медицинской технологии.

Ключевые слова: аллергенспецифическая иммунотерапия, сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия, патогенетическая терапия аллергии, индукция иммунной толерантности, дети.

(Для цитирования: Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Селимзянова Л.Р., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Добрынина Е.А. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 404–408. doi: 10.15690/pf.v13i4.1616)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Контроль над аллергическими болезнями можно достичь путем применения симптоматических средств и препаратов для экстренной помощи, однако лишь специфическая иммунотерапия обладает действитель-

но лечебным эффектом [1]. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), опыт использования которой насчитывает уже более века, — единственный патогенетический метод терапии для лечения респираторной аллергии как у детей, так и у взрослых пациентов [2].

Elena A. Vishneva¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Anna A. Alekseeva^{1, 2}, Lilia R. Selimzyanova^{1, 3},
Julia G. Levina^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Elena A. Dobrynina¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Allergen-Specific Child Immunotherapy: Current State of Affairs

The article is devoted to allergen-specific immunotherapy (ASIT) — the only etiopathogenic therapy method for allergic diseases. By promoting the formation of immunological tolerance, ASIT modifies the course of the disease, prevents the occurrence of new or the worsening of existing sensitizations, thereby preventing the development of asthma, which is especially important for pediatric patients. The authors present the mechanism of action and its main features and conditions with regard to achieving the planned effect. Considered are the key contraindications to ASIT, the principles of selecting the appropriate allergen for the treatment and features of its introduction to both children with mono sensitization and children sensitive to the allergen group. Further prospects of research development and existing achievements of this medical technology are mentioned.

Key words: allergen immunotherapy sublingual allergen immunotherapy, allergy pathogenetic therapy, immune tolerance induction and children.

(For citation: Vishneva Elena A., Namazova-Baranova Leyla S., Alekseeva Anna A., Selimzyanova Lilia R., Levina Julia G., Efendieva Kamilla E., Dobrynina Elena A. Allergen-Specific Child Immunotherapy: Current State of Affairs. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 404–408. doi: 10.15690/pf.v13i4.1616)

Являясь, по сути, вакцинацией против определенных аллергических заболеваний, АСИТ может изменить их течение, предотвратив новую сенсibilизацию аллергеном и развитие астмы [1, 3], благодаря выработке иммунологической толерантности.

АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Механизм воздействия АСИТ

Уникальное действие АСИТ обусловлено молекулярными и клеточными механизмами, которые были достаточно подробно изучены и описаны в последнее время [3, 4]. Воздействие АСИТ включает индукцию ранней гипосенсибилизации тучных клеток и базофилов, генерацию ответа популяции Т и В регуляторных клеток, модификацию выработки иммуноглобулинов (Immunoglobulin, Ig) Е и G4, уменьшение количества эозинофилов и тучных клеток в слизистой оболочке органов-мишеней, снижение активности последних, а также базофилов, циркулирующих в кровяном русле. При этом переключение аллергенспецифических эффекторных Т и В клеток на регуляторный фенотип является ключевым событием в процессе АСИТ и нормализации иммунного ответа на аллергены. Кроме того, индуцируемые интерлейкином 10 регуляторные В клетки, также способствуют развитию толерантности за счет супрессии эффекторных Т клеток и селективной индукции IgG4. Аллергенспецифические регуляторные Т и В клетки — ключевые звенья всей иммунорегулирующей цепи, действие которой направлено на подавление воспалительных цитокинов дендритных клеток; супрессию эффекторных Th1, Th2 и Th17 клеток; уменьшение аллергенспецифических IgE и запуск выработки IgG4, а также подавление миграции тучных клеток, базофилов, эозинофилов и эффекторных Т клеток в ткани. Таким образом, под воздействием АСИТ происходят видоизменение иммунного ответа организма на аллерген и индукция развития толерантности.

Факторы, обуславливающие эффективность АСИТ

Однако, эффективность АСИТ обуславливают множество факторов, важнейшими из которых являются правильная постановка диагноза, отбор пациентов и точно определенный первичный сенсibilизирующий аллерген. Следует помнить, что у пациента может быть как истинная сенсibilизация к конкретному аллергену, так и сенсibilизация вследствие иммунологической перекрестной реактивности к сходным по своему строению аллергенам [5]. Структурное и иммунологическое сходство между аллергенами обусловлено таксономической близостью видов. Одни и те же IgE-антитела могут взаимодействовать со структурно схожими фрагментами аллергенов разного происхождения (общими эпитопами, белками одного семейства), однако некоторые молекулы являются уникальными маркерами специфических аллергенов. При этом одни перекрестнореагирующие молекулы могут обуславливать выраженные клинические проявления, в то время как другие — отсутствие симптоматики.

При помощи молекулярной алергодиагностики можно осуществить дифференцированный поиск истинного сенсibilизирующего аллергена, в том числе исключить либо подтвердить перекрестную реактивность организма [6–8]. Молекулярный метод в настоящее время получает все большее распространение в клинической практике,

его ценность неоспорима в вопросах прогноза развития локальных проявлений, определения риска системной реакции, оценки персистенции клинической симптоматики и проведения специфической иммунотерапии. Важнейшее преимущество молекулярной диагностики — идентификация маркеров, характеризующих перекрестную реактивность [7, 8].

Особенно сложной может показаться ситуация с подбором АСИТ для пациентов с поливалентной сенсibilизацией. Множественные положительные результаты обследований могут быть обусловлены перекрестной реактивностью аллергенов в составе диагностических экстрактов (используемых как при кожных прик-тестах, так и при определении sIgE) [9, 10]. Например, пациент, первично сенсibilизированный к травам, может дать положительную реакцию во время прик-теста с экстрактом березы, который содержит профилин Bet v 2, по своей структуре очень сходный с профилином трав Phl p 12 (timoфеевки луговой). В случае если у такого пациента отсутствуют секреторные (s) IgE Bet v 1 и выявляется положительный титр sIgE к Phl p 1 и Phl p 5, можно сделать заключение о наличии истинной сенсibilизации к травам. В одном из исследований было показано, что использование молекулярной алергодиагностики потребовало изменить АСИТ, подобранную по результатам кожного тестирования (прик-тестов), более чем у 50% пациентов [11].

Таким образом, в случае множественной аллергии молекулярная алергодиагностика дает возможность идентифицировать соответствующий причинно-значимый аллерген для проведения АСИТ.

Согласно клиническим рекомендациям [1, 5], результаты любых диагностических тестов, в том числе методов молекулярной диагностики аллергии, следует анализировать в контексте данных клинического анамнеза, так как подтвержденная лабораторно сенсibilизация к аллергену не всегда сопровождается клиническими проявлениями. В то же время сенсibilизация лишь к определенным аллергенам имеет клиническое значение: сведения анамнеза в некоторых случаях остаются решающими при подборе препарата для специфической иммунотерапии. Именно данный фактор является определяющим в вопросе эффективности АСИТ: правильно выбранный аллерген одинаково эффективен как при моносенсibilизации, так и при чувствительности к группе аллергенов [12].

Безопасность и эффективность АСИТ

Ранее АСИТ осуществлялась только методом подкожного введения аллергена. В течение последних 25 лет широкое распространение получила сублингвальная иммунотерапия [1]. Отчасти это было обусловлено вопросом безопасности подкожной иммунотерапии, что привело к ограничению ее использования в некоторых странах Европы и стимулировало поиск новых, более безопасных методов введения, а также разработку и внедрение стандартизации аллергенов. Кроме того, в клинической практике режим инъекций может быть доступен далеко не всем пациентам. Сублингвальный путь введения при АСИТ используется во всем мире все чаще: на сегодняшний день доказана его безопасность с точки зрения системных побочных эффектов по сравнению с подкожными инъекциями аллергенов [1, 13]. Многолетний опыт

применения свидетельствует о высокой безопасности сублингвальной иммунотерапии: за все время наблюдения не зафиксировано ни одного смертельного исхода, а эпизоды анафилаксии были описаны лишь в исключительных случаях; большинство (> 90%) побочных нежелательных явлений обычно местного значения и ограничены местом введения [13].

Учитывая тот факт, что именно сомнения в безопасности АСИТ могут стать возможной причиной отказа от ее проведения, с целью объективного анализа выраженности и тяжести, а также частоты таких реакций были разработаны клинические классификации оценки побочных реакций при сублингвальной [14] и подкожной АСИТ [15]. Следует отметить, что большинство нежелательных явлений, связанных с сублингвальной иммунотерапией, проявляется через некоторое время от начала лечения и самостоятельно купируется в течение нескольких дней. Разработанная трехуровневая классификация местных реакций при сублингвальной иммунотерапии основана на субъективной оценке пациентов: так, одним из основных факторов, определяющих степень тяжести (3-я степень), является прекращение АСИТ, вызванное местной реакцией.

В исследованиях показано, что местные реакции «не беспокоили» или «только немного беспокоили» около 82% респондентов, получавших подкожную АСИТ, и только 4% готовы были из-за них прекратить терапию [16]. Вместе с тем доказано, что местные реакции не позволяют прогнозировать последующий системный ответ организма на любой из методов АСИТ [1, 17, 18]. При этом ни в одном из наблюдений не было установлено, что увеличение частоты выраженных нежелательных местных реакций при проведении подкожной АСИТ увеличивает риск развития системных побочных явлений [19].

Не менее актуальным остается вопрос эффективности АСИТ, в том числе с экономической точки зрения [20]. В целях стандартизации такого анализа в последнее время рекомендовано использовать системный подход: одновременную балльную оценку тяжести клинических проявлений аллергии и количества используемых лекарственных средств (объем потребности в симптоматической терапии). Однако, в ежедневной практике специалиста данный метод, несмотря на свою простоту, широко не используется, оставаясь пока атрибутом лишь клинических исследований [21]. В практике для повседневного использования может быть полезна визуальная аналоговая шкала оценки симптомов. Это наглядный субъективный метод оценки общего дискомфорта пациента, обусловленного проявлениями аллергической патологии, отражает не только выраженность каждого симптома, но и эффективность проводимой терапии [22].

Однако, в отличие от симптоматической или иной терапии, АСИТ с экстрактами аллергенов зачастую не столь удобна для пациента за счет таких особенностей, как схема лечения (нередко многолетняя), беспокойство и озабоченность по поводу действия, а также продолжительность достигнутого эффекта. Кроме того, несмотря на многочисленные клинические исследования и мета-анализы, свидетельствующие об эффективности АСИТ, этот вариант терапии используется все еще недостаточно широко, а по некоторым данным, менее чем у 10% пациентов с аллергическим ринитом или астмой во всем мире

[1]. Существующие различия между регионами при этом не удается объяснить лишь социальными или экономическими причинами.

Один из основных факторов, обуславливающих ограничения широкого использования АСИТ — недостаточная осведомленность [1]. К сожалению, на сегодняшний день со стороны специалистов отсутствует единое мнение подтвержденной эффективности и экономической целесообразности АСИТ, а разный профессиональный уровень врачей, осуществляющих ведение пациентов с аллергией, несомненно, не повышает качество медицинской помощи таким больным. Отсутствие и разрозненность сведений об аллергии и методах ее лечения как в популяции, так и у отдельных пациентов с аллергией, иногда недоступность данного метода терапии вследствие особенностей режима лечения и высокой стоимости самих препаратов для некоторых слоев населения становятся причиной ограничения контингента больных, у которых АСИТ позволила бы значительно уменьшить проявления болезни и предотвратить развитие новой сенсибилизации.

Показания и противопоказания к АСИТ

Применение АСИТ в комплексном лечении аллергического ринита и астмы (контролируемой) не имеет противоречий в рекомендациях различных аллергологических сообществ мира. Показано значительное снижение выраженности симптомов атопической астмы и аллергического риноконъюнктивита, аллерген-специфической гиперреактивности дыхательных путей, а также уменьшение потребности в использовании лекарственных средств [23, 24]. Особое значение имеет актуальный как для детей, так и для взрослых пациентов потенциальный стероидсберегающий эффект АСИТ, заключающийся в предотвращении возможных нежелательных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов у больных астмой. При использовании обеих техник АСИТ — подкожной и сублингвальной — отмечено снижение дозы базисной терапии ингаляционных глюкокортикостероидов, необходимой для поддержания контроля над астмой [25–27].

Однако, для некоторых аллергических заболеваний показания не определены достаточно четко. Несмотря на то, что результаты последних исследований представляются довольно обнадеживающими для АСИТ как болезньюмодифицирующего метода терапии пищевой аллергии и атопического дерматита, доказательства эффективности ограничены, и проведение такого лечения затруднено высоким риском развития нежелательных побочных явлений. В систематическом обзоре [28], проведенном с целью независимой оценки имеющихся доказательств эффективности и безопасности АСИТ при атопическом дерматите, было проанализировано 12 рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований стандартизованных аллергенов клещей домашней пыли и пыльцы с участием 733 пациентов. По результатам трех наблюдений, с учетом гетерогенности исследований, существенной динамики состояния после курса АСИТ не отмечено, в двух исследованиях (85 участников) сообщалось о значительном положительном эффекте: при общей оценке симптомов отношение шансов составило 2,85 (95% доверитель-

ный интервал, ДИ, 1,02–7,96); субъективные проявления зуда по 10-балльной шкале снизились на 4,2 балла (95% ДИ 3,69–4,71). Таким образом, по результатам данного метаанализа, вследствие высокой гетерогенности качества исследований и особенностей статистической обработки результатов полученные доказательства недостаточно убедительны для конкретных рекомендаций по использованию АСИТ при atopическом дерматите.

В настоящее время показания к назначению АСИТ являются специфическими и общепринятыми, а клинические ситуации, когда из-за соображений безопасности пациенту не рекомендуется введение экстракта аллергена (т.е. имеются противопоказания: например, вследствие сопутствующих заболеваний или иное), могут слегка отличаться [2, 29]. Терминологически выделяют абсолютные и временные — относительные противопоказания. По согласительному документу Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), абсолютным противопоказанием для проведения АСИТ являются [2]:

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

Относительное противопоказание может определять временной параметр. В таких случаях проведение АСИТ откладывают на определенный период: например, до момента достижения ремиссии основной или сопутствующей патологии, либо купирования проявлений острого инфекционного заболевания, а также в случаях вакцинации [29]. При назначении сублингвальной АСИТ следует помнить о дополнительных клинических состояниях, которые могут отсрочить начало терапии:

- повреждения и раны слизистой оболочки ротовой полости;
- хирургические манипуляции в ротовой полости;
- заболевания пародонта и патология слизистой оболочки ротовой полости.

В то же время использование АСИТ в некоторых клинических ситуациях определяет анализ соотношения относительного риска и ожидаемой пользы от проведенной терапии. Комплексная оценка состояния пациента в таких случаях играет ключевую роль: АСИТ проводят, если эффект терапии превышает любой риск ухудшения состояния пациента. Относительные противопоказания для назначения АСИТ в данных случаях следующие:

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

Важным вопросом остается и возраст начала проведения АСИТ: за рубежом допускается использование данной технологии у пациентов раннего возраста [1, 2, 29]. Исследований эффективности и безопасности как сублингвальной, так и подкожной АСИТ у пациен-

тов в возрасте до 5 лет, не подтверждающих наличия каких-либо негативных последствий, увеличение частоты и тяжести нежелательных явлений или низкую эффективность методик [1, 2], а также доказывающих их преимущество для широкого использования в данной возрастной группе, пока недостаточно. На сегодняшний день в России АСИТ разрешена у детей с возраста 5 лет (возрастразрешенный диапазон для стандартизованных аллергенов, зарегистрированных на территории РФ) [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АСИТ — единственный патогенетический метод терапии, модифицирующий течение аллергической патологии. На сегодняшний день остаются открытыми вопросы возможных нереализованных целей использования АСИТ, например в профилактике дебюта аллергической патологии до выявления маркеров эффективности и предикторов выбора длительности курса лечения. С целью поиска доказательств эффективности АСИТ в профилактике аллергических заболеваний EAACI инициировано проведение метаанализа [30]. Специально сформулированные четкие критерии отбора исследований отражают критический подход к оценке эффективности, рентабельности и безопасности данной медицинской технологии при аллергии. К текущему моменту накоплено много исследований и достаточно гетерогенных по дизайну сообщений об эффективности АСИТ при различных формах аллергии, но только анализ и синтез полученных данных позволит сформировать четкие рекомендации по использованию АСИТ в целях профилактики.

Совершенствование стратегии индукции аллергенспецифической толерантности в целях увеличения безопасности и эффективности активно проводится как за счет разработки новых препаратов аллергенов и адъювантов, так и альтернативных методов введения. Инновационные подходы реализуются с использованием модифицированных пептидов и рекомбинантных антигенов для внутрикожного/накожного применения. В целях повышения иммунного ответа на аллергены при одновременном снижении риска нежелательных явлений, в т.ч. анафилактических реакций, используются различные вспомогательные вещества. Важнейшим направлением улучшения АСИТ-технологии должно стать совершенствование стандартизации аллергенов, выпускаемых различными производителями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Л.С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Л.Р. Селимзянова <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

А.А. Алексева <http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Е.А. Добрынина <http://orcid.org/0000-0002-3696-3293>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):556–568. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.
- Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(8):897–909. doi: 10.1111/all.12638.
- Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2011;66(6):725–732. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02589.x.
- Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):621–631. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1088.
- Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO — ARIA — GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17. doi: 10.1186/1939-4551-6-17.
- Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(10):1442–1460. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x.
- Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(5):454–461. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01197.x.
- Shreffler WG. Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):843–849; quiz 850–841. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.011.
- Weber RW. Cross-reactivity of pollen allergens: impact on allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(3):203–212. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60654-0.
- Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(3):191–204. doi: 10.1159/000321178.
- Sastre J, Landivar ME, Ruiz-Garcia M, et al. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012;67(5):709–711. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02808.x.
- Calderon MA, Cox L, Casale TB, et al. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):929–934. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.019.
- Passalacqua G, Nowak-Wegrzyn A, Canonica GW. Local side effects of sublingual and oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Forthcoming 2016. doi: 10.1016/j.jaip.2016.06.020.
- Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):93–98. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.039.
- Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):569–574.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.060.
- Coop CA, Tankersley MS. Patient perceptions regarding local reactions from allergen immunotherapy injections. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(1):96–100. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60841-1.
- Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(2):225–227. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61551-7.
- Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5):840–843. doi: 10.1067/mai.2000.110468.
- Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, et al. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(1):82–86. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60626-6.
- Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69(7):854–867. doi: 10.1111/all.12383.
- Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А. и др. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей. Стандартизация подходов к оценке эффективности // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 2. — С. 173–179. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. Allergen-specific immunotherapy in children. Standardizing the efficacy evaluation approaches. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(2):173–179. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i2.1280.
- Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, et al. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1349–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.033.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (8):CD001186. doi: 10.1002/14651858.CD001186.pub2.
- Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope*. 2014;124(3):616–627. doi: 10.1002/lary.24295.
- Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):568–575.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.019.
- Marogna M, Braidì C, Bruno ME, et al. The contribution of sublingual immunotherapy to the achievement of control in birch-related mild persistent asthma: a real-life randomised trial. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(4):216–224. doi: 10.1016/j.aller.2012.07.004.
- Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008;133(3):599–609. doi: 10.1378/chest.06-1425.
- Tam HH, Calderon MA, Manikam L, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review. *Allergy*. 2016;71(9):1345–1356. doi: 10.1111/all.12932.
- Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: перспективы профилактики и лечения // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 5. — С. 532–536. [Vishnyova EA, Namazova-Baranova LS. Allergen-specific immunotherapy in children: prospects of prevention and treatment. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(5):532–536. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i5.1454.
- Dhami S, Nurmatov U, Halken S, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergic disease: protocol for a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(3):236–241. doi: 10.1111/pai.12524.

Маргарита Николаевна Кузнецова



8 августа 2016 г. произошло знаменательное событие — исполнилось 80 лет со дня рождения замечательного ученого, посвятившего свою жизнь профилактике детских болезней и оздоровлению детей нашей страны, доктору медицинских наук Маргарите Николаевне Кузнецовой.

Родилась Маргарита Николаевна в одном из удивительных по красоте мест средней полосы России — маленьком городке Наволоки Ивановской области на берегу реки Волги.

Поколению детей войны досталась непростая судьба — внести свою посильную лепту в общую победу, а затем поднять и восстановить страну из руин, перевести ее жизнь «на мирные рельсы». Вместе со всей страной, с такими же, как и она, молодыми людьми Маргарита Николаевна принимала участие в освоении целины, за что в 1957 г. была награждена медалью «За освоение целинных земель».

Будущее любой страны, особенно страны, потерявшей миллионы граждан, — это ее дети. И в 1955 г. Маргарита Николаевна поступила на педиатрический факультет Ивановского медицинского института, откуда, получив диплом врача-педиатра, была направлена на Север, в Управление врачебно-санитарной службы Северной железной дороги Министерства путей сообщения. С 1961 г. она работала участковым педиатром в детской консультации, а с 1962 по 1965 г. занимала еще и должность заведующей детским отделением железнодорожной больницы на ст. Няндома.

В 1965 г. Маргарита Николаевна прошла клиническую ординатуру по специальности «Педиатрия» на кафедрах Ярославского медицинского института, а через два года вновь вернулась на Крайний Север, где работала сначала ординатором, а затем заведующей детским отделением железнодорожной больницы на ст. Печора (с 1968 по 1972 г.). В эти годы благодаря высоким деловым и морально-этическим качествам Маргарита Николаевна дважды избиралась депутатом районного Совета. В 1970 г. за доблестный труд на Севере страна отметила ее заслуги медалью «За доблестный труд».

С 1972 по 1975 г. Маргарита Николаевна работала врачом-педиатром поликлинического отделения детской

объединенной Московской городской больницы № 17. Затем перешла на работу в Центральный ордена Ленина институт усовершенствования врачей (ныне Российская медицинская академия последипломного образования), в котором на кафедре физиологии развития и воспитания детей раннего возраста делилась своим богатым практическим опытом. На этой же кафедре ею была выполнена и успешно защищена (1986) кандидатская диссертация по теме «Профилактика острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста с использованием продигозана» под руководством проф. Р.В. Тонковой-Ямпольской. В этот же период времени за многолетний добросовестный труд в области здравоохранения была награждена медалью «Ветеран труда».

В 1987 г. Маргарита Николаевна приступила к работе в должности научного сотрудника лаборатории здоровья детей раннего и дошкольного возраста Института педиатрии. Интерес к профилактической педиатрии и ясное представление, что болезнь проще предотвратить, чем вылечить, определили дальнейшие научные интересы Маргариты Николаевны. Научный поиск в этом направлении вылился в подготовку и успешную защиту докторской диссертации на тему «Эффективность неспецифической профилактики острых респираторных заболеваний у детей» (1994). Дальнейшее углубление темы профилактической педиатрии в детских воспитательных учреждениях Маргарита Николаевна продолжила в должности ведущего научного сотрудника отделения лечебной физкультуры и спортивной медицины под руководством одного из основателей лечебной физической культуры и спортивной медицины в отечественной педиатрии профессора Сергея Васильевича Хрущева. Более 10 лет Маргарита Николаевна выполняла работу ученого секретаря проблемной комиссии «Проблемы роста и развития здорового ребенка» и «Здоровый ребенок. Экология и здоровье детей».

Прошли годы, но Маргарита Николаевна и сейчас в строю. Она продолжает собственные исследовательские разработки, касающиеся профилактических мероприятий в детских учреждениях с использованием физических факторов оздоровления, и претворяет их в жизнь. Ею опубликовано более 250 научных работ, в числе которых методические рекомендации и пособия для медицинских и педагогических работников. В рамках федеральной целевой программы «Дети Севера» Маргарита Николаевна вновь участвовала в разработке программы по воспитательно-оздоровительной работе с детьми в дошкольных учреждениях северных регионов страны. Разработанная методика предупреждения острых респираторных инфекций удостоена серебряной медали ВДНХ, профилактическая работа в дошкольных учреждениях отмечена дипломом на выставке в Варшаве.

Мы рады, что и сейчас этот добрый, интеллигентный, скромный и удивительно светлый человек продолжает работать на благо нашего будущего — наших детей. Здоровья Вам, Маргарита Николаевна! И долгих, долгих, долгих лет жизни!

Руководство и сотрудники Научного центра здоровья детей, редколлегия журнала, друзья и ученики с удовольствием присоединяются к поздравлениям и желают крепкого здоровья и новых творческих успехов на благо отечественного здравоохранения!

Иван Евгеньевич Смирнов



410

27 августа исполнилось 70 лет главному научному сотруднику и почетному профессору Научного центра здоровья детей Минздрава РФ, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, одному из создателей патофизиологической школы в отечественной педиатрии Ивану Евгеньевичу Смирнову.

Иван Евгеньевич родился в Иркутской области. В 1963 г., закончив с отличием школу, поступил на лечебный факультет Иркутского медицинского института. В студенческие годы на кафедре оперативной хирургии он получил первые навыки экспериментальной научной работы, что после окончания института (также с отличием) послужило основанием для направления на учебу в аспирантуру 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова при кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии (руководитель — член-корр. АМН СССР, проф. Г.Е. Островерхов). Оригинальные способы сосудистой изоляции печени для профилактики массивных кровотечений с их анатомо-экспериментальным обоснованием, представленные в кандидатской диссертации на тему «Эндокавальное шунтирование при резекциях печени» (1974), И.Е. Смирнов защитил двумя патентами.

После окончания аспирантуры Иван Евгеньевич работал ассистентом кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии 2-го МОЛГМИ, повышал квалификацию в ММА им. И.М. Сеченова, пройдя замечательную научную и педагогическую школу выдающегося ученого, академика В.В. Кованова. Но вот уже в течение почти 40 лет (с августа 1977 г.) профессиональная судьба И.Е. Смирнова связана с Научным центром здоровья детей. Он последовательно занимал должности младшего (до 1980 г.), старшего (до 1990 г.), главного научного сотрудника лаборатории патофизиологии тогда еще академического Института педиатрии, а с 1999 по 2015 г. был заведующим лабораторией патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НЦЗД.

В самом начале своей трудовой биографии Иван Евгеньевич проявил себя как инициативный, уже с солидным опытом проведения экспериментальных исследований научный работник. Именно поэтому для много-

месячных командировок (1978, 1980 гг.) в Институт фармакологии и токсикологии Галле-Виттенбергского Университета им. Мартина Лютера (ГДР) с целью освоения новых методов исследований простагландинов выбор был сделан в пользу молодого специалиста. Освоение материала позволило И.Е. Смирнову провести экспериментальные исследования фармакодинамического эффекта простагландинов на состояние коронарного кровотока, установить закономерности регуляции сердца простаноидами при нарушениях сердечной деятельности. Полученные данные легли в основу докторской диссертации «Динамика простаноидов при нарушениях сердечной деятельности» (1987). В 1995 г. Ивану Евгеньевичу было присвоено ученое звание профессора.

Научное творчество И.Е. Смирнова внесло существенный вклад в развитие патофизиологии детского организма, способствовало изучению особенностей патогномичных паттернов биологически активных соединений при различных патологических состояниях у детей. Под его руководством и личном участии сотрудники лаборатории патофизиологии НЦЗД и многочисленные ученики вписали яркую главу в развитие таких разделов отечественной науки, как молекулярно-биологические исследования эйкозаноидов и их предшественников при болезнях сердца, легких, почек, аллергической и неврологической патологии у детей; клеточные и молекулярные механизмы регуляции функциональных систем растущего организма в онтогенезе; выявление закономерностей функционирования живых систем; молекулярные основы формирования хронических форм патологии; научное обоснование новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации распространенных болезней детей и подростков.

Выдающуюся научную деятельность И.Е. Смирнова ярко характеризует объем опубликованных изданий: он автор почти 800 научных работ, в числе которых 6 монографий и 12 учебных пособий; 25 патентов на изобретения и 16 удостоверений на рацпредложения. Им подготовлены 11 докторов и 30 кандидатов наук.

Многогранна деятельность Ивана Евгеньевича Смирнова и как талантливого организатора науки: с 1993 г. он неоднократно переизбирался на должность заместителя директора по научной работе; на протяжении многих лет принимал непосредственное участие в мониторинге и оценке результативности деятельности научных учреждений РАМН, реализации мероприятий федеральных целевых программ по сохранению и укреплению состояния здоровья детского населения («Дети России», 1991–1995, 2007–2010; «Дети Севера», 1996–2006, и др.). Он заместитель председателя Диссертационного совета при НЦЗД и главного редактора «Российского педиатрического журнала»; является членом Ученого совета НЦЗД, Исполкома Союза педиатров России, Международного научного общества по патофизиологии, а также редколлегий нескольких журналов.

Иван Евгеньевич Смирнов активно продолжает свою научную и общественную деятельность, содержание которой — охрана и укрепление здоровья детей России. В выполнении этой высокой миссии желаем юбиляру крепкого здоровья и новых творческих достижений!

*Исполком Союза педиатров России,
администрация Научного центра здоровья детей,
редколлегия журнала, ученики и коллеги.*

Галина Васильевна Волынец



10 августа отпраздновала свой 60-летний юбилей главный научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НИИ педиатрии (с 2008) доктор медицинских наук Галина Васильевна Волынец.

Родилась Галина Васильевна в пос. Мятлево Медынского района Калужской области, в интеллигентной семье педагогов: мать — учитель немецкого языка, отец — преподаватель физики, электротехники и электрооборудования. С раннего детства проявляла интерес к естественным наукам. Свой путь врача начала в 1973 г., когда поступила на педиатрический факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. В начале своего трудового пути, сразу по окончании института, была распределена на работу в 3-е Главное управление МЗ СССР (сейчас Федеральное медико-биологическое агентство), где работала в течение 18 лет. Первые 4 года трудилась участковым педиатром на территории жаркого Узбекистана. Несмотря на кадровый дефицит, брала на себя двойную нагрузку, и в любую погоду приходила на помощь маленьким пациентам.

В период 1983–1985 гг. Галина Васильевна проходила обучение в клинической ординатуре Института педиатрии. Под руководством профессора Л.В. Чистовой собрала научно-исследовательский материал и в 1987 г.

защитила кандидатскую диссертацию на тему «Значение генетических факторов и НВ-вирусной персистенции у родителей в формировании хронического гепатита и цирроза печени у детей». Окончив клиническую ординатуру, Галина Васильевна продолжила работать в учреждениях Федерального медико-биологического агентства, но уже в России — сначала заведующей детским отделением поликлиники (1985–1986), затем заведующей педиатрическим отделением стационара (1987–1997) на Смоленской атомной электростанции. В этот период ею был разработан метод ультразвуковой диагностики острых пневмоний у детей.

После переезда в Москву в 1997 г. заведовала дневным стационаром детской поликлиники, а с 2001 г. работала врачом в отделении гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Воспитывая двоих детей, Галина Васильевна в 2007 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Патогенетическая характеристика и дифференцированная тактика лечения важнейших форм хронического гастрита у детей» (научный консультант — проф. А.Д. Царегородцев), которая легла в основу монографии «Хронический гастрит у детей» (2013).

В 2006 г. Галина Васильевна приняла приглашение на работу в Федеральное бюро медико-социальной экспертизы Минздрава России, где более двух лет возглавляла сектор клинко-функциональных основ медико-социальной экспертизы, успев за это время разработать систему определения ограничений различных категорий жизнедеятельности у детей разного возраста на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Однако тяга к клинической работе вновь привела ее в Научный центр здоровья детей, в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой которого Галина Васильевна работает по настоящее время.

Галина Васильевна имеет высшую квалификационную категорию по педиатрии. Является автором 200 научных работ, в том числе 6 монографий, 100 журнальных публикаций, 10 патентов на изобретения в области медицины. Под ее руководством защищены 2 кандидатские диссертации.

Редколлегия журнала, друзья, коллеги и ученики от всей души поздравляют Галину Васильевну с юбилеем и желают долгого трудового пути врача-ученого в самой благородной профессии на свете!



Симуляционно-тренинговый центр Научного центра здоровья детей

Научный центр здоровья детей — уникальный педиатрический центр с инновационной технологической и научной инфраструктурой, являющийся крупнейшим образовательным центром послевузовского профессионального образования детских врачей (педиатров и детских хирургов) России и стран СНГ.

В 2013 г. на базе Центра открыт современный высокоспециализированный компьютеризированный симуляционно-тренинговый центр. Центр оснащен современным оборудованием: роботы-симуляторы (PediaSIM, BabySIM), виртуальные симуляторы (ЛапСим, ВиртуОрт), педиатрические манекены (НЬЮБОРН, ВиртуБэби, ТравмаКинд

и др.), респираторный тренажер (ТестЧест), медицинские видеотренажеры для лапароскопии, муляжи и фантомы для отработки практических навыков различной сложности. Пять учебных классов снабжены видеокамерами и объединены в сеть, изображение из них транслируется в зал дебрифинга. В ходе тренингов манекен-имитаторы высочайшего уровня позволяют создать множество приближенных к реальности клинических ситуаций, овладеть мануальными навыками оказания базовой и экстренной медицинской помощи детям в возрасте до 5 лет, смоделировать принципы оказания экстренной посиндромной терапии.



Тематические курсы: *

- базовая и расширенная сердечно-легочная реанимация (основы тренинга PALS);
- нарушения сердечного ритма и антиаритмическая терапия;
- острая дыхательная недостаточность и респираторная терапия;
- первая помощь при неотложных состояниях в педиатрии;
- оказание помощи при травмах у детей;
- эндоскопическая хирургия;
- отработка навыков наложения детских швов и основ десмургии.

Преподаватели-тренеры:

- высококвалифицированные специалисты Центра, ежедневно оказывающие неотложную помощь (педиатрическую, хирургическую, реанимационную) детям,
- профессионалы, имеющие специализацию в неонатологии, анестезиологии-реаниматологии, пульмонологии, аллергологии, нефрологии, хирургии, ортопедии и др.

В рамках программы подготовки национальных кадров стран-участниц российского проекта по реализации Мусковской инициативы в 2014 году на базе Центра проведено 5 обучающих научно-практических семинаров.



* — с выдачей сертификатов государственного (русского и международного) образца.