

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., академик РАН

Заместители главного редактора

Сайгитов Р.Т., д.м.н.;

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

Архутин 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., член-корр. РАН

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

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

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

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

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

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

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. (Жемерово), д.м.н., проф.

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

Гербер-Гротте А. (Цюрих, Швейцария), д.м.н., проф.

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

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

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.

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

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

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.

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.

517

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2016 / ТОМ 13 / № 6

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/ № 6/ 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

532 Л.С. Намазова-Баранова

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

533 В.Ю. Альбицкий, Л.С. Намазова-Баранова
СОЮЗУ ПЕДИАТРОВ РОССИИ 90 ЛЕТ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

539 А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, К.В. Савостьянов, Т.В. Маргиева, Е.А. Вишнёва, Г.Т. Яхяева
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГИПОФОСФАТАЗИИ У ДЕТЕЙ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

544 Е.Г. Бокучава, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Алексеева, К.Е. Эфендиева, Е.А. Вишнёва, Ю.Г. Левина, Н.И. Вознесенская, Е.А. Добрынина, В.Г. Калугина
ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ

549 И.А. Деев, К.В. Куликова, О.С. Кобякова, Е.С. Куликов, А.В. Холопов, И.А. Степанов, И.Н. Антонова, Е.Г. Быбченко, К.Е. Гольцман, Е.Н. Доровская, Е.Н. Кожевникова, Л.В. Ледайкина, Н.А. Макарова, М.А. Пермькова, Н.Г. Попова, А.А. Страдина, Л.А. Фёдорова, А.А. Фоменко, Е.С. Харитонов, Е.Б. Ходосевич, И.Н. Чугайнова
ФАКТОРЫ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РОЖДЕНИЕМ ДЕТЕЙ С МАССОЙ ТЕЛА МЕНЕЕ 2500 г: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

554 Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, Е.А. Добрынина, А.А. Алексеева, В.И. Смирнов, Ю.Г. Левина, Е.В. Антонова
ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДИНАМИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ТЯЖЕЛОГО ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ

560 М.Ш. Шингарова, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова, С.И. Валиева, М.Л. Травина, К.Б. Исаева, М.А. Солошенко, О.Л. Ломакина
ВЛИЯНИЕ ТОЦИЛИЗУМАБА НА СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

565 Н.А. Ильенкова, И.В. Черепанова, Т.А. Вохмина
ПРОБЛЕМЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

571 О.В. Кожевникова, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.С. Мытникова, Э.А. Абашидзе, Т.В. Маргиева, А.Е. Пальцева
ОЖИРЕНИЕ И НАРУШЕНИЯ СНА У ДЕТЕЙ

577 С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, Т.Р. Чумбадзе, М.И. Петровская, И.Л. Митюшин
КОРРЕКЦИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ДИСТРОФИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ВРОЖДЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА

ДИАГНОСТИКА В ПЕДИАТРИИ

587 М.М. Лохматов, Т.Н. Будкина, В.И. Олдаковский, Е.Ю. Дьяконова, А.С. Потапов
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ ИННОВАЦИОННОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ВИДЕОКАПСУЛЬНОЙ СИСТЕМЫ С ПАНОРАМНЫМ ОБЗОРОМ

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

592 М.Ю. Степанян, Е.В. Комарова
ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

597 Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев
КОНТАГИОЗНЫЙ МОЛЛЮСК У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

601 А.Г. Гайворонская, Л.С. Намазова-Баранова, Д.А. Новикова, М.В. Федосеенко, Н.Е. Ткаченко, Т.А. Калужная, Ф.Ч. Шахтактинская, М.И. Броева
ИЗУЧЕНИЕ ПЕРЕНОСИМОСТИ БЕСКЛЕТОЧНЫХ ААКДС-ВАКЦИН У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 4 ЛЕТ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

607 П.Е. Садчиков, И.Л. Гольдман, Л.С. Намазова-Баранова, Г.В. Яцык, Т.Э. Боровик, А.Д. Черноусов, А.И. Романченко, Е.Р. Садчикова, О.Л. Лукоянова, Н.Г. Звонкова, И.А. Беляева
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАКТОФЕРРИНА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

ПРЕСС-РЕЛИЗ

614 РЕЗОЛЮЦИЯ ЗАСЕДАНИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ И ВАКЦИНАЦИИ В РОССИИ

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

617 Е.С. Овсянкина, М.Ф. Губкина, Л.В. Панова, Н.В. Юхименко
К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ МЕТОДА СКРИНИНГА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП РИСКА И ДИАГНОСТИКУ ЗАБОЛЕВАНИЯ

618 И.В. Михеева, Е.Ю. Бурдова, А.А. Мельникова
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

619 А.М. Королюк, Н.Н. Кисличкин, И.В. Красильников
ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ НА ИХ ИММУНОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

МОЛЮТРЕКС 5%

Каля гидроксид

Раствор для местного нанесения
на кожу для лечения контагиозного
моллюска



МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ (КЛАСС 1)

Зарегистрировано на территории РФ:
РУ № РЗН 2016/4174 от 24.10.2016 г.

✓ 2 АППЛИКАТОРА

Кисточка с короткой и жесткой
щетинкой для точной аппликации
раствора на элементы



Тонкий аппликатор
для нанесения раствора на очень
маленькие элементы



✓ ДЕТИ и ВЗРОСЛЫЕ

- С 3-х летнего возраста
- Лицо и тело
(Не использовать на
слизистых оболочках и
коже в зоне вокруг глаз)



Производитель:

Акционерное общество упрощенного типа «АСМ», Франция / Societe par actions simplifiee «ACM», France.

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

ООО «Анаген», 350000 г. Краснодар, ул. Монтажников д.12 пом.101, тел.: +7 (918) 495 1122,

e-mail: welcome@anagen.ru



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, academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD;
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), MD, PhD, professor, RAS cor.
member

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, PhD, professor,
academician of RAS

Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor,
RAS cor. member

Boranbaeva R.Z. (Astana, Kazakhstan), PhD, professor

Borovik T.E. (Moscow), PhD, professor

Botvin'eva V.V. (Moscow), PhD, professor

Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Cokugras F.C. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Dzhumagaziev A.A. (Astrahan'), PhD, professor

Dulkin L.A. (Chelyabinsk), PhD, professor

Ehrich J. (Hannover, Germany), prof.

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

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

Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member

Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor

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

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), PhD, professor

Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor

Kudayarov D.K. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor

Kuzenkova L.M. (Moscow), PhD, professor

Ladodo K.S. (Moscow), PhD, professor

Lapshin V.F. (Kiev, Ukraine), PhD, professor

Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAS academician

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

Mestrovic J. (Split, Croatia), PhD, professor

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Tajikistan), PhD, professor

Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan), PhD, professor,
RAS cor. member

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor

Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor

Ogorodova L.M. (Tomsk), PhD, professor,
RAS cor. member

Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD, professor

Poliakov 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

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.

Yatsiyk 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 № Ф077-22767 Federal service for surveil-
lance 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

БебиФлор – препарат, полученный в результате рациональной комбинации пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* SP1 (200 млрд/г, 50 мг) и пребиотика Фруктоолигосахариды (FOS, 850 мг)



Рекомендован к применению в качестве дополнительного средства при лечении:

- острых кишечных инфекций установленной и не установленной этиологии;
- инфекций, вызванных условно-патогенными организмами;
- кишечных расстройств и дисфункций желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся дисбактериозом кишечника;
- для восстановления нормальной микрофлоры и снижения объема проводимой антибактериальной терапии
- для лечения пищевой аллергии

СОЧЕТАЕТ ДЕЙСТВИЕ ПРОБИОТИКА И ПРЕБИОТИКА

Лactobacillus rhamnosus SP1 имеют подтвержденные пробиотические свойства

Исследования штамма *Lactobacillus rhamnosus* SP1 проводились в Исследовательском центре биотехнологии Католического Университета Святого Сердца (Istituto di Microbiologia – Centro Ricerche Biotecnologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore) Пьяченца, Италия

Штамм *Lactobacillus rhamnosus* SP1 обладает высокой антагонистической активностью в отношении микроорганизмов, вызывающих острые кишечные инфекции
Эксперимент продемонстрировал благоприятное действие штаммов *L. rhamnosus* SP1, значительно сокращающих продолжительность диареи.

Можно рекомендовать детям и взрослым при лечении острых кишечных инфекций.

Лактобактерии штамма *Lactobacillus rhamnosus* SP1 устойчивы к действию большинства антибиотиков

Целесообразно применять с 1-го дня антибиотикотерапии для профилактики развития антибиотикассоциированной диареи.

Лактобактерии штамма *Lactobacillus rhamnosus* SP1 соответствуют современным требованиям, предъявляемым к пробиотическим препаратам

Обладают высокой кислотоустойчивостью и устойчивостью к солям желчи. Способны к адгезии к кишечному эпителию.

Содержит лиофилизированные культуры бактерий

Использование процесса лиофилизации обеспечивает стабильное и продолжительное хранение с сохранением качеств лактобактерий.

Фруктоолигосахариды создают в кишечнике условия, благоприятствующие нормальной флоре, но неблагоприятные для нежелательных микроорганизмов

Натуральные фруктоолигосахариды являются питанием для бифидо- и лактобактерий и избирательно стимулируют рост нормальной микрофлоры кишечника (Это объясняется тем, что только эти микробы вырабатывают фермент инулиназу, который позволяет перерабатывать фруктосахаридные волокна, многократно стимулируя собственный рост.)

Сочетание в препарате лактобактерий и фруктоолигосахаридов обеспечивает симбионтный эффект, при котором эти два компонента оказывают взаимно усиливающее воздействие, а также способствуют активному иммуномодулирующему действию препарата

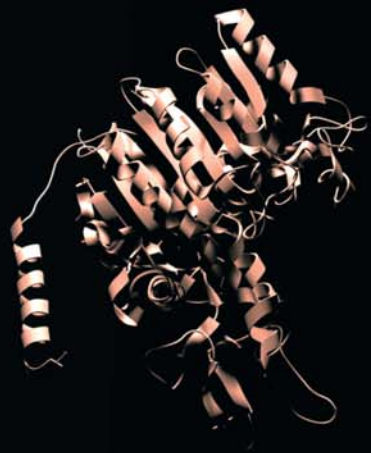
БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

РЕКЛАМА СТР № RU.77.99.11.003.E.007582.09.13 от 04.09.2013

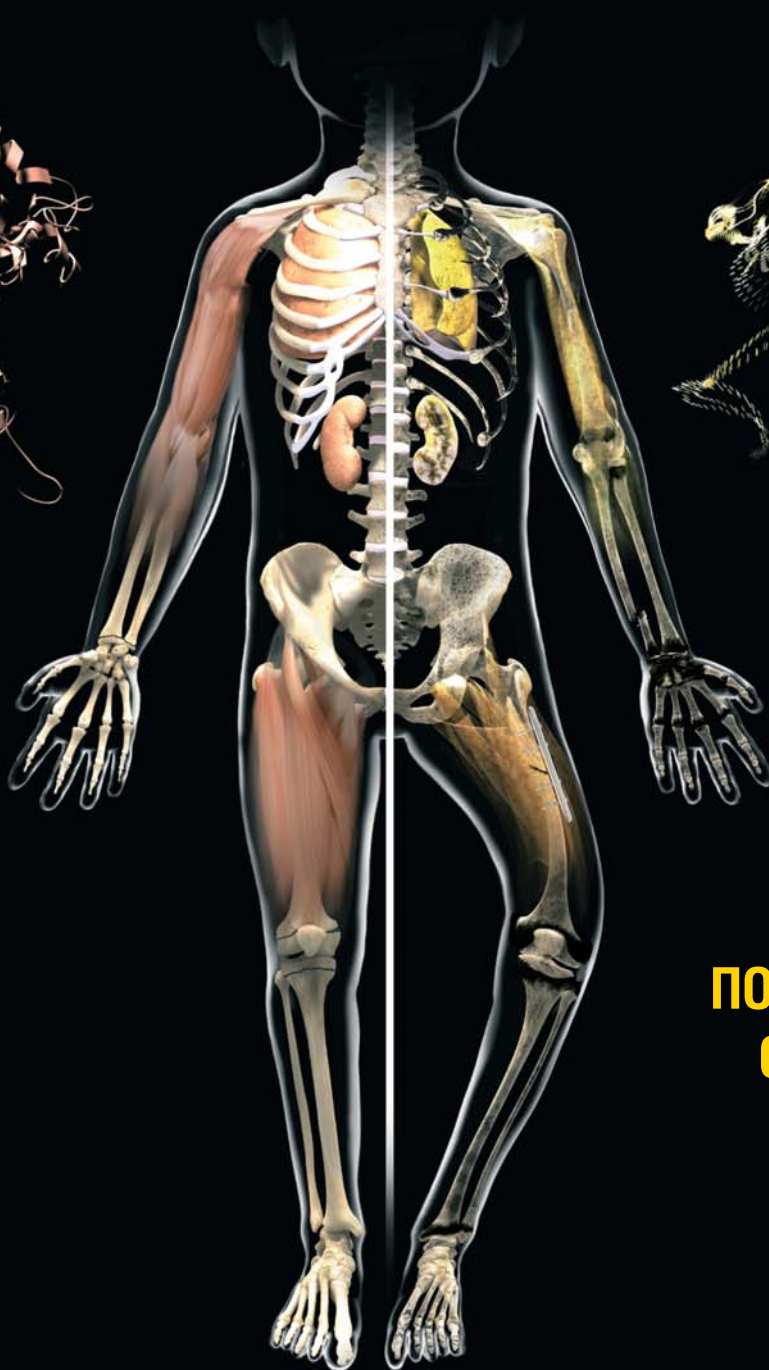
Изготовитель: «Мастер Фарм Польша Сп. З.О.О.», Польша, 90-752 Лодзь, ул. Зелиговского 3/5. По заказу: ООО «Алвилс Патент»

CONTENT

	EDITORIALS
532	Leyla S. Namazova-Baranova
	SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE
533	Valerii Yu. Al'bitsky, Leyla S. Namazova-Baranova 90th ANNIVERSARY OF THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
	CLINICAL RECOMMENDATIONS
539	Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Kirill V. Savostianov, Tea V. Margieva, Elena A. Vishneva, Guzal T. Yakhyayeva CLINICAL RECOMMENDATION TO THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF HYPOPHOSPHATASIA IN CHILDREN
	ORIGINAL ARTICLE
544	Ekaterina G. Bokuchava, Leyla S. Namazova-Baranova, Anna A. Alekseeva, Kamilla E. Efendieva, Elena A. Vishneva, Yuliya G. Levina, Natal'ya I. Voznesenskaya, Elena A. Dobrinina, V.G. Kalugina THE USE OF IMMUNOMODULATORS TO PREVENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES
549	Ivan A. Deev, Kristina V. Kulikova, Olga S. Kobayakova, Evgeny S. Kulikov, Alexander V. Holopov, Igor A. Stepanov, Irina N. Antonova, Elena G. Bybchenko, Kirill E. Holtzman, Elena N. Dorovskaya, Ekaterina N. Kozhevnikova, Lyudmila V. Ledyaykina, Natalia A. Makarova, Maria A. Permjakova, Nadezhda G. Popova, Anna A. Stradina, Larisa A. Fedorova, Anna A. Fomenko, Ekaterina S. Kharitonova, Ekaterina B. Khodosevich, Irina N. Chugainova RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE BIRTH OF CHILDREN WITH A BODY WEIGHT LESS THAN 2500 g: RESULTS OF A RETROSPECTIVE COHORT MULTICENTER STUDY
554	Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishnyova, Elena A. Dobrynina, Anna A. Alekseeva, Vladimir I. Smirnov, Julia G. Levina, Elena V. Antonova PRIMARY RESULTS OF LONG-TERM DYNAMIC MONITORING OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA OF UNCONTROLLED SEVERE PERSISTENT COURSE
560	Meyri S. Shingarova, Ekaterina I. Alexeeva, Tatiana M. Bzarova, Rina V. Denisova, Saniya I. Valieva, Marina L. Travina, Kseniya B. Isaeva, Margarita A. Soloshenko, Olga L. Lomakina THE EFFECT OF TOCILIZUMAB ON THE CONDITION OF BONE TISSUE OF PATIENTS WITH SYSTEMATIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: RESULTS OF A SERIES OF CASES RETROSPECTIVE STUDY
	REVIEW
565	Natalya A. Ilenkova, Irina V. Cherepanova, Tatiana A. Vokhmina CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA: PROBLEMS OF COMPLIANCE TO THERAPY
571	Olga V. Kozhevnikova, Leyla S. Namazova-Baranova, Yuliya S. Mytnikova, Eka A. Abashidze, Tea V. Margieva, Alexandra E. Paltseva OBESITY AND SLEEP DISTURBANCE IN CHILDREN
577	Svetlana G. Makarova, Leyla S. Namazova-Baranova, Nikolay N. Murashkin, Roman V. Epishev, Tamara R. Chumbadze, Maria I. Petrovskaya, Ilya L. Mityushin CORRECTION OF NUTRITIONAL STATUS IN COMPLEX THERAPY FOR CHILDREN SUFFERING FROM DYSTROPHIC FORMS OF INNATE EPIDERMOLYSIS BULLOSA
	PEDIATRIC DIAGNOSTICS
587	Maksim M. Lokhatov, Tatyana N. Budkina, Vladislav I. Oldakovsky, Elena Y. Dyakonova, Aleksandr S. Potapov FIRST TRIES OF USING INNOVATIONAL CAPSO VISION CAPSULE ENDOSCOPY SYSTEM IN TREATING CHILDREN
	FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE
592	Marina Ju. Stepanyan, Elena V. Komarova INTESTINAL DYSBIOSIS IN YOUNG CHILDREN; POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION
597	Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchyan, Roman V. Epishev MOLLUSCUM CONTAGIOSUM WITH CHILDREN: PECULIARITIES OF COURSE AND MODERN APPROACHES TO THERAPY
601	Anna G. Gaivoronskaya, Leyla S. Namazova-Baranova, Daria A. Novikova, Marina V. Fedoseenko, Natalia E. Tkachenko, Tatiana A. Kaljuzhnaya, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya, Marika I. Broeva TOLERANCE OF CHILDREN OLDER THAN 4 YEARS TO ACELLULAR DPT-VACCINES: RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY
607	Pavel E. Sadchikov, Igor L. Goldman, Leila S. Namazova-Baranova, Galina V. Yatsik, Tatiana E. Borovik, Alexandr D. Chernousov, Alexandr I. Romanchenko, Elena R. Sadchikova, Olga L. Lukyanova, Natalia G. Zvonkova, Irina A. Belyaeva LACTOFERIN IN THE PROBLEM OF ANTI-INFECTIOUS PROTECTION OF BABIES IN THEIR FIRST YEAR OF LIVING
	PRESS-RELEASE
614	RESOLUTION OF CONFERENCE OF ADVISORY PANEL ON PNEUMOCOCCAL DISEASE AND VACCINATION IN RUSSIA
	SHORT REPORTS
617	Ovsiankina Ie.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Iukhimenko N.V. THE INFLUENCE OF METHOD OF SCREENING TUBERCULOSIS INFECTION WITH CHILDREN AND TEENAGERS ON THE FORMATION OF RISK GROUPS AND DISEASE DIAGNOSTICS
618	Mikheeva I.V., Burdova Ie.Iu., Melnikova A.A. CONTRASTIVE EVALUATION OF METHODS OF TUBERCULOSIS ALLERGODIAGNOSTICS FOR CHILDREN
619	Koroliuk A.M., Kislichkin N.N., Krasilnikov I.V. THE EFFECT OF TUBERCULAR ALLERGENS STRUCTURAL CHARACTERISTICS ON ITS IMMUNODIAGNOSTIC PROPERTIES



**ЖИЗНЕННО
ВАЖНЫЙ
ФЕРМЕНТ**



**ДЕФИЦИТ
ФЕРМЕНТА
ПОТЕНЦИАЛЬНО
СМЕРТЕЛЕН**

ПРИ ГИПОФОСФАТАЗИИ ДЕФИЦИТ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ

**ПРИВОДИТ К РАЗРУШЕНИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ,
ПОВРЕЖДЕНИЮ ДРУГИХ ОРГАНОВ И, ВОЗМОЖНО, К СМЕРТИ^{1, 2}**

Узнайте больше на **hypophosphatasia.ru**

1. Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, eds. Principles of Bone Biology. Vol 1. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008:1573-1598. 2. Barvencik F, Beil FT, Gebauer M, et al. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia – a clinical and histological analysis. Osteoporos Int. 2011;22(10):2667-2675.

ООО «Алексон Фарма»
143421, Московская обл., Красногорский р-н,
26-й км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига-Ленд», стр. Б

ALEXION

Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н



Рег. уд. П № 014244/01; П № 014244/02

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru

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

РЕКЛАМА



Любисток



Золототысячник



Розмарин

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, Akademik Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации)



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В свет вышло новое учебное пособие для студентов медицинских вузов «Основы общей иммунологии» под редакцией Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.Я. Мешковой, подготовленное коллективами кафедр аллергологии и иммунологии нескольких вузов России и Научного центра здоровья детей.

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 пособия поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

По вопросам приобретения можно обращаться в издательство «ПедиатрЪ»

e-mail: sales@nczd.ru,

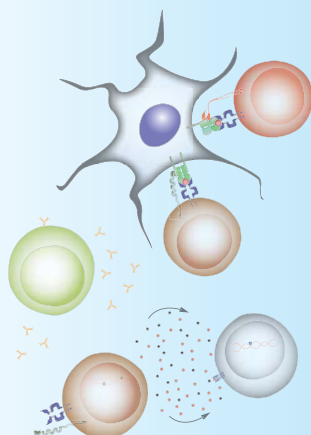
тел. +7 (499) 132-72-04.

Сулейманова Эльвира

Основы общей иммунологии

Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов

Под редакцией Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.Я. Мешковой



Москва
ПедиатрЪ
2014

124 стр., мягкий переплет, 2014 г.
Цена 500 руб.

EndoStars®

...all you need for endoscopy!

**ВЕДУЩИЙ ПОСТАВЩИК
И ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
НА РЫНКЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО
ИНСТРУМЕНТАРИЯ В РОССИИ**

8 (800) 555-56-57
info@endo-stars.com
www.endo-stars.com

ПРОВОДИМ РЕГУЛЯРНЫЕ
ОБУЧАЮЩИЕ КУРСЫ
НА БИОМОДЕЛЯХ



ЭНДОСКОПИЯ | ИННОВАЦИИ

Новый
Инфатрини + Я = Расту
быстрее



**Оптимальная формула для
коррекции роста и веса у детей**

* Инфатрини

Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста.

ООО «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858)
Адрес: 143421, Россия, Московская обл., Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия»,
бизнес-центр «Рига Ленд», строение 1. Телефон: +7 (495) 228 33 88
Подробная информация содержится на сайте: www.nutricia-medical.ru.

Карманный справочник ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

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

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

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



Цена без учета доставки 500 руб.

РИБОМУНИЛ



РУ П № 011369/01; ОП № 011369/02

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

ПЕРОРАЛЬНАЯ ВАКЦИНА



КОРРЕКТОР
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО
ИММУНИТЕТА

- СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ
РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ
- СОКРАЩАЕТ ПОТРЕБНОСТЬ
В АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
- УМЕНЬШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ
ОСЛОЖНЕНИЙ



Pierre Fabre

119435, г. Москва, Саввинская набережная, д. 15
Тел.: (495) 789 9533; www.pierre-fabre-russia.ru



МЫ ВМЕСТЕ СТРОИМ МИР БЕЗ ИНФЕКЦИЙ!

ЗАЩИТА ОТ ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ



ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ



Вакцины для защиты
от **20** инфекций



> **1,6** млрд
доз в год



> **500** млн
привитых в год



17 вакцин
в разработке



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



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

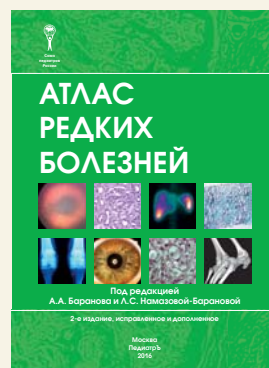
Под редакцией: А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой
2016, 420 с., переплет, ISBN 978-5-904753-32-0

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 друзья, коллеги!**

Подводя итоги уходящего трудного високосного 2016 года, хочется, прежде всего, поздравить себя и друг друга, что мы его все-таки пережили, сохранили свою профессию и продолжаем двигаться дальше!

В российской действительности продолжают масштабные действия, направленные на улучшение положения детей и усовершенствование оказываемой им медицинской помощи. Так, на очередном заседании Координационного совета по реализации Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы было принято эпохальное решение продлить эту инициативу и сделать ее темой десятилетия (2017–2027 гг.). Кроме того, во всех регионах Российской Федерации продолжают серьезные изменения, направленные на повышение качества медицинской помощи детям. И работа наших коллег (аудиты в разных педиатрических учреждениях субъектов РФ с дальнейшим мониторингом ситуации) способствует скорейшему воплощению в жизнь многих прогрессивных идей.

Укрепились позиции российских педиатров и на международной арене. После серьезного успеха первого проекта РФ и ВОЗ «Улучшение качества медицинской помощи в госпиталях первичного уровня в странах Центральной Азии и Африки», где блестяще отработали российские педиатры из ФГАУ «НЦЗД», и достижения несомненных результатов в реализации другого проекта — по обучению педиатров 12 зарубежных стран в симуляционных центрах РФ (ФГАУ «НЦЗД» и ФГБУ «НИИДИ») Правительство страны приняло решение о продолжении финансирования этих инициатив. В будущем году продолжатся выезды наших педиатрических десантов на просторы еще 5 зарубежных стран, и по-прежнему мы будем обучать в наших высокотехнологичных симуляционно-тренинговых центрах наших коллег из-за рубежа.

Мы продолжаем работать и над качеством материалов, выходящих на страницах нашего журнала, на деле воплощая в жизнь принципы доказательной медицины.

Так что поблагодарим 2016-й, и... добро пожаловать в 2017-й — год 90-летия Союза педиатров России! До встречи на следующем съезде педиатров страны!

**С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заместитель директора НЦЗД по научной работе — директор НИИ педиатрии НЦЗД,
заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии
педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 1 педиатрического
факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова,
советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

Dear friends and colleagues!

Summarizing the difficult leap year 2106 I would like to, in the first place, congratulate all of us with the fact that we, after all, have survived it, have retained our profession and continue moving forward!

Russia is witnessing large-scale actions aimed at improving the conditions our children are in and the medical care rendered to them. For example, one of the sessions of the Coordination council for realizing the National strategy of actions in the interests of children for 2012–2017 passed a landmark decision of prolonging this initiative and making it a topic of the decade (2017–2017). Also, serious changes are continuing in all regions of Russia aimed at increasing the quality of child healthcare. And the work of our colleagues (auditions in various pediatric institutions all across the country and subsequent monitoring of the situation) contribute to implementing many progressive ideas as fast as possible.

The positions of Russian pediatricians have also strengthened on the international arena. After a significant success of the first joint Russian-WHO project called "Improving the quality of medical help in primary-level hospitals in Central Asia and Africa", where Russian pediatricians from the SCCH did an amazing job, and after achieving undoubted results in another project — using Russian simulation facilities (at the SCCH and the SRICI) to teach pediatricians from 12 foreign countries. The government decided to continue financing these initiatives. Next year will see our pediatricians being landed onto another 5 foreign countries and we will continue teaching our foreign colleagues at our high-tech simulation centers.

We also continue working on the quality of materials that are released on the pages of our journal, thus implementing in practice the principles of evidence-based medicine.

So let us gratify the year 2016 and... welcome into 2017 — the 90th year of the Union of Pediatricians of Russia!

See you at the next congress of the country's pediatricians!

With respect!

**Yours faithfully,
Editor-in-Chief, 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**

Навстречу 90-летию Союза педиатров России

«Знать и уважать прошлое,
Жить настоящим
И думать о будущем»Председатель Исполкома Союза педиатров России
академик А.А. Баранов**В.Ю. Альбицкий¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}**¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Союзу педиатров России 90 лет

Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории социальной педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-19, e-mail: albicky@nczd.ru

Статья поступила: 10.12.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Статья посвящена 90-летию Союза педиатров России. Изучение научных трудов, отчетов, докладов, резолюций съездов Общества детских врачей показало, что обсуждение на педиатрических форумах актуальных проблем научной и клинической педиатрии, организации медицинской помощи детскому населению способствовало снижению детской смертности и заболеваемости, сохранению жизни миллионов детей в СССР и современной России.

Ключевые слова: Союз педиатров России, Всесоюзное общество детских врачей, съезд, педиатр.**(Для цитирования:** Альбицкий В. Ю., Намазова-Баранова Л. С. Союзу педиатров России 90 лет. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 533–538. doi: 10.15690/pf.v13i6.1664)

В 2017 г. исполняется 90 лет Союзу педиатров России: 30 мая – 4 июня 1927 г. в Москве на IV Съезде российских педиатров Всесоюзное общество детских врачей получило официальное признание, а в 1994 г. в качестве правопреемника Обществ детских врачей СССР и РСФСР был создан Союз педиатров России.

Профессиональные объединения детских врачей в нашей стране имеют почти полуторавековую историю. В 1885 г. по инициативе профессора кафедры детских болезней Петербургской Военно-медицинской академии Н.И. Быстрова создается первое в России Общество детских врачей, а в 1892 г. в Москве — второе — во главе с великим русским педиатром Н.Ф. Филатовым. Несмотря на то, что уже в начале XX в. аналогичные организации возникали в городах, имеющих университеты (Киев, Казань, Харьков), столичные общества, имея своими членами в том числе и иногородних врачей (называемых членами-корреспондентами), стали во многом играть роль всероссийских объединений: в их работе участвовало большинство известных педиатров страны,

а главное — на их заседаниях обсуждались самые злободневные, социально значимые проблемы сбережения жизни и здоровья детского населения [1].

В 1908 г. харьковский профессор И.В. Троицкий предложил проект Устава Общества детских врачей России. В октябре 1910 г. был определен состав Оргкомитета по подготовке первого Всероссийского съезда детских врачей. Его возглавил патриарх дореволюционной педиатрии К.А. Раухфус. С 27 по 31 декабря 1912 г. в Петербурге прошел I Всероссийский съезд детских врачей. Председатель съезда, создатель и директор Петербургской детской больницы имени принца Петра Ольденбургского К.А. Раухфус, выступил с приветственным словом: «Потребность в единении русских педиатров давно уже назрела и осуществилась основанием Обществ детских врачей в Москве, Петербурге, Харькове, Киеве, и теперь показалось своевременным раскинуть пределы единения шире, обнимая ими всю Россию созывом Всероссийских съездов и основанием Всероссийского Общества детских врачей»¹.

*Devoted to the 90th Anniversary of the Union of Pediatricians of Russia***Valerii Yu. Al'bitsky¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}**¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ N.I. Pirogov Russian National research Medical University, Moscow, Russian Federation

90th Anniversary of the Union of Pediatricians of Russia

The article is dedicated to the 90th anniversary of the Union of Pediatricians of Russia. Studying the results of academic research, reports, and resolutions of congresses and conferences of Pediatrician Societies, it was observed that discussions organized on pediatric forums which brought up actual problems occurring in pediatrics and clinical practice play an important role in decreasing the rate of child mortality and morbidity, saving millions of child lives in the USSR and modern Russia.

Key words: Union of Pediatricians of Russia, All-Union Society of Pediatricians, congress, pediatrician.**(For citation:** Al'bitsky Valerii Yu., Namazova-Baranova Leyla S. 90th Anniversary of the Union of Pediatricians of Russia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 533–538. doi: 10.15690/pf.v13i6.1664)

¹ Труды Первого Всероссийского съезда детских врачей в Санкт-Петербурге, 27–31 декабря 1912 года. — Издание Оргкомитета под ред. Г.Б. Конухеса. — СПб.: Типо-Литография Н.Л. Ныркина, 1913.

Таким образом, есть все основания заявить, что необходимость организационного объединения российских педиатров, суть и принципы его деятельности были поняты и восприняты, стали общественной идеей, требующей неперенной реализации, еще в имперской России. И хотя это явно риторический вопрос, но не лишне задать его и сегодня: не является ли сказанное еще одним убедительным примером единого исторического процесса в развитии нашего Отечества?

Уже в советскую эпоху на II (1923) и III (1925) съездах вновь поднимался вопрос о создании профессионального сообщества детских врачей, но только на следующем съезде он был решен положительно.

В 1927 г. был принят Устав, согласно которому Общество детских врачей Союза ССР создавалось с «целью объединения проживающих на территории СССР врачей, работающих в области педиатрии, педологии и охраны материнства и младенчества для совместной разработки как теоретических, так и практических вопросов в указанных областях»².

В промежутках между съездами в Москве и Ленинграде работали самостоятельные общества детских врачей. Они вели борьбу «за лицо педиатрических факультетов, которые, в конце концов, взяли линию на обучение детского врача на базе широкой общей теоретической подготовки»³, добились издания объединенного журнала «Советская педиатрия» и создания в 1933 г. Общества детских врачей РСФСР, членами которого стали региональные профессиональные объединения педиатров.

На V съезде Всесоюзного общества детских врачей (1935) первым председателем его Правления был избран классик дореволюционной и советской педиатрии профессор А. А. Кисель. Если вспомнить, что в 1938 г. председатель Правления Общества ушел из жизни, то имеются все основания говорить, что Всесоюзным обществом детских врачей реально руководил Георгий Несторович Сперанский, будучи заместителем А. А. Киселя. Другими словами, академик Г. Н. Сперанский был лидером советских педиатров с 1938 по 1962 г., когда на посту председателя его сменила академик Ю. Ф. Домбровская. Последним председателем Правления (с 1974 г.) являлся известный ученый-педиатр, академик Митрофан Яковлевич Студеникин.

Анализируя историю Всесоюзного общества детских врачей, можно констатировать, что его съезды на протяжении 64 лет являлись незаменимым коллективным собранием профессионалов с целью эффективного обсуждения наиболее актуальных проблем научной и клинической педиатрии, а также острых злободневных вопросов организации медицинской помощи детскому населению [2].

Съезды Всесоюзного общества детских врачей внесли весомую лепту в сохранение жизни миллионов детей. В 20–30-е годы прошлого века в центре их внимания находились проблемы желудочно-кишечных заболеваний, представлявших собой основные причины детской смертности. Во время Великой Отечественной войны педиатры не допустили возникновения эпидемий детских инфекций. В послевоенные годы на педиатрических съездах особое внимание обращали на борьбу с болезнями периода новорожденности и тяжелыми формами пневмонии. В конце 80-х годов прошлого столетия были предложены

и внедрены инновационные подходы к снижению младенческой смертности. Безусловно, успехи Общества во многом связаны с активным участием в его работе таких корифеев отечественной педиатрии, как А. А. Кисель, Г. Н. Сперанский, М. С. Маслов, В. И. Молчанов, А. Ф. Тур, Ю. Ф. Домбровская, В. П. Бисярина, М. Я. Студеникин, В. А. Таболин, Ю. Е. Вельтищев, В. А. Мазурин.

Таким образом, активная деятельность съездов Всесоюзного общества детских врачей вписала яркую страницу в историю советской системы охраны здоровья детей, способствовала снижению в СССР детской смертности и заболеваемости инфекционными и социально значимыми болезнями, сохранению и укреплению здоровья подрастающего поколения.

Как упомянуто выше, Союз педиатров России считается правопреемником не только Всесоюзного, но и Всероссийского общества детских врачей. Отсюда история последнего представляет несомненный медико-исторический интерес, и не сказать о нем хотя бы кратко просто нельзя. Сразу же хочется привлечь внимание к одному малоизвестному, фактически не введенному в научную базу факту. Считается, что Всероссийское общество детских врачей функционировало с 1959 по 1994 г. Однако, у него был предшественник — Общество детских врачей РСФСР, деятельность которого протекала с 1933 по 1940 г. В центре научно-практической работы Общества стояла борьба с детскими инфекционными заболеваниями (летом, в первую очередь, с диареей), при этом использовались такие организационные формы работы, как учет угрожаемых групп детей, постановка на учет пациентов с нарушениями функции пищеварительного тракта, улучшение амбулаторной и стационарной помощи детям в летнее время, увеличение специальных коек для лечения детей с дизентерией и другими острыми желудочно-кишечными инфекциями, усиление санитарно-просветительной деятельности и санитарного надзора за детскими учреждениями [3].

22–25 февраля 1957 г. в Москве состоялась Всероссийская конференция детских врачей, принявшая решение о создании Республиканского общества детских врачей, а 14–19 декабря 1959 г. в Москве прошел I Всероссийский съезд детских врачей. В его программу были включены такие темы, как улучшение медицинского обслуживания детей в РСФСР, проблемы ревматизма, туберкулеза у детей, патологии новорожденных. Председателем Правления общества был избран классик советской педиатрии академик А. Ф. Тур [4].

Деятельность Всероссийского научно-практического общества детских врачей способствовала повышению качества медицинского обслуживания детского населения, ликвидации ряда инфекционных заболеваний (дифтерии, брюшного тифа, полиомиелита), снижению младенческой смертности. Благодаря активной деятельности Общества широкое распространение получила специализированная педиатрическая помощь: в детских больницах были открыты пульмонологические, кардиоревматологические, гастроэнтерологические, нефрологические, отоларингологические и другие отделения [3].

Из 90 лет существования профессионального сообщества российских детских врачей 64 года приходилось на советский период, 3 года — на переходный, а 23 года — на постсоветский. Внешне разница суще-

² Устав Общества детских врачей. — М.: Изд-во «Экономическая жизнь». — 1927. — С. 20.

³ Дормидонтов А. А. Педиатрическая общественность на новых путях // Вопросы охраны материнства и младенчества. — М.: Медгиз, 1935. — № 1. — С. 25.

ственная, но четверть века в истории России формата Российской Федерации по своему содержанию — стремительности, неоднозначности, разнообразию, экономическим взлетам и падениям — намного сложнее для исторического осмысления, чем десятилетия спокойного эволюционного развития страны. Это в полной мере относится и к такой важной составляющей внутренней жизни страны в социальной сфере, как охрана здоровья подрастающего поколения. Кроме того, дореволюционный и советский периоды в истории профессиональных сообществ российских детских врачей отражены в публикациях, посвященных приближающемуся юбилею Союза педиатров [1–3], поэтому мы посчитали необходимым более подробно остановиться на постсоветском периоде.

Исходя из сказанного, мы выделили в развитии Союза педиатров России три периода:

- время становления (с 1994 по 2000 г.);
- начало XXI века (2001–2009 гг.);
- на пути к своему 90-летию (2010–2016 гг.).

Данную периодизацию истории Союза педиатров с известной условностью можно соотнести (сопоставить) с важнейшими (переломными) событиями в истории страны:

- завершение эпохи «лихих девяностых»;
- заметный рост благосостояния населения;
- новые внешние и внутренние вызовы.

В феврале 1994 г. по инициативе заведующего кафедрой детских болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова профессора Александра Александровича Баранова была созвана специальная Учредительная конференция, на которой в качестве правопреемника Всероссийского и Всесоюзного общества детских врачей провозглашено общественное профессиональное объединение — Союз педиатров России. В Уставе новой организационной формы профессионального сообщества российских педиатров обозначены следующие ее цели: «содействие охране здоровья матери и ребенка; содействие сохранению и умножению традиций отечественной педиатрии, защита и помощь педиатрической службе в ее деятельности; объединение практических врачей, ученых и работников высшей педиатрической школы для решения актуальных практических, научных и образовательных проблем охраны здоровья матери и ребенка»⁴.

Центральная фигура отечественной педиатрии 20–50-х годов прошлого века академик Георгий Несторович Сперанский писал: «Состоять членом Общества — это честь, за которую надо бороться, которой надо дорожить». Он придавал большое значение научным заседаниям общества, которые «расширяют кругозор врачей и пополняют их знания, позволяют им обмениваться мнениями, будят критическую мысль и стимулируют поиски новых знаний»⁵. Этот завет великого русского педиатра не только неуклонно соблюдается, но и получил в деятельности Союза педиатров России дальнейшее развитие.

Анализ 23-летней истории профессионального сообщества отечественных детских врачей в качестве Союза педиатров России позволяет выделить следующие отличительные особенности деятельности и вехи его развития.

ПЕРВОЕ. Проведение ежегодных форумов — съезда или конгресса, а с 1999 г. — также ежегодной научно-практической конференции, которая с 2007 г. проходит под названием «Фармакотерапия и дието-

логия в педиатрии». В добавление к этим обязательным профессиональным встречам организуются достаточно частые форумы педиатров страны, в т.ч. с международным участием, посвященные общественно значимым проблемам или юбилейным датам в сфере охраны здоровья детского населения.

ВТОРОЕ. Фактически неизменное и широкое участие в работе форумов, проводимых Союзом педиатров, представителей законодательной и исполнительной власти Российской Федерации. Привлечение к их работе широкой общественности. Как факт внимания со стороны высшей власти к работе форумов педиатров следует отметить, что в адрес большинства съездов и конгрессов присылал письменное приветствие Президент страны.

ТРЕТЬЕ. Международное сотрудничество Союза педиатров, получившее по сравнению с аналогичной деятельностью Всесоюзного и Всероссийского обществ детских врачей принципиально новый формат как в количественном, так и в качественном содержании. Во-первых, значимо расширился состав зарубежных гостей. Так, если в работе XI Всесоюзного съезда детских врачей (1982) принимали участие педиатры из 16 стран, а в работе XII Съезда (1988) — из 8 стран, то XVII Съезд педиатров России (2013) объединил 236 иностранных представителей из 29 государств. Во-вторых, если на форумы Европейской и Всемирной педиатрических ассоциаций в советскую эпоху выезжала делегация в составе не более 15–20 человек, то в XXI веке российская делегация на аналогичных зарубежных форумах, как правило, состояла более чем из 100 человек. В-третьих, на российских педиатрических форумах ведущие педиатры мира стали выступать с лекциями, докладами, проводить мастер-классы, активно участвовать в дискуссиях, были модераторами симпозиумов. Аналогично и российские ученые активно приглашаются для выступлений на международные конгрессы.

Союз педиатров России получил международное признание. Об этом убедительно свидетельствуют следующие факты: проведение в 2010 г. IV Европейского педиатрического конгресса в Москве, выступление на его открытии Президента РФ; избрание председателя Исполкома Союза педиатров А.А. Баранова на должность вице-президента Европейской педиатрической ассоциации (2007–2013), а его заместителя, академика РАН, профессора Л.С. Намазову-Баранову — президентом Европейской педиатрической ассоциации.

ЧЕТВЕРТОЕ. Внедрение инновационных технологий в систему повышения квалификации медицинских кадров. Начиная с 2006 г. на съездах и конгрессах, проводимых Союзом педиатров России, стал воплощаться в жизнь основной принцип Всемирной федерации медицинского образования — непрерывное профессиональное развитие. А именно: на педиатрических форумах стали проводиться образовательные школы (педиатра, аллерголога-иммунолога, ревматолога, организатора здравоохранения и др.) с последующей выдачей сертификатов с указанием количества прослушанных часов. Таким образом, есть все основания заявить, что **Союз педиатров России стал одним из пионеров внедрения в стране организации непрерывного образования врачей.**

⁴ Устав общественной организации «Союз педиатров России» (новая редакция). — М., 1999. — С. 2.

⁵ Чумаевская О.А. Деятельность Г.Н. Сперанского во Всесоюзном научном обществе детских врачей // Педиатрия. — М.: Медицина, 1963. — № 2. — С. 6.

ПЯТОЕ. Союз педиатров России отличает активная работа по поддержке будущих (студентов) и молодых педиатров. С этой целью Союз педиатров организует конкурсы научных работ, которые ежегодно проводятся в рамках работы съездов и конгрессов. В них принимают участие молодые люди из большинства регионов России, а в последние годы — представители ближнего и даже дальнего зарубежья.

ШЕСТОЕ. Союз педиатров России — одна из немногих профессиональных общественных медицинских организаций, которая, начиная с 2011 г., в рамках своих съездов и конгрессов проводит ежегодные Форумы детских медицинских сестер.

СЕДЬМОЕ. Союз педиатров России постоянно привлекает внимание детских врачей к истории отечественной педиатрии. Для «воспитания историей» используется несколько форм, уже ставших традиционными. Во-первых, начиная с 2008 г. на всероссийских педиатрических форумах организуется симпозиум «История отечественной педиатрии». Во-вторых, с 2013 г. проводится конкурс на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии. В-третьих, практикуется проведение специальных научно-практических конференций, посвященных знаменательным датам в истории отечественной педиатрии.

Одной из приоритетных задач Союза педиатров, согласно его Уставу, является организация съездов, научно-практических конференций, симпозиумов, семинаров и школ молодых специалистов. За 23 года своей деятельности Исполком Союза педиатров России организовал более 60 различных форумов. Два из них — ежегодные февральские конгрессы и сентябрьские научно-практические конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» — стали визитной карточкой организации, и местом встречи и обмена информацией активной части педиатрического сообщества, и коллективной трибуной обращений и предложений к власти и обществу по проблемам охраны здоровья детей и подростков.

Первым важнейшим событием в истории российского общества детских врачей после распада Советского Союза, конечно же, следует считать проведение в феврале 1994 г. Учредительной конференции Союза педиатров России. Она, с одной стороны, оформила (сделала легальным) правовой статус нового формата профессиональной организации российских педиатров, а с другой, приняв Устав, определила ее организационную структуру, цели и задачи деятельности. Председателем Исполкома Союза педиатров единогласно был избран академик А.А. Баранов, который переизбирался на последующих съездах и до настоящего времени исполняет эту должность.

Особый статус среди педиатрических форумов, особенно в 90-х годах, имели российские (национальные) ассамблеи и форумы (1994, 1997, 2009–2011). К их работе привлекались профильные комитеты законодательной власти, широкий круг ведомств исполнительной власти, общественных организаций. Тем самым решалась важнейшая задача — донести до властных структур информацию о ситуации в состоянии здоровья детского населения и предложить первоочередные меры по оказанию ему профилактической и лечебной помощи.

Проведенная в Москве 24–25 февраля 1994 г. первая Российская ассамблея «Охрана здоровья матери и ребенка» фактически стала местом первого осмысления педиатрами с привлечением широкой общественности чрезвычайно острых проблем медико-демографической ситуации в стране, состояния репродуктивного

здоровья населения, сохранения здоровья детей и подростков в условиях тяжелейшего социально-экономического кризиса.

С позиции становления Союза педиатров как авторитетной не только профессиональной, но и общественной организации всероссийского масштаба большое значение имел I Конгресс педиатров России (19–21 апреля 1995 г.), определивший стратегию и тактику не только педиатрической науки и практики, но во многом и государственной политики в сфере охраны здоровья детей и подростков. Конгресс знаменателен и тем, что он направил Обращение к Президенту, Правительству и Парламенту России, в котором ярко проявились высокая гражданственность педиатрического сообщества, его требования к властным структурам проявлять первоочередное внимание к сфере охраны здоровья матери и ребенка.

Большой не только профессиональный, но и общественный резонанс на рубеже XX и XXI столетий вызвали III–VI Конгрессы Союза педиатров, проходившие в условиях, когда тяжелейший социально-экономический кризис и его последствия, охватившие страну, оказывали крайне негативное влияние на состояние здоровья взрослого и детского населения. Форумы российских педиатров были посвящены таким острым и неотложным проблемам в сфере сохранения и укрепления здоровья детей и подростков, как охрана психического здоровья; научное и практическое укрепление здоровья детей в районах экологического неблагополучия; неотложные состояния у детей [5].

Таким образом, в деятельности Союза педиатров России в период его становления в конце XX столетия можно отметить следующие принципиально важные моменты.

Во-первых, после распада Советского Союза в весьма непростой, постреволюционной ситуации Всесоюзное общество и Общество детских врачей РСФСР не канули в Лету, а, как Феникс из пепла, возродились в качестве Союза педиатров России, которое новаторски продолжало высокие профессиональные и гражданские традиции отечественной педиатрии.

Во-вторых, Союз педиатров не только состоялся, но фактически превратился из чисто (сугубо) профессиональной организации в общественный институт, представляющий интересы детей в области охраны их здоровья.

В-третьих, конечно же, Союз педиатров был одним из соавторов удивительного и выдающегося достижения педиатрической службы страны. В условиях тяжелейшего кризиса 90-х годов показатель младенческой смертности — признанный индикатор социального благополучия детей — не только не повысился, а даже снизился с 17,8 на 1000 родившихся живыми в 1991 г. до 15,3 в 2000 г., тогда как показатели общей смертности за аналогичные годы резко увеличились и составили 11,4 и 15,4 на 1000 населения.

Задачи по дальнейшему развитию отечественной педиатрической науки и системы охраны здоровья детей в начавшемся XXI веке стали предметом обсуждения и соответствующих предложений на съездах детских врачей. Так, IX Съезд убедительно подтвердил, что Союз педиатров приобрел содержание общественного института. В его рамках в день открытия 19 февраля 2001 г. произошло, как писал профессор В.П. Ветров, «беспрецедентное событие: состоялись парламентские слушания на тему «Национальная стратегия охраны здоровья детей в России и ее правовое обеспечение» [6]. Их открыл Председатель Государственной думы Г.Н. Селезнев, а с программным докладом выступила Председатель

Комитета Государственной думы по делам женщин, семьи и молодежи С.П. Горячева. Результатом заслушанных докладов и выступлений депутатов Госдумы, ведущих ученых-педиатров и организаторов здравоохранения, специалистов в области прав ребенка стали рекомендации парламентских слушаний, направленные в адрес Парламента, Президента и Правительства страны, в которых были представлены глубокий анализ состояния здоровья детского населения и проблем его охраны, широкий спектр мер по соблюдению и защите прав и интересов детей в данной сфере [7].

В 2007 г. на юбилейной конференции, посвященной 80-летию Союза педиатров России, его Исполком принял решение считать следующий съезд (XI) XVI (до этого отсчет номеров велся от первого съезда Всероссийского общества детских врачей в 1959 г.). Другими словами, нумерацию съездов было решено вести от первого съезда российских детских врачей в 1912 г. Академик А.А. Баранов так прокомментировал данное решение: «Мы не отказываемся от советской педиатрической школы, от традиций, заложенных нашими предшественниками. Отечественная педиатрия началась еще в имперской России»⁶.

О том, что Союз педиатров России стал играть в XXI веке роль активного представителя гражданского общества, общественного института, убедительно говорит следующий факт. В день открытия XVI съезда детских врачей 16 февраля 2009 г. в зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя состоялся I Общенациональный форум «Здоровье детей — основа здоровья нации», который инициировали Всероссийская политическая партия «Единая Россия» и Исполком Союза педиатров России. В работе Форума приняли участие около 1000 делегатов из всех субъектов Российской Федерации — представители органов исполнительной и законодательной власти, секции по экономической и социальной безопасности научного совета при Совете Безопасности, Общественной палаты РФ, родительских ассоциаций, средств массовой информации, а также организаторы здравоохранения всех уровней, ученые и практические врачи [8].

В своей резолюции Форум фактически определил основные направления развития системы охраны здоровья детей в Российской Федерации во втором десятилетии XXI столетия. Ими были признаны:

- «внесение изменений и дополнений в действующее законодательство, а также разработка новых законодательных документов по охране здоровья детей;
- профилактика детских болезней, в т.ч. продолжение работы по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний у детей в Российской Федерации с учетом необходимости расширения Национального календаря прививок;
- продолжение работы по повышению доступности специализированной, в т.ч. высокотехнологичной, помощи детям;
- увеличение объемов финансового и материально-технического обеспечения, в частности финансирования службы охраны материнства и детства в объемах не менее 30% от консолидированного бюджета здравоохранения регионов;
- совершенствование и развитие системы подготовки медицинских кадров для педиатрии, в т.ч. неонатологии и акушерства;

- внедрение современных принципов питания детей всех возрастных групп, активизация работы по восстановлению системы полноценного питания детей в образовательных учреждениях»⁷.

Следует отметить и еще одну важную деталь в историческом развитии Союза педиатров России в XXI столетии. Отличительной чертой его деятельности стала на порядок выше география проводимых им всероссийских и региональных научно-практических конференций, порой на самых отдаленных территориях нашей страны. Без особых комментариев убеждает в этом один только перечень городов, где они проходили: Ханты-Мансийск, Ставрополь, Якутск, Владивосток, Казань, Екатеринбург, Красноярск, Белгород, Нижний Новгород, Санкт-Петербург и др.

Анализируя программы и резолюции педиатрических форумов, состоявшихся во втором десятилетии текущего столетия, можно сделать следующие обобщения.

ПЕРВОЕ. В центре внимания находились вопросы повышения эффективности и качества медицинской помощи детям в рамках реализации Указа Президента РФ «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы».

ВТОРОЕ. Не уходило с арены обсуждения механизмы реализации профилактического направления и прежде всего следующих трех его ведущих ипостасей: совершенствование Национального календаря прививок; важность и своевременность внедрения современных технологий питания с позиций снижения уровня заболеваемости детей; проблемы формирования здорового образа жизни детей и подростков — роль и место в их решении образовательных учреждений в сохранении и укреплении здоровья детей.

ТРЕТЬЕ. В связи с введением в России в 2012 г. регистрации живорождений согласно критериям, рекомендованным ВОЗ, большое внимание уделялось проблеме недоношенных детей, особенно родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

ЧЕТВЕРТОЕ. Указывалось на чрезвычайную актуальность медико-социальных и медико-психолого-педагогических аспектов оказания помощи детям, находящимся в трудной жизненной ситуации.

ПЯТОЕ. Заметно активнее, чем ранее, происходило обсуждение проблем детской инвалидности. Рассматривались вопросы психолого-педагогического сопровождения детей-инвалидов в учреждениях здравоохранения и необходимость семейного подхода к реабилитационному процессу.

ШЕСТОЕ. Постоянно говорилось об остроте проблемы организации медицинской реабилитации. Подчеркивалась необходимость развития сети структур, оказывающих ее на муниципальном, региональном и федеральном уровнях.

СЕДЬМОЕ. Постоянно обсуждались и предлагались органам исполнительной власти предложения по повышению эффективности и качества медицинской помощи детскому населению: проекты порядка оказания медицинской помощи детям в образовательных учреждениях и медицинской реабилитации; профессиональные стандарты по педиатрии; лекарственное обеспечение в педиатрии, предусматривающее расширение возможности проведения клинических исследований с участием детей.

⁶ Евланова Валентина. В педиатрии найдем спасение? // Медицинская газета. — 2009. — № 19.

⁷ Общенациональный Форум «Здоровье детей — основа здоровья нации». Материалы Форума. — 16 февраля 2009 года, г. Москва, Храм Христа Спасителя. — С. 33.

Многие предложения Союза педиатров России, зафиксированные в резолюциях его последних форумов и еще не реализованные, можно рассматривать как актуальные направления дальнейшего развития педиатрической службы в стране. Их содержание четко и объемно сформулировал в одном из своих интервью председатель Союза педиатров России А. А. Баранов [9]:

1. Утверждение «Концепции государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации» и принятие закона «Об охране здоровья детей».
2. В целях дальнейшего снижения младенческой смертности и детской инвалидности считать приоритетным проведение антенатальной и неонатальной профилактики, включая:
 - развитие фетальной терапии и неонатальной хирургии врожденных пороков развития;
 - дальнейшее расширение программы неонатального скрининга на врожденные и наследственные нарушения обмена;
 - совершенствование организации и технологического обеспечения пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней.
3. Создание инновационной системы профилактической педиатрии.
4. Организация медико-социального сопровождения детей и подростков:
 - создание системы медико-социальной помощи, обеспеченной государственными гарантиями;
 - медико-социальная помощь детям и подросткам должна стать приоритетным объектом общественного внимания, благотворительности, волонтерских движений.
5. Подготовка врача для работы в первичном звене здравоохранения с полноценным изложением проблем профилактической и социальной педиатрии.
6. Осуществление с использованием современных информационных технологий, углубленного выборочного мониторинга заболеваемости, инвалидности и смертности детского населения России (1 раз в 5–10 лет в 10–15 субъектах РФ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Предыстория создания Общества детских врачей России // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 3 — С. 231–234. [Baranov AA, Albitsky VY, Sher SA. Background to the creation of the Society of Pediatricians of Russia. *Current pediatrics*. 2016;15(3):231–234. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1558.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Съезды Общества детских врачей СССР // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 5 — С. 434–439. [Baranov AA, Albitsky VY, Sher SA. Congresses of the USSR Society of Pediatricians. *Current pediatrics*. 2016;15(5):434–439. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v15i5.1617.
3. Альбицкий В.Ю., Шер С.А., Закирова Л.А. К истории Всероссийского общества детских врачей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 4 — С. 332–336. [Albitsky VY, Sher SA, Zakirova LA. History of the All-Russian Society of Pediatricians. *Current pediatrics*. 2016;15(4):332–336. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v15i4.1582.
4. Труды Всероссийской научной конференции детских врачей по проблемам «Пневмония» и «Антибиотики» / Всероссийская научная конференция детских врачей по проблемам «Пневмония» и «Антибиотики»; Февраль 22–24, 1957; Москва. — М.: Медгиз, 1959. — С. 3–4. [Trudy Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii detskikh vrachei po problemam «Pnevmoniya» i «Antibiotiki». (Conference

proceedings) Vserossiiskaya nauchnaya konferentsiya detskikh vrachei po problemam «Pnevmoniya» i «Antibiotiki»; 1957 feb 22–24; Moscow. Moscow: Medgiz; 1959. p. 3–4. (In Russ.)]

5. Союз педиатров России. — М.; 2009. — 120 с. [Soyuz pediatrov Rossii. Moscow; 2009. 120 p. (In Russ.)]

6. Ветров В.П. IX съезд педиатров России // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2001. — Т. 46. — № 4 — С. 62–63. [Vetrov VP. IX s'ezd pediatrov Rossii. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2001;46(4):62–63. (In Russ.)]

7. Рекомендации парламентских слушаний на тему «Национальная стратегия охраны здоровья детей в России и ее правовое обеспечение» // *Детский доктор*. — 2001. — № 2 — С. 10–12. [Rekomendatsii parlamentskikh slushanii na temu «Natsional'naya strategiya okhrany zdorov'ya detei v Rossii i ee pravovoe obespechenie». *Detskii doktor*. 2001;(2):10–12. (In Russ.)]

8. XVI съезд детских врачей «Актуальные проблемы педиатрии» // *Педиатрическая фармакология*. — 2009. — Т. 6. — № 2 — С. 109–111. [The XVIth Congress of Pediatricians of Russia «Actual problems in pediatrics». *Pediatric pharmacology*. 2009;6(2):109–111. (In Russ.)]

9. Баранов А.А. Детское здравоохранение: приоритеты развития // *Healthy Nation*. — 2016. — № 3 — С. 12–13. [Baranov AA. Detskoe zdravookhranenie: priority razvitiya. *Healthy Nation*. 2016;(3):12–13. (In Russ.)]

В заключение подчеркнем, что развитие Союза педиатров России в XXI веке шло очень динамично, обогащаясь из года в год новыми, пионерскими формами, содержанием и размахом своей деятельности. Подтвердим данный посыл только одним, но весьма убедительным, на наш взгляд, фактом. Если на XIV съезде (2001) детских врачей присутствовало около 1000 делегатов, то на XIX Конгрессе (2016) — 7100; если на первом прошло 44 симпозиума и 3 лекции, то на втором — 182 симпозиума, а представителями иностранных государств из ближнего и дальнего зарубежья прочитано на последнем конгрессе более 30 докладов и лекций.

Таким образом, к своему 90-летию Союз педиатров России подходит как одна из выдающихся российских профессиональных организаций, инновационная по содержанию своей деятельности, приобретающая статус ведущего общественного института в сфере сохранения и укрепления здоровья детей нашего Отечества.

Почти вековое развитие профессиональной организации отечественных педиатров является убедительным подтверждением двух положений, выдвинутых председателем Исполкома Союза педиатров России: «Вся история Союза педиатров — это пример беззаветного служения благороднейшему делу — сохранению и укреплению здоровья детей великой России» [5] и «Сохраним здоровье детей — сохраним Россию». Названные постулаты были и остаются стратегией и содержанием каждодневной работы российского педиатрического сообщества.

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>

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, К.В. Савостьянов¹, Т.В. Маргиева^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, Г.Т. Яхьяева¹

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

Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей

Контактная информация:

Маргиева Теа Валиковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с нефро-урологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, дом 2, тел.: +7 (499) 132-28-80

Статья поступила: 19.12.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Гипофосфатазия — редкое генетическое заболевание, обусловленное дефицитом тканеспецифической щелочной фосфатазы в результате мутации в гене ALPL. В зависимости от формы и тяжести болезнь может дебютировать внутриутробно, в детском возрасте или у взрослых. С учетом функций щелочной фосфатазы у пациентов наблюдаются мультисистемные нарушения, в первую очередь костные изменения (остеопороз, рахитические деформации, переломы), поражение легких (гипоплазия с дыхательной недостаточностью) и центральной нервной системы (судороги), гиперкальциемия с развитием нефрокальциноза. При отсутствии своевременного лечения прогноз болезни в большинстве случаев неблагоприятный для жизни. Пациенты нуждаются в наблюдении мультидисциплинарной командой врачей. Единственным эффективным методом лечения является ферментозаместительная терапия асфотазой альфа; необходимо также проводить симптоматическую терапию, а при реабилитации пациентов использовать физиотерапевтические процедуры и лечебные физкультурные комплексы упражнений.

Ключевые слова: гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, судороги, гипоплазия легких, рахит, остеопороз, нефрокальциноз, лечение, дети.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Маргиева Т.В., Вишнёва Е.А., Яхьяева Г.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 539–543. doi: 10.15690/pf.v13i6.1665)

Alexander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Kirill V. Savostianov¹, Tea V. Margieva^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹, Guzali T. Yakhyaeva¹

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

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

³ N.I. Pirogov Russian National research Medical University, Moscow, Russian Federation

Clinical Recommendation to the Diagnostics and Treatment of Hypophosphatasia in Children

Hypophosphatasia is a rare genetic disorder caused by deficiency of tissue-specific alkaline phosphatase as a result of mutations in the ALPL gene. Depending on the form and severity of the disease, pathology may spawn in utero, in childhood or in adult age. Given functions of alkaline phosphatase, patients experience multisystem disorders: primarily changes in bone (osteoporosis, rachitic deformations, fractures), lung disease (hypoplasia with respiratory failure) and central nervous system (seizures), hypercalcemia with development of nephrocalcinosis. Without timely treatment, the disease may be harmful to life in most cases. Patients required observation of a multidisciplinary team of physicians. The only effective treatment is enzyme replacement therapy with asfotase alpha. It is also necessary to carry out symptomatic treatment and rehabilitation of patients with the use of physiotherapy and therapeutic physical training complexes of exercises.

Key words: hypophosphatasia, alkaline phosphatase, cramps, lung hypoplasia, rachitis, osteoporosis, nephrocalcinosis, treatment, children.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Savostianov Kirill V., Margieva Tea V., Vishneva Elena A., Yakhyaeva Guzali T. Clinical Recommendation to the Diagnostics and Treatment of Hypophosphatasia in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 539–543. doi: 10.15690/pf.v13i6.1665)

МЕТОДОЛОГИЯ

При разработке клинических рекомендаций соблюдали принципы доказательной медицины, для оценки качества и силы доказательств ориентировались на консенсус экспертов, а также оценку значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипофосфатазия — прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ) в результате мутации в гене *ALPL*. В зависимости от формы и степени тяжести болезнь может проявиться внутриутробно, в детстве или во взрослом возрасте. Болезнь характеризуется широкой вариабельностью тяжести проявлений и прогноза для пациента от легкого течения с незначительным поражением костей или исключительно зубочелюстной области до тяжелых форм с поражением нервной системы, легких, почек, инвалидизирующих ребенка, а также приводящих к смерти, в том числе внутриутробной.

Код по МКБ-10: E83.39.

OMIM: 146300, 241510, 241500, 146300.

ЭТИОЛОГИЯ

Гипофосфатазия развивается в результате мутации в гене *ALPL*, кодирующем фермент ЩФ. Ген *ALPL* располагается на 1-й хромосоме (1p36.12); болезнь наследуется как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному типу.

Тяжелые формы гипофосфатазии возникают, как правило, при наличии гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в гене *ALPL* (OMIM 171760). ЩФ экспрессируется на поверхности клеток как гомодимер, поэтому при снижении активности всего гомодимера некоторые гетерозиготные мутации могут приводить к доминантно-негативному эффекту. Вследствие этого наличие мутации даже в одном аллеле может провоцировать развитие заболевания. Носители одинаковой мутации в семье могут демонстрировать различные степени проявления заболевания, что в свою очередь указывает на наличие

модулирующих факторов. В некоторых случаях гипофосфатазии не удается обнаружить мутаций в гене *ALPL*, поэтому для постановки диагноза ведущими критериями являются наличие клинических признаков заболевания и снижение активности ЩФ (ниже нижней границы нормы для данного возраста и пола).

ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на то, что ЩФ присутствует во многих тканях и органах, основная ее функция заключается в формировании костной ткани — участие в регулировании баланса ингибитора минерализации неорганического пирофосфата.

ЩФ катализирует отщепление фосфата от ряда субстратов, наиболее важными из которых являются неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат, а также других субстратов, роль которых в патогенезе менее изучена. При отщеплении фосфатной группы от неорганического пирофосфата при участии ЩФ высвобождающийся фосфат связывается с кальцием с формированием кристаллов гидроксиапатита, необходимых для увеличения массы костной ткани. При гипофосфатазии неорганический пирофосфат не расщепляется, поэтому его концентрация во внеклеточной жидкости значительно увеличивается, а кристаллы гидроксиапатита образуются. Это, в свою очередь, приводит к неправильному формированию костной ткани и скелетным деформациям. Накапливающийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат соединяется с аморфным фосфатом кальция с образованием кристаллов пирофосфата кальция, который может откладываться в почечной ткани (вызывая нефрокальциноз) или суставах (являясь причиной кристаллического артрита и псевдоподагры).

Кроме того, неправильное формирование костей грудной клетки приводит к интранатальному нарушению развития легких (гипоплазии), что может приводить к дыхательной недостаточности, определяя прогноз у новорожденных и детей грудного возраста.

Другой важной функцией ЩФ является регулирование поступления витамина В₆ в ткани головного мозга, за счет

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций*

Степень рекомендации	Качество доказательства
1A Сильная рекомендация. Высококачественное доказательство	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска
1B Сильная рекомендация. Доказательство умеренное	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку
1C Сильная рекомендация. Низкий уровень доказательства	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной
2A Слабая рекомендация. Доказательство высокого качества	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска
2B Слабая рекомендация. Умеренное качество доказательства	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку
2C Слабая рекомендация. Доказательство низкого качества	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной

Примечание. * — в таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное — уровню доказательности.

отщепления фосфата от пиридоксаль-5-фосфата. Это способствует проникновению пиридоксала через клеточные мембраны в центральную нервную систему, где происходит повторное присоединение фосфата к пиридоксалу с образованием пиридоксаль-5-фосфата. Последний является кофактором многих нейротрансмиттеров, например серотонина, допамина, гамма-аминомасляной кислоты и др., его дефицит в центральной нервной системе приводит к развитию судорог, которые купируются введением витамина B₆. Наличие судорог при гипофосфатазии является прогностическим признаком более тяжелого течения и высокой вероятности летального исхода.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные о распространенности заболевания различаются в разных странах, предполагаемая средняя распространенность тяжелых форм гипофосфатазии — ~3,3 случая на 1 млн новорожденных. Рассчитанный уровень заболеваемости средних форм соответствует ~1 к 6000. В России ожидаемая распространенность — 1:100 000 населения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от времени дебюта гипофосфатазии выделяют следующие формы:

- перинатальную (развитие симптомов внутриутробно или при рождении);
- младенческую, или инфантильную (до 6-месячного возраста);
- детскую (6 мес – 18 лет);
- взрослую (старше 18 лет).

Как правило, форма болезни определяет и тяжесть течения — от самого тяжелого при перинатальной форме до относительно легкого при взрослой.

Отдельной формой является одонтогипофосфатазия, при которой наблюдается только поражение зубов.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

1. Гипофосфатазия, инфантильная форма. Выраженная задержка физического и моторного развития. Мышечная гипотония. Рахитические деформации костей. Витамин B₆-зависимые судороги, гипоплазия легких, дыхательная недостаточность (степень). Нефрокальциноз.
2. Гипофосфатазия, детская форма. Задержка физического и моторного развития. Деформации нижних конечностей. Нефрокальциноз.
3. Гипофосфатазия, детская форма. Низкорослость. Х-образная деформация нижних конечностей, плосковальгусные стопы. Множественная вторичная адентия молочных зубов.
4. Одонтогипофосфатазия.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Перинатальная форма (иногда называемая перинатальной летальной), характеризуется самым тяжелым течением, высокой летальностью, может диагностироваться пренатально при ультразвуковом исследовании или сразу после рождения. У рожденных живыми пациентов отмечаются:

- респираторный дистресс-синдром, необходимость кислородной поддержки;
- выраженная мышечная гипотония, вялое сосание;
- рвота, дегидратация, лихорадка, анорексия, запоры;
- остеомалиция с тяжелыми деформациями костей и укорочением конечностей, пальцев, ребер, позвоночника;
- мембранозный череп;
- внутричерепное кровоизлияние, судороги;
- миелотизная анемия (вероятно, вследствие уменьшения объема функционирующего костного мозга);
- задержка роста, плохая прибавка массы тела;

- развитие нефрокальциноза;
- переломы, возникшие внутриутробно.

При инфантильной форме также отмечается тяжелое течение, для нее характерны:

- дыхательная недостаточность, требующая кислородной поддержки;
- повышенная нервная возбудимость, витамин B₆-зависимые судороги;
- мышечная гипотония;
- выраженные скелетные деформации, схожие с таковыми при перинатальной форме;
- гиперкальциемия и нефрокальциноз;
- отставание в физическом и моторном развитии (в основном за счет роста);
- сохранный интеллект.

У детей с перинатальной и инфантильной формами болезни неправильное формирование костей черепа приводит к краниосиностозу и повышению внутричерепного давления, что может потребовать нейрохирургического лечения.

В раннем возрасте, когда заболевание проявилось до 6 мес жизни, летальный исход обычно наступает в результате тяжелой гипоминерализации костей скелета, обуславливающей пороки развития грудной клетки, гипоплазию легких, дыхательную недостаточность.

При детской форме отмечается более благоприятное течение. Рахитоподобные деформации скелета (чаще по типу *genu valgum*) развиваются постепенно и варьируют по степени выраженности. Характерно:

- преимущественное поражение нижних конечностей в виде деформаций, укорочения;
- отставание физического и моторного развития (за счет дефицита роста);
- часто краниосиностоз;
- непрогрессирующая миопатия;
- скованность движения в суставах, задержка начала ходьбы и «утиная» походка;
- повторные переломы, боли в костях и мышцах;
- уменьшение грудной клетки в объеме за счет укорочения ребер;
- гиперкальциемия и нефрокальциноз (реже, чем при инфантильной форме);
- преждевременное выпадение молочных и постоянных зубов с интактными корнями (считается патогномоничным признаком).

Для взрослой формы гипофосфатазии характерны псевдопереломы, а также многократные плохо заживающие переломы костей, нередко требующие хирургического вмешательства. Преимущественно поражаются нижние конечности, возникает укорочение и искривление длинных трубчатых костей, походка больных нарушена, рост снижен. Нередко обнаруживаются хондрокальциноз, псевдоподагра и артропатии, сопровождаемые сильной болью, приводящие к нарушению трудоспособности.

Если выпадение зубов является единственным проявлением болезни (с интактным корнем) устанавливается диагноз одонтогипофосфатазии.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика

Основным диагностическим критерием является низкий уровень активности щелочной фосфатазы. Для правильной интерпретации анализа крови необходимо учитывать пол и возраст пациента; референсные значения у разных производителей диагностикомов имеют отличия.

Диагноз гипофосфатазии подтверждают:

- низкая активность щелочной фосфатазы;

- повышенные уровни субстратов тканенеспецифической щелочной фосфатазы (неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат) в крови;
- повышенная экскреция фосфоэтаноламина с мочой;
- гиперкальциемия (при ранних формах болезни).

Другие показатели фосфорно-кальциевого обмена (фосфор, витамин D, паратгормон), как правило, при гипофосфатазии остаются в норме.

Инструментальная диагностика

Рентгенография

Характерные рентгенографические изменения костной ткани включают костно-хрящевые выросты, искривление и укорочение трубчатых костей. Можно выявить расширение зон роста, неровность временной зоны кальцификации и расширение метафизов с зонами от разрыхления (просветление на рентгенограмме) до остеосклероза. Так называемые «языки просветления», которые проецируются от зон роста в метафизы, также являются характерным рентгенологическим признаком и отличают гипофосфатазию от рахита и/или метафизарной остеодисплазии. У взрослых пациентов могут выявляться хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра.

Снижение минеральной плотности костной ткани и степень ее выраженности можно определить с помощью **денситометрии**.

Ультразвуковое исследование, выполненное пренатально, может выявить изменения со стороны костей (укорочение, истончение ребер; укорочение, искривление конечностей; мягкий «мембранозный» череп), результаты постнатального исследования указывают на нефрокальциноз.

Таким образом, при выявлении низкого уровня активности щелочной фосфатазы, повышении уровней субстратов ЩФ, характерных клинических симптомов и рентгенологических изменений костной ткани, диагноз гипофосфатазии может быть установлен клинически (**сила рекомендации 1А**).

Молекулярно-генетическая диагностика

Проводится для окончательной верификации диагноза, если биохимические изменения не позволяют интерпретировать его однозначно. Частых мутаций в гене не описано, рекомендуется проведение полного анализа гена *ALPL* методом прямого секвенирования. Однако, в силу ограничений стандартных методов генетической диагностики нарушения в гене *ALPL* могут не обнаруживаться (**сила рекомендации 1А**).

Таким образом, диагноз гипофосфатазии должен быть заподозрен у любого пациента со сниженной активностью щелочной фосфатазы, особенно в сочетании со скелетными проявлениями или неврологическими (судороги, краниосиностоз), почечными (гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз), мышечными (гипотония, миалгии) или стоматологическими (раннее выпадение молочных зубов или нарушение роста зубов) патологиями.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Изменения костей при гипофосфатазии необходимо дифференцировать с другими дисплазиями костной ткани, а также с болезнями, протекающими с рахитом и/или остеомалацией, в том числе:

- витамин D-дефицитным рахитом;
- гипофосфатемическим рахитом;
- почечной остеодистрофией;
- клейдокраниальной дисплазией;
- идиопатическим ювенильным остеопорозом;
- несовершенным остеогенезом (табл. 2).

Пренатальное ультразвуковое исследование может предположить несовершенный остеогенез, кампомелическую дисплазию или иные хондродисплазии.

Поражение зубов при гипофосфатазии дифференцируют с несовершенным дентиногенезом. Преждевременное выпадение молочных (первичных) зубов, а также раннее выпадение или удаление коренных зубов может быть ранним (иногда единственным) признаком гипофосфатазии. При этом характерно выпадение зубов без рассасывания корня, сопровождающееся уменьшением высоты альвеолярной кости (особенно нижней челюсти), гипоплазией цемента зуба и расширением полости пульпы зуба и корневых каналов.

ЛЕЧЕНИЕ

Патогенетическая терапия

На сегодняшний день единственной патогенетической терапией гипофосфатазии является пожизненная ферментная заместительная терапия асфотазой альфа, которая представляет собой человеческий рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы. На фоне лечения у пациентов достигается положительная динамика по таким признакам, как уровни биохимических субстратов тканенеспецифической щелочной фосфатазы (неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5'-фосфата), структура костей, рост, мышечная сила, физическая функция, способность передвигаться (**сила рекомендаций — 1; достоверность доказательств — В**).

Клиническая эффективность и безопасность асфотазы альфа продемонстрирована в открытых нерандомизированных исследованиях с участием 69 пациентов (в основном с детской и инфантильной формами гипофосфатазии). У пациентов на фоне лечения асфотазой альфа отмечена положительная рентгенологическая динамика по шкале общего впечатления от рентгенологических изменений (RGI-C) на протяжении первых 6 мес терапии (оценки +2 — значительное улучшение; +3 — полное или почти полное восстановление); по данным биопсии кости констатирована положительная динамика показателей минерализации костной ткани (толщина остеоида, отношение объема остеоида и объема костной ткани и время задержки минерализации костной ткани, увеличение показателя роста, приближающегося к возрастной норме).

Таблица 2. Дифференциальная диагностика гипофосфатазии

Заболевание	Гипофосфатазия	Рахит	Фосфат-диабет	Несовершенный остеогенез
Щелочная фосфатаза в крови	↓	↑	↑	Норма
Пиридоксальфосфат в крови	↑	↓	↓	Норма
Фосфоэтаноламин в моче	↑	↓	↓	Норма
Кальций/Фосфор	↑ или норма	↓	↓	Норма
Паратгормон	↓ или норма	↑	↑	Норма
Витамин D	Норма	↓	↑	Норма

При применении пациентами асфотазы альфа продемонстрирована их лучшая выживаемость по сравнению с группой исторического контроля: 95 против 42% в возрасте одного года, 84 против 27% в возрасте 5 лет соответственно ($p < 0,0001$, в модели Каплана–Мейера). По сравнению с группой исторического контроля, в которой выжил только 1 пациент из 20 (5%), нуждающихся в искусственной вентиляции легких, в группе, получающих терапию и нуждающихся в искусственной вентиляции легких, выжили 76% (16/21) пациентов.

Рекомендованная схема применения асфотазы альфа — 2 мг/кг массы тела подкожно 3 раза/нед, либо 1 мг/кг массы тела подкожно 6 раз/нед. Объем вводимого за 1 инъекцию лекарственного препарата не должен превышать 1 мл. При необходимости введения большего объема делают несколько инъекций в разные места.

Наиболее частые нежелательные явления — местные реакции, связанные с введением препарата, которые наблюдались у 73% пациентов в рамках клинических исследований. Большинство реакций со стороны места инъекции были легкими и самоограничивающимися и не приводили к отмене терапии.

Препарат асфотазы альфа зарегистрирован во многих странах: в Евросоюзе, США, Канаде и Японии. В России документы поданы на регистрацию в сентябре 2015 г.

Симптоматическая терапия

Соблюдение диеты с низким содержанием кальция наряду с увеличением объема выпиваемой жидкости может уменьшить гиперкальциемию у тех пациентов, у которых она наблюдается.

Витамин D не показан при гипопосфатазии: его избыток может вызвать или усугубить гиперкальциемию, гиперкальциемию и нефрокальциоз; назначается в редких случаях подтверждения его дефицита.

В начале лечения асфотазой альфа может развиваться гипокальциемия, в этом случае показано применение препаратов кальция.

Пациентам с гипопосфатазией не следует назначать препараты из группы бисфосфонатов, т.к. они являются синтетическими аналогами неорганического пирофосфата и усугубляют гипоминерализацию костей.

Реабилитация

Дети с гипопосфатазией нуждаются в проведении физиотерапии и лечебной физкультуры, направленных на повышение мышечного тонуса и укрепление мышечного каркаса с целью минимизации риска переломов

и повышения физической активности пациентов, лучшей адаптации в обществе и улучшению качества их жизни.

Исходы и прогноз

Перинатальная форма гипопосфатазии без своевременной оказанной помощи практически всегда летальна.

При инфантильной и детской формах прогноз для жизни определяется степенью поражения костей, наличием судорог и гипоплазии легких, необходимостью кислородной поддержки. Без проведения патогенетической терапии смертность среди больных инфантильной формой гипопосфатазии составляет 50% в первые 9 мес жизни, и в основном обусловлена дыхательной недостаточностью. В отсутствии терапии при инфантильной и детской формах прогноз в отношении инвалидизации и качества жизни неблагоприятный.

При наличии гиперкальциемии, осложненной нефрокальцинозом, при его прогрессировании возможно развитие почечной недостаточности.

При взрослой форме прогноз для жизни благоприятный, при естественном течении болезни возможна тяжелая инвалидизация пациента в результате нарушения функции опорно-двигательного аппарата в связи с развитием псевдоподагры, хондрокальциноза, артропатий и нарушением трудоспособности.

При одонтогипопосфатазии прогноз для жизни также благоприятный.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Т.В. Маргиева — участие в клиническом исследовании компании «Бионорика».

Остальные авторы 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>

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

Т.В. Маргиева <http://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.14.
- Millan JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(4):398–416. doi: 10.1007/s00223-015-0079-1.
- Mornet E, Yvard A, Taillandier A, et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet*. 2011;75(3):439–445. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x.
- Whyte MP, Leung E, Wilcox W, et al. *Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms*. Poster presented at the 2014 Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, Vancouver, B.C., Canada, May 5, 2014. Abstract 752416.
- Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone*. 2015;75:229–239. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.022.

- Bishop N, Munns CF, Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia. *Arch Dis Child*. 2016;101(6):514–515. doi: 10.1136/archdischild-2015-309579.
- Anderson HC, Harmey D, Camacho NP, et al. Sustained osteomalacia of long bones despite major improvement in other hypophosphatasia-related mineral deficits in tissue nonspecific alkaline phosphatase/nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 double-deficient mice. *Am J Pathol*. 2005;166(6):1711–1720. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62481-9.
- Braunstein NA. Multiple fractures, pain, and severe disability in a patient with adult-onset hypophosphatasia. *Bone Rep*. 2016;4:1–4. doi: 10.1016/j.bonr.2015.10.005.
- Whyte M. *Hypophosphatasia*. In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman J, Igarashi T, editors. *Genetics of bone biology and skeletal disease*. London: Academic Press; 2013. p. 337–360.
- Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med*. 2012;366(10):904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1106173.

Е.Г. Бокучава¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.А. Алексеева^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2},
Е.А. Вишнёва¹, Ю.Г. Левина^{1, 2}, Н.И. Вознесенская¹, Е.А. Добрынина¹, В.Г. Калугина¹

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

Применение иммуномодуляторов для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями

Контактная информация:

Бокучава Екатерина Григорьевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения по клиническим исследованиям в педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: ekaboka@mail.ru

Статья поступила: 30.06.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

544

Дети, страдающие аллергическими заболеваниями, особенно бронхиальной астмой, нуждаются в защите от гриппа и других острых респираторных инфекций, поскольку противоэпидемические мероприятия не могут предотвратить повсеместного распространения гриппа, и лучшим из профилактических средств по-прежнему остается вакцинация. Другим не менее перспективным направлением профилактики острых респираторных инфекций (ОРИ) является применение иммуномодуляторов бактериального происхождения. **Цель исследования:** изучить применение иммуномодуляторов, в том числе в комбинации с вакцинацией, для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями. **Методы.** Проведен сравнительный анализ профилактической эффективности специфической и неспецифической иммунопрофилактики ОРИ у детей с аллергическими болезнями в течение трех эпидемических сезонов (2011–2014 гг.). **Результаты.** Для иммунизации 107 здоровых детей в возрасте 3–17 лет и 228 их сверстников с различными аллергическими болезнями использованы субъединичные вакцины (отечественного и зарубежного производства) как в комбинации с иммуномодуляторами, так и без них. На фоне проведенной вакцинации количество заболевших ОРИ за весь период наблюдения резко снизилось: 21 (6,3%) ребенок не заболел ОРИ ни разу, 62 (18,5%) перенесли ОРИ по 1 разу, 252 (75,2%) — от 2 до 4 раз за год. Также во всех исследуемых группах отмечено достоверное снижение частоты обострений основного заболевания. У пациентов, которые получали только иммуномодулятор, отмечалось достоверное снижение как ОРИ, так и обострений основного заболевания ($p < 0,05$). **Заключение.** Применение противогриппозных вакцин в комбинации с иммуномодулятором, либо без него, полностью защищает детей от гриппа и значительно (в 1,5 раза) снижает заболеваемость ОРИ.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, атопический дерматит, гриппозные вакцины, рибосомально-протеогликановый комплекс, острые респираторные инфекции.

(Для цитирования: Бокучава Е.Г., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Вишнёва Е.А., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Добрынина Е.А., Калугина В.Г. Применение иммуномодуляторов для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 544–548. doi: 10.15690/pf.v13i6.1666)

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы наметилась тенденция к увеличению числа необоснованных отводов от вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний у детей, страдающих хроническими аллергическими болезнями или имеющих в анамнезе острые аллергические реакции [1]. Это привело к увеличению риска возникновения инфекционных заболеваний и их осложнений, опасность которых несоизмерима с частотой и тяжестью побочных реакций на прививки, а также к повышению вероятности развития обострений аллергической патологии на фоне интеркуррентной инфекции [2]. Известно, что одним из триггеров обострений бронхиальной астмы, атопического дерматита (АтД), аллергического ринита являются именно инфекционные заболевания (грипп, коклюш, корь и др.) [3].

Острые респираторные инфекции (ОРИ) вызывают около 300 различных возбудителей, вирусов или бакте-

рий [4]. В их числе наиболее опасной считается гриппозная инфекция [5]. Специфическая иммунопрофилактика гриппа остается одним из самых эффективных способов предупреждения эпидемического распространения болезни [6]. Более того, отмечено, что после противогриппозной вакцинации снижается заболеваемость и другими респираторными инфекциями [7].

Известно, что до 80% инфекционных болезней дыхательных путей вызвано вирусами, и не более 20% — бактериальными и другими возбудителями [1, 8]. Однако, часто течение вирусной инфекции осложняется развитием бактериальной супер- или микст-инфекции [9]. Это послужило основанием для разработки иммуномодуляторов бактериального происхождения (бактериальных лизатов), применение которых приводит к увеличению продукции специфических антител, а также к стимуляции неспецифических факторов защиты [10].

Целью настоящего исследования было изучить эффективность специфической и неспецифической иммунопрофилактики респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 3 до 17 лет с бронхиальной астмой и/или АТД;
- подписанное информированное согласие одного из родителей (мать или отец) и/или участника исследования в возрасте старше 14 лет.

Помимо пациентов с аллергическими заболеваниями в исследование включали практически здоровых детей, у которых отсутствовали хронические заболевания.

Критерии не включения:

- отсутствие противопоказаний, предусмотренных инструкцией, по применению вакцины (отсутствие тяжелых системных реакций на белок куриного яйца);
- инфекционное, соматическое заболевание или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе двух отделений (отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и отделения восстановительного лечения детей с аллергией и болезнями органов дыхания) Научного центра здоровья детей (Москва). Исследование охватило 3 эпидемических сезона — с сентября 2011 по декабрь 2014 г.

Описание медицинского вмешательства

В исследовании были использованы гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина Гриппол Плюс (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) и субъединичная вакцина Инфлювак (Abbot Biologicals B.V., Нидерланды).

Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) гриппозной вакцины российского производства содержит 5 мкг гемагглютинаина и нейраминидазы каждого из трех вирусов гриппа — А (H1N1, H3N2) и В, а также 500 мкг азоксиме-ра бромида (Полиоксидоний); вакцины зарубежного производства — 15 мкг гемагглютинаина и нейраминидазы каждого из трех указанных выше вирусов гриппа [11, 12]. Вакцинация против гриппа проводилась однократно — при включении пациента в исследование.

В качестве иммуномодулятора в исследовании был использован препарат Рибомунил (Пьер Фабр, Франция) — комплекс рибосомальных фракций возбудителей болезней верхних и нижних дыхательных путей (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) и протеогликанов клеточной стенки (*Klebsiella pneumoniae*) в качестве адъюванта. Препарат назначался по 1 дозе (0,75 мг) в первый месяц исследования ежедневно первые 4 сут каждой недели в течение 3 нед, далее в последующие 5 мес — первые 4 сут каждого месяца [13].

У детей с аллергическими заболеваниями иммунизация проводилась на фоне базисного лечения основного заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с аллергическими болезнями [14].

Рандомизация

В исследование были включены 3 когорты детей — с аллергическими болезнями (группы А и В) и без проявлений аллергии (группа С):

- группа А — дети с бронхиальной астмой;
- группа В — дети с атопическим дерматитом;
- группа С — практически здоровые дети.

Ekaterina G. Bokuchava¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Anna A. Alekseeva^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹, Yuliya G. Levina^{1, 2}, Natal'ya I. Voznesenskaya¹, Elena A. Dobrinina¹, Vera G. Kalugina¹

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

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

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The Use of Immunomodulators to Prevent Respiratory Infections in Children With Allergic Diseases

Background: Children with allergic diseases, especially bronchial asthma, are in need of protection from acute respiratory infections, as anti-epidemic measures cannot prevent the spread of influenza; vaccination remains the best means of prevention. Another promising direction in the prevention of acute respiratory infections (ARI) can be immunomodulators of bacterial origin. **Objective:** Our aim was to study the use of immunomodulators for prevention of respiratory infections with children having allergic diseases. **Methods.** A comparative analysis of prophylactic efficiency of specific and nonspecific immunoprophylaxis of ARI with children having allergic diseases has been done during three epidemic seasons (2011–2014). **Results.** For immunization of 335 children aged 3–17 years having a variety of allergic diseases, vaccine (domestic and foreign) in combination with an immunomodulator, and without it have been used. With the help of vaccination, the number of cases of ARI during the whole observation period decreased significantly: 21 (6.3%) children did not have ARI, 62 (18.5%) children had ARI once, 252 (75.2%) children — from 1–4 times in a year. Also, significant reduction of frequency of aggravation of the basic disease was observed in all treatment groups. Patients who received only immunomodulator, had significant reduction of both ARI and the basic disease ($p < 0.05$). **Conclusion.** The use of vaccines in combination with an immunomodulator or without it fully protects children from flu and significantly (1.5 times) reduces prevalence of ARI.

Key words: children, bronchial asthma, atopic dermatitis, flu vaccines, ribosome-proteoglycan complex, acute respiratory infections.

(For citation: Bokuchava Ekaterina G., Namazova-Baranova Leyla S., Alekseeva Anna A., Efendieva Kamilla E., Vishneva Elena A., Levina Yuliya G., Voznesenskaya Natal'ya I., Dobrinina Elena A., Kalugina Vera G. The Use of Immunomodulators to Prevent Respiratory Infections in Children Having Allergic Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 544–548. doi: 10.15690/pf.v13i6.1666)

В зависимости от выбранного препарата для иммунопрофилактики ОРИ дети каждой группы были рандомизированы на 4 подгруппы:

- I — с использованием полимер-субъединичной вакцины российского производства со сниженным количеством антигена и иммуномодулятором (иммуноадъювантом);
- II — субъединичной вакцины зарубежного производства без иммуномодулятора;
- III — субъединичной вакцины зарубежного производства в комбинации с иммуномодулятором в виде рибосомально-протеогликанового комплекса;
- IV — рибосомально-протеогликанового комплекса.

При формировании групп использовался метод блоковой рандомизации с применением таблиц случайных чисел.

Исходы исследования

Основной исход исследования: профилактическая эффективность вакцин и бактериального иммуномодулятора у детей с аллергической патологией в течение 1 года.

Дополнительные исходы исследования: число обострений основного (аллергического) заболевания.

Методы оценки исходов

Оценку частоты ОРИ и основного заболевания осуществляли путем анализа вопросников, которые заполняли родители после вакцинации и/или начала приема рибосомально-протеогликанового комплекса, также каждые 3 мес в течение 1 года пациентов осматривал врач. Кроме того, родители ребенка, а также курирующий врач вели дневник наблюдения, в котором регистрировали самочувствие ребенка в течение 5 сут после проведенной вакцинации, течение основного заболевания, частоту ОРИ в течение 1 года.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей (протокол заседания № 1 от 16.09.2011).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Данные, полученные в исследовании, проанализированы с помощью пакета статистических программ SPSS 14.0 (SPSS Inc., США) и представлены в виде средних значений и стандартного отклонения. Изменения частоты ОРИ и обострений основного (аллергического) заболевания после иммунизации анализировали с использованием критерия МакНемара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включено 335 пациентов, из них практических здоровых 107, с бронхиальной астмой — 111, с АтД — 117 (табл. 1). У детей с бронхиальной астмой средняя длительность заболевания составила $3,5 \pm 1,279$ года, с АтД — $3,7 \pm 0,754$ года. Частота обострений основного заболевания в группе детей с бронхиальной астмой составляла от 3 до 6 случаев за год, у пациентов с АтД — 3–4 раза в год. Обострения аллергического заболевания, а особенно бронхиальной астмы, были связаны с развитием ОРИ. У всех пациентов с проявлениями аллергии течение заболевания было полностью контролируемым в течение 1 мес и более.

Основные результаты исследования

Заболееваемость

За период наблюдения во всех исследуемых группах количество заболевших ОРИ значительно снизилось и распределилось следующим образом: у 21 (6,3%) из 335 детей ОРИ не отмечалось, 62 (18,5%) перенесли ОРИ 1 раз, 252 (74,9%) — от 2 до 4 раз за год (при этом тяжелых эпизодов не отмечено, $p < 0,05$) (табл. 2).

Как видно из табл. 2, частота ОРИ достоверно снизилась не только среди детей, у которых для иммунопрофилактики применили вакцины изолированно или в сочетании с иммуномодулятором, но в подгруппе IV, в которой применили только иммуномодулятор (рибосомально-протеогликановый комплекс).

Лабораторно подтвержденных случаев гриппа за прошедший после вакцинации год не зарегистрировано ни у одного ребенка.

Таблица 1. Распределение пациентов, рандомизированных в группы иммунопрофилактики

Подгруппа	Дети с аллергическими болезнями		Здоровые дети Группа С
	Группа А (БА)	Группа В (АтД)	
I, $n = 84$ (%)	27 (32)	30 (36)	27 (32)
II, $n = 83$ (%)	29 (35)	29 (35)	25 (30)
III, $n = 84$ (%)	27 (32)	29 (35)	28 (33)
IV, $n = 84$ (%)	28 (33)	29 (35)	27 (32)
Всего, $n = 335$ (%)	111 (33)	117 (35)	107 (32)

Примечание. БА — бронхиальная астма, АтД — atopический дерматит.

Таблица 2. Заболеваемость детей ($n = 335$) на фоне иммунопрофилактики (специфической, неспецифической, комбинированной)

Показатель	Группа	До иммунопрофилактики	После иммунопрофилактики	p
ОРИ (более 2 эпизодов за год), абс. (%)	Группа А, $n = 111$	111 (100)	89 (80)	0,028
	Группа В, $n = 117$	117 (100)	90 (76)	0,037
	Группа С, $n = 107$	107 (100)	72 (67)	0,023
Обострение основного заболевания абс. (%)	Группа А, $n = 111$	111 (100)	92 (82)	0,041
	Группа В, $n = 117$	97 (82)	91 (78)	0,049
	Группа С, $n = 107$	-	-	-

После проведения иммунопрофилактики частота ОРИ в группах в целом также значительно снизилась (рис.).

Течение основного заболевания

У всех пациентов с аллергическими болезнями (группы А и В) через 12 месяцев после иммунизации вдвое увеличился период ремиссии бронхиальной астмы и atopического дерматита, частота обострений, соответственно, снизилась более чем в 2 раза.

Анализ числа случаев обострений бронхиальной астмы показал, что наилучшие результаты отмечались в группе детей, которым проводилась специфическая иммунопрофилактика в комбинации с бактериальным иммуномодулятором. Так, в данной группе частота обострений снизилась более чем на 50% (табл. 3).

Сходная картина наблюдалась и у пациентов с atopическим дерматитом, где число случаев обострения болезни снизилось на 52% у детей III подгруппы, получивших вакцинацию против гриппа в сочетании с рибосомально-протеогликановым комплексом (табл. 4).

В группе пациентов, которые получали только рибосомально-протеогликановый комплекс, у детей с бронхиальной астмой и с atopическим дерматитом отмечено снижение частоты обострений основного заболевания на 35 и 43% соответственно. При сравнении со здоровыми детьми достоверных различий по группам с бронхиальной астмой и atopическим дерматитом не получено.

Важно отметить, что в ходе проведенного исследования нежелательных явлений, в том числе серьезных, не зарегистрировано.

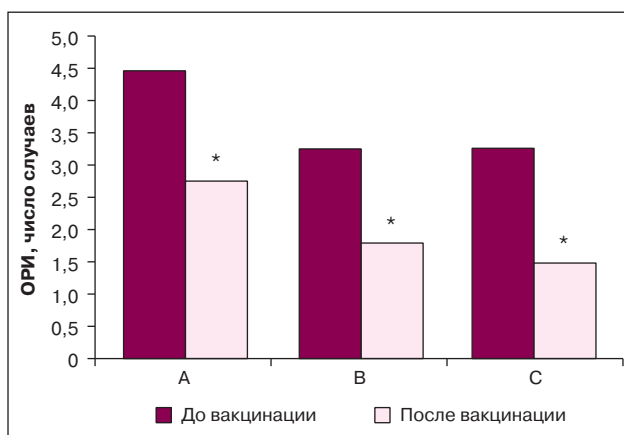
ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что иммунизация детей с аллергическими болезнями с применением иммуномодулятора в комбинации с вакциной или без него приводит к достоверному снижению заболеваемости.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время возрастает интерес к новым, действительно воздействующим на иммунитет препаратам, приводящим к снижению заболеваемости ОРИ. Они представляют собой средства индивидуального использования, но в то же время могут применяться и для массовой профилактики [15]. Более того, эти средства рассматриваются не только как профилактические, но и как лечебные, уменьшающие тяжесть заболевания и предупреждающие осложнения. На сегодняшний день иммунопрофилактика — это наиболее экономичное и доступ-

Рис. Частота острых респираторных инфекций (ОРИ) до и после вакцинации в группах



Примечание. * — $p = 0,039$.

ное средство профилактики респираторных инфекций. Это крайне важно, так как именно они представляют собой один из основных триггеров аллергии. Данная проблема является основной задачей современной детской аллергологии [16]. Цель иммунопрофилактики ОРИ/гриппа направлена на уменьшение частоты случаев обострения аллергических болезней, соответственно, на снижение числа госпитализаций детей с хроническими заболеваниями, что и приводит к улучшению качества жизни больных. Полученные данные в целом согласуются с результатами мировых и отечественных исследований, в которых указывается ведущая роль специфической и неспецифической иммунопрофилактики ОРИ у детей с аллергическими заболеваниями, особенно страдающих бронхиальной астмой, для снижения частоты не только гриппа и ОРИ, но и тяжести обострений основного заболевания и объема проводимой базисной и симптоматической терапии, потребности в назначении антибактериальных препаратов [17]. В данном исследовании показана эффективность вакцин, что подтверждает обоснованность и целесообразность массовой вакцинопрофилактики детей против гриппа, в том числе с аллергопатологией. Бактериальные лизаты, в свою очередь, стимулируют как специфический, так и неспецифический иммунный ответ прививаемого, в том числе повышают общую резистентность организма к другим респираторным инфекциям. В проведенном исследовании отмечалось снижение уровня заболеваемости ОРИ у пациен-

Таблица 3. Частота и длительность обострений бронхиальной астмы (БА)

Подгруппа		До вакцинации	Через 12 мес	p
Частота обострений БА	I	4,38 ± 0,5	2,31 ± 0,4	0,049
	II	3,97 ± 0,6	1,97 ± 0,5	0,041
	III	4,51 ± 0,4	2,28 ± 0,3	0,048
	IV	4,68 ± 0,3	3,04 ± 0,2	0,049

Таблица 4. Частота и длительность обострений atopического дерматита (АтД)

Подгруппа		До вакцинации	Через 12 мес	p
Частота обострений АтД	I	1,15 ± 0,05	0,55 ± 0,04	0,047
	II	1,27 ± 0,06	0,57 ± 0,05	0,049
	III	1,41 ± 0,04	0,69 ± 0,03	0,044
	IV	1,68 ± 0,03	0,97 ± 0,02	0,046

тов всех исследуемых групп. Однако, следует отметить, что более высокая эффективность наблюдалась на фоне проведения противогриппозной вакцинации в сочетании с бактериальным иммуномодулятором. Длительность эпизодов ОРИ достоверно не изменилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детям с аллергией следует ежегодно рекомендовать проведение вакцинации против гриппа, а также применение бактериальных лизатов, в частности рибосомально-протеогликанового комплекса, для профилактики ОРИ, контроля обострений бронхиальной астмы и атопического дерматита. Эффективность данного метода показана во многих предыдущих исследованиях и подтверждается результатами нашей работы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при поддержке компании Pierre Fabre.

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Леписева И.В. и др. Современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2008. — Т. 5. — № 1 — С. 21–25. [Korovina NA, Zaplatnikov AL, Lepiseva IV, et al. Modern capabilities of immunoprophylaxis of acute respiratory infections in frequently ailing children. *Pediatric pharmacology*. 2008;5(1):21–25. (In Russ).]
2. Намазова-Баранова Л.С. *Аллергия у детей: от теории — к практике*. Серия: *Современная педиатрия: от теории — к практике*. — М.: ПедиатрЪ; 2011. — С. 166–175. [Namazova-Baranova LS. *Allegiya u detei: ot teorii — k praktike*. Series: *Sovremennaya pediatriya: ot teorii — k praktike*. Moscow: PediatrЪ; 2011. p. 166–175. (In Russ).]
3. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. *Часто болеющие дети*. — Н. Новгород: НГМА; 2003. — 180 с. [Al'bitskii VYu, Baranov AA, Kamaev IA, Ogneva ML. *Chasto boleuyushchie deti*. Nizhnii novgorod: NGMA; 2003. 180 p. (In Russ).]
4. Костинов М.П., Гурвич Э.Б. *Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний*. — М.: Медицина для всех; 2002. — 152 с. [Kostinov MP, Gurvich EB. *Vaktsiny novogo pokoleniya v profilaktike infektsionnykh zabolevanii*. Moscow: Meditsina dlya vsehkh; 2002. 152 p. (In Russ).]
5. Борисова В.Н., Булгакова В.А., Ванеева Н.П. и др. *Иммуномодуляторы и вакцинация* / Под ред. Костинова М.П., Соловьевой И.Л. — М.: М-пресс; 2013. — 272 с. [Borisova VN, Bulgakova VA, Vaneeva NP, et al. *Immunomodulatory i vaktsinatsiya*. Ed by Kostinov M.P., Solov'eva I.L. Moscow: M-press; 2013. 272 p. (In Russ).]
6. Онищенко Г.Г. *Состояние вакцинопрофилактики в России и перспективы ее развития*. — М.: Российские медицинские вести МЗ РФ; 2008. С. 4. [Onishchenko GG. *Sostoyanie vaktsinoprofilaktiki v Rossii i perspektivy ee razvitiya*. Moscow: Rossiiskie meditsinskie vesti MZ RF; 2008. p. 4. (In Russ).]
7. ВОЗ. Рекомендации по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;75:281–288.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

ORCID

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

Е.Г. Бокучава <http://orcid.org/0000-0001-7351-2056>

К.Е. Эфендиева <http://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

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

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

Ю.Г. Левина <http://orcid.org/0000-0002-1589-5623>

8. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. *Инфекционные болезни у детей*. — М.; 2015. — С. 71–112. [Uchaikin VF, Shamsheva OV. *Infektsionnye bolezni u detei*. Moscow; 2015. p. 71–112. (In Russ).]
9. Харит С.М. Вакцинация: современные возможности снижения заболеваемости // *Фарматека*. — 2014. — № 3 — С. 8–13. [Kharit SM. Vaktsinatsiya: sovremennye vozmozhnosti snizheniya zabolevaemosti. *Farmateka*. 2014;(3):8–13. (In Russ).]
10. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis — a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000;55(3):240–245. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00391.x.
11. Маянский А.Н. Вирус гриппа А: строение, экология, патология // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2009. — Т. 1. — № 6 — С. 8–17. [Mayanskiy AN. Influenza virus A: structure, ecology, pathology. *Pediatric diagnostics*. 2009;1(6):8–17. (In Russ).]
12. eswi.org [Internet]. European Scientific Working group on Influenzae [cited 2016 Dec 9]. Available from: <http://eswi.org/knowledge-center/>.
13. Караулов А.В. *Полиоксидоний в клинической практике*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 136 с. [Karaulov AV. *Polioksidonii v klinicheskoi praktike*. Moscow: GEOTAR-Media. 2008. p. 136. (In Russ).]
14. Баранов А.А., Хаитов Р.М. *Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров*. — М.: Союз педиатров России; 2011. — 33 с. [Baranov AA, Khaitov RM. *Allergologiya i immunologiya. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii. 2011. p. 33. (In Russ).]
15. Зверев В.В., Хаитов Р.М. *Вакцины и вакцинация. Национальное руководство*. — М.; 2014. — 110 с. [Zverev VV, Khaitov RM. *Vaktsiny i vaktsinatsiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow; 2014. p. 110. (In Russ).]
16. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, Pluhar RE. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA*. 1990;264(9):1139–1141. doi: 10.1001/jama.1990.03450090075029.
17. Glezen WP. Consideration of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis. *Rev Inf Dis*. 1980;2(3):408–420.

И.А. Деев¹, К.В. Куликова¹, О.С. Кобякова¹, Е.С. Куликов¹, А.В. Холопов³, И.А. Степанов², И.Н. Антонова⁵, Е.Г. Быбченко², К.Е. Гольцман⁷, Е.Н. Доровская⁶, Е.Н. Кожевникова², Л.В. Ледяйкина⁴, Н.А. Макарова⁶, М.А. Пермьякова⁵, Н.Г. Попова⁶, А.А. Страдина⁴, Л.А. Фёдорова⁷, А.А. Фоменко⁷, Е.С. Харитонов⁷, Е.Б. Ходосевич⁷, И.Н. Чугайнова⁵

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Областной перинатальный центр, Томск, Российская Федерация

³ Департамент здравоохранения Томской области, Томск, Российская Федерация

⁴ Мордовский республиканский клинический перинатальный центр, Саранск, Российская Федерация

⁵ Пермская краевая клиническая больница, Пермь, Российская Федерация

⁶ Забайкальский краевой перинатальный центр, Чита, Российская Федерация

⁷ Детская городская больница № 17 св. Николая Чудотворца, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Факторы риска, ассоциированные с рождением детей с массой тела менее 2500 г: результаты ретроспективного когортного многоцентрового исследования

Контактная информация:

Куликова Кристина Викторовна, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (960) 970-92-69, e-mail: kristina.v.kulikova@gmail.com

Статья поступила: 01.08.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Совершенствование методов выхаживания новорожденных с массой тела при рождении менее 2500 г привело к увеличению доли детей группы риска по развитию тяжелых инвалидизирующих состояний. **Цель исследования:** изучить факторы риска со стороны матери, ассоциированные с рождением ребенка массой тела менее 2500 г. **Методы.** В ретроспективное когортное исследование включены данные 572 детей, рожденных от 566 матерей в 5 перинатальных центрах. Оценку факторов риска проводили с учетом массы тела при рождении (в группах детей с нормальной, низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела). **Результаты.** Выборка матерей ($n = 489$), чьи дети имели при рождении массу тела ≤ 2500 г, характеризовалась средним возрастом 31 (26; 35) год, ростом 164 (159; 168) см, массой тела 62 (53; 74) кг при постановке на учет по беременности и 70 (60; 80) кг непосредственно перед родами. В числе независимых предикторов рождения маловесных детей были выделены следующие: образование матери (высшее/другое), занятость матери (домохозяйка/другое), наличие хронических заболеваний, анемии во время беременности, угроза преждевременных родов, рост и масса тела матери до родов, прибавка массы тела во время беременности, индексы массы тела при постановке на учет по беременности в женскую консультацию и перед родами. **Заключение.** Определены факторы риска рождения маловесных детей со стороны матери, что может быть использовано для стратификации беременных женщин по группам риска.

Ключевые слова: недоношенные дети, масса тела при рождении, факторы риска, анамнез матери.

(Для цитирования: Деев И.А., Куликова К.В., Кобякова О.С., Куликов Е.С., Холопов А.В., Степанов И.А., Антонова И.Н., Быбченко Е.Г., Гольцман К.Е., Доровская Е.Н., Кожевникова Е.Н., Ледяйкина Л.В., Макарова Н.А., Пермьякова М.А., Попова Н.Г., Страдина А.А., Фёдорова Л.А., Фоменко А.А., Харитонов Е.С., Ходосевич Е.Б., Чугайнова И.Н. Факторы риска, ассоциированные с рождением детей с массой тела менее 2500 г: результаты ретроспективного когортного многоцентрового исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 549–553. doi: 10.15690/pf.v13i6.1667)

ОБОСНОВАНИЕ

Развитие современных технологий в неонатологии способствует совершенствованию методов выхаживания и оказания специализированной медицинской помощи новорожденным со сроком гестации менее 37 нед, или 259 дней. Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, показатель частоты преждевременных родов в различных странах варьирует от 5 до 15% [1, 2]. Как результат, в структуре новорожденных ежегодно регистрируется увеличение числа детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [3]. Известно, что маловесные дети являются группой риска по перинатальной и младенческой смертности, а также развитию тяжелых

инвалидизирующих состояний [1, 2]. Кроме того, низкая масса тела при рождении сопряжена с трудностями диспансеризации и реабилитации таких пациентов в различные возрастные периоды жизни [3].

Поиск факторов, ассоциированных с рождением маловесных детей (≤ 2500 г), необходим для фокусного формирования групп диспансерного наблюдения женщин, планирующих беременность [3]. В настоящее время опубликовано достаточное количество исследований, посвященных анализу различных факторов риска преждевременных родов, которые показали связь рождения маловесного ребенка не только с биологическим анамнезом матери, но и с ее социальными характеристиками [4]. С другой стороны, ввиду разли-

чий социально-демографических и географических условий, а также уровня развития технологических решений в перинатальной медицине экстраполировать эти данные на российскую популяцию в полной мере не представляется возможным.

Целью настоящего исследования было установить факторы риска со стороны матери, ассоциированные с рождением маловесных детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное многоцентровое исследование, которое является фрагментом проспективного исследования (подробнее см. на <http://www.ssmu.ru/ru/nauka/projekts/npkin/>).

Критерии соответствия

В исследование включали всех детей в центрах исследования, рожденных живыми в период с декабря 2014 по 31 мая 2016 г. (дата прекращения учета данных, использованных для настоящей публикации). Для включения в исследование обязательным было наличие подписанного родителями и/или законными представителями ребенка информированного согласия.

Источники данных

Ретроспективный сбор данных проводился в 5 исследовательских центрах: ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» (Томск), ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр»

(Саранск), ГБУЗ Пермского края «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница (Пермь), ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» (Чита), Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детская городская больница № 17 св. Николая Чудотворца» (Санкт-Петербург). Данные о массе тела ребенка при рождении получены из истории развития новорожденного (ф. 097/у). Данные о матери были получены путем проведения интервьюирования женщины, а также из обменной карты беременной (ф. 113/у).

Оценка факторов риска

Учитывали анамнестические характеристики матери, которые описывали период за 6 мес до момента наступления беременности и период вынашивания ребенка. Регистрировали возраст, антропометрические показатели, социальный статус, трудовую занятость, супружеский статус, статус курения, приема алкогольных напитков и лекарственных препаратов, наличие острых/хронических заболеваний. Изучали связь перечисленных факторов с рождением маловесного ребенка (масса тела при рождении ≤ 2500 г).

Статистический анализ

Расчет необходимого размера выборки предварительно не проводился. Для обработки данных были использованы пакеты статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS (SPSS Inc., США). Количественные показатели описывали с указанием медианы (25; 75-й процентиля). В качестве метода расчета отношения шан-

Ivan A. Deev¹, Kristina V. Kulikova¹, Olga S. Kobyakova¹, Evgeny S. Kulikov¹, Alexander V. Holopov³, Igor A. Stepanov², Irina N. Antonova⁵, Elena G. Bybchenko², Kirill E. Holtzman⁷, Elena N. Dorovskaya⁶, Ekaterina N. Kozhevnikova², Lyudmila V. Ledyaykina⁴, Natalia A. Makarova⁶, Maria A. Permjakova⁵, Nadezhda G. Popova⁶, Anna A. Stradina⁴, Larisa A. Fedorova⁷, Anna A. Fomenko⁷, Ekaterina S. Kharitonova⁷, Ekaterina B. Khodosevich⁷, Irina N. Chugainova⁵

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Regional Perinatal Center, Tomsk, Russian Federation

³ Tomsk Region Health Department, Tomsk, Russian Federation

⁴ Mordovia Republican Clinical perinatal Center, Saransk, Russian Federation

⁵ State Budget «the Order» Badge of Honor the Establishment of the Perm Territory Health Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russian Federation

⁶ Trans-Baikal regional perinatal Center, Chita, Russian Federation

⁷ Children's Municipal Hospital № 17 St. Nicholas, St. Petersburg, Russian Federation

Risk Factors Associated with the Birth of Children with A Body Weight Less Than 2500 g: Results of A Retrospective Cohort Multicenter Study

Background. Improving nursing methods of newborns with birth weight less than 2500 g resulted in an increase in the proportion of children at risk for the development of severe disabling conditions. **Objective:** Our aim was to investigate the risk factors of the mother, associated with the birth of a child with a birth weight less than 2500 g. **Methods.** In a retrospective cohort study included 572 children born to 566 mothers in 5 perinatal centers. Risk assessment was carried out taking into account birth weight (in groups of children with normal, low, very low and extremely low birth weight). **Results.** Sample of mothers ($n = 489$), whose children had birth weight ≤ 2500 g, characterized by a mean age of 31 (26; 35) years, the growth of 164 (159; 168) cm, weighing when registering for pregnancy 62 (53; 74) and 70 kg (60; 80) kg just before birth. Among the independent predictors of birth weight infants were allocated as follows: maternal education (higher/more), mother occupation (housewife/other), presence of chronic diseases, anemia during pregnancy, the threat of premature births, growth and weight of the mother's body before birth, weight gain body during pregnancy, body mass index (BMI) when registering for antenatal care in pregnancy and before delivery. **Conclusion.** Identified risk factors for maternal birth weight infants, which can be used to stratify pregnant women at risk.

Key words: premature babies; birth weight; risk factors; history of the mother.

(For citation): Deev Ivan A., Kulikova Kristina V., Kobyakova Olga S., Kulikov Evgeny S., Holopov Alexander V., Stepanov Igor A., Antonova Irina N., Bybchenko Elena G., Holtzman Kirill E., Dorovskaya Elena N., Kozhevnikova Ekaterina N., Ledyaykina Lyudmila V., Makarova Natalia A., Permjakova Maria A., Popova Nadezhda G., Stradina Anna A., Fedorova Larisa A., Fomenko Anna A., Kharitonova Ekaterina S., Khodosevich Ekaterina B., Chugainova Irina N. Risk Factors Associated with the Birth of Children with A Body Weight Less Than 2500 g: Results of A Retrospective Cohort Multicenter Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 549–553. doi: 10.15690/pf.v13i6.1667

сов были построены таблицы сопряженности. Для поиска предикторов рождения ребенка с массой тела < 2500 г использовали многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением ковариантов. Для оценки качества построенной модели был использован ROC-анализ, при помощи количественного показателя AUC (Area Under Curve) — площади, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор. Для определения оптимального порога отсечения был выбран критерий «максимальной суммарной чувствительности и специфичности».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В исследовании проанализированы данные 572 детей (Томск — 501, Саранск — 22, Пермь — 14, Чита — 15, Санкт-Петербург — 20), из них 221 (39%) девочки, рож-

денных от 566 матерей. У 83 детей масса тела при рождении была > 2500 г, 188 новорожденных были с низкой массой тела (1501–2499 г), 179 — с очень низкой массой тела (1001–1500 г), 122 — с экстремально низкой массой тела (< 1000 г).

Основные результаты исследования

Однофакторный анализ выявил связь с рождением ребенка массой тела < 2500 г таких переменных, как возраст матери старше 35 лет, масса тела женщины при постановке на учет по беременности < 75 кг и рост < 160 см (табл. 1). В числе социальных характеристик, связанных с рождением маловесных детей, были отсутствие высшего образования и регулярной трудовой деятельности, незамужний статус матери. Наличие хронического заболевания у матерей новорожденных было ассоциировано с 4-кратным увеличением вероятности рождения маловесного ребенка. Помимо этого, наличие

Таблица 1. Биологические, физические и социальные предикторы рождения маловесных детей (со стороны матери)

Показатель	Масса тела ребенка при рождении		ОШ (95% ДИ)	p
	> 2500 г, n = 83	≤ 2500 г, n = 489		
Возраст, годы • > 35 лет, абс. (%)	30 (27; 30) 1 (1)	31 (26; 35) 92 (19)	19,0 (2,6–138,3)	0,001
Рост, см • количественный критерий • < 160 см, абс. (%)	165 (160; 174) - 4 (5)	164 (159; 168) - 123 (26)	0,49 (0,4–0,7) 6,6 (2,4–18,5)	0,001 0,001
Масса тела*, кг • < 75 кг, абс. (%)	84 (64; 84) 35 (42)	62 (53; 74) 376 (79)	4,6 (2,8–7,4)	0,001
Масса тела перед родами, кг • количественный критерий • < 80 кг, абс. (%)	90 (69; 90) - 35 (42)	70 (60; 80) - 360 (76)	- 1,7 (1,3–2,4) 3,8 (2,4–6,2)	- 0,001 0,001
Прибавка массы тела во время беременности, кг • количественный критерий • < 3 кг, абс. (%)	6 (5; 6) - 4 (5)	7 (3; 11) - 121 (25)	- 2,6 (1,7–3,9) 6,5 (2,3–18,1)	- 0,001 0,001
ИМТ, кг/м ² * • количественный критерий • < 29, абс. (%)	31,8 (20,7; 32,8) - 41 (49)	23,1 (20,1; 26,8) - 397 (81)	- 12,6 (3,9–40,2) 4,4 (2,7–7,2)	- 0,001 0,001
ИМТ перед родами, кг/м ² • количественный критерий • < 31, абс. (%)	31,8 (23,5; 35,2) - 41 (49)	26,5 (22,5; 30,6) - 364 (74)	- 0,18 (0,1–0,6) 3,0 (1,9–4,8)	- 0,001 0,001
Курение**, абс. (%)	3 (4)	53 (11)	3,2 (1,0–10,6)	0,041
Употребление алкоголя***, абс. (%)	12 (14)	96 (20)	1,4 (0,8–2,8)	0,265
Образование (высшее/другое), абс. (%)	75 (90)	257 (54)	0,1 (0,1–0,3)	0,001
Занятость (домохозяйка/другое), абс. (%)	1 (1)	109 (23)	23,5 (3,2–170,9)	0,001
Замужний статус, абс. (%)	69 (83)	338 (71)	0,5 (0,2–0,8)	0,009
Хроническая патология, абс. (%)	27 (33)	321 (66)	4,0 (2,4–6,5)	0,001
Патология во время беременности, абс. (%)	69 (83)	473 (98)	6,0 (2,8–12,8)	0,001
• анемия	3 (4)	225 (47)	22,7 (7,1–72,9)	0,001
• преэклампсия	7 (8)	118 (25)	3,5 (1,5–7,7)	0,001
• угроза преждевременных родов	27 (33)	310 (64)	3,6 (2,2–5,9)	0,001
Прием во время беременности, абс. (%):				
• мультивитаминные комплексы	64 (77)	255 (53)	0,3 (0,2–0,6)	0,001
• иммуностимулирующие ЛС	11 (13)	29 (6)	0,4 (0,2–0,9)	0,016
• гипотензивные ЛС	11 (13)	21 (4)	0,3 (0,1–0,6)	0,001
• антибактериальные ЛС	0	94 (19)	-	-
• железосодержащие ЛС	15 (18)	52 (11)	0,5 (0,3–1,0)	0,052
• гестагены	2 (2)	86 (18)	8,6 (2,1–35,8)	0,001
• не принимали ЛС/БАД	15 (18)	124 (26)	1,5 (0,9–2,8)	0,153

Примечание. * — при постановке на учет по беременности, ** — курение матери во время беременности, *** — прием алкогольных напитков матерью за 6 мес до зачатия и во время беременности. ИМТ — индекс массы тела, ЛС — лекарственные средства, БАД — биологические активные (пищевые) добавки.

во время беременности таких состояний, как анемия, преэклампсия и угроза преждевременных родов, также были связаны с увеличением шансов рождения ребенка с массой тела < 2500 г. С более низкой вероятностью рождения маловесного ребенка был связан прием во время беременности мультивитаминных комплексов, иммуностимулирующих и гипотензивных препаратов, с более высокой — применение женщинами гестагенов. Установлена статистически значимая связь курения женщины во время беременности с рождением маловесного ребенка (см. табл. 1).

Результаты многофакторного анализа

В числе независимых предикторов рождения маловесных детей были выделены следующие: образование матери (высшее/другое), занятость матери (домохозяйка/другое), наличие хронических заболеваний, анемии во время беременности, угроза преждевременных родов, рост и масса тела матери до родов, прибавка массы тела во время беременности, индексы массы тела при постановке на учет по беременности в женскую консультацию и перед родами (табл. 2).

Проверка оценки качества построенной модели показала, что значение показателя площади под кривой AUC составило 0,952 (95% ДИ 0,929–0,975; $p < 0,001$). Чувствительность составила 0,919, специфичность — 0,892 при пороге отсечения $p = 0,77$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Факторами риска со стороны матери, имеющими прогностическое значение в отношении вероятности рождения маловесных детей, являются ее антропометрические параметры, социальный анамнез, уровень образования, трудовая деятельность, наличие хронической патологии, в том числе и заболеваний, регистрируемых только во время беременности, курение во время беременности.

Обсуждение основного результата исследования

Согласно данным современных зарубежных когортных исследований новорожденных, одним из основных

прогностических критериев рождения детей с низкой массой тела в рамках анализа биологических характеристик женщины является ее возраст на момент зачатия, при этом наибольшая ассоциация с рождением ребенка с массой тела < 2500 г получена в отношении возраста матери младше 19 лет и старше 35 лет [5]. При этом результаты, полученные в рамках данного исследования, не в полной мере коррелируют с другими зарубежными данными. Так, анализ проведенного нами исследования показал, что в изучаемой популяции матерей ($n = 566$) только такой показатель, как возраст более 35 лет, был достоверно взаимосвязан с 19-кратным увеличением вероятности рождения маловесного новорожденного. С другой стороны, возраст младше 17–19 лет в изучаемой популяции не был ассоциирован с рождением ребенка с массой тела < 2500 г.

Анализ биологических характеристик женщины, которые могут быть ассоциированы с рождением маловесных детей, включает в себя в том числе и антропометрические параметры матери (масса тела, рост). В данном контексте результаты когортных исследований новорожденных в различных странах характеризуются вариabельными заключениями [6].

Результат проведенного нами анализа массо-ростовых показателей матерей пациентов, включенных в исследование, показал, что в изучаемой популяции масса тела матери < 75 кг при постановке на учет в женскую консультацию в первом триместре, а также рост < 160 см были ассоциированы с рождением маловесного новорожденного. Такие данные, по-видимому, можно объяснить конституциональными особенностями изучаемой выборки женщин в Российской Федерации в сравнении с другими странами.

Помимо физических характеристик матери, влияние на массу тела ребенка при рождении имеет и социальный анамнез женщины, включающий в себя образование, трудовую деятельность и супружеский статус. Большинство зарубежных когортных исследований новорожденных корреспондируют сходные данные о том, что низкий уровень материнского образования, отсутствие трудовой деятельности во время беременности и неза-

Таблица 2. Независимые предикторы рождения ребенка с массой тела < 2500 г (со стороны матери)

Независимый предиктор	Коэффициент	ОШ (95% ДИ)	χ^2	p
Константа (x_1)	115,006		21,063	0,001
Образование матери (высшее/другое) (x_2)	-1,452	0,23 (0,1–0,6)	9,786	0,002
Занятость матери (домохозяйка/другое) (x_3)	2,797	16,4 (2,1–133,1)	6,851	0,009
Хронические заболевания матери (да/нет) (x_4)	2,068	7,9 (3,6–17,2)	27,349	0,001
Анемия во время беременности (да/нет) (x_5)	2,214	9,2 (2,5–32,9)	11,512	0,001
Угроза преждевременных родов (да/нет) (x_6)	1,155	3,2 (1,4–6,9)	8,319	0,004
Рост матери (+ 1 см) (x_7)	-0,698	0,49 (0,4–0,7)	20,644	0,001
Масса тела матери перед родами (+ 1 кг) (x_8)	0,544	1,7 (1,3–2,4)	11,028	0,001
Прибавка массы тела (+ 1 кг) (x_9)	0,941	2,6 (1,7–3,9)	18,456	0,001
Индекс массы тела ¹ (+ кг/м ²) (x_{10})	2,534	12,6 (3,9–40,2)	18,340	0,001
Индекс массы тела ² (+ кг/м ²) (x_{11})	-4,028	0,18 (0,1–0,6)	47,813	0,001

Примечание. ¹ — масса тела женщины при постановке на учет по беременности в женскую консультацию, ² — масса тела женщины перед родами. Характеристики многофакторной модели: правильно классифицированные случаи — 90,4%, коэффициент детерминации R^2 Нейджелкерка — 0,644, значение теста согласия Хосмера–Лемешова — $\chi^2 = 6,542$ (df = 8; $p = 0,587$). Модель формировалась на 554 наблюдениях.

Вероятность рождения ребенка с массой тела < 2500 г может быть рассчитана по формуле:

$F(x) = x_1 + a \times x_2 + b \times x_3 + c \times x_4 + d \times x_5 + e \times x_6 + f \times x_7 + g \times x_8 + h \times x_9 + i \times x_{10} + j \times x_{11}$, где x_{11} — значение коэффициента. При значении вероятности $\geq 0,77$ прогнозируется высокий риск рождения ребенка с массой тела менее 2500 г.

мужний статус достоверно ассоциированы с рождением маловесных детей [7–9]. Данное обстоятельство, вероятнее всего, связано с тем, что наиболее образованные замужние женщины, имеющие регулярную трудовую деятельность, характеризуются наибольшим комплаенсом в отношении медицинских услуг, большими интервалами между рождением детей, а также меньшим количеством материальных барьеров, что в свою очередь влияет на исход беременности. При этом результаты, полученные в рамках данной работы, показали полное согласование с заключениями зарубежных авторов.

Различная соматическая патология матери может также оказывать влияние на продолжительность беременности и массу тела ребенка при рождении, что было продемонстрировано в большом количестве работ [10]. Полученные нами результаты в большинстве своем коррелируют с выводами зарубежных исследователей. Так, наибольшая взаимосвязь с рождением ребенка с массой тела < 2500 г в исследуемой популяции была установлена в отношении таких патологических состояний женщины, как анемия во время беременности, преэклампсия и угроза преждевременных родов.

Безусловное влияние на течение и продолжительность беременности оказывает курение табачных изделий женщин фертильного возраста и беременных в том числе [11]: проведенный анализ результатов, полученных в рамках настоящего исследования, продемонстрировал трехкратное повышение вероятности рождения ребенка с массой тела < 2500 г, что в полной мере коррелирует с данными зарубежных авторов.

Ограничения исследования

Существенным ограничением для идентификации факторов-предикторов рождения ребенка с массой тела < 2500 г или оценки их вклада в общую модель может быть тот факт, что исследованная выборка нерепрезентативна генеральной совокупности (смещенная выборка), что связано, в том числе, с проведением работы в специализированных учреждениях родовспоможения. Для типичной популяции новорожденных факторы риска рождения маловесного ребенка могут быть иными или иметь другой вклад в общую модель.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ancel PY. [Epidemiology of preterm births. (In French).] *Rev Prat*. 2012;62(3):362–365.
2. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Методическое письмо / Под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева, В.И. Широковой. — М.; 2012. — 5 с. [*Intensivnaya terapiya i printsipy vykhazhivaniya detei s ekstremal'no nizkoi i ochen' nizkoi massoi tela pri rozhdenii. Metodicheskoe pis'mo*. Ed by Baibarina E.N., Degtyarev D.N., Shirokova V.I. Moscow; 2012. 5 p. (In Russ).]
3. Soll RF. Progress in the care of extremely preterm infants. *JAMA*. 2015;314(10):1007–1008. doi: 10.1001/jama.2015.10911.
4. Деев И.А., Куликова К.В., Куликов Е.С., и др. Анализ факторов риска рождения ребенка с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2016. — №2 — С. 10–15. [Deev IA, Kulikova KV, Kulikov ES, et al. Analysis of risk factors for having children with very low and extremely low birth weight. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2016;(2): 10–15. (In Russ).]
5. Liu X, Zhang W. Effect of maternal age on pregnancy: a retrospective cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(12): 2241–2246.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о значимой ассоциации отдельных факторов биологического и социального анамнеза женщин и их комбинации с вероятностью рождения детей с массой тела < 2500 г. Это, в свою очередь, может позволить сформировать фокусные группы риска по рождению маловесных новорожденных и, соответственно, способствовать разработке индивидуальных программ для их предупреждения, что, вероятнее всего, возможно при наблюдении всех беременных женщин в учреждениях 3-го уровня родовспоможения до окончания второго триместра беременности.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

- И.А. Деев <http://orcid.org/0000-0002-4449-4810>
 К.В. Куликова <http://orcid.org/0000-0001-8926-5918>
 О.С. Кобякова <http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>
 Е.С. Куликов <https://orcid.org/0000-0002-0088-9204>
 А.В. Холопов <https://orcid.org/0000-0003-2882-969X>
 И.А. Степанов <https://orcid.org/0000-0002-3458-3801>
 И.Н. Антонова <https://orcid.org/0000-0003-2608-1622>
 Е.Г. Быбченко <https://orcid.org/0000-0001-9018-6037>
 К.Е. Гольцман <https://orcid.org/0000-0002-5383-7395>
 Е.Н. Доровская <https://orcid.org/0000-0002-9470-5858>
 Е.Н. Кожевникова <https://orcid.org/0000-0002-9835-694X>
 Л.В. Ледяйкина <https://orcid.org/0000-0001-6015-5686>
 Н.А. Макарова <https://orcid.org/0000-0002-7102-1445>
 М.А. Пермьякова <https://orcid.org/0000-0003-2228-1889>
 Н.Г. Попова <https://orcid.org/0000-0002-5062-1644>
 А.А. Страдина <https://orcid.org/0000-0003-1208-9949>
 Л.А. Фёдорова <https://orcid.org/0000-0001-8676-9897>
 А.А. Фоменко <https://orcid.org/0000-0003-2856-7386>
 Е.С. Харитоновна <https://orcid.org/0000-0002-8608-7797>
 Е.Б. Ходосевич <https://orcid.org/0000-0001-8381-9035>
 И.Н. Чугайнова <https://orcid.org/0000-0003-1636-6464>

6. Rahman MM, Abe SK, Kanda M, et al. Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(9):758–770. doi: 10.1111/obr.12293.
7. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(9):826–833. doi: 10.1136/jech-2014-205387.
8. Casas M, Cordier S, Martinez D, et al. Maternal occupation during pregnancy, birth weight, and length of gestation: combined analysis of 13 European birth cohorts. *Scand J Work Environ Health*. 2015;41(4):384–396. doi: 10.5271/sjweh.3500.
9. El-Sayed AM, Tracy M, Galea S. Life course variation in the relation between maternal marital status and preterm birth. *Ann Epidemiol*. 2012;22(3):168–174. doi: 10.1016/j.annepidem.2012.01.002.
10. Haider BA, Olofin I, Wang M, et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3443. doi: 10.1136/bmj.f3443.
11. Ko TJ, Tsai LY, Chu LC, et al. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birth cohort study. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(1):20–27. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.05.005.

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.А. Вишнёва¹, Е.А. Добрынина¹, А.А. Алексеева^{1, 2}, В.И. Смирнов¹, Ю.Г. Левина^{1, 2}, Е.В. Антонова¹

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

Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения

Контактная информация:

Добрынина Елена Андреевна, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва Ломоносовский пр-т, д. 2 стр. 3, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: elenadobrinina@gmail.com

Статья поступила: 04.10.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Регистры пациентов помогают получать актуальную информацию о клиническом течении заболеваний, о безопасности и эффективности используемых медицинских технологий. **Цель исследования:** проанализировать эффективность и безопасность омализумаба у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой (БА) по данным разработанного регистра. **Методы.** Разработан регистр больных с тяжелой БА неконтролируемого течения, получающих омализумаб дополнительно к базисной терапии. **Результаты.** Проанализированы результаты лечения 101 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет. Продолжительность терапии омализумабом составила от 1 до 85 мес, медиана 16 (10; 44) мес. Препарат использовали в дозах от 75 до 600 мг, медиана 300 (225; 375) мг. На фоне терапии омализумабом удалось добиться лучшего контроля над заболеванием (АСТ-тест до начала терапии — 14 (11; 17) баллов, через 1 год — 20 (13; 25); $p < 0,001$), уменьшения объема ежедневной базисной терапии (до начала терапии средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидов в пересчете на флутиказон была 629 ± 304 мкг ($n = 15$), через 4 года — 524 ± 342 мкг; $p = 0,065$), сокращения количества обострений и потребности в применении короткодействующих β_2 -агонистов. Нежелательных системных явлений на введение генно-инженерных биологических препаратов не зафиксировано. **Заключение.** Регистр больных с тяжелой персистирующей БА может использоваться в качестве инструмента длительного мониторинга и комплексной оценки эффективности и безопасности терапии.

Ключевые слова: регистр, тяжелая бронхиальная астма, генно-инженерные биологические препараты, омализумаб, эффективность, безопасность, дети.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., Алексеева А.А., Смирнов В.И., Левина Ю.Г., Антонова Е.В. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 554–559. doi: 10.15690/pf.v13i6.1668)

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно последним статистическим данным, в мире сохраняется тенденция роста распространенности аллергических болезней, в том числе и бронхиальной астмы (БА) [1]. В 2014 г. экспертами Глобальной сети по астме (Global Asthma Network, GAN) был опубликован отчет, согласно которому по всему миру от БА страдает 334 млн человек, 14% из которых — дети [2]. К 2025 г. Всемирной организацией здравоохранения прогнозируется увеличение числа случаев БА до 400 млн [1].

Вместе с распространенностью увеличивается и объем ежегодных расходов на лечение больных с БА [3]. Астма находится на 14-м месте в глобальном списке причин длительной нетрудоспособности и является одной из ведущих причин пропуска детьми занятий в школе [4]. В США ежегодно БА приводит к пропуску около 14 млн школьных дней, что в свою очередь ведет к потере рабо-

чих дней и, как следствие, потере заработной платы родителями/законными представителями больных детей [5]. БА является третьей по значимости причиной госпитализации детей в возрасте до 15 лет [6]. В Великобритании 50% денежных средств, выделяемых здравоохранению, идет на лечение больных БА, из них 20% расходуется на лечение больных с тяжелым течением заболевания [7].

Контроля над заболеванием часто не удается достигнуть даже при наличии эффективных препаратов и современных руководств по ведению пациентов с БА [8]. В связи с этим разрабатывается множество новых таргетных биологических препаратов для лечения БА [9]. На сегодняшний день омализумаб остается одним из наиболее длительно используемых моноклональных антител у детей с тяжелой и среднетяжелой неконтролируемой БА [10]. Для оценки эффективности и безопасности терапии омализумабом в реальных условиях

у различных групп пациентов оптимально использование данных длительного мониторинга случаев болезни — регистров [11]. Востребованность регистров объясняется тем, что в них используется наблюдательный дизайн исследования — получение информации о безопасности и эффективности применяемых медицинских технологий в реальной клинической практике. В некоторых европейских странах создание регистров пациентов с БА, получающих омализумаб, было инициировано в рамках национальных программ по контролю над БА [12–14].

Целью нашего исследования было изучить эффективность и безопасность омализумаба у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Разработан регистр детей с тяжелой персистирующей БА неконтролируемого течения, получающих дополнительно к базисной терапии омализумаб. Проведено ретроспективное исследование с изучением данных пациентов, включенных в регистр.

Критерии соответствия

Критерии включения в регистр:

- больные с тяжелой персистирующей неконтролируемой атопической БА в возрасте от 6 лет до 17 лет 11 мес;
 - применение в дополнение к базисной терапии омализумаба;
 - высокая приверженность назначенной терапии;
 - правильная техника использования ингаляторов.
- Критерии невключения в регистр не рассматривались. Критерии исключения из исследования:
- дети до 6 лет, дети старше 18 лет;
 - иная степень тяжести течения бронхиальной астмы;
 - контролируемое течение;
 - отсутствие возможности регулярного получения препарата;

- отказ родителей от сотрудничества;
- низкая приверженность назначенной терапии и низкий уровень комплаенса;
- неправильная техника использования ингаляторов.

Степень тяжести и уровень контроля БА оценивали согласно установленным международным критериям (GINA, 2014–2016) [15]. При оценке приверженности лечению исходили из того, что пациент ежедневно в одно и то же время в рекомендованной дозировке и правильно принимает лекарство; соблюдает образ жизни и диету и уверен в успехе лечения и достижении поставленной цели [16]. Оценка приверженности включает:

- правильность (пациент принимает медикаменты и следует рекомендациям);
- регулярность (пациент выполняет рекомендации);
- постоянство (степень, с которой пациент привержен лечению в течение продолжительного периода времени).

Приверженность оценивалась по результатам опроса пациентов и анализа дневников самоконтроля, а также проверки дозы счетчика на ингаляторе. Правильная техника ингаляции проверялась на каждом визите посредством тренировочного ингалятора, с помощью которого оценивается правильная последовательность использования ингалятора и сила вдоха. Оптимальным считали уровень приверженности в диапазоне от 80 до 100% от объема рекомендованного лечения.

Условия проведения

Электронная база данных (регистр) клинических случаев тяжелой персистирующей неконтролируемой БА у пациентов, получавших омализумаб, была разработана в 2014 г. [17]. Регистр имеет удобный интерфейс, надежен в эксплуатации и обеспечен средствами защиты информации. Фиксацию данных осуществляли с использованием индивидуальной регистрационной карты. Регистр создан с использованием программного обеспечения MySQL (Oracle, США).

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Elena A. Vishnyova¹, Elena A. Dobrynina¹, Anna A. Alekseeva^{1, 2}, Vladimir I. Smirnov¹, Julia G. Levina^{1, 2}, Elena V. Antonova¹

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

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

³ N.I. Pirogov Russian National research Medical University, Moscow, Russian Federation

Primary Results of Long-Term Dynamic Monitoring of Children with Bronchial Asthma of Uncontrolled Severe Persistent Course

Background. Patients registers help obtain the latest information about the clinical course of a disease, safety and effectiveness of the medical technology. **Objective:** Our aim was to analyze the efficiency and safety of omalizumab with children suffering from uncontrolled severe persistent bronchial asthma (BA) according to the data of the developed register. **Methods.** A register of patients with severe asthma of uncontrolled course receiving omalizumab in addition to basic therapy has been developed. **Results.** Results of treatment of 101 children aged 6–17 have been analyzed. The duration of therapy with omalizumab lasted from 1 to 85 months, with a median of 16 (10; 44) months. The drug was used in doses of 75 to 600 mg, with a median of 300 (225; 375) mg. The therapy with omalizumab allowed achieving a better control of the disease (AST test prior to start of therapy — 14 (11; 17) points, in 1 year — 20 (13; 25); $p < 0.001$); reduction of the volume of daily base therapy (prior to start of therapy, average dose of inhaled corticosteroids in terms of fluticasone was 629 ± 304 mg ($n = 15$), in 4 years — 524 ± 342 mg; $p = 0.065$); reduction of the number of aggravations and the need to use short-effective β_2 -agonists. No adverse systemic effects of the introduction of genetically engineered biological drugs have been found. **Conclusion.** Register of patients with severe persistent asthma can be used as a tool for long-term monitoring and integrated assessment of the efficiency and safety of therapy.

Key words: a register, severe bronchial asthma, genetically engineered biological drugs, omalizumab, efficiency, safety, children.

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Dobrynina Elena A., Alekseeva Anna A., Smirnov Vladimir I., Levina Julia G., Antonova Elena V. Primary Results of Long-Term Dynamic Monitoring of Children with Bronchial Asthma of Uncontrolled Severe Persistent Course. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 554–559. doi: 10.15690/pf.v13i6.1668)

В настоящем исследовании представлены результаты наблюдения за больными, госпитализированными в отделения Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва) в период с ноября 2007 по май 2016 г. Данные в регистр вносились врачами отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания.

Описание медицинского вмешательства

Омализумаб — селективный иммунодепрессант, который представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG1κ антитела, которые селективно связываются с IgE человека [18]. Дозы и режим введения препарата рассчитывались в момент первой госпитализации в соответствии с инструкцией (в зависимости от уровня общего IgE и веса пациента на тот момент). Введение препарата осуществлялось подкожно 1 раз в 2 или 4 нед.

Исходы исследования

Основной исход: достижение контроля над заболеванием согласно результатам теста по контролю над астмой (Asthma Control Test, АСТ-тест).

Дополнительные исходы: количество значимых обострений БА (вызов бригады скорой медицинской помощи, экстренная госпитализация); частота использования короткодействующих β_2 -агонистов; частота назначения глюкокортикостероидов (*per os*, внутримышечно); объем базисной терапии; оценка качества жизни; оценка безопасности омализумаба.

Методы регистрации исходов

Использовали АСТ-тест для детей в возрасте до 12 лет (С-АСТ) и АСТ-тест для детей в возрасте 12 лет и старше. С-АСТ-тест содержит 7 вопросов с оценкой от 0 до 5 баллов (на первые 4 вопроса ребенок отвечает сам, на следующие 3 — родитель). Отсутствие контроля над БА определяли при оценке АСТ-теста < 20 баллов, полный контроль БА — ≥ 20 [19]. АСТ-тест содержит 5 вопросов с 5-балльной оценкой ответов: 25 баллов означает полный контроль, 20–24 — частичный контроль, < 20 — отсутствие контроля БА [19]. Оценка контроля над астмой проводилась на каждом визите, однако для оценки регистрации эффективности терапии в регистре фиксировались данные через 16 нед, 6 мес, 1 год и далее ежегодно после начала терапии омализумабом.

Количество значимых обострений БА (вызов бригады скорой медицинской помощи, экстренная госпитализация), а также случаи применения короткодействующих β_2 -агонистов и глюкокортикостероидов (*per os*, внутримышечно) оценивали до начала терапии и на фоне терапии омализумабом, но не ранее чем через 16 нед.

Влияние терапии на сопутствующую аллергическую патологию (при наличии таковой) определяли по динамике клинических проявлений атопического дерматита, пищевой аллергии, аллергического ринита, крапивницы не ранее чем через 16 нед на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Качество жизни оценивали с применением вопросника PAQLQ (S) (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardized Activities) [20]. Вопросник содержит 23 вопроса, ответы оцениваются в баллах от 1 до 7, где 1 балл — максимальное негативное влияние БА на качество жизни, а 7 — отсутствие негативного влияния болезни. Наименьшим клинически значимым изменением оценки качества жизни считали 0,5 балла.

Этическая экспертиза

Для включения пациентов в регистр было разработано с участием юристов информированное согласие для пациентов (в возрасте 14 лет и старше) и/или их родителей/законных представителей, а также сформирован информационный листок, в котором содержались сведения о регистре. Все пациенты, включенные в электронную базу данных, подписывали информированное согласие на обработку и внесение персональных данных в регистр. Данное исследование одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД (протокол № 11 от 23.12.2014).

Статистический анализ

Расчет необходимого объема выборки не производился. Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета статистических программ STATISTICA v. 22 (StatSoft Inc., США). Описание исследуемых параметров выполнено с указанием средних значений и стандартных отклонений при нормальном распределении или медианы (25; 75-й перцентили) при распределении данных, отличном от нормального. Анализ динамики значений количественных показателей выполнен с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика данных регистра

В регистр включены данные 101 ребенка с БА (девочки — 33%) в возрасте от 6 лет до 17 лет 11 мес. У всех пациентов отмечалась сопутствующая аллергическая патология: у 99 (98%) — аллергический ринит, у 69 (68%) — поллиноз, у 42 (42%) — атопический дерматит, у 28 (28%) — лекарственная аллергия, у 53 (53%) — пищевая аллергия, из них у 14 в виде крапивницы и ангионевротического отека. Все пациенты в качестве ежедневной базисной терапии получали высокие дозы комбинированных препаратов (ингаляционные глюкокортикостероиды и β_2 -агонисты длительного действия); объем терапии соответствовал 4-й ступени базисной терапии, на фоне которой не удавалось достичь контроля над течением БА.

На фоне ежедневной базисной терапии высокими дозами комбинированных препаратов у всех пациентов сохранялась потребность в β_2 -агонистах короткого действия (чаще чем 2 раза/нед). Отмечались дневные симптомы БА чаще 2 раз/нед, а также ночные пробуждения. У всех пациентов было ограничение активности. На основании вышеперечисленных параметров у всех детей имела место тяжелая персистирующая БА неконтролируемого течения, что являлось основанием для назначения ГИБП омализумаба. Продолжительность терапии омализумабом составила от 1 до 85 мес, медиана 16 (10; 44) мес, все пациенты получили более 1 инъекции препарата. Доза препарата варьировала от 75 до 600 мг, медиана 300 (225; 375) мг. В настоящее время продолжают получать омализумаб 53 пациента, медиана возраста которых составляет 14 (12; 16) лет (min 8, max 17).

Основные результаты исследования

На фоне проводимой терапии, включавшей омализумаб, отмечена положительная динамика значений АСТ-теста (табл.).

До начала терапии ($n = 101$) средний показатель АСТ-теста был $14 \pm 4,5$ баллов, что соответствовало неконтролируемому течению бронхиальной астмы. Через 16 нед ($n = 92$) на фоне терапии омализумабом средний показатель АСТ-теста улучшился на 23% — $16,84 \pm 4,3$ балла (исходно $13,6 \pm 4,98$; $p = 0,000$), у 16 больных (17,4%) уда-

Таблица. Динамика значений АСТ-теста на фоне терапии омализумабом

Показатель	Продолжительность терапии омализумабом							
	Исходно n = 101	16 нед n = 92	6 мес n = 95	1 год n = 56	2 года n = 40	3 года n = 35	4 года n = 15	≥ 5 лет n = 6
АСТ-тест, баллы	14 (3; 17)	17 (7; 25)	19 (7; 25)	20 (13; 25)	20 (10; 25)	20 (10; 25)	21 (13; 25)	20 (12; 25)
Контроль БА*, абс. (%)								
• полный	0	1 (1)	2 (2)	5 (9)	4 (10)	2 (6)	1 (7)	1 (17)
• частичный	-	16 (17)	24 (25)	25 (45)	13 (33)	13 (37)	12 (80)	4 (67)

Примечание. * — контроль над бронхиальной астмой (БА) устанавливали по результатам теста по контролю над астмой (АСТ-тест) при оценке равной 25 баллам.

лось достичь частичного контроля над болезнью, у одного астма стала полностью контролируемой.

При оценке АСТ-теста через полгода терапии ГИБП ($n = 95$) средний балл составил $18,72 \pm 3,6$ (исходно $13,56 \pm 5,01$; $p = 0,000$), у 24 человек (25,26%) — достигнут частичный контроль, у 2 — полный.

Через 1 год терапии ($n = 56$) средний балл теста по контролю над астмой — $19,98 \pm 3,06$ (исходно $14,74 \pm 4,74$; $p = 0,000$), у 25 детей (44,64%) — частичный, у 5 (8,9%) — полный контроль над заболеванием.

Через 2 года терапии ($n = 40$) средний показатель АСТ-теста — $20 \pm 3,84$ балла (исходно $14,52 \pm 4,2$; $p = 0,000$), у 13 (32,5%) — частично контролируемая, у 4 (10%) — контролируемая БА.

В течение 3 лет терапию получили 35 человек: среднее значение АСТ-теста на фоне терапии омализумабом — $19,96 \pm 3,6$ баллов (исходно $13,66 \pm 3,87$; $p = 0,000$), у 13 (37,14%) — частично контролируемое течение, у 2 (5,71%) достигнут контроль согласно полученным данным.

При оценке АСТ-теста через 4 года ($n = 15$) — средний балл $21,06 \pm 3,41$ (исходно $14,56 \pm 3,82$; $p = 0,001$); у 12 (80%) БА имела частично контролируемое течение, у 1 (6,66%) был достигнут контроль над болезнью.

Из 6 человек, которые получали ГИБП более 5 лет, средний балл по АСТ — $20 \pm 2,43$ (исходно $14,33 \pm 3,14$; $p = 0,018$); у 4 (66,66%) — частично контролируемая, у 1 — контролируемая БА.

Дополнительные результаты исследования

В результате терапии отмечено сокращение объема ежедневной базисной терапии в среднем на 17%: до начала терапии средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидов в пересчете на флутиказона пропионат составляла 629 ± 304 мкг (min 250, max 1250 мкг), на фоне терапии омализумабом (через 4 года) доза была снижена до 524 ± 342 мкг (min 100; max 1000); $p = 0,065$. Объем базисной терапии снижался не ранее 16-й нед от начала терапии ГИБП.

После 16 нед терапии омализумабом в большинстве случаев не зарегистрировано ни одного обострения заболевания, потребовавшего вызова бригады скорой медицинской помощи и/или госпитализации в стационар, однако у 2 пациентов отмечались обострения, потребовавшие внутримышечного введения глюкокортикостероидов. Кроме того, происходило снижение частоты клинически значимых обострений и использования β_2 -агонистов короткого действия. До начала терапии ГИБП в среднем отмечалось 5 обострений/мес (min 1; max 30), на фоне терапии (оценка производилась как минимум через 16 нед) — в среднем 1–2 обострения/мес (min 0; max 24); $p < 0,001$.

Отмечено улучшение качества жизни. Повышение общей оценки качества жизни по вопроснику PAQLQ(S)

более чем на 0,5 баллов через 16 нед было зафиксировано у 42% больных, а через 2 года терапии ($n = 40$) — у 100%.

Безопасность терапии

Не зарегистрировано ни одного системного нежелательного явления на фоне введения омализумаба. У 2 из 101 больного отмечались местные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте подкожной инъекции. Также был зарегистрирован единичный эпизод крапивницы. Симптомы купировались приемом антигистаминного препарата в возрастной дозировке. При подробном сборе анамнеза установлено, что причиной крапивницы могли быть погрешности в диете.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной результат исследования

Представлены результаты анализа эффективности и безопасности таргетной генно-инженерной биологической терапии у детей с тяжелой атопической БА с сочетанной патологией, выполненного на основании данных педиатрического регистра.

Терапия омализумабом показана пациентам с 6 лет с БА тяжелого персистирующего неконтролируемого течения, получающим ежедневную базисную терапию высокими дозами ИГКС в комбинации с β_2 -агонистами длительно-го действия. Показано, что на фоне терапии омализумабом снижается частота значимых обострений, число ежедневных симптомов, потребность в β_2 -агонистах короткого действия и системных глюкокортикостероидах, удается сократить объем базисной терапии, а также улучшить контроль над болезнью и повысить качество жизни больных.

Длительный мониторинг позволяет проанализировать особенности течения заболевания, оценить объем проводимых мероприятий для повышения эффективности оказания медицинской помощи детям.

Обсуждение основного результата исследования

Идея длительного мониторинга состояния здоровья пациентов с БА, получающих терапию омализумабом, была реализована во многих проектах. Из их числа наиболее масштабными, ставшими частью национальных программ по контролю над БА, считаются бельгийский [13], немецкий [14] и английский регистры [15]. В бельгийской базе данных содержится информация о 350 пациентах (средний возраст 55 лет, 57% женщин), у 70% — атопическая форма БА [13]; в немецком регистре — сведения о 300 пациентах (средний возраст 45 лет, 62% женщин, 33 человека — дети) [14], в английском — о 258 пациентах с тяжелой персистирующей астмой в возрасте старше 16 лет [21].

Кроме вышеперечисленных проектов длительного клинического мониторинга популяции пациентов с тяжелой БА, получавших терапию омализумабом, регистры были реализованы в Мексике (включено 52 пациента

в возрасте от 15 до 67 лет, которые получали терапию в течение 3 лет) [22], Италии (142 пациента наблюдались в течение 1 года) [23], Португалии (определялись как краткосрочные, так и долгосрочные эффекты препарата: у 48 взрослых пациентов, получавших анти-IgE-препарат в течение 1 года, и у 15 пациентов, получавших препарат 1–2 года) [24], Израиле (33 пациента, получавших терапию ≥ 16 нед, средний возраст 50 лет, 45% женщин) [25], на Мальте (22 пациента, не курильщики, средний возраст 53 года, 36% женщин, получали терапию в течение 1 года) [26], в Австралии (192 пациента, средний возраст 51 год, 61% — женщины, 180 человек получали терапию омализумабом) [27], на Тайване (сведения о 282 пациентах с тяжелой неконтролируемой персистирующей БА, средний возраст 51 год, 43% женщин, средняя продолжительность терапии 243 дня) [28], а также в регионах Средиземноморья — на Крите и Кипре (эффективность терапии у 60 больных оценивалась через 4 мес, 1 год и 4 года) [29]. В испанском регистре содержится информация о 266 пациентах с atopической БА (длительность терапии $26,8 \pm 13,7$ мес) и 29 пациентах с неатопической БА, получающих омализумаб [30, 31].

Самым масштабным остается регистр eXpeRience — интернациональное двухлетнее обсервационное исследование, которое объединило пациентов из 14 стран мира (Европы, Азии и Америки), включая Россию [31]. В регистр было включено 943 пациента с тяжелой неконтролируемой БА: из них двое в возрасте до 12 лет, 51 ребенок в возрасте от 12 до 17 лет, 796 пациентов в возрасте от 18 до 64 лет, 76 — в возрасте 65 лет и старше [32].

Наиболее ценен для педиатрической практики французский мониторинг течения БА у 104 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет, получающих терапию в течение 1 года [33]. В 2015 г. появились данные о продолжении наблюдения за 73 (79%) пациентами, которые продолжили терапию [34].

Результаты вышеперечисленных длительных клинических наблюдений пациентов, получающих в дополнение к базисной терапии омализумаб, оценивались по стандартным параметрам: определение уровня контроля над болезнью [ACT-тест и/или опросник по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire, ACQ)], изменение ОФВ₁ (объема форсированного выдоха за первую секунду), объем базисной терапии, частота обострений и использование β_2 -агонистов короткого действия; качество жизни по вопросникам AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) и/или мини-AQLQ, прием оральных глюкокортикостероидов; с помощью шкалы Глобальной оценки эффективности лечения (Global Evaluation of Treatment Effectiveness, GETE) оценивался ответ на лечение омализумабом. На фоне терапии анти-IgE-антителами отличный/хороший результаты по шкале GETE достигнуты у большинства пациентов, отмечалось снижение числа выраженных эпизодов затрудненного дыхания, в т.ч. и тяжелых обострений [13, 14, 32]. Отмечались улучшение функции легких [21, 35, 36], повышение контроля над заболеванием и качества жизни [13, 14, 34]; сокращалась потребность в использовании пероральных глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов короткого действия в сравнении с исходным периодом [25, 34, 35]; отмечалось уменьшение количества госпитализаций, экстренных случаев и незапланированных визитов к врачу из-за обострений астмы [22, 30, 36].

В марте 2016 г. опубликованы первые данные самого ожидаемого детского регистра — Национального американского регистра детей с БА (Academy's National Asthma Registry). В нем содержатся сведения более чем

о 19000 пациентов и 5000 визитов. Записи содержат информацию об оказании медицинской помощи и о состоянии пациента. Данный проект показал повышение приверженности педиатров к национальным руководствам, а также сокращение обращений за неотложной помощью в связи с предоставлением отчетов и наличием обратной связи с практикующими врачами в реальном времени. Этот проект дает возможность в условиях реальной практики управлять лечением пациентов и повышать уровень оказания медицинской помощи детям [37].

Ограничения исследования

В данное исследование были включены пациенты с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА, получающие терапию омализумабом только на базе НЦЗД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о возможности использования регистра как инструмента долгосрочного мониторинга и комплексной оценки эффективности и безопасности применения анти-IgE-терапии у детей с тяжелой персистирующей БА в качестве дополнительной базисной терапии. Наблюдается сокращение частоты обострений заболевания, в связи с чем уменьшается объем ежедневных доз как ингаляционных глюкокортикостероидов, так и β_2 -агонистов по потребности; достижение контроля и улучшение функции легких и качества жизни пациентов. Однако, не хватает данных долгосрочного клинического мониторинга (более 2 лет) не только у пациентов старше 18 лет, но и у детей: эти сведения помогли бы определить критерии и сроки проведения анти-IgE-терапии. Налаживание преемственности между детским и взрослым здравоохранением и создание единой стандартизированной базы данных способствовало бы улучшению оказания медицинской помощи пациентам, страдающим хроническими заболеваниями, и отсутствию перерывов в получении жизненно необходимой терапии. Единая интернациональная база данных позволит создать более полную систему оценки эффективности и безопасности применения моноклональных антител.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз», Gilead / PRA «Фармасыютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Е. В. Антонова — участие в исследованиях РФФИ 13-04-12062; РФФИ 13-04-12055; Государственный контракт № К-27-НИР/126, 2015 г. (подробнее см. здесь <http://vsp.spr-journal.ru/jour/manager/files/antonovaru.pdf>).

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

ORCID

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

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

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

Е. А. Добрынина orcid.org/0000-0002-3696-3293

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):12. doi: 10.1186/1939-4551-7-12.
- globalasthmareport.org [Internet]. The Global Asthma Report 2014 [cited 2016 Sep 29]. Available from: <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>.
- Annesi-Maesano I, Lundback B, Viegi G. *Respiratory Epidemiology*. Series: ERS Monograph. European Respiratory Society; 2014. p. 119–121. doi: 10.1183/2312508X.erm6514.
- cdc.gov [Internet]. U.S. Department of health & human services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National surveillance of asthma: United States, 2001–2010. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 2012 [cited 2016 Nov 29]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_03/sr03_035.pdf.
- Mellon M, Parasuraman B. Pediatric asthma: improving management to reduce cost of care. *J Manag Care Pharm.* 2004; 10(2):130–141. doi: 10.18553/jmcp.2004.10.2.130.
- cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Asthma Prevalence, Health Care Use and Mortality: United States, 2003–2005 [cited 2016 Sep 29]. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/asthma03-05/asthma03-05.htm>.
- sign.ac.uk [Internet]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN/BTS British guideline on the management of asthma. Asthma properties: influencing the agenda. February 2013 [cited 2016 Sep 29]. Available from: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101_asthma_workshops_report.pdf (Available 29.09.2016).
- Fuhlbrigge AL, Guilbert T, Spahn J, et al. The influence of variation in type and pattern of symptoms on assessment in pediatric asthma. *Pediatrics.* 2006;118(2):619–625. doi: 10.1542/peds.2005-2963.
- Darveaux J, Busse WW. Biologics in asthma — the next step towards personalized treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(2):152–161. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.014.
- Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs.* 2014;16(6):491–502. doi: 10.1007/s40272-014-0107-z.
- Abraham I, Alhossan A, Lee CS, et al. Real-life effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy.* 2016;71(5):593–610. doi: 10.1111/all.12815.
- Kuprys-Lipinska I, Majak P, Molinska J, Kuna P. Effectiveness of the Polish program for the treatment of severe allergic asthma with omalizumab: a single-center experience. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):61. doi: 10.1186/s12890-016-0224-2.
- Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723–1732. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
- Korn S, Hubner M, Hamelmann E, Buhl R. [The German severe asthma registry. (In German).] *Pneumologie.* 2012;66(6):341–344. doi: 10.1055/s-0032-1308908.
- ginasthma.org [Internet]. 2016 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [cited 2016 Sep 29]. Available from: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
- Sabate E, editor. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization; 2003. p. 47.
- Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Антонова Е.В., Смирнов В.И. Первая отечественная информационная система — база данных клинических случаев пациентов детского возраста с персистирующей бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология.* — 2015. — № 12. — № 1 — С. 18–21. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Antonova EV, Smirnov VI. The first Russian information system — database of clinical cases of persistent bronchial asthma in pediatric patients. *Pediatric pharmacology.* 2015;12(1):18–21. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i1.1242.
- rlsnet.ru [интернет]. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. Омализумаб (Omalizumab): инструкция, применение и формула [доступ от 21.09.2016]. Доступ по ссылке http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3748.htm.
- Авдеев С.Н. Опросник ACQ — новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой // *Пульмонология.* — 2011. — Т. 8. — № 2 — С. 93–99. [Avdeev SN. Oprosnik ACQ — novyi instrument otsenki kontrolya nad bronkhial'noi astmoi. *Pul'monologiya.* 2011;(2):93–99. (In Russ).]
- qoltech.co.uk [Internet]. Standardised paediatric asthma quality of life questionnaire (PAQLQ(S) [cited 2016 Nov 13]. Available from: https://www.qoltech.co.uk/paqlq_s.html.
- Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma.* 2013;50(5):529–536. doi: 10.3109/02770903.2013.790419.
- Lopez Tiro JJ, Contreras EA, Del Pozo ME, et al. Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):120–126. doi: 10.1016/j.aller.2013.11.008.
- Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med.* 2010;104(10):1410–1416. doi: 10.1016/j.rmed.2010.04.013.
- Vieira T, de Oliveira JF, da Graca Castel-Branco M. Short and long-term quality of life and asthma control with omalizumab therapy in a real life setting in Portugal. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(1):3–10. doi: 10.1016/j.aller.2012.07.006.
- Rottem M. Omalizumab reduces corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life experience in Israel. *J Asthma.* 2012;49(1):78–82. doi: 10.3109/02770903.2011.637598.
- Gouder C, West LM, Montefort S. The real-life clinical effects of 52 weeks of omalizumab therapy for severe persistent allergic asthma. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(1):36–43. doi: 10.1007/s11096-014-0034-7.
- Gibson P, Reddel H, McDonald VM, et al. Effectiveness and response predictors of omalizumab in a severe allergic asthma population with a high prevalence of comorbidities: the Australian Xolair Registry. *Intern Med J.* 2016;46(9):1054–1062. doi: 10.1111/imj.13166.
- Chen HC, Huang CD, Chang E, Kuo HP. Efficacy of omalizumab (Xolair®) in patients with moderate to severe predominately chronic oral steroid dependent asthma in Taiwan: a retrospective, population-based database cohort study. *BMC Pulm Med.* 2016;16:3. doi: 10.1186/s12890-015-0156-2.
- Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D, et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean real-life experience. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012; 25(1):77–82. doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.004.
- De Llano LP, Vennera Mdel C, Alvarez FJ, et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma.* 2013;50(3):296–301. doi: 10.3109/02770903.2012.757780.
- Vennera Mdel C, Perez De Llano L, Bardagi S, et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry — some new approaches. *J Asthma.* 2012;49(4):416–422. doi: 10.3109/02770903.2012.668255.
- Braunstaal GJ, Chen CW, 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.
- Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1224–1233. doi: 10.1183/09031936.00149812.
- Deschildre A, Marguet C, Langlois C, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J.* 2015;46(3):856–859. doi: 10.1183/09031936.00008115.
- Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., и др. Анти-IgE-терапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: двухлетний опыт // *Педиатрическая фармакология.* — 2010. — Т. 7. — № 3 — С. 57–65. [Kulichenko TV, Namazova-Baranova LS, Torshkhoeva RM, et al. Anti-IgE therapy for severe asthma in children: two-year trial. *Pediatric pharmacology.* 2010;7(3):57–65. (In Russ).]
- Куличенко Т.В., Баранов А.А., Абеlevich М.М., и др. Обобщенный анализ применения моноклональных антител к IgE в лечении бронхиальной астмы у детей в РФ // *Педиатрическая фармакология.* — 2011. — Т. 8. — № 2 — С. 50–56. [Kulichenko TV, Baranov AA, Abelevich MM, et al. Generalized analysis of monoclonal antibodies to IgE in the treatment of bronchial asthma in children in Russian Federation. *Pediatric pharmacology.* 2011;8(2):50–56. (In Russ).]
- aap.org [Internet]. American Academy of Pediatrics. Chapter Quality Network (CQN) Asthma Program Request for Applications (RFA) [cited 2016 Sep 29]. Available from: <http://www2.aap.org/member/chapters/caqi/CQN4AsthmaChapterRFA.pdf>.

М.Ш. Шингарова², Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, С.И. Валиева^{1, 3},
М.Л. Травина¹, К.Б. Исаева¹, М.А. Солошенко¹, О.Л. Ломакина¹

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

Влияние тоцилизумаба на состояние костной ткани у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования серии случаев

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, член-корр. РАН, 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: 10.12.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Остеопороз — типичное проявление системного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и осложнение глюкокортикостероидной терапии. Высокий риск возникновения переломов при остеопорозе остается актуальной проблемой ревматологии. **Цель исследования:** изучить влияние тоцилизумаба на состояние костной ткани у пациентов с системным ЮИА. **Методы.** Изучали истории болезни детей (< 18 лет) с системным ЮИА и известными результатами денситометрии поясничного отдела позвоночника (L1–L4) до и после 12 мес терапии тоцилизумабом. **Результаты.** Проанализировано 49 историй болезни пациентов (из них 24 девочки) с системным ЮИА. Медиана возраста больных составила 14 (7; 21) лет, возраста дебюта заболевания — 4 (1; 14) года, длительности болезни — 9 (2; 19) лет. У всех детей отмечена высокая активность заболевания, у 23 (47%) — ограничения функциональной активности (оценка по вопросу СНАQ). Глюкокортикостероиды в дозе 0,5 мг/кг в сут перорально получали 36 (74%) детей, внутривенно — 32 (65%). У всех детей тоцилизумаб применяли в дозе 12 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед. До назначения тоцилизумаба остеопороз (Z-score < -2,5 SD) был выявлен у 15 (30%) детей, остеопения (Z-score от -1 до -2) — у 14 (29%), переломы костей в прошлом — у 5 (11%). Через 1 год лечения стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям С. Wallace была зарегистрирована у 100% больных, увеличилась физическая активность (оценка по СНАQ). Доза глюкокортикостероидов per os снижена у всех пациентов до 0,05 мг/кг в сут, пульс-терапия не проводилась. На фоне терапии наблюдалось увеличение значений Z-score с исходных -1,2 (-5,8; 1,9) до -0,7 (-4,7; 3,0) через 12 мес терапии ($p < 0,001$) и минеральной костной плотности — с 0,6 (0,3; 1,3) до 0,7 (0,4; 1,2) соответственно ($p < 0,001$). Новых переломов костей не отмечено. **Заключение.** У пациентов с системным ЮИА на фоне терапии, включавшей тоцилизумаб, отмечены положительные изменения состояния костной ткани.

Ключевые слова: дети, системный ювенильный идиопатический артрит, тоцилизумаб, остеопороз.

(Для цитирования: Шингарова М.Ш., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Валиева С.И., Травина М.Л., Исаева К.Б., Солошенко М.А., Ломакина О.Л. Влияние тоцилизумаба на состояние костной ткани у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования серии случаев. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (6): 560–564. doi: 10.15690/pf.v13i6.1669)

ОБОСНОВАНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это артрит одного и более суставов, сопровождающийся или с предшествующей документированной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3 сут в течение минимум 2 нед в сочетании с кратковременной (летучей) эритематозной сыпью, генерализованной лимфаденопатией, гепатомегалией, спленомегалией и/или серозитом (перикардит, плеврит и/или перитонит) [1]. Системный ЮИА — одно из самых распространенных заболеваний детского возраста в ревматологии [2].

У детей с системным ЮИА обычно отмечается задержка роста и повышенная продукция интерлей-

кина (Interleukin, IL) 6, который отвечает за манифестацию системного воспалительного ответа, а также влияет на метаболизм костной ткани, стимулирует дифференцировку остеокластов, вызывая таким образом резорбцию костной ткани [2]. Перемежающаяся лихорадка, задержка роста и остеопороз — все эти клинические проявления ЮИА можно объяснить гиперпродукцией IL6 [3].

До недавнего времени для лечения системного ЮИА требовалась длительная терапия глюкокортикостероидами (на протяжении 3 и более месяцев [4]) в высоких дозах [5, 6], что является одним из факторов риска развития остеопороза и вызывает серьезные побочные эффекты, в том числе остеопороз с обширными пере-

ломами [7, 8]. С внедрением в терапию ревматических заболеваний генно-инженерных биологических препаратов, которые избирательно воздействуют на иммунную систему и позволяют устранить необходимое звено в патогенезе, появилась возможность уменьшить частоту и длительность применения стероидных гормонов и, тем самым, избежать развития осложнений [6].

Целью настоящего исследования было изучить влияние терапии, включавшей тоцилизумаб — моноклональные антитела к рецептору IL6 — на состояние костной ткани у пациентов с системным ЮИА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование серии случаев.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст до 18 лет; подтвержденный диагноз системного ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology); лечение тоцилизумабом в стабильных дозах в течение минимум 12 мес; наличие результатов денситометрии до назначения тоцилизумаба и спустя 12 мес от начала терапии.

Критерии не включения: псориаз у пациента и родственников 1-й степени родства; анкилозирующий спондилит, ассоциированный с энтезитом; сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника; синдром Рейтера; передний увеит у родственников 1-й степени родства; генетически подтвержденный аутовоспалительный синдром; положительный результат генетического анализа на антиген HLA-B27.

Источники данных

В исследовании анализировали истории болезни пациентов, госпитализированных в специализированное

ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва) в период с 2009 по 2016 г.

Оценка состояния костной ткани

Минеральная плотность костной ткани оценивалась ретроспективно по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника (L1–L4) на аппарате Lunar DPX-MD Plus. Уровень минерализации скелета оценивался по минеральной костной плотности (Bone mineral density, BMD) и стандартному показателю Z-score, который характеризует минеральную плотность костной ткани обследуемого ребенка по отношению к средневозрастной норме референтной базы прибора и выражается в единицах стандартного отклонения (SD). В соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, нормальная минеральная плотность диагностировалась при Z-score > -1 SD, остеопения — при Z-score < -1 SD, но > -2,5 SD, остеопороз — при Z-score < -2,5 SD.

Оценка клинической эффективности терапии

Индивидуальную эффективность лечения оценивали согласно критериям ремиссии заболевания С. Wallace (2011) [9]:

- отсутствие суставов с активным артритом, лихорадки, сыпи, серозита, органомегалии, генерализованной лимфаденопатии; нормальные значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации С-реактивного белка (СРБ);
- отсутствие активности болезни по оценке врача (по 100 мм визуальной аналоговой шкале, ВАШ);
- длительность утренней скованности менее 15 мин.

Этическая экспертиза

Проведение настоящего исследования с Этическим комитетом не согласовывалось. Применение тоцилизумаба у пациентов было одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД. Перед началом терапии родители

Meyri S. Shingarova², Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatiana M. Bzarova^{1, 2}, Rina V. Denisova¹, Saniya I. Valieva^{1, 3}, Marina L. Travina¹, Kseniya B. Isaeva¹, Margarita A. Soloshenko¹, Olga L. Lomakina¹

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

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

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The Effect of Tocilizumab on the Condition of Bone Tissue of Patients with Systematic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Series of Cases Retrospective Study

Background. Osteoporosis — a typical manifestation of systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA) and aggravation of glucocorticosteroid therapy. High risk of fractures with osteoporosis remains an urgent issue of rheumatology. **Objective:** Our aim was to study the effect of tocilizumab on bone tissue with patients having systemic JIA. **Methods.** History of children's disease (< 18 years) with systemic JIA and known results of densitometry of the lumbar spine (L1–L4) before and after 12 months of tocilizumab therapy have been studied. **Results.** Anamnesis of 49 patients (including 24 girls) having systemic JIA have been analyzed. The median age of patients was 14 (7; 21), the age of onset of the disease — 4 (1; 14), disease duration — 9 (2; 19) years. High activity of the disease has been noted with all children; 23 (47%) had limitation of functional activity (score on the questionnaire CHAQ). 36 (74%) children took 0.5 mg/kg of glucocorticosteroids per day orally, 32 (65%) — intravenously. Tocilizumab was applied for all children in a dose of 12 mg/kg 1 time every 2 weeks. Prior to prescribing tocilizumab, osteoporosis (Z-score < -2.5 SD) was detected with 15 (30%) children, osteopenia (Z-score -1 and -2) — with 14 (29%) children, past bone fractures — with 5 (11%) children. After 1 year of treatment, inactive stage of the disease/remission according to the criteria of C. Wallace was recorded with 100% of patients; physical activity (assessed by CHAQ) increased. Glucocorticosteroids per os dose was decreased to 0.05 mg/kg per day for all patients; pulse therapy was not performed. Along with the therapy, increase in the values of Z-score from baseline -1.2 (-5.8; 1.9) to -0.7 (-4.7; 3.0) after 12 months of therapy ($p < 0.001$) and mineral bone density — 0.6 (0.3, 1.3) 0.7 (0.4, 1.2) respectively ($p < 0.001$) was observed. New bone fractures were not observed. **Conclusion.** Therapy that included tocilizumab resulted in positive changes in bone status with patients having systemic JIA. **Key words:** children, systemic juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, osteoporosis.

(For citation: Shingarova Meyri S., Alexeeva Ekaterina I., Bzarova Tatiana M., Denisova Rina V., Valieva Saniya I., Travina Marina L., Isaeva Kseniya B., Soloshenko Margarita A., Lomakina Olga L. The Effect of Tocilizumab on the Condition of Bone Tissue of Patients with Systematic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Series of Cases Retrospective Study. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 560–564. doi: 10.15690/pf.v13i6.1669)

и пациенты в возрасте старше 14 лет подписывали информированное согласие.

Статистический анализ

Расчет размера выборки предварительно не проводился. Обработку данных производили с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 22 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (95% доверительного интервала, ДИ). При нормальном распределении количественных данных их описание выполнено с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Изменение значений качественных показателей на фоне терапии оценивали с помощью критерия МакНемара, количественных показателей — с помощью теста Fridman ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование включены данные 49 пациентов с системным ЮИА, из них 24 (49%) девочки. Диагноз устанавливался на основании классификационных критериев ювенильного идиопатического артрита, предложенных ILAR. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 14 (7; 21) лет, возраста дебюта системного ЮИА — 4 (1; 14) года, длительности болезни — 9 (2; 19) лет.

Активность заболевания

Высокая активность заболевания до начала терапии с использованием тоцилизумаба отмечена у всех пациентов. Медиана числа системных проявлений на одного больного составила 3 (3; 4), болезненных суставов — 9 (6; 12), припухших суставов — 5 (0; 10). Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия по ВАШ составила 80 (60; 90) баллов, общая оценка активности болезни врачом (по ВАШ) — 80 (70; 80) баллов. Полиартрит регистрировался у 25 (51%) пациентов, олигоартрит — у 12 (25%), артралгия — также у 12 (25%) больных. По данным лабораторных методов обследования у всех пациентов отмечалась высокая общевоспалительная

реакция: СОЭ была повышена у 42/49 (86%) пациентов, сывороточная концентрация СРБ — у 44/49 (90%) (табл.).

Гиподинамия

Снижение нормальной мышечной активности отмечалось у 23/49 (47%) детей, медиана длительности утренней скованности составляла 50 (30; 90) мин. По специальному вопроснику для определения функциональных нарушений (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ) у 20/49 (41%) пациентов наблюдалась выраженная (индекс CHAQ > 1,5), у 29/49 (59%) — умеренная (индекс CHAQ < 1,5) функциональная недостаточность (см. табл.).

Лекарственная терапия

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания 36/49 (74%) пациентам был назначен преднизолон для орального приема в дозе 0,5 (0,4; 0,7) мг/кг в сут; 32/49 (65%) проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 12,5 (5; 30) мг/кг. Всем пациентам был назначен тоцилизумаб в дозе 12 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед (см. табл.). Все дети также дополнительно получали препараты кальция и витамина D.

Через 12 мес лечения, включавшего тоцилизумаб, ремиссия суставного синдрома была зарегистрирована у 35 (71%) пациентов, стадия неактивной болезни/ремиссия — у всех больных. Высокая эффективность терапии тоцилизумабом характеризовалась купированием суставного синдрома, увеличением объема движений в суставах, а также сокращением продолжительности утренней скованности. Выраженность функциональной недостаточности (по индексу CHAQ) уменьшилась в 6 раз. На фоне терапии у всех пациентов нормализовались лабораторные показатели активности болезни и самочувствия (оценка пациентом или его родителем); показатели активности болезни (оценка врачом по ВАШ) характеризовались улучшением общего состояния пациентов. Доза глюкокортикостероидов *per os* была снижена у всех 36 пациентов, пульс-терапия метилпреднизолоном не проводилась (см. табл.).

Таблица. Характеристика пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом ($n = 49$) на фоне терапии тоцилизумабом

Показатель	Исходно	Через 12 мес	<i>p</i>
<i>Клинические признаки активности болезни</i>			
Число болезненных суставов, абс.	9 (6; 12)	0 (0; 3)	0,008
Число припухших суставов, абс.	5 (0; 10)	0,5 (0; 1)	0,010
Число системных проявлений на 1 больного, абс.	3,0 (3,0; 4,0)	0,06 (0; 0,5)	0,001
Длительность утренней скованности, мин	50 (30; 90)	10 (2; 15)	0,875
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), баллы	80 (70; 80)	7,5 (5; 15)	0,475
Общее самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), баллы	80 (60; 90)	10 (5; 15)	0,087
Функциональная способность (опросник CHAQ), баллы	1,5 (1,0; 2,5)	0,25 (0; 0,25)	0,379
<i>Лабораторные признаки активности болезни</i>			
СОЭ, мм/ч (норма 2–15)	52 (22; 62)	5 (2; 10)	0,047
СРБ, мг/л (норма 0–5)	78 (40; 90)	0,1 (0; 2)	0,081
<i>Глюкокортикостероидная терапия</i>			
Пероральная, мг/кг в сут	0,5 (0,4; 0,7)	0,05 (0; 0,2)	0,058
Внутривенная, мг/кг	12,5 (5; 30)	0	0,008

Примечание. Описание данных выполнено с указанием медианы и значений 95% доверительного интервала (в скобках).

Основной результат исследования

До назначения тоцилизумаба остеопороз по данным денситометрии имели 15/49 (31%) детей, остеопению — 14/49 (29%); нормальные показатели регистрировались у 20/49 (41%). Через 12 мес терапии, включавшей тоцилизумаб, остеопороз диагностировался у 8/49 (16%; $p = 0,012$), остеопения — у 12/49 (25%; $p = 0,065$), нормальные показатели — уже у 29/49 (59%; $p = 0,047$) детей. До назначения тоцилизумаба медианные значения показателя Z-score составили -1,2 (-5,8; 1,9), BMD — 0,6 (0,3; 1,3) г/см². Через 12 мес лечения отмечена положительная динамика: значения показателя Z-score увеличились до -0,7 (-4,7; 3,0) ($p < 0,001$; рис. 1), показателя BMD — до 0,7 (0,4; 1,2) г/см² ($p < 0,001$; рис. 2). Переломы костей в анамнезе были у 5/49 (10%) детей. В течение 12 мес терапии, включавшей тоцилизумаб, новых случаев переломов костей не зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Настоящее ретроспективное исследование, выполненное в Российской Федерации, представляет данные, подтверждающие эффективность терапии тоцилизумабом у детей с системным ЮИА. Выраженные противовоспалительный и гормоносберегающий эффекты позволяют избежать возникновения таких осложнений, как остеопороз и компрессионные переломы. Результаты исследования показали, что через 12 мес терапии тоцилизумабом стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям С. Wallace была зарегистрирована у всех больных. Доза глюкокортикостероидной терапии для орального приема была снижена, внутривенного введения метилпреднизолона не проводилось. В нашем исследовании были проанализированы данные показателей денситометрии, по результатам которой была выявлена статистически достоверная положительная динамика состояния костной ткани у детей с системным ЮИА.

Обсуждение основного результата исследования

Системный ЮИА является одной из самых тяжелых форм артрита в детском возрасте [6]. С появлением генно-инженерных биологических препаратов, которые

обладают высокой специфичностью и прицельно влияют на определенное звено в патогенезе болезни, произошли значительные изменения в терапии ревматических заболеваний. Основными препаратами для лечения сЮИА в течение многих лет были системные глюкокортикостероиды в высоких дозах, однако подобная длительная терапия приводила к многочисленным неблагоприятным побочным эффектам, в том числе к остеопорозу [5, 6, 10]. По данным литературы, проведен ряд исследований эффективности и безопасности применения тоцилизумаба у пациентов с системным ЮИА. Результаты исследований продемонстрировали высокую эффективность тоцилизумаба у этого контингента больных: ремиссия заболевания регистрировалась более чем в 70% случаев [10–12]. Однако, в указанных исследованиях не оценивали состояние минеральной плотности костной ткани до и на фоне лечения тоцилизумабом.

Известно, что остеопения и остеопороз чаще всего наблюдаются при системном и полиартикулярном вариантах ЮИА, а снижение костной массы ассоциировано с высокой активностью заболевания и числом вовлеченных в патологический процесс суставов. У пациентов с системным ЮИА довольно часто отмечается уменьшение минеральной плотности костной ткани (BMD) и значений показателя Z-score, а наличие остеопороза нередко приводит к обширным переломам позвонков, что неизбежно ведет к инвалидизации пациента и снижению качества жизни ребенка [4].

В 2014 г. было проведено исследование, в котором оценивали изменение уровня остеокальцина — маркера активности остеобластов — и продукта деградации коллагена I типа С-телопептида (СТХ-1) — маркера активности остеокластов — у детей с системным ЮИА на фоне лечения тоцилизумабом. В исследование было включено 112 пациентов с системным ЮИА в возрасте от 2 до 17 лет. По данным исследования, исходные уровни сывороточного остеокальцина и СТХ-1 зависели от концентрации СРБ, что демонстрирует взаимосвязь между воспалительным ответом и процессами костного ремоделирования. На фоне терапии (2 года) было отмечено значительное увеличение сывороточного уровня остеокальцина и СТХ-1, а также соотношения остеокальцин/СТХ-1 [13].

Рис. 1. Изменение значений Z-score по данным денситометрии у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом на фоне 12-месячной терапии, включавшей тоцилизумаб

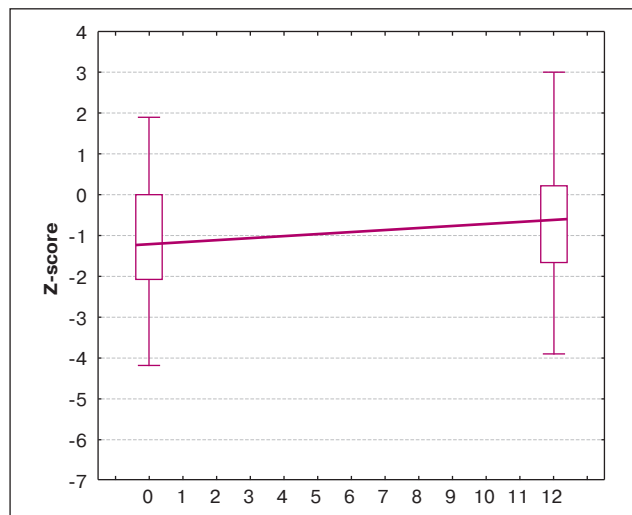
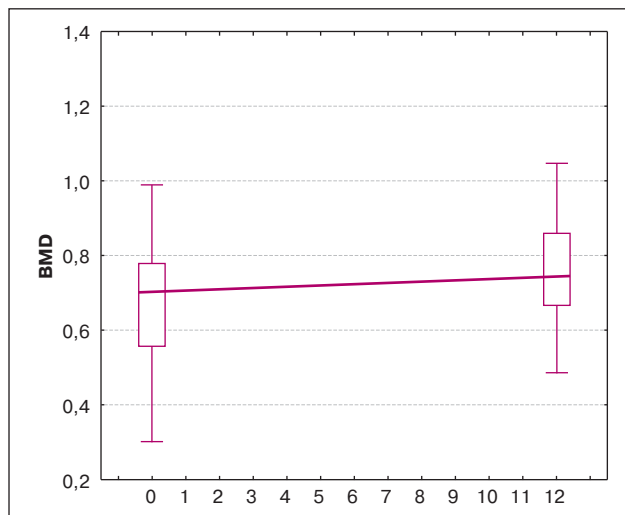


Рис. 2. Изменение значений минеральной плотности костной ткани (BMD) у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом на фоне 12-месячной терапии, включавшей тоцилизумаб



Метаболизм кости характеризуется двумя противоположными процессами — образованием новой костной ткани остеобластами и деградацией старой — остеокластами. Масса кости зависит от баланса между резорбцией и образованием кости в данный период времени в зависимости от количества активированных участков ремоделирования. В норме количество новообразованной костной ткани эквивалентно количеству разрушенной. При развитии остеопороза формирование кости может быть или снижено, или нормально, или даже повышено, но степень усиления формирования всегда меньше, чем степень усиления резорбции [14]. Результаты данного исследования позволяют сделать вывод, что увеличение соотношения остеокальцин/СТХ-1 ведет к формированию баланса между процессами образования кости и ее резорбцией, а терапия тоцилизумабом значительно уменьшает риск возникновения остеопороза у детей, страдающих системным ЮИА.

Денситометрия является наиболее чувствительным методом выявления остеопороза [4]. Однако, этот метод улавливает изменения в плотности костной ткани не раньше чем через 1 год и более. Поэтому при включении пациентов в исследование учитывали длительность терапии тоцилизумабом и наличие результатов денситометрии до начала терапии и через 1 год на фоне лечения. Оценивая полученные результаты, мы отметили положительную динамику значений Z-score и BMD, уменьшение числа детей с проявлениями остеопороза и остеопении. Помимо этого, был проведен анализ факторов риска возникновения остеопороза у пациентов с системным ЮИА, таких как высокая активность заболевания, гиподинамия и наличие длительной пероральной и внутривенной глюкокортикостероидной терапии в высоких дозах. Спустя 1 год от начала лечения отмечалось снижение активности болезни, т.е. нивелировались факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани, что оказывало положительное влияние на состояние скелета и уменьшало вероятность возникновения остеопороза.

Ограничения исследования

Исследование является ретроспективным с небольшой численностью исследуемой группы и относительно коротким периодом наблюдения. Следует указать, что все пациенты в исследовании получали дополнительную

терапию препаратами кальция и витамина D. Таким образом, данный факт мог повлиять на метаболизм костной ткани и результаты денситометрии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопороз является важной медико-социальной проблемой в детской ревматологии. У пациентов с системным ЮИА это осложнение наблюдается довольно часто, поэтому грамотно подобранная патогенетическая терапия ведет к минимизации данных нежелательных явлений. Моноклональные антитела к рецептору IL6 тоцилизумабу обладают выраженными противовоспалительными и гормоносберегающими эффектами, что положительно влияет на состояние костной ткани, а также снижает риск возникновения у детей остеопении и остеопороза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Centocor, 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.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

М. Л. Травина, К. Б. Исаева, М. А. Солошенко, О. Л. Ломакина — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы принимали участие в подготовке статьи или пересмотре ее интеллектуального содержания, все авторы поддержали окончательный вариант, одобренный к публикации.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Р. В. Денисова <http://orcid.org/0000-0002-1317-9914>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Детская ревматология. Атлас* / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Педиатр; 2015. — С. 66–69. [*Detskaya revmatologiya. Atlas*. Ed by Baranov A.A., Alexeeva E.I. 2nd ed. Moscow: Pediatr; 2015. p. 66–69. (In Russ).]
2. Murakami M, Tomiita M, Nishimoto N. Tocilizumab in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2012;4:71–79. doi: 10.2147/OARRR.S21969.
3. Wedderburn LR, Nistala K. *Rheumatic diseases of childhood*. In: Firestein GS, Kelley WN, Budd RC, et al. *Kelley's textbook of rheumatology*. Oxford: Elsevier Health Sciences; 2012. p. 1741–1751.
4. Brabnikova Maresova K. Secondary osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Osteoporos*. 2011;2011:569417. doi: 10.4061/2011/569417.
5. Vannucci G, Cantarini L, Giani T, et al. Glucocorticoids in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2013;15(5):343–349. doi: 10.1007/s40272-013-0038-0.
6. Malattia C, Martini A. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1318:65–70. doi: 10.1111/nyas.12436.
7. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answer, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):416–426. doi: 10.1038/nrrheum.2011.68.
8. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):56–59. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.022.
9. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
10. Beukelman T. Treatment advances in systemic juvenile idiopathic arthritis. *F1000Prime Rep*. 2014;6:21. doi: 10.12703/P6-21.
11. 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.
12. Herlin T. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(6):517–525. doi: 10.1586/eci.12.49.
13. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):840–848. doi: 10.1002/art.38984.
14. Romero-Barco CM, Manrique-Ariza S, Rodriguez-Perez M. Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. *Reumatol Clin*. 2012;8(3):149–152. doi: 10.1016/j.reuma.2011.05.010.

Н.А. Ильенкова¹, И.В. Черепанова¹, Т.А. Вохмина²¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация² Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Проблемы приверженности терапии у детей с бронхиальной астмой

Контактная информация:

Ильенкова Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом последипломного образования КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7 (391) 264-09-61, e-mail: ilenkova1@mail.ru

Статья поступила: 23.11.2015 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

По определению Глобальной инициативы по бронхиальной астме, Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы, главной задачей лечения бронхиальной астмы является достижение и поддержание контроля над симптомами болезни, улучшение качества жизни и снижение рисков в будущем. Несоблюдение врачебных назначений влечет за собой увеличение количества обострений, повышает потребность в госпитализации, снижает качество жизни и увеличивает затраты на лечение. Несмотря на достигнутые успехи в терапии бронхиальной астмы у детей, создание новых ингаляционных устройств с минимальными трудностями в использовании, растет число пациентов, по тем или иным причинам не выполняющих лечебные рекомендации. В данной статье отражены основные причины низкой приверженности больных с бронхиальной астмой, отмечена роль родителей в лечебном процессе, рассмотрены факторы (лекарственный и нелекарственный), приводящие к снижению уровня контроля над заболеванием, обозначены пути устранения низкой приверженности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, приверженность, комплаенс, факторы риска.

(Для цитирования: Ильенкова Н.А., Черепанова И.В., Вохмина Т.А. Проблемы приверженности терапии у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 565–570. doi: 10.15690/pf.v13i6.1670)

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние 20 лет отмечается значительный рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА) среди детского населения [1, 2]. Астма является распространенным хроническим респираторным заболеванием, поражающим 1–18% населения в разных странах [3].

Одной из важных проблем в этой области является низкая приверженность пациентов к лечению, что приводит к недостаточному контролю над заболеванием и тяжелым последствиям [4–6]. Немаловажным моментом является выбор ингаляционного устройства,

который должен учитывать физические возможности ребенка. В настоящее время термин «приверженность терапии» в медицинской практике имеет несколько похожих определений: «мера соблюдения пациентом рекомендованного ему лечения»; «мера, до которой поведение пациента (прием лекарственных препаратов и модификация образа жизни) соответствует назначенным медицинским рекомендациям» [7, 8]. В англоязычной литературе степень приверженности терапии обозначается разными терминами: «compliance» (комплаентность), «adherence» (строгое соблюдение),

Natalya A. Ilenkova¹, Irina V. Cherepanova¹, Tatiana A. Vokhmina²¹ Professor V.F. Voino-Iasnetskii State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation² Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Children with Bronchial Asthma: Problems of Compliance to Therapy

By definition of the Global Initiative for bronchial asthma, the Global Strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma, the main objective of asthma treatment is to achieve and maintain control of the symptoms of the disease, improvement of quality of life and reduction of risks in future. Failure to comply with the doctor's prescription results in an increase in the number of aggravations, increases the need for hospitalization, reduces the quality of life and increases the cost of treatment. Despite advances in the treatment of bronchial asthma with children and the development of new inhalation devices with minimal difficulties in use, there exists a growing number of patients who do not comply to treatment guidelines for certain reasons. The main causes of low compliance of patients having asthma have been presented, the role of parents in the treatment process has been noted, the factors (drug and non-drug) leading to a decrease in the level of control over the disease have been analyzed, ways to eliminate poor compliance have been defined in this article.

Key words: bronchial asthma, treatment, adherence, compliance, risk factors.

(For citation: Ilenkova Natalya A., Cherepanova Irina V., Vokhmina Tatiana A. Children with Bronchial Asthma: Problems of Compliance to Therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 565–570. doi: 10.15690/pf.v13i6.1670)

«comprehensive disease management» (комплексное управление заболеванием), «concordance» (согласованность), «persistence» (постоянство) [9, 10].

Приверженность лекарственной терапии считается неудовлетворительной, когда пациент принимает менее 80% или более 120% предписанных на продолжительный период доз медикамента. В США ущерб от низкой приверженности лечению (только на дополнительные визиты к врачу и госпитализации, которые составляют 19% от числа всех обращений в стационар) оценивается в 100 млрд долларов в год [11].

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ — ЗАЛОГ УСПЕХА ТЕРАПИИ

Основные стратегии

Глобальной целью терапии БА как у детей, так и у взрослых является достижение контроля над заболеванием, при этом в само понятие «контроль» вкладывается отсутствие симптомов болезни на фоне регулярного приема противовоспалительной базисной терапии [12, 13]. Уровень контроля БА может изменяться со временем и указывать, насколько изменилась выраженность симптомов в результате получаемой терапии.

Критериями контроля являются [7, 14, 15]:

- выраженность симптомов день/ночь;
- потребность в короткодействующем β_2 -агонисте;
- переносимость физических нагрузок.

Согласно последнему пересмотру Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma, GINA, 2016), контроль БА имеет два компонента:

- контроль симптомов (за последние 4 нед, показатели функции внешнего дыхания каждые 3–6 мес);
- факторы риска неблагоприятных исходов БА (симптомы неконтролируемого течения, низкий уровень приверженности терапии, чрезмерное использование короткодействующих β_2 -агонистов, курение и другие аэрополлютанты, коморбидные неаллергические заболевания, психологические и социальные барьеры, тяжелые обострения с госпитализациями и интубацией).

Регулярный и своевременный мониторинг вышеперечисленных критериев в комбинации с эффективным взаимодействием врач–пациент позволит снизить риски тяжелого течения болезни, обеспечить адекватные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)/ИГКС в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и повысить контроль над заболеванием [3].

Виды неприверженности

Основной проблемой в достижении приверженности терапии для детей с БА является пренебрежительное отношение к ежедневному использованию противовоспалительной базисной терапии [14]. До 50% детей и взрослых не в состоянии выполнить предписания врачей [15]. Низкая приверженность лечению может быть следствием действий или убеждений как самого пациента, так и его родителей. Пропуск приема препарата по причинам «забыл», «не захотел» являются ведущими факторами у детей во всем мире. В исследовании Amy H.Y. Chan и соавт. было выявлено, что одним из факторов низкой приверженности лечению могут быть большие семьи, имеющие крупное домашнее хозяйство, где дети не всегда могут уделить время на прием лекарства, а родители — обеспечить контроль за выполнением назначения [16].

Неприверженность лечению может быть преднамеренной и непреднамеренной. Первая, как правило, носит эмоционально-волевой характер и приводит к форми-

рованию воображаемых барьеров: например, боязни побочных эффектов на фоне приема стероидов, надуманных страхов и тревоги во время приема препарата, убеждения о неэффективности проводимой терапии. Данный вид неприверженности может легко корректироваться с помощью индивидуальных бесед с врачом о важности и минимальных рисках проводимой противовоспалительной терапии. Непреднамеренная неприверженность может быть результатом высокой стоимости лекарств, забывчивости, ограниченных личных или государственных ресурсов и других барьеров, не всегда поддающихся коррекции [3, 17].

Факторы приверженности/неприверженности

В документе GINA (2014–2016) помимо преднамеренной и непреднамеренной неприверженности представлены факторы низкой приверженности, связанные с применением лекарственных препаратов и режимов терапии. Данные факторы включают в себя [4, 18, 19]:

- трудности в использовании ингалятора (например, артрит и другие заболевания, связанные с ограниченными физическими возможностями);
- неудобный режим терапии (например, использование препарата несколько раз в день);
- прием множества различных ингаляторов.

Факторы риска низкой приверженности можно ранжировать по следующим признакам: демографические (пол, возраст, расовая принадлежность, уровень образования, социально-экономический статус); признаки, обусловленные медицинским вмешательством (кратность приема, размер и вкус таблетки) или характером болезни (ремиссия или обострение); индивидуальные особенности пациента (адекватная оценка своего состояния болезни, мотивация пациента и его семьи); тандем пациент–врач (доступность медицинской помощи, отношение врача к пациенту, эффективность диалогов) [10].

Родительский фактор. В Национальном институте общественного здравоохранения и окружающей среды Нидерландов проведено анкетирование 229 родителей 8-летних детей. По результатам исследования показано, что 40% родителей дают препараты базисной терапии только тогда, когда заметят тяжелое дыхание у ребенка, 15% — пытаются избежать приема базисной терапии, 25% — самостоятельно прекращают лечение [20]. Когортное исследование E. S. Koster и соавт. показало, что с более высокой приверженностью связаны родительские убеждения о необходимости лекарственной терапии, а также возраст детей менее 6 лет. В связи с полученными результатами авторы подчеркивают необходимость повышения знаний родителей о заболевании, назначаемых препаратах и их действии, что способствует лучшей комплаентности и, как следствие, достижению контроля над астмой [21].

Социально-средовые факторы. Известно, что психогенное воздействие заболевания приводит к излишним переживаниям, изменению отношения пациентов к лечению и, соответственно, снижению качества жизни. Доказано, что у пациентов с БА стрессовые расстройства встречаются в 1,5 раза чаще [22]. Выявлена корреляционная связь между оценкой тяжести астмы и тревожными расстройствами [23].

При исследовании социально-средовых особенностей приверженности у 26,7% подростков с БА были выявлены следующие нарушения: психологическая замкнутость, социальная дезадаптация, нарушение коммуникабельности в социальной среде, заинтересованность нетрадиционными методами лечения. Снижение финансовой

готовности оплачивать лечение объясняется дороговизной препарата, что подтверждается резким снижением приверженности проводить лечение [24, 25].

Оценка приверженности лечению пациентов с бронхиальной астмой

В настоящее время выделяют несколько способов оценки приверженности терапии бронхиальной астмы. Так, наиболее простым, но зачастую достаточно субъективным является отчет пациента о ежедневном приеме препарата, но порой, чтобы выглядеть ответственным перед врачом, пациенты могут лукавить и говорить, что принимают препарат регулярно, но при этом жаловаться на обострение заболевания. Этот факт может ввести в заблуждение врача, который может решить, что назначенное лечение неэффективно, и инициировать неоправданное повышение доз ИГКС и эскалацию схем лечения [26]. Оценка приверженности с помощью анкеты, содержащей вопросы типа «Как часто вы принимаете препарат — 2–3 раза в неделю или чаще/реже?», «Вы пропускаете прием препарата?», «Вы четко понимаете инструкцию к препарату?», «Есть ли побочные эффекты на фоне приема препарата», «Вы считаете эффективным назначенное лечение?» и др., поможет врачу в понимании причин неприверженности относительно конкретного пациента и позволит определить ее тип. Но данная методика не является идеальной, поскольку не подходит для всех возрастных периодов [3, 7].

«Золотой стандарт». С 1980-х гг. «золотым стандартом» контроля приверженности стали микроэлектронные устройства — MEMS и eDEM, созданные для регистрации времени открытия упаковки. При этом учитывалось время приема препарата, по которому можно было точно определить приверженность назначенному режиму дозирования [27].

Для больных БА были разработаны «интеллектуальные» ингаляторы с опцией напоминания и регистрации принятых доз (Turbuhaler Inhalation Computer, DoserCT, Smart inhaler): через стыковочные станции устройства связаны с персональным компьютером, где специальное программное обеспечение позволяет не только оптимизировать контроль за приверженностью к лечению, но и с помощью аудиовизуального напоминания на 18–20% увеличивает прием ингаляционных глюкокортикостероидов, предписанных больному [28, 29].

По результатам исследования с участием пациентов в возрасте 6–15 лет, проведенного в Австралии и Новой Зеландии в период с 2010 по 2012 г., использование электронного устройства привело к повышению приверженности ингаляционных глюкокортикостероидов у детей школьного возраста с бронхиальной астмой [28, 30].

В руководствах по диагностике и лечению бронхиальной астмы рассматриваются различные, соразмерные возрасту детей устройства для лечения [31]. Отмечается, что ингаляция является основным путем введения лекарственных препаратов при БА, но все же основополагающее условие эффективной ингаляционной терапии — четкое соблюдение техники процедуры, прописанной в инструкции к конкретному устройству [31, 32].

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДСТВ ДОСТАВКИ

Преимущества дозированных порошковых ингаляторов

Преимуществом всех дозированных порошковых ингаляторов (ДПИ) являются их компактность, удобство

и простота функционирования. Необходимо отметить, что через турбухалер и мультидиск применяются высокоэффективные комбинации ИГКС + ДДБА. Подобная комбинация — «в одном флаконе» — является наиболее эффективной в сравнении с использованием двух отдельных ингаляторов и способствует повышению compliance и уровня приверженности к терапии. В ДПИ типа турбухалер, твистхейлер, изихейлер, мультидиск используется лекарственное вещество в виде порошка, который активируется с помощью вдоха и доставляется в дыхательные пути. Несмотря на то, что указанные ингаляторы относятся к ДПИ высокого сопротивления и требуют оптимальной скорости инспираторного потока (PIF не менее 30 л/мин), данные аэрозольные устройства могут правильно использоваться у большинства пациентов с обструктивными заболеваниями легких, в т.ч. у детей при бронхиальной астме.

В отличие от других ДПИ, преимуществом мультидиска является простота использования, больший объем респираторной фракции (> 20%) и наиболее низкое внутреннее сопротивление, обеспечивающее высокий инспираторный поток, который необходим для эффективной доставки препарата в нижние отделы бронхиального дерева. При использовании ДПИ в виде мультидиска пациенту придется прилагать значительно меньше усилий во время ингаляции и тем более во время обструкции [33, 34].

Ведущим преимуществом в использовании ДПИ является кратность приема — 1–2 раза в день в зависимости от тяжести заболевания — и оснащение счетчика доз на корпусе ингалятора, что обеспечивает более удобный режим дозирования и исключает неэффективное использование ингалятора, если он закончился. Данные удобства достоверно улучшают приверженность к терапии больных БА и позволяют повысить контроль над заболеванием [35].

Сложности в использовании ДАИ

Исследование, проведенное среди госпитализированных с обострениями бронхиальной астмы 127 взрослых больных, показало, что 76–80% пациентов совершают более двух значимых ошибок во время ингаляции с использованием ДАИ. Проведена оценка 8 параметров, соблюдение которых было обязательно для того, чтобы лекарственное средство доставлялось в дыхательные пути. Оценивали такие действия, как встряхивание устройства, правильность положения ингалятора (вверх дном), медленный плавный выдох, координация начала ингаляции и вдоха, глубина вдоха, задержка дыхания не менее 4 с, ожидание не менее 30 с перед следующей дозой [31]. В действительности до 76% больных, использующих ДАИ, и 49–54% пациентов, применяющих устройство, активируемое вдохом, допускают во время процедуры как минимум одну ошибку [12].

Для лечения БА у детей используются такие же группы препаратов, что и у взрослых, но их применение в педиатрической популяции связано с определенными ограничениями. В базисной терапии, согласно рекомендациям GINA (2014–2016), нуждаются пациенты с персистирующим течением заболевания [13]. На примере кромонов можно рассмотреть, что кроме недостаточной доказательной базы эффективности они имеют очевидные недостатки, в числе которых необходимость частого введения (4 раза/сут для кромоглициевой кислоты) или неприятный вкус (у недокромила натрия), которые могут повлиять на выполнение врачебных рекомендаций почти у 20% опрошенных пациентов [36].

Нередко проблемой на пути достижения контроля является психологический статус пациента: в этом случае неприверженность будет относиться к типу преднамеренной, так сказать «надуманной сложности». Такие пациенты (или их родители) имеют четкие убеждения о многочисленных побочных действиях ИГКС и их неэффективности на фоне длительного и многократного приема — стероидофобию. По этой причине альтернативой низким дозам ИГКС при лечении легких форм БА являются антилейкотриеновые препараты, исключающие многократное использование в течение дня и тем самым обеспечивающие высокую приверженность пациента к лечению [7, 37].

Сложность введения лекарственных препаратов и частота дозирования обуславливают низкую приверженность лечению [36]: так, препарат, эффективный в идеальных условиях клинического исследования, не оказывает результата в реальной клинической практике. Именно поэтому новые эффективные, хорошо переносимые и простые в применении лекарственные средства могут улучшить выполнение рекомендаций врача у детей с персистирующей БА [13]. Например, уменьшение кратности приема препарата до 2 или 1 раза/сут приводит к лучшей комплаентности [38].

Исследование, проведенное М. Saranoglu и соавт., показало, что родители с более низким образовательным статусом хуже справлялись с техникой ингаляции у своих детей, что потребовало обучения пользования устройством [39].

Преимущества спейсера

Дети в возрасте до 5 лет должны использовать спейсер с лицевой маской для введения ингаляционных лекарственных средств, что снижает частоту нарушений техники выполнения ингаляции, но не устраняет их совсем [31]. Некоторые преимущества и недостатки использования спейсера приведены в табл. 1.

Таблица 1. Преимущества и недостатки использования спейсера

Преимущества	Недостатки
Спейсер эффективен для сохранения достаточной доставки лекарства в дыхательные пути при обострении заболевания, а также при ежедневном использовании с ДАИ	Более дорогой и менее портативный, чем просто ДАИ
При использовании клапанного спейсера ингаляция может выполняться при спокойном дыхании	Высокая вероятность уменьшения или вариабельности ингалируемой дозы из-за электростатических свойств пластмассы
Меньшее депонирование препарата в ротоглотке (минимальный риск развития кандидоза слизистых оболочек)	Ошибки в ингаляционной технике могут привести к уменьшению или полному отсутствию поступления препарата в легкие (например, высвобождение в спейсер нескольких доз подряд до начала вдоха, пауза между высвобождением дозы и началом вдоха)
Некоторые спейсеры подают звуковой сигнал при слишком высокой скорости вдоха	Некоторым детям нравится вызывать звуковой сигнал, поэтому они специально могут делать слишком быстрый вдох

Примечание. ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор.

Таблица 2. Факторы низкой приверженности лечению: по данным опросов пациентов с бронхиальной астмой (БА)

Автор	Результаты опроса пациентов с БА
Partridge M. и соавт. [42]	Важно использовать препарат с быстрым началом действия — 65% Беспокойство относительно нежелательных симптомов терапии (кандидоз и др.) — 41%
Лопухова В.А. и соавт. [43]	Высокая стоимость лекарственных препаратов мотивирует нестрогое выполнение предписаний врача — 38% Отсутствие возможности его приобретения по льготному рецепту — 49% Недостаточное информирование о заболевании и способах его лечения — 20% Забывчивость при приеме препаратов — 7%

Врачу необходимо учитывать и психологические барьеры, чаще возникающие у детей школьного возраста: «не хотят привлекать внимание окружающих», «стыдно показаться больным», «устройство слишком большое и не всегда удобно брать с собой». В итоге больные недополучают необходимую дозу лекарственного препарата, что может привести к дополнительным госпитализациям (табл. 2) [40].

СТРАТЕГИИ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ

Приверженность детей к ингаляционным глюкокортикостероидам является независимым и сильным предиктором долгосрочного контроля над бронхиальной астмой [41]. Акцент по достижению успешной приверженности терапии бронхиальной астмы должен быть направлен на тщательную разработку комплексных мероприятий с индивидуальным и гибким подходом к каждому пациенту [26]. Междисциплинарный подход к проблеме (психологи, медицинские сестры) позволит повысить эффективность мероприятий по повышению приверженности. По результатам Кокрановского обзора, доказательными стратегиями повышения приверженности при бронхиальной астме являются пересмотр терапевтического режима в пользу его упрощения (уменьшение кратности приема препарата), образование пациента (астма-школа, методические рекомендации для пациентов), совместное принятие решения (партнерские отношения врач–пациент, активное участие в процессе самого пациента), использование препаратов со встроенным счетчиком доз [30]. Но, несмотря на простоту исполнения повышающих приверженность программ, пациентам с хроническими заболеваниями все же сложно придерживаться правильности лечения в течение длительного времени [4, 7, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы приверженности терапии у детей с бронхиальной астмой заключаются в трудности использования

ингалятора и его неудобном режиме приема, забывчивости пациентов по поводу приема базисного препарата, высокой стоимости лекарства, отсутствии знаний родителей о болезни и влиянии препаратов на течение заболевания, нежелании выполнять рекомендации врача, причем не только самим ребенком, но и ухаживающим за ним взрослым, а также в депрессивно-тревожном поведении на фоне болезни. Своевременное изучение факторов низкой комплаентности с использованием системного подхода, учетом психологических, поведенческих и социальных факторов являются залогом успешного лечения. Доказано, что высокая приверженность к использованию ИГКС является эффективным способом уменьшения

воспаления в бронхах, улучшения функции легких и тем самым поддержания контроля над заболеванием [26].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Н.А. Ильенкова <http://orcid.org/0000-0001-8058-7806>

И.В. Черепанова <http://orcid.org/0000-0002-5388-1839>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. — М.: Атмосфера; 2008. 17 с. [Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktiki. Natsional'naya programma. Moscow: Atmosfera; 2008. 17 p. (In Russ).]
2. Попова И.В., Макарова В.И., Ляпунова Е.В. и др. Распространенность аллергических заболеваний у детей в северном и центральном регионах европейской части России // *Экология человека*. — 2013. — № 7 — С. 40–43. [Popova IV, Makarova VI, Lyapunova EV, et al. Rasprostranennost' allergicheskikh zabolevanii u detei v severnom i tsentral'nom regionakh evropeiskoi chasti Rossii. *Ekologiya cheloveka*. 2013;(7):40–43. (In Russ).]
3. ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 11–14 p. [cited 2016 Dec 8]. Available from: www.ginasthma.org/documents/4.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество; 2015. — С. 61–148. [Global strategy for asthma management and prevention (revision 2014). Translated from English. Ed by Belevskii A.S. Moscow: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo; 2015. p. 61–148. (In Russ).]
5. Бурлачук В.Т., Олышева И.А., Будневский А.В. Современные возможности повышения уровня контроля и качества жизни больных бронхиальной астмой // *Прикладные информационные аспекты медицины*. — 2013. — Т. 16. — № 2 — С. 31–36. [Burlachuk VT, Olysheva IA, Budnevskii AV. Modern possibilities improving control and quality of life in patients with bronchial asthma. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2013;16(2):31–36. (In Russ).]
6. Будневский А.В. Оптимизация лечения бронхиальной астмы: роль компьютерного регистра // *Молодежный инновационный вестник*. — 2012. — Т. 1. — № 1 — С. 48–50. [Budnevskii AV. Optimizatsiya lecheniya bronkhial'noi astmy: rol' komp'yuternogo registra. *Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik*. 2012;1(1):48–50. (In Russ).]
7. Ненасева Н.М. Приверженность лечению больных бронхиальной астмой и возможные стратегии ее повышения // *Практическая пульмонология*. — 2014. — № 4 — С. 2–9. [Nenasheva NM. Priverzhennost' lecheniyu bol'nykh bronkhial'noi astmoi i vozmozhnye strategii ee povysheniya. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014;(4):2–9. (In Russ).]
8. Молотков А.О., Пунин А.А., Молоткова С.А., Евсеева И.П. Комплаенс или приверженность терапии: современное состояние проблемы и особенности при бронхиальной астме // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2012. — № 1 — С. 56. [Molotkov AO, Punin AA, Molotkova SA, Evseeva IP. Komplains ili priverzhennost' terapii: sovremennoe sostoyanie problemy i osobennosti pri bronkhial'noi astme. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2012;(1):56. (In Russ).]
9. Horwitz RI. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Int Med*. 1993;153(16):1863–1868. doi:10.1001/archinte.1993.00410160017001.

10. Мартынов А.А., Спиридонова Е.В., Бутарева М.М. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2012. — № 1 — С. 21–27. [Martynov AA, Spiridonova EV, Butareva MM. Increasing compliance to treatment and rehabilitation programs in patients in hospitals, outpatient and polyclinic departments, and factors having an effect on compliance. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012;(1):21–27. (In Russ).]
11. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, et al. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med*. 2012;33(3):405–417. doi: 10.1016/j.ccm.2012.06.002.
12. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2008;102(4):593–604. doi: 10.1016/j.rmed.2007.11.003.
13. Овсянников Д.Ю. Трудности диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей // *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. — 2012. — № 1 — С. 18–32. [Ovsyannikov DYU. Trudnosti diagnostiki i terapii bronkhial'noi astmy u detei. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya*. 2012;(1):18–32. (In Russ).]
14. Новик А.Г., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Приверженность: роль в достижении контроля над бронхиальной астмой у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 2 — С. 190–196. [Novik GA, Vishneva EA, Namazova-Baranova LS. Adherence: its role in achieving control over bronchial asthma in children. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(2):190–196. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i2.1282.
15. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Карманное руководство по лечению и профилактике бронхиальной астмы (пересмотр 2016 г.) — М.: Российское респираторное общество; 2016. — С. 11–14. [Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noi astmy. Karmannoe rukovodstvo po lecheniyu i profilaktike bronkhial'noi astmy. Moscow: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo; 2016. p. 11–14. (In Russ).]
16. Amy Chan H.Y., Stewart AW, Foster JM, et al. Factors associated with medication adherence in school-aged children with asthma. *ERJ Open Res*. 2016;2(1):00087-2015. doi: 10.1183/23120541.00087-2015.
17. Horne R. Compliance, adherence and concordance. *Pharmacy Practice*. London: Taylorand Francis; 2001. p. 165–184.
18. Howell G. Nonadherence to medical therapy in asthma: risk factors, barriers, and strategies for improving. *J Asthma*. 2008; 45(9):723–729. doi: 10.1080/02770900802395512.
19. Прикладная фармакоэпидемиология / Под ред. Петрова В.И. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 384 с. [Prikladnaya farmako-epidemiologiya. Ed by Petrov V.I. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 384 p. (In Russ).]
20. Wijga AH, Zuidgeest MG, Kerkhof M. Guideline recommended use of asthma medication by children is associated with parental information and knowledge: the PIAMA birth cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(4):406–410. doi: 10.1002/pds.3584.

21. Koster ES, Raaijmakers JA. Inhaled corticosteroid adherence in paediatric patients: the PACMAN cohort stud. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(10):1064–1072. doi: 10.1002/pds.2228.
22. Белялов Ф.И., Циренова А.Д. Бронхиальная астма как психосоматическое заболевание. Современное состояние проблемы. В кн.: *Психосоматические и соматоформные расстройства в клинической практике*. — Иркутск; 2007. С. 46–49. [Belyalov FI, Tsirenova AD. *Bronkhial'naya astma kak psikhosomaticheskoe zabolevanie. Sovremennoe sostoyanie problemy*. In: *Psikhosomaticheskie i somatoformnye rasstroistva v klinicheskoi praktike*. Irkutsk; 2007. p. 46–49. (In Russ).]
23. Боговин Л.В. Психосоматические взаимодействия у больных бронхиальной астмой (обзор литературы) // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2010. — № 37 — С. 65–71. [Bogovin LV. Psychosomatic interactions in patients with bronchial asthma (review). *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2010; (37):65–71. (In Russ).]
24. Леонова Е.Ю., Алексеева Ю.А., Жуков С.В., Королюк Е.Г. Особенности социально-средовых компонентов комплаенса у подростков с бронхиальной астмой в современных условиях // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2008. — Т. 15. — № 4 — С. 196. [Leonova EYu, Alekseeva YuA, Zhukov SV, Korolyuk EG. The particular features of social-medium components of compliance in teenagers with bronchial asthma in modern conditions. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2008;15(4):196. (In Russ).]
25. Feldman JM, Kutner H, Matte L, et al. Prediction of peak flow values followed by feedback improves perception of lung function and adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma. *Thorax*. 2012;67(10):1040–1045. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201789.
26. Morton RW, Everard ML, Elphick HE. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room. *Arch Dis Child*. 2014;99(10):949–953. doi: 10.1136/archdischild-2014-306243.
27. Солдатченко С.С., Дониц С.Г., Игнатонис И.П. Приверженность к лечению больных бронхиальной астмой: современное состояние вопроса // *Украинский пульмонологический журнал*. — 2008. — № 2 — С. 35–38. [Soldatchenko SS, Donich SG, Ignatonis IP. Priverzhennost' k lecheniyu bol'nykh bronkhial'noi astmoi: sovremennoe sostoyanie voprosa. *Ukrainskii pul'monologicheskii zhurnal*. 2008;(2):35–38. (In Russ).]
28. Charles T, Quinn D, Weatherall M, et al. An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):811–816. doi: 10.1016/j.jaci.2006.11.700.
29. O'Connor SL, Bender BG, Gavin-Devitt LA, et al. Measuring adherence with the Doser CT in children with asthma. *J Asthma*. 2004;41(6):663–670. doi: 10.1081/jas-200026434.
30. Chan AN, Stewart AW, Harrison J. The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(3):210–219. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00008-9.
31. Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А., Вишнёва Е.А. Ингаляционная терапия у детей: проблемы и решения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 2 — С. 89–94. [Selimzyanova LR, Promyslova EA, Vishneva EA. Inhalation therapy in children: issues and options. *Current pediatrics*. 2014;13(2): 89–94. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i2.977.
32. Rand C, Bilderback A, Schiller K, et al. Adherence with montelukast or fluticasone in a long-term clinical trial: results from the mild asthma montelukast versus inhaled corticosteroid trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):916–923. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.664.
33. Цой А.Н. Факторы эффективности ингаляционной терапии и выбор порошкового ингалятора // *Пульмонология и аллергология*. — 2009. — № 3 — С. 16–22. [Tsoi AN. Faktory effektivnosti ingyalyatsionnoi terapii i vybor poroshkovogo ingyalyatora. *Pul'monologiya i allergologiya*. 2009;(3):16–22. (In Russ).]
34. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Деев И.А. Средства ингаляционной доставки препаратов: взгляд врача и взгляд пациента // *Новые лекарства и новости фармакотерапии*. — 2002. — № 2 — С. 33–35. [Ogorodova LM, Petrovskii FI, Deev IA. Sredstva ingyalyatsionnoi dostavki preparatov: vzglyad vracha i vzglyad patsienta. *Novye lekarstva i novosti farmakoterapii*. 2002;(2):33–35. (In Russ).]
35. Price D, Robertson A, Bullen K, et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med*. 2010;10:1. doi: 10.1186/1471-2466-10-1.
36. Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 1. — С. 74–86. [Ovsyannikov DYU, Illarionova TYu, Pushko LV, Kuz'menko LG. Frequently ill children: what else besides infections? *Current pediatrics*. 2013;12(1):74–86. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i1.560.
37. Фомина Д.С., Ястребова Е.В., Бобрикова Е.Н. Бронхиальная астма и коморбидные состояния: дифференцированный подход к ведению пациентов // *Лечебное дело*. — 2015. — № 1 — С. 69–75. [Fomina DS, Yastrebova EV, Bobrikova EN. Asthma and comorbidities: differentiated approach to treatment. *Lechebnoe delo*. 2015;(1):69–75. (In Russ).]
38. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296–1310. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0.
39. Capanoglu M, Dibek ME, Toyran M, et al. Evaluation of inhaler technique, adherence to therapy and their effect on disease control among children with asthma using metered dose or dry powder inhalers. *J Asthma*. 2015;52(8):838–845. doi: 10.3109/02770903.2015.1028075.
40. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308–1331. doi: 10.1183/09031936.00166410.
41. Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PL. It's the adherence, stupid (that determines asthma control in preschool children)! *Eur Respir J*. 2014;43(3):783–791. doi: 10.1183/09031936.00054613.
42. Partridge MR, Dal Negro RW, Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. *Prim Care Respir J*. 2011;20(3):315–323. doi: 10.4104/pcrj.2011.00056.
43. Лопухова В.А. Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности пациентов и врачей к фармакотерапии бронхиальной астмы // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. — 2011. — Т. 2. — № 38 — С. 39–41. [Lopukhova VA. Pharmacoepidemiological study of patients and doctors' adherence to pharmacotherapy of bronchial asthma. *Vestnik VolgGMU*. 2011;2(38):39–41. (In Russ).]

О.В. Кожевникова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Ю.С. Мытникова¹, Э.А. Абашидзе¹,
Т.В. Маргиева¹, А.Е. Пальцева¹

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

Ожирение и нарушения сна у детей

Контактная информация:

Кожевникова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая отделением инструментальной и лабораторной диагностики НЦЗД

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

Статья поступила: 26.10.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Ожирение — одна из главных проблем, стоящих перед общественным здравоохранением в XXI веке. Оно является ведущим фактором риска серьезных осложнений работы сердечно-сосудистой системы и приводит ежегодно к 17 миллионам смертельных исходов во всем мире. В России только среди лиц молодого возраста распространенность заболевания составляет 11,8–16,6% и продолжает увеличиваться, особенно в последнее десятилетие. С учетом роста ожирения все более актуальной становится проблема нарушений сна, часто сопутствующая этой патологии. Одно из главных мест в нарушениях сна у детей принадлежит синдрому обструктивного апноэ сна (СОАС), который у взрослых рассматривается в качестве одной из основных причин развития сердечно-сосудистых катастроф. Детский СОАС в зависимости от используемых для его диагностики методов встречается в 1–13% случаев, и есть основания полагать, что он часто остается невыявленным. При нарушениях сна у детей запускается порочный круг, обуславливающий развитие инсулинорезистентности, ночной гипогликемии, изменения углеводного обмена.

Ключевые слова: ожирение, нарушения сна, сон, синдром обструктивного апноэ сна, инсулинорезистентность, жировое депо.

(Для цитирования: Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Мытникова Ю.С., Абашидзе Э.А., Маргиева Т.В., Пальцева А.Е. Ожирение и нарушения сна у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 571–576. doi: 10.15690/pf.v13i6.1671)

ВВЕДЕНИЕ

Одной из серьезных проблем здравоохранения XXI в., по оценке Всемирной организации здравоохранения, является ожирение — основной фактор сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующих осложнений. На сегодняшний день более 1,5 млрд людей старше 15 лет во всем мире имеют повышенный индекс массы тела (ИМТ), 1/3 из них страдает ожирением [1, 2].

По прогнозу, проблема ожирения в России, как и во всем мире, будет только нарастать [3]. Особую тревогу вызывает распространенность патологии среди детского населения. По данным проведенных в раз-

личных регионах Российской Федерации исследований, частота встречаемости избыточной массы тела среди подростков в возрасте 12–17 лет достигает 12% [4–6]. Вызывают беспокойство и темпы роста распространенности ожирения: так, повышенный ИМТ в возрастной категории 12–20 лет имеют 6,9–11,8% мужчин и 13,7–16,6% женщин. Дальнейшие длительные наблюдения демонстрируют только увеличение распространенности заболевания — до 52,2% у мужчин и до 34,8% у женщин к 35 годам жизни [7]. Безусловно, патологические процессы ожирения среди населения, принявшие масштабы эпидемии, связаны в том числе и с объектив-

Olga V. Kozhevnikova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Yuliya S. Mytnikova¹, Eka A. Abashidze¹,
Tea V. Margieva¹, Alexandra E. Paltseva¹

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

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

³ N.I. Pirogov Russian National research Medical University, Moscow, Russian Federation

Obesity and Sleep Disturbance in Children

Obesity — one of the main challenges for the public health around the world in the twenty-first century. It is a leading risk factor for serious complications of the cardiovascular system resulting in 17 million deaths worldwide each year. In Russia only, among young people, the prevalence of the disease is 11,8–16,6% and growing, especially in the last decade. Along with obesity, the problem of sleep disorder becomes increasingly urgent. One of the main factors of sleep disorders with children is the obstructive sleep apnea syndrome (OSA), which is considered as one of the main causes of cardiovascular problems development among adults. Depending on the methods for its diagnosis, children's OSA occurs in 1–13% of cases, and there is reason to believe that it often remains undiagnosed. With sleep disorders, children get stuck in a vicious circle that causes the development of insulin resistance, nocturnal hypoglycemia, and changes in carbohydrate metabolism.

Key words: obesity, sleep disturbance, sleep, obstructive sleep apnea syndrome, insulin resistance, fat depot.

(For citation: Kozhevnikova Olga V., Namazova-Baranova Leyla S., Mytnikova Yuliya S., Abashidze Eka A., Margieva Tea V., Paltseva Alexandra E. Obesity and Sleep Disturbance with Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 571–576. doi: 10.15690/pf.v13i6.1671)

ными причинами. Образ жизни современного человека определяют технический прогресс, производство продуктов питания быстрого приготовления с синтетическими пищевыми добавками (фастфуд), агрессивная реклама высококалорийных напитков, развитие игровой компьютерной индустрии и, как следствие, снижение физической активности среди детей [8]. Развитие ожирения, как правило, происходит постепенно, и его проявления зависят не только от степени выраженности процесса, но и от локализации преимущественного отложения жира. В организме человека существуют локальные висцеральные жировые депо — печеночное, абдоминальное, мышечное, периваскулярное, почечное, эпикардальное.

При избыточном накоплении жира в *печеночном депо* (стеатоз печени) нарушается инсулинопосредованное ингибирование глюкозы, снижается стимулированное инсулином усвоение глюкозы в скелетных мышцах и ингибирование липолиза. Накопление жира в печени, возможно, является основной причиной развития печеночной, а впоследствии периферической инсулинорезистентности [9, 10].

Участки висцерального жира вокруг брыжеечных петель, в большом и малом сальнике, ретроперитонеальном пространстве образуют *абдоминальное жировое депо*. Доказана связь абдоминальной жировой ткани с метаболическими нарушениями и кардиоваскулярным риском, развитием дислипидемии, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа (СД2) и артериальной гипертензии (источник системных эффектов) [11, 12].

Мышечное жировое депо образовано за счет адипоцитов межмышечного пространства, а также за счет липидов, входящих в состав миоцитов. Адипоциты мышечной ткани могут стимулировать увеличение образования цитокинов, которые способствуют развитию инсулинорезистентности мышечных волокон [11].

Жировая ткань располагается практически вокруг всех сосудов в организме, образуя *периваскулярное жировое депо*. Особенно много адипоцитов вокруг коронарных сосудов и аорты, где расстояние от адвентиции до жировых клеток менее 0,1 мм. Жировая ткань выполняет не только опорную роль для сосудов, но и содержит множество цитокинов и хемокинов. В частности, механическое сдавление жиром почечных вен и лимфатических сосудов ведет к повышению внутрипочечного давления и увеличению реабсорбции натрия, что является одним из механизмов развития артериальной гипертензии у тучных пациентов; в свою очередь, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к развитию инсулинорезистентности и СД2 [12, 13].

Эпикардальное жировое депо также обладает выраженной секреторной активностью. S. Eroglu и соавт. установлено, что развитие атеросклероза уже на субклинической стадии сопровождается утолщением эпикардального жира более чем на 7 мм [14]. Поэтому толщину эпикардального жира было предложено рассматривать как новый маркер риска развития сердечно-сосудистых осложнений [15, 16].

КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

Доля первичного ожирения, включающего конституционально-экзогенную, экзогенную, гипоталамическую и смешанные формы, в общей структуре заболевания превышает 90% [17]. Вторичное ожирение рассматривается как симптом общего патологического процесса при нарушениях работы центральной нервной и/или эндокринной системы, при генетических синдромах.

К избыточному накоплению жира при первичном ожирении приводят не особенности метаболизма, а именно наследственная предрасположенность. Факторами развития ожирения считают как сбой центральной регуляции энергетического баланса с вовлечением гипоталамуса и высележащих структур, особенности морфологии и функции жировой ткани, так и сочетание этих нарушений [2, 5, 6]. Несмотря на то, что случаи первичного ожирения отмечаются у пациентов любого возраста, все-таки чаще заболевание прогрессирует с 6 лет, усиливаясь в пубертатном периоде [2, 16], запуская порочный круг в виде храпа и апноэ [18].

По рекомендациям детской секции Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России (2003), оценка ИМТ у детей проводится с помощью перцентильных таблиц распределения, или таблиц стандартного отклонения (SD): избыточный вес тела констатируют в диапазоне 85–94-го перцентиля ($1SD < IMT < 2SD$), ожирение — при показателе ≥ 95 ($IMT > 2SD$) [19]. Однако, уровень ИМТ в последние годы оспаривается как безусловный критерий оценки ожирения, поэтому предложено использовать показатель лишь в качестве скринингового метода.

В 2014 г. Американской ассоциацией клинических эндокринологов и Американской коллегией эндокринологов предложена новая классификация ожирения, согласно которой значение имеет не столько степень изменения ИМТ, сколько наличие осложнений заболевания — метаболический синдром, нарушения углеводного или жирового обмена, СД2, высокое артериальное давление, жировой гепатоз, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, утрата способности передвигаться, артрозы [20].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Как уже сообщалось, развитие ожирения происходит постепенно. При осмотре выявляются ограниченная подвижность ребенка, задержка формирования двигательных навыков. При объективном обследовании даже в случае отсутствия жалоб наблюдаются значительные изменения функционального состояния различных органов и систем — пищеварительной (повышение внутрибрюшного давления, нарушение кислотообразования, дискинезия желудочно-кишечного тракта, гастрит, расслабление пилорического сфинктера), дыхательной (повышение внутриплеврального давления, ухудшение вентиляции легочной ткани), сердечно-сосудистой (изменения электрокардиографического рисунка, шумы в сердце, боли в области сердца); отмечаются определенные особенности роста и полового созревания: по этим показателям дети с первичным ожирением на 1–2 года опережают сверстников [1, 21].

Протоколом Международного консенсуса по детскому ожирению рекомендовано раннее вмешательство, включающее диетотерапию и коррекцию пищевого поведения, с целью предупреждения развития осложнений ожирения [20, 21]. Однако, до настоящего времени отсутствует целенаправленное выявление ожирения, поэтому слишком поздно диагностируется специалистами. На прием к врачу приходят всего 5,5% детей с избыточным весом, тогда как в популяции их численность составляет не менее 65% [2, 5]. Отсутствуют научно обоснованные отечественные программы ранней диагностики и лечения осложненного ожирения у детей [8, 22]. Все чаще в тактике лечения основное значение уделяется не медикаментозному лечению, а добровольному изменению образа жизни.

СОН: СТРУКТУРА И НАРУШЕНИЯ

Учитывая рост заболеваемости ожирением в последнее время, все более актуальной становится проблема нарушений сна, часто сопутствующая этой патологии.

Сон, как известно, является неотъемлемой частью нормальной жизнедеятельности человека. Доказано, что от его качества зависит не только деятельность организма в период бодрствования, но и продолжительность жизни в целом. За последние 100 лет отмечается ежегодное сокращение продолжительности сна на 0,75 мин [23, 24]. Это происходит вследствие изменения образа жизни, но не в связи с уменьшением потребности человека во сне [24].

Сон человека представляет собой циклический и сложно организованный процесс. В основе его структуры заложены 2 фазы — медленного (Non-REM) и быстрого (REM) сна. В свою очередь, фазу медленного сна подразделяют на 4 стадии, каждая из которых отличается определенными характеристиками электроэнцефалограммы, частоты сердечных сокращений и ряда других физиологических показателей. Так, в фазу медленного сна наблюдается прогрессирующее снижение частоты сердечных сокращений, системного артериального давления. Фаза медленного сна может рассматриваться как период относительно низкой активности мозга, во время которой регуляторная способность мозга активно продолжается и сохранены движения тела. Фаза REM-сна характеризуется полным отсутствием мышечного тонуса, высоким уровнем кортикальной активности (низкий вольтаж, смешанные частоты), что сочетается со сновидениями и эпизодическими периодами быстрого движения глаз, которые являются отличительным признаком этой фазы. Фазы медленного и быстрого сна чередуются в течение ночи циклически. Таким образом, весь ночной сон состоит из 4–5 циклов [25].

При нарушении сна у детей помимо уменьшения его общей продолжительности возникает угроза развития синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), который проявляется эпизодами прекращения и/или ослабления дыхания (апноэ/гипопноэ) [26]. Коррелятами расстройств сна на электроэнцефалограмме являются увеличение представленности неглубоких, поверхностных стадий сна (S1- и S2-стадии NREM-фазы), частые и/или длительные периоды бодрствования внутри сна, редукция глубокого медленного сна (S3, S4), увеличение эпизодов движения тела и конечностей [27].

В последнее время проведено достаточное количество исследований, подтверждающих неблагоприятное влияние нарушений сна не только на физическое и когнитивное развитие, но и на обмен веществ в целом, что служит причиной развития заболеваний и/или отягощения уже имеющихся [27, 28]. Известно, что хроническое недосыпание со временем может провоцировать развитие сердечно-сосудистой патологии [29, 30]. Не так давно была выявлена взаимосвязь сна с регуляцией гомеостаза глюкозы и контролем аппетита: нарушение сна способствует росту распространенности ожирения и СД2 [31, 32].

Нарушения сна и риск развития ожирения

Конституционально-экзогенное ожирение может быть выявлено у детей в любом возрасте, но чаще прогрессирует после 6 лет, особенно в период полового созревания [22], и часто сопровождается храпом и апноэ [21, 22, 25].

Первые исследования по выявлению взаимосвязи между нарушениями сна и риском развития ожирения были проведены более 20 лет назад [33]. В частности, сравнивались 2 группы детей в возрасте 5 лет:

продолжительность ночного сна у детей первой группы составляла более 11 ч, у детей второй группы — менее 11 ч. По результатам исследования, риск развития ожирения был на 40% выше у детей, которые спали менее 11 ч/ночь [34, 35]. Последующие исследования подтвердили эту взаимосвязь. Так, в исследовании Anderson и Whitaker четырехлетние дети, которые спали менее 10,5 ч, в 14% случаев имели больший риск развития ожирения вне зависимости от половой принадлежности, ИМТ матери, ее образования, социального статуса семьи и др. [35]. Nixon и соавт., используя метод ночной актиграфии, установили, что риск развития ожирения у 7-летних детей выше в 3 раза среди тех, кто спал менее 9 ч, по сравнению с теми, кто спал более 9 ч [36].

До настоящего времени большинство исследований было сосредоточено на продолжительности сна как потенциальном факторе риска развития ожирения [37–39]. Однако сейчас достаточно данных, указывающих на то, что циркадность сна играет не менее важную роль в патогенезе ожирения [40]. Поэтому в недавних исследованиях была предпринята попытка выявить взаимосвязь между ожирением и вариабельностью сна [35, 38, 39]. По данным когортного исследования [41], дети с ожирением в возрасте 4–10 лет в выходные дни спали меньше, при этом вариабельность их сна была выше, чем в будни, по сравнению с детьми без ожирения. Помимо этого, дети с ожирением имели более выраженные метаболические нарушения в виде высоких уровней С-реактивного белка, инсулина и липопротеинов низкой плотности. Исследование 700 детей в возрасте 5–12 лет [34] подтверждает это: при снижении продолжительности фазы медленного сна дети имели более высокий риск развития резистентности к инсулину по сравнению с теми, чья продолжительность сна оставалась неизменной в течение длительного времени. Было выявлено, что изменения углеводного обмена у человека при длительной депривации сна сходны с таковыми при СД2 [42].

Инсулинорезистентность считается основным фактором риска развития СД2, который в настоящее время все чаще регистрируется у детей и подростков [37, 43]. На фоне роста распространенности ожирения наблюдается увеличение частоты СД2 в популяции: в каждом четвертом случае — нарушение толерантности к глюкозе, в 4% случаев дебют СД2 диагностируется как терапевтическая находка [44]. Гиперинсулинемия приводит к повышению в печени продукции липопротеидов очень низкой плотности, богатых триглицеридами. В литературе имеются указания на то, что именно повышенный уровень триглицеридов, связанный с риском возникновения ишемической болезни сердца, представляет особую прогностическую ценность в отношении развития коронарного атеросклероза [45].

Также стоит отметить, что у 20% больных с ожирением регистрируются допустимые метаболические показатели и нормальная чувствительность к инсулину. Так, по данным многоцентрового европейского исследования, после проведения гиперинсулинемического эугликемического клэмпа 1146 пациентам со средним ИМТ 29 (15–55 кг/м²) инсулинорезистентность была выявлена лишь в 26% случаев [42]. Таким образом, в настоящее время предлагается различать «метаболически здоровых» пациентов с ожирением и «метаболически тучных» больных с нормальным ИМТ. Маркерами «метаболически тучного» фенотипа являются повышение артериального давления, уровня триглицеридов, уровня гликемии, снижение липопротеидов высокой плотности, повышение

уровня С-реактивного белка, а также повышение резистентности к инсулину, вычисленной по методу косвенной оценки (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) [46]:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}.$$

По аналогии с хорошо известным термином «сердечно-сосудистый континуум» сегодня появились основания говорить о кардиометаболическом континууме. Гипогликемия наиболее активно изучается у больных сахарным диабетом, но часто недооценивается, хотя и считается явлением достаточно распространенным. Особенно плохо изучена ночная гипогликемия у детей, в сочетании с СД представляющая угрозу жизни ребенка [47]. В работе R. Amin показана высокая частота (78%) ночной гипогликемии у детей в возрасте до 12 лет, при этом в 91% случаев патологические состояния протекали без каких-либо клинических проявлений [48].

Снижение концентрации глюкозы в лимфе менее 3,5 ммоль/л может приводить к травмам, несчастным случаям и даже смерти. Статистические данные смертности от гипогликемии свидетельствуют о важности этой проблемы: так, в 2000 г. показатель летальности находился на отметке 2–4%, в 2006–2008 гг. — 4–10% [47]. Механизмы внезапной смерти на фоне гипогликемии таковы. Нарушение автономной регуляции симпатoadrenalовой системы приводит к изменению контринсулярного ответа и сбою процесса восстановления гликемии. На фоне частых эпизодов гипогликемии клинические симптомы у пациента отсутствуют до тех пор, пока уровень глюкозы в крови не достигнет минимального уровня. Повторные эпизоды гипогликемии угрожают проаритмогенным действием. Доказано, что эпизоды гипогликемии провоцируют электрическую нестабильность миокарда и, как следствие, развитие жизнеугрожающих аритмий в ночное время [49].

В последние годы формирование нарушения липидного обмена и жирового гепатоза связывают с гипоксическими атаками при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна [50, 51]. Основными причинами увеличения ИМТ и, как следствие, развития ожирения при СОАС являются снижение дневной физической активности, нарушение регуляции контроля аппетита и фрагментация сна [1, 35]. Наиболее распространенными симптомами СОАС являются дневная сонливость и усталость, которая обычно сопровождается снижением физической активности [52].

СОАС не уменьшает общей продолжительности сна, но приводит к его фрагментации и нарушению архитектуры, что сопровождается снижением медленной и быстрой фаз [27, 52]. Сокращение медленной фазы сна независимо от его общей продолжительности было связано с нарушением гомеостаза глюкозы и риском развития ожирения. Аналогично этому уменьшение длительности быстрой фазы сна сопровождается риском развития избыточной массы тела и ожирения. Помимо этого, СОАС также сопровождается изменениями уровней гормонов, регулирующих аппетит, — лептина и грелина. Лептин, синтезируемый главным образом подкожно-жировой клетчаткой, имеет эффект подавления аппетита на уровне гипоталамуса, грелин же, напротив, имеет центральное действие, возбуждает аппетит и вызывает чувство голода [52, 53]. Многократные исследования демонстрируют повышенный уровень циркулирующего лептина при СОАС и его снижение

при режиме искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением (CPAP-терапия) [54]. Следовательно, можно было бы предположить, что люди с СОАС должны иметь сниженный аппетит вплоть до полного отказа от приема пищи. Однако, было высказано предположение об ассоциации СОАС с резистентностью к лептину. Также было показано, что циркулирующие уровни грелина, в частности его биологически активная ацетилированная форма, повышены при СОАС и снижаются при CPAP-терапии [55–57].

Таким образом, повышение уровня грелина совместно с увеличением резистентности к лептину может служить причиной усиления желания пациента увеличить калорийность рациона. Это было подтверждено в перекрестном исследовании [58]: больные с тяжелым СОАС потребляли в пищу на 281 ккал/сут больше, в т. ч. насыщенные жиры и холестерин, чем пациенты с более легкой степенью заболевания. Примером нездорового пищевого поведения, ассоциированного с СОАС, у детей является снижение в рационе овощей и фруктов и потребление фастфуда [1, 52].

Причиной формирования ожирения является и недостаточная выработка соматотропного гормона, участвующего в метаболизме жировой ткани: сокращение дельта-фазы сна при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна (периода, в котором наиболее активно вырабатывается соматотропный гормон) приводит к развитию депрессии выработки соматотропина, что в свою очередь мешает утилизации жира для обеспечения энергетических потребностей, при этом процесс пополнения жировых запасов сохраняется [59, 60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты научных исследований в области ожирения демонстрируют активный поиск причин заболевания и путей коррекции, что говорит о необходимости использования мультидисциплинарного подхода к этой проблеме. Благодаря этому возможна реализация персонализированного подхода к лечению каждого пациента с ожирением.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Т. В. Маргиева — участие в клиническом исследовании компании «Бионорика».

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

ORCID

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

О. В. Кожевникова <http://orcid.org/0000-0001-5011-1081>

Э. А. Абашидзе <http://orcid.org/0000-0002-5366-894X>

Ю. С. Мытникова <http://orcid.org/0000-0002-7826-9451>

А. Е. Пальцева <http://orcid.org/0000-0002-3149-9508>

Т. В. Маргиева <http://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- ВОЗ. Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью. Избыточный вес и ожирение среди детей. [WHO. Global strategy on diet, physical activity and health. Childhood overweight and obesity. (In Russ.).] Доступно по: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/ru>. Ссылка активна на 21.12.2016.
- Ахмедова Р.М., Софронова Л.В. Ожирение и метаболический синдром в детском возрасте: современный взгляд на проблему // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2012. — Т. 4. — № 1 — С. 13–19. [Akhmedova RM, Sofronova LV. Obesity and metabolic syndrome in children: current view on the problem. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2012;4(1):13–19. (In Russ).]
- Аметов А.С. *Избранные лекции по эндокринологии*. — М.: МИА; 2009. — 496 с. [Ametov AS. *Izbrannye lektsii po endokrinologii*. Moscow: MIA; 2009. 496 p. (In Russ).]
- Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МИА; 2006. — 456 с. [Ozhirenie: etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Moscow: MIA; 2006. 456 p. (In Russ).]
- Аверьянов А.П., Болотова Н.В., Дронова Е.Г. Диагностика ожирения у школьников: значение определения массы жировой ткани // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2003. — Т. 82. — № 5 — С. 66–69. [Averyanov AP, Bolotova NV, Dronova EG. Diagnosis of obesity in schoolchildren — role of adipose tissue mass determination. *Pediatrriia*. 2003;82(5):66–69. (In Russ).]
- Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Саратов; 2009. — 53 с. [Aver'yanov AP. *Ozhirenie u detei i podrostkov: kliniko-metabolicheskie osobennosti, lechenie, prognoz i profilaktika oslozhnenii*. [dissertation abstract] Saratov; 2009. 53 p. (In Russ).]
- Розанов В.Б. Прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (22-летнее проспективное наблюдение) // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2006. — Т. 51. — № 5 — С. 27–41. [Rozanov VB. Prognostic value of blood pressure study in adolescence (22-year follow-up). *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2006;51(5):27–41. (In Russ).]
- Ожирение. Руководство для врачей / Под ред. Ю.А. Барановского, Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. — СПб.: СПбМАПО; 2003. — 520 с. [Ozhirenie. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Yu.A. Baranovskiy, N.A. Belyakov, V.I. Mazurov. St. Petersburg: SPbMAPO; 2003. 520 p. (In Russ).]
- Витебская А.В., Васюкова О.В. Диагностика инсулинорезистентности у детей и подростков // *Проблемы эндокринологии*. — 2006. — Т. 52. — № 6 — С. 39–41. [Vitebskaya AV, Vasyukova OV. Diagnosis of insulin resistance in children and adolescents. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2006;52(6):39–41. (In Russ).]
- Cryer PE. Death during intensive glycaemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *Am J Med*. 2011;124(11):993–996. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.08.008.
- Бутрова С.А. Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. — 2004. — № 1 — С. 10–16. [Butrova SA. Vistseral'noe ozhirenie — klyuchevoe zveno metabolicheskogo sindroma. *Ozhirenie i metabolizm*. 2004; (1):10–16. (In Russ).]
- Stumvoll M, Nijjarah N, Perriello G, et al. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia*. 1997;40(7):749–757. doi: 10.1007/s001250050745.
- Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // *Сахарный диабет*. — 2010. — № 3 — С. 14–19. [Shestakova MV. Rol' tkanevoi renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy v razvitii metabolicheskogo sindroma, sakharnogo diabeta i ego sosudistyykh oslozhnenii. *Sakharnyi diabet*. 2010;(3):14–19. (In Russ).]
- Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(3):211–217. doi: 10.1016/j.numecd.2008.05.002.
- Sade LE, Eroglu S, Bozbas H, et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):580–585. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.038.
- Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5163–5168. doi: 10.1210/jc.2003-030698..
- Guillaume M, Lapidus L, Beckers F, et al. Familial trends of obesity through three generations: the Belgian-Luxembourg child study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19(Suppl 3):5–9.
- Hart CN, Cairns A, Jelalian E. Sleep and obesity in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(3):715–733. doi: 10.1016/j.pcl.2011.03.007.
- Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // *Практическая медицина*. — 2010. — № 5 — С. 81–101. [Rekomendatsii ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma (vtoroi peresmotr). *Prakticheskaya meditsina*. 2010;(5):81–101. (In Russ).]
- www.aace.com [Internet]. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology. 2014 Advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease [cited 2016 Oct 8]. Available from: <https://www.aace.com/files/2014-advanced-framework-for-a-new-diagnosis-of-obesity-as-a-chronic-disease.pdf>.
- Витебская А.В. Ожирение в детском возрасте: возможности применения американского консенсуса в российской практике // *Ожирение и метаболизм*. — 2009. — № 4 — С. 14–22. [Vitebskaya AV. Ozhirenie v detskom vozraste: vozmozhnosti primeneniya amerikanskogo konsensusa v rossiiskoi praktike. *Ozhirenie i metabolizm*. 2009;(4):14–22. (In Russ).]
- 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. *Pediatrriia*. 2006;85(4):7–10. (In Russ).]
- Hart CN, Kuhl ES, Jelalian E. Short sleep and obesity risk in children. In: Shiromani P, Horvath T, Redline S, Van Cauter E, editors. *Sleep loss and obesity: intersecting epidemics*. New York: Springer-Verlag; 2012. p. 89–93. doi: 10.1007/978-1-4614-3492-4_7.
- Dollman J, Ridley K, Olds T, Lowe E. Trends in the duration of school-day sleep among 10 to 15-year old South Australians between 1985 and 2004. *Acta Paediatr*. 2007;96(7):1011–1014. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00278.x.
- Воронин И.М., Бирюкова Е.В., Поночевая С.А. Сон как предмет изучения // *Вестник Тамбовского государственного университета*. — 2004. — Т. 9. — № 1 — С. 10–13. [Voronin IM, Biryukova EV, Ponochevaya SA. Son kak predmet izucheniya. *Vestnik Tambovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2004;9(1):10–13. (In Russ).]
- Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):242–252. doi: 10.1513/pats.200708-135MG..
- Абашидзе Э.А., Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В. и др. Оценка качества и структуры сна у детей с патологией ЛОР-органов, бронхиальной астмой и наиболее распространенными болезнями нервной системы // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 2 — С. 87–91. [Abashidze EA, Namazova-Baranova LS, Kozhevnikova OV, et al. Sleep quality and structure assessment in children with pathology of ENT-organs, bronchial asthma and the most widespread nervous system diseases. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(2):87–91. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i2.649.
- Баранов А.А. Научные и практические проблемы российской педиатрии на современном этапе // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2005. — Т. 84. — № 3 — С. 4–7. [Baranov AA. Scientific and practical problems of Russian pediatrics today. *Pediatrriia*. 2005;84(3):4–7. (In Russ).]

29. Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest*. 2008;133(3):793–804. doi: 10.1378/chest.07-0800.
30. 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 Российской академии медицинских наук*. — 2015. — Т. 70. — № 1 — С. 32–40. [Kozhevnikova OV, Namazova-Baranova L.S., Abashidze E.A. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in children as a risk of cardiovascular pathology development. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(1):32–40. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v70i1.1229.
31. Балаболкин М.И., Дедов И.И. Генетические аспекты сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2000. — № 1 — С. 2–10. [Balabolkin MI, Dedov II. Geneticheskie aspekty sakharnogo diabeta. *Sakharnyi diabet*. 2000;(1):2–10. (In Russ).]
32. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(3):657–661. doi: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-0879.
33. Древал А.В., Мисникова И.В., Губкина В.А. и др. Оценка распространенности нарушений дыхания во сне у лиц с различными нарушениями углеводного обмена // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — № 1 — С. 71–77. [Dreval AV, Misnikova IV, Gubkina VA, et al. Incidence of sleep apnea in patients with various types of glycemic disturbances. *Sakharnyi diabet*. 2013;16(1):71–77. (In Russ).]
34. Capuccio F, Taggart F, Kandala N, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008;31(5):619–626.
35. Anderson SE, Andridge R, Whitaker RC. Bedtime in preschool-aged children and risk for adolescent obesity. *J Pediatr*. 2016;176:17–22. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.005.
36. Nixon GM, Thompson JM, Han DY, et al. Short sleep duration in middle childhood: risk factors and consequences. *Sleep*. 2008;31(1):71–78.
37. Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, et al. Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:435–468. doi: 10.1146/annurev.nutr.25.050304.092625.
38. Locard E, Mamelle N, Billette A, et al. Risk factors of obesity in a five year old population. Parental versus environmental factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16(10):721–729.
39. Snell EK, Adam EK, Duncan GJ. Sleep and the body mass index and overweight status of children and adolescents. *Child Dev*. 2007;78(1):309–223. doi: 10.1111/j.1467-8624.2007.00999.x.
40. Bray MS, Young ME. Circadian rhythms in the development of obesity: potential role for the circadian clock within the adipocyte. *Obes Rev*. 2007;8(2):169–181. doi: 10.1111/j.1467-789X.2006.00277.x.
41. Spruyt K, Molfese DL, Gosal D. Sleep duration, sleep regularity, body weight, and metabolic homeostasis in school-aged children. *Pediatrics*. 2011;127(2):345–352. doi: 10.1542/peds.2010-0497.
42. Briancon-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:25. doi: 10.1186/s13098-015-0018-3.
43. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, et al. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(5):2008–2019. doi: 10.1152/jappphysiol.00660.2005.
44. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):521–530. doi: 10.1093/aje/kwh261.
45. Drager L, Jun J, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(2):161–165. doi: 10.1097/MED.0b013e3283373624.
46. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–419. doi: 10.1007/bf00280883.
47. Inkster B, Riha RL, Williamson R, et al. Association between excessive daytime sleepiness and severe hypoglycemia in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4157–4159. doi: 10.2337/dc13-0863.
48. Amin R, Ross K, Acerini CL, et al. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care*. 2003;26(3):662–667. doi: 10.2337/diacare.26.3.662.
49. Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии // *Сахарный диабет*. — 2012. — № 1 — С. 25–30. [Laptev DN, Shmushkovich IA. Arrhythmogenic effects of hypoglycemia. *Sakharnyi diabet*. 2012;(1):25–30. (In Russ).]
50. Kim NH. Obstructive sleep apnea and abnormal glucose metabolism. *Diabetes Metab J*. 2012;36(4):268–272. doi: 10.4093/dmj.2012.36.4.268.
51. Sundaram SS, Sokol RJ, Capocelli KE, et al. Obstructive sleep apnea and hypoxemia are associated with advanced liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*. 2014;164(4):699–706. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.072.
52. Krishnan V, Patel SR. *Sleep apnea and obesity*. In: Shiromani P, Horvath T, Redline S, Van Cauter E, editors. *Sleep loss and obesity: intersecting epidemics*. New York: Springer-Verlag; 2012. p.122–125. doi: 10.1007/978-1-4614-3492-4.
53. Drummond M, Winck JC, Guimaraes JT, et al. Autoadjusting-CPAP effect on serum leptin concentrations in obstructive sleep apnoea patients. *BMC Pulm Med*. 2008;8:21. doi: 10.1186/1471-2466-8-21.
54. Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004;71(3):252–259. doi: 10.1159/000077423.
55. Harsch IA. Metabolic disturbances in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Rev*. 2007;16(106):196–202. doi: 10.1183/09059180.00010609.
56. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J*. 2003;22:251–257. doi: 10.1183/09031936.03.00010103.
57. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(2):156–162. doi: 10.1164/rccm.200302-2060C.
58. Бабарина М.Б., Фадеева М.И., Савельева Л.В. Вторичное ожирение // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — № 4 — С. 37–42. [Babarina MB, Fadeeva MI, Savelyeva LV. Secondary obesity. Part 2. *Ozhirenie i metabolizm*. 2013;(4):37–42. (In Russ).]
59. Aihima RS, editor. *Metabolic basis of obesity*. New York: Springer-Verlag; 2011. p.139–154.
60. Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А. Ожирение и сон // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — № 3 — С. 11–18. [Strueva NV, Poluektov MG, Savelyeva LV, Mel'nichenko GA. Ozhirenie i son. *Ozhirenie i metabolizm*. 2013;(3):11–18. (In Russ).]

С.Г. Макарова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Н.Н. Мурашкин¹, Р.В. Епишев¹, Т.Р. Чумбадзе¹, М.И. Петровская¹, И.Л. Митюшин¹

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

Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза

Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-01-51, e-mail: sm27@yandex.ru

Статья поступила: 05.09.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Дети, страдающие дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ), имеют недостаточность питания многофакторного генеза. И, несмотря на накопленный опыт по ведению этой сложной категории больных, многие практические вопросы организации оптимального питания при ВБЭ остаются нерешенными. В обзоре представлены современные подходы к оценке нутритивного статуса у детей, в том числе разработанные для оценки нарушения питания у детей с ВБЭ; приводятся формулы для расчета потребности в нутриентах. Проведен анализ научных данных по патогенезу и особенностям нарушения нутритивного статуса у детей с ВБЭ. Отмечено, что сложность организации нутритивной поддержки этой тяжелой категории больных обусловлена несоответствием между повышенной потребностью в питательных веществах и ограниченными возможностями усвоения пищи, что требует особой диеты с повышенной энергетической и белковой ценностью без увеличения объема пищи. Рассмотрена целесообразность организации кормления детей с ВБЭ с использованием специализированных продуктов для энтерального питания и нутритивной поддержки.

Ключевые слова: дети, врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, питание, энтеральное питание, специализированные продукты.

(Для цитирования: Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Петровская М.И., Митюшин И.Л. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 577–586. doi: 10.15690/pf.v13i6.1672)

577

Svetlana G. Makarova^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Nikolay N. Murashkin¹, Roman V. Epishev¹, Tamara R. Chumbadze¹, Maria I. Petrovskaya¹, Ilya L. Mityushin¹

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

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

³ N.I. Pirogov Russian National research Medical University, Moscow, Russian Federation

Correction of Nutritional Status in Complex Therapy for Children Suffering from Dystrophic Forms of Innate Epidermolysis Bullosa

Children suffering from dystrophic forms of innate epidermolysis bullosa (IEB), have malnutrition of multifactorial genesis. And, despite the experience of working with this complex group of patients, many practical issues of optimal nutrition organization at IEB remain unsolved. The review presents modern approaches to the assessment of nutritional status with children, including those developed for the assessment of eating disorders with children having IEB; the formulas for calculating the nutrient requirement are presented. The analysis of the scientific data on the pathogenesis and characteristics of disturbances in nutritional status with children having IEB is done. It is noted that the complexity of nutritional support of this severe category of patients is due to a mismatch between the increased need for nutrients and limited assimilation of food, which requires a special diet with increased energy and protein value without increasing the amount of food intake. Reasonability of the organization of feeding children having IEB with specialized products for enteral nutrition and nutritional support is analyzed.

Key words: children, innate epidermolysis bullosa, dystrophic form, nutrition, enteral nutrition, specialized products.

(For citation: Makarova Svetlana G., Namazova-Baranova Leyla S., Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Chumbadze Tamara R., Petrovskaya Maria I., Mityushin Ilya L. Correction of Nutritional Status in Complex Therapy for Children Suffering from Dystrophic Forms of Innate Epidermolysis Bullosa. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 577–586. doi: 10.15690/pf.v13i6.1672)

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это группа редких (орфанных) наследственных заболеваний, характеризующихся нарушением межклеточных связей в эпидермисе или эпидермально-дермальном соединении, приводящим к образованию пузырей на коже и/или слизистых оболочках даже при незначительном их травмировании [1]. Для ВБЭ характерно начало с рождения или первых месяцев жизни, непрерывное течение с частыми обострениями [1]. Большинство заболеваний этой группы приводит к инвалидизации больных и сокращению продолжительности их жизни. Наиболее тяжелым течением отличаются дистрофические формы ВБЭ [1]. Молекулярный дефект, лежащий в основе клинических проявлений ВБЭ, вызван нарушением синтеза коллагена VII типа. При некоторых клинических формах дистрофического ВБЭ может отмечаться полное отсутствие экспрессии гена, ответственного за синтез этого белка, что ведет к более тяжелым клиническим проявлениям [1]. Клиническая картина дистрофических форм ВБЭ характеризуется появлением пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках. Эпителизация эрозивных дефектов при различных формах дистрофического ВБЭ проходит с формированием рубцовой ткани (чаще атрофической) и милиумов. К специфическим признакам тяжело протекающих клинических форм заболевания относятся контрактуры, псевдосиндактилии и отсутствие ногтей [1]. Наблюдается также поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — слизистой оболочки полости рта, глотки, пищевода и прямой кишки, которое завершается рубцеванием с заращением во рту вестибулярных складок, утратой уздечек, анкилоглоссией, эпизодами дисфагии, формированием стриктур пищевода, гастроэзофагеального рефлюкса, постоянными запорами [2]. Из-за невозможности гигиенической обработки зубов (в связи с легкой ранимостью слизистой оболочки) среди больных с ВБЭ широко распространено поражение зубной ткани в виде кариеса [2, 3].

Все эти факторы приводят к тому, что многие дети, страдающие дистрофической формой ВБЭ, имеют недостаточность питания многофакторного генеза. И, несмотря на накопленный опыт по ведению этой сложной категории больных, многие практические вопросы организации оптимального питания при ВБЭ остаются нерешенными. Помимо других трудностей, это отчасти связано со сложностью проведения клинических исследований из-за редкости заболевания и малого числа пациентов в наблюдениях.

ПОНЯТИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ

Под недостаточностью питания понимают дисбаланс между потребностью в питательных веществах и их поступлением, что негативно влияет на рост и развитие ребенка [4]. Понятие недостаточности питания пришло на смену ранее широко используемым терминам «гипотрофия» и «белково-энергетическая недостаточность», как наиболее полно характеризующим нутритивный статус. Оно охватывает все этиологические факторы (включая неадекватное потребление питательных веществ, недостаточное их усвоение и повышенную потребность).

В отличие от недостаточности питания, принятый ранее термин «гипотрофия», означавший хроническое расстройство питания с дефицитом массы тела по отношению к росту и/или возрасту ребенка, применялся в основном в отношении детей раннего возраста. При этом не учитывалось одно из наиболее тяжелых проявлений нутритивной недостаточности, как задержка роста [5].

Предложенный в 1961 г. Объединенным комитетом экспертов по установлению стандартов на пищевые продукты ФАО/ВОЗ и широко используемый термин «белково-энергетическая недостаточность» означает «алиментарно-зависимое состояние, вызванное достаточно продолжительным и/или интенсивным преимущественно белковым и/или энергетическим голоданием, проявляющееся дефицитом массы тела и/или роста и комплексным нарушением гомеостаза организма». Понятие «недостаточность питания» в отличие от термина «белково-энергетическая недостаточность» учитывает такие факторы нарушения питания, как недостаточное усвоение питательных веществ или повышенные потребности в них у больных детей, а также дефицит микронутриентов [6].

Недостаточность питания подразделяется на *первичную* и *вторичную* и может быть *острой* или *хронической*, которые в свою очередь имеют по две степени тяжести — умеренную и тяжелую [6]. Первичная недостаточность питания возникает при дефиците потребления нутриентов, в то время как вторичная обусловлена различными заболеваниями. Острая недостаточность питания выражается преимущественно потерей массы тела и ее дефицитом по сравнению с должствующей (в соответствии с ростом), для хронической формы характерны как дефицит массы тела, так и существенная задержка роста.

Основные причины недостаточности питания в странах с высоким уровнем доходов и развивающихся имеют определенные различия. Если в странах со слаборазвитой экономикой основной причиной недостаточности питания является неадекватное потребление пищи, то в экономически благополучных, как правило, такое состояние может развиваться в результате тяжелых, часто хронических, заболеваний, приводящих к повышению потребности в пищевых веществах или нарушению усвоения нутриентов, т.е. является вторичным [7, 8]. Общая распространенность такой недостаточности питания в странах с высоким уровнем экономического развития невелика, но поскольку ее основная причина — тяжелые заболевания, то она существенно выше среди госпитализированных в стационар детей (от 26 до 40% в структуре всех причин недостаточности питания) [7, 8].

Недостаточное питание представляет собой не только белково-калорийный дефицит, но и в большинстве случаев — микронутриентный, сопровождается гиповитаминозом, неадекватным составом эссенциальных микроэлементов, ответственных за реализацию иммунных функций, оптимальный рост и развитие мозга. В связи с этим длительная недостаточность питания часто сопряжена с отставанием в психомоторном развитии, задержкой речевых и когнитивных навыков и функций, высокой подверженностью инфекционным заболеваниям вследствие снижения иммунитета, что в свою очередь усугубляет нутритивную недостаточность у ребенка [9]. При этом чем младше ребенок, тем быстрее, независимо от причин, возникает недостаточность питания, что обусловлено высокой скоростью роста и активностью метаболизма у детей, обратно пропорциональных его возрасту.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И ДИАГНОСТИКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ

Для диагностики и оценки степени нарушения питания у детей используют клинические, лабораторные и инструментальные методы. **Клиническая оценка нутритивного статуса** включает клиническое обследование с учетом специфических симптомов нутритивной недостаточности и гиповитаминозов, а также антропометрию с измерением массы и длины тела, окружности головы, груди и пле-

ча, толщины кожно-жировых складок. **Лабораторная (биохимическая) оценка нутритивного статуса** учитывает содержание в сыворотке крови белков, в том числе короткоживущих, и основных электролитов. Кроме того, нутритивный статус может быть оценен при помощи результатов определения состава тела (биоимпедансометрия, воздушная бодиплетизмография), а также путем анализа фактического питания.

Антропометрия

Измерение скорости роста и прибавки массы тела — самый простой способ оценки физического развития. Измерения детей с ВБЭ должны проводиться каждые 3–6 мес, у младенцев и детей раннего возраста — ежемесячно, при необходимости — чаще [10]. У детей младше двух лет измеряют также окружность головы. У детей с дистрофической формой ВБЭ и тяжелым течением заболевания из-за болезненных сгибательных контрактур суставов и остеопороза измерение роста может быть затруднено или невозможно. В этом случае пользуются ростомером для лежачего положения или измеряют длину тела по частям [11].

Для оценки данных антропометрии в настоящее время наиболее целесообразно применять модель Z-score. Z-score — оценка индивидуальных длины и массы тела детей за счет расчета стандартных отклонений или сигм, на которые исследуемый показатель массы или длины тела отличается от медианы стандартной популяции. Эта величина вычисляется по уравнению:

$$\text{показатель ребенка} - \text{медиана стандартной популяции (M)} / \text{стандартное отклонение в стандартной популяции (\sigma)},$$

в основу которого заложены новые стандарты ВОЗ (2006 г.) для оценки роста и развития детей в возрасте до 5 лет. Предложенные стандарты базируются на результатах многоцентрового исследования антропометрических данных детей, проживающих в 6 странах пяти разных континентов [12]. Критериями включения детей в исследование для конструирования стандартов было обеспечение ребенку таких условий (нормальный уход, грудное вскармливание, удовлетворительный санитарно-гигиенический режим, доступная медицинская помощь), которые обеспечивали реализацию генетических возможностей роста и развития. Авторы исследования подчеркнули, что антропометрические стандарты соответствуют параметрам, которые должны быть (или желательны) у детей, а не отражают средние показатели реального роста и развития детей в данное время в указанных странах [13]. Дополнительно к антропометрическим индексам «масса тела для возраста», «рост (длина тела) для возраста» и «масса тела для роста (длины тела)» ВОЗ был разработан новый стандарт — «индекс массы тела для возраста». Кроме того, предложены стандарты для раннего возраста: окружность головы, плеча, кожных складок в области трехглавой мышцы и подлопаточной области. Описанные стандарты легли в основу компьютерной программы WHO ANTHRO. В дальнейшем на основании стандартов роста детей в возрасте 5–19 лет, разработанных ВОЗ в 2007 г., была разработана компьютерная программа ANTHRO Plus, обеспечивающая доступное и удобное использование стандартных кривых роста для оценки антропометрических параметров детей всех возрастов [12]. Таким образом, существующие международные стандарты ВОЗ по антропометрическим показателям охватывают все возрастные группы детей (0–19 лет) [14].

Биохимический анализ

Биохимические показатели, позволяющие судить о характере питания и потреблении пищевых веществ или энергии, являются биомаркерами нутритивного статуса. Лабораторные методы позволяют выявлять доклинические формы нарушения питания и недостаточной обеспеченности организма нутриентами. Однако, следует отметить, что нормальная концентрация различных веществ в крови может сохраняться даже при значительном обеднении их депо в органах и тканях, поэтому не всегда соответствует достаточному уровню обеспеченности. Так, уровень общего белка в сыворотке крови не всегда отражает уровень обеспеченности, поскольку уровень общих белков может быть даже повышенным за счет белков острой фазы воспаления и маркеров белкового катаболизма. При обезвоживании уровень общего белка, мочевины и креатинина также повышается. Считается, что наиболее точными показателями нутритивного статуса являются уровни в крови альбумина, преальбумина, трансферрина, церулоплазмينا и ретинолсвязывающего белка. Последние 4 белка имеют самый короткий период полураспада и наиболее точно отражают наличие белковой недостаточности у ребенка [15].

Альбумин сыворотки синтезируется в печени и является одним из наиболее изученных белков, период его полужизни составляет около 3 нед [16]. Концентрация сывороточного альбумина изменяется при воспалении, поэтому на его уровень можно ориентироваться лишь при долгосрочном наблюдении. Для оценки краткосрочных изменений нутритивного статуса предпочтительно определять преальбумин или трансферрин. Однако, и на эти маркеры оказывают влияние другие непищевые факторы, такие как печеночная и почечная недостаточность, гормоны, инфекции и воспаление (табл. 1). Дополнительным методом оценки белкового обмена и непрямой оценки пищевого статуса может являться показатель экскреции мочевины [17].

Оценка состава тела

Антропометрические данные, в т.ч. и такой показатель, как индекс массы тела (отношение массы тела в кг к росту в м²), позволяющий оценить соответствие массы тела для данного роста, ничего не говорит о соотношении массы жировой ткани и безжировой массы тела. Поэтому для более точной оценки нутритивного статуса и контроля эффективности диетологических мероприятий, помимо антропометрических показателей, важно оценивать показатели состава тела. Более точным считается метод воздушной бодиплетизмографии [18, 19], который позволяет определять безжировую (тощую) массу, жировую массу (в кг) и относительное содержание жира в тканях у детей и взрослых. Для этих целей у младенцев с массой тела менее 8 кг успешно используется аппарат для бодиплетизмографии [20]. Для детей в возрасте старше 5 лет наиболее широко используется биоэлектрическая биоимпедансометрия по стандартной четырехэлектродной схеме, позволяющая определять следующие параметры: жировую массу тела, безжировую (тощую) массу, процентное содержание жира, активную клеточную массу, удельный (нормированный на площадь поверхности тела), основной обмен, общее содержание воды в организме, объем внеклеточной жидкости и др. [21–23]. Следует, однако, отметить, что метод биоимпедансометрии имеет существенные ограничения применения у больных с дистрофической ВБЭ из-за частого поражения кожи в зонах стандартного наложения электродов.

Таблица 1. Сывороточные белки, используемые для оценки нутритивного статуса [9]

Показатель	Период полужизни в плазме крови, сут	Факторы, влияющие на показатель
Альбумин	15–20	Белково-энергетическая недостаточность, поражение печени, белоктерияющая энтеропатия
Преальбумин	8	Белково-энергетическая недостаточность, болезни печени и почек, болезни обмена железа, воспаление
Трансферрин	8	Белково-энергетическая недостаточность, гломерулопатия, белоктерияющая энтеропатия, поражение печени, воспалительные заболевания, дефицит железа
Тироксинсвязывающий преальбумин	2–3	Белково-энергетическая недостаточность, болезни печени, гипертиреоз, воспалительные заболевания
Ретинолсвязывающий белок	12 ч	Белково-энергетическая недостаточность, дефицит витамина А, болезнь печени, дефицит цинка, воспалительные заболевания

Оценка фактического питания

Оценка фактического питания чаще всего проводится расчетными методами, в настоящее время — с помощью компьютерных программ. База данных для таких программ создается на основе сведений о химическом составе продуктов и блюд; в отечественных программах для оценки фактического питания используются Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания [24]. Полученные результаты сравниваются с международными или национальными, в частности российскими, нормами потребления питательных веществ и энергии для соответствующего возраста [25]. Первым этапом исследования по оценке фактического питания является анкетирование с заполнением 3–5-дневных опросных анкет, содержащих вопросы по детальной характеристике фактического питания с учетом объема порций. Для облегчения заполнения анкет могут быть использованы альбомы с изображением различных порций основных продуктов питания и готовых блюд. Алгоритм компьютерной оценки состава рациона на примере компьютерной программы «Оценка фактического питания» на основе программы 1С представлен на рис. 1. Благодаря простоте использования и эффективности компьютерных расчетов фактического

питания программы все шире внедряются в клиническую практику.

Значительно реже при сборе информации о питании применяется более трудоемкий весовой метод, предполагающий строгий количественный учет всех потребляемых за день продуктов и блюд путем их взвешивания [26].

Недостатком расчетных методов является то, что получаемые сведения имеют усредненный, ориентировочный характер, что связано со значительными и не учитываемыми в справочных таблицах колебаниями истинного содержания витаминов и минеральных элементов в одних и тех же продуктах питания в зависимости от их сорта, климатических и географических условий происхождения, сезона года, технологических особенностей производства и переработки, условий и сроков хранения и многих других факторов [27]. Этих недостатков лишены прямые аналитические методы определения состава рациона. При аналитическом методе весь рацион обследуемого дублируется в виде «двойной» порции, которая потом подвергается химическому анализу. Данный метод позволяет более точно определить содержание всех компонентов в потребляемом рационе, однако из-за дороговизны и трудоемкости используется только в научных целях [26].

Рис. 1. Алгоритм компьютерной оценки химического состава рациона и соответствия его потребностям организма (автор рисунка — С.Г. Макарова)

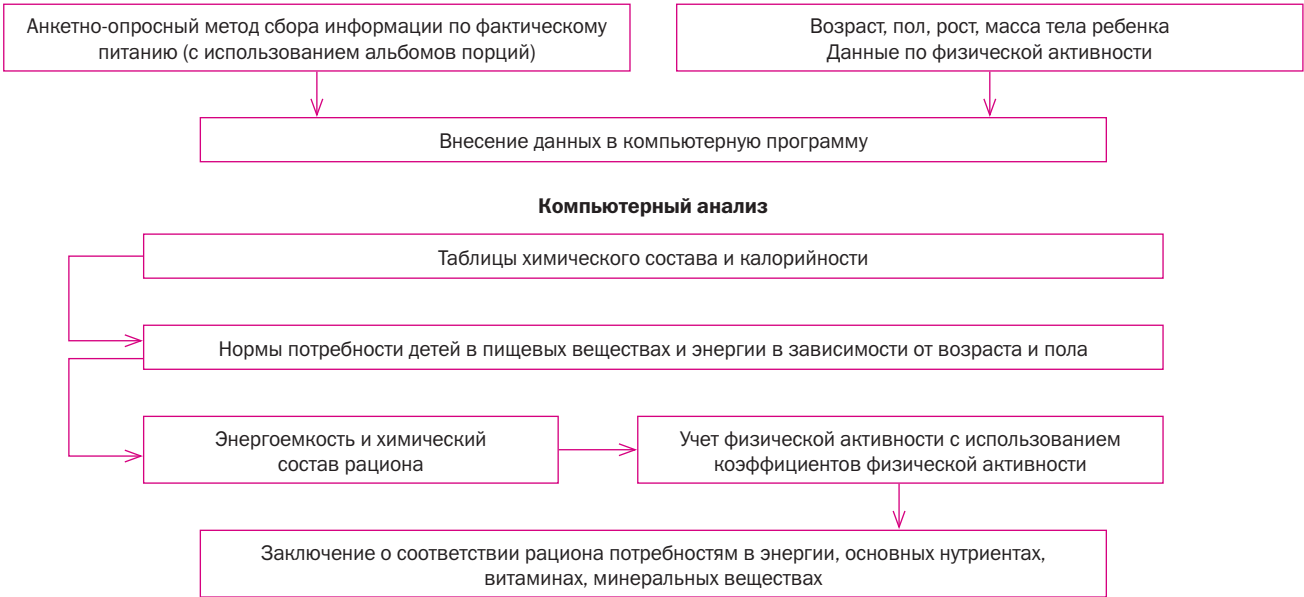


Таблица 2. Диагностическое значение Z-score антропометрических показателей

Критерий	Z-score	Диагностическое значение
WAZ	< -2	Отражает острое недоедание с задержкой прибавки массы тела
	> +1	Свидетельствует об избыточной массе или ожирении
HAZ	< -2	Характеризует низкорослость, может свидетельствовать о хронической белково-энергетической недостаточности
BAZ	< -2	Недостаточность питания
	> +1	Избыточная масса тела
	> +2	Ожирение

Примечание. WAZ (от Weight-for-Age Z-score) — масса тела/возраст, HAZ (от Height-for-Age Z-score) — рост/возраст, BAZ (от BMI-for-Age Z-score) — индекс массы тела/возраст.

КРИТЕРИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ

Диагностическое значение Z-score антропометрических показателей как критерия недостаточности питания представлено в табл. 2.

Классификация ВОЗ предполагает наличие умеренной (Z-score масса/рост > -3/< -2) и тяжелой (Z-score масса/рост < -3) степени недостаточности питания [8, 28]. Вместе с тем считается, что для клинической практики следует выделять легкую степень недостаточности питания, или группу риска по недостаточности питания, когда показатель Z-score находится в пределах > -2/< -1 [9]. Легкая белково-энергетическая недостаточность представлена в МКБ-10 под кодом E44.1. Организация нутритивной поддержки детям с легкой степенью недостаточности питания позволяет предотвратить более тяжелые нарушения.

ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

Причины недостаточности питания у детей с ВБЭ имеют как эндогенный, так и экзогенный характер и, по сути, включают в себя все возможные патогенетические механизмы формирования недостаточности питания [10, 29, 30]:

- 1) экзогенный фактор — недостаточное поступление пищевых веществ. У больных с ВБЭ это может быть связано со снижением аппетита, а также с отказом ребенка от пищи из-за затруднений с ее приемом (болезненность при жевании и глотании, затруднение глотания) [31, 32];
- 2) поражение зубов, которые ограничивают процесс откусывания и разжевывания и делают возможным употребление продуктов только жидкой консистенции [33–35];
- 3) осложнения со стороны верхних отделов пищеварительного тракта полости рта, глотки, пищевода ограничивают прием пищи и нарушают переваривание питательных веществ;
- 4) повреждение слизистой оболочки ЖКТ и нарушение моторики, характерные для больных с ВБЭ, приводят к нарушению абсорбции и ретенции пищевых веществ;
- 5) каловые завалы, хронический запор и болезненная дефекация очень широко распространены среди больных с ВБЭ и часто вызывают апатию и вторичную анорексию;
- 6) повышенные потребности в нутриентах и энергии у этих больных связаны с потерей белка и минеральных веществ с отторгающимся эпидермисом и зависят от площади поражения кожи;
- 7) усиленный катаболизм на фоне хронического воспаления, открытые раны с сопутствующими им потерей крови и серозной жидкости, потерей тепла и инфекциями увеличивают потребности организма в нутриентах.

Нарушение нутритивного статуса наблюдается преимущественно при генерализованных формах рецессивного дистрофического и пограничного ВБЭ. Считается, что оно прямо пропорционально тяжести ВБЭ [30, 33]. Поражение множества органов и систем при ВБЭ прямо и косвенно влияет на физическое и эмоциональное состояние пациентов. В редких случаях, если поражение ограничено одними ногами и вынуждает больных вести преимущественно сидячий образ жизни, то независимо от типа ВБЭ, они могут набрать лишний вес [30].

При дистрофической форме ВБЭ описаны хронические воспалительные заболевания кишечника [36, 37], а гистологическое исследование слизистой оболочки ЖКТ выявляет воспалительные изменения, которые могут быть связаны с дефектами адгезии клеток, возможно, вызывающими изменение проницаемости слизистой оболочки [38].

Поражение эпителия может быть ограничено многослойным плоским эпителием, т.е. пищеводом и заднепроходным каналом [37], но может быть поврежден и цилиндрический эпителий, выстилающий средний отдел пищеварительного тракта [36]. Повреждение кишечного эпителия приводит к нарушению всасывания аминокислот и других питательных веществ [39].

Следует отметить, что для детей с дистрофической формой ВБЭ помимо недостаточного набора массы тела характерно и отставание в росте, патогенез которого точно не установлен, но предполагается, что имеют значение хроническое воспаление и провоспалительные цитокины. Есть данные, что задержка развития у детей с рецессивным дистрофическим ВБЭ начинается во внутриутробном периоде, и уже при рождении они имеют меньшую длину тела, чем здоровые новорожденные [40].

Для комплексной оценки факторов, нарушающих питание при ВБЭ, разработана шкала THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise) [41], которая помогает оценить нутритивный статус ребенка с ВБЭ и его имеющееся или потенциальное нарушение. Оценку по шкале, согласно рекомендациям, проводит врач-диетолог или иной медицинский работник, наблюдающий за ребенком, совместно с другими специалистами. При этом оцениваются три основные группы критериев состояния ребенка: результаты антропометрии, признаки нарушений со стороны органов пищеварения и дерматологические симптомы. Максимальная сумма — 100 баллов: чем она выше, тем больше вероятность нарушения нутритивного статуса. Разработаны отдельные шкалы для детей разного возраста. Так, шкала для детей в возрасте до 18 мес учитывает массу и длину тела при рождении; динамику этих показателей за последние 2–4 мес; характер вскармливания и применение лечебных продуктов;

наличие проблем с глотанием и/или отказ от грудного кормления; использование зондового питания; наличие гастроэзофагеального рефлюкса; характер стула и применение слабительных; площадь поврежденных и инфицированных участков кожи [41]. Шкала для детей в возрасте старше 18 мес учитывает следующие показатели: результаты антропометрии (отклонения, выраженные в сумме центильных коридоров; динамика массы тела за последние 6 мес); прирастание языка; дисфагия и антирефлюксная терапия; характер стула и применение слабительных; наличие элиминационной диеты; наличие гастростомы; площадь поврежденных и инфицированных участков кожи [41]. Следует отметить, что многофакторный патогенез недостаточности питания при дистрофической ВБЭ осложняет организацию нутритивной поддержки больных, а также снижает ее эффективность. Так, показано, что отклонения от нормы в общем и биохимическом анализе крови отмечаются не только у пациентов, не получающих лечебного питания [29, 42], но и у тех, которые получают питательные смеси внутрь или через гастростому [43]. Все это еще раз подчеркивает сложность организации адекватной нутритивной поддержки этой категории больных.

РОЛЬ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ КАК ФАКТОРА, УТЯЖЕЛЯЮЩЕГО ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ

При недостаточности питания постепенно нарушаются все виды обмена веществ. На первых этапах истощаются депо гликогена и жира, затем, если дефицит пищевых веществ не был скорректирован, происходит распад белка, преимущественно в мышечной ткани, соответственно, уменьшаются концентрации альбумина и общего белка. Нарушения метаболизма белка становятся причиной снижения иммунитета в связи с изменением синтеза иммуноглобулинов, активности ферментов, секреции инсулина и инсулиноподобного фактора роста, а также изменения синтеза фибриногена и факторов свертывания крови [9].

Нутритивную ценность белка определяет его аминокислотный состав, в частности наличие в нем незаменимых аминокислот, которые организм человека не может синтезировать сам, а должен получать с пищей. К незаменимым относят триптофан, лизин, лейцин, изолейцин, валин, треонин, метионин и фенилаланин. Цистеин и тирозин ограничено, но при необходимости могут синтезироваться в организме, поэтому их называют полужаменимыми (англ. semi-essential) [44, 45]. Иногда к незаменимым аминокислотам относят и гистидин. Таким образом, потребность в белке определяется потребностью в незаменимых аминокислотах.

Что касается других аминокислот (аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, глутамин, глутаминовая кислота, глицин, пролин и серин), то они могут синтезироваться, в том числе в организме человека, поэтому считаются заменимыми. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и диоксифенилаланин (ДОФА) не входят в состав белков, но выполняют в организме важные функции — являются компонентами нервной ткани и участвуют в передаче нервных импульсов [44].

Кроме того, что аминокислоты активно используются для синтеза крайне необходимых транспортных, иммунных, острофазных и некоторых других белков, они также расходуются на энергетические нужды. Недостаточное поступление белка приводит к усилению собственного распада и повышению реутилизации аминокислот. При тяжелой недостаточности питания процесс реутилизации аминокислот замедляется [9, 27].

Выраженный дефицит белка при удовлетворительном поступлении углеводов приводит к отекам и сопровождается практически полным прекращением распада белка, что в совокупности со снижением активности реутилизации аминокислот приводит к резкому падению их концентрации и нарушению синтезирующей функции печени. Возникающий при этом окислительный стресс приводит к разрушению целостности клеток [46].

Расщепление жиров является наиболее эффективным способом энергообеспечения организма, а при недостаточности питания преимущественно углеводный энергетический обмен меняется на липидный. Повышается гидролиз жиров, а незэстерифицированные жирные кислоты используются в качестве источника энергии. Увеличивается биосинтез жирных кислот из холестерина, необходимых для поддержания функции пищеварительной системы, и глюкокортикостероидов, регулирующих процессы адаптации. Тяжелая степень недостаточности питания обуславливает организму переход на режим максимальной экономии энергии. В результате процесс распада жиров замедляется, снижается усвоение незэстерифицированных жирных кислот, падает концентрация фосфолипидов и незэстерифицированного холестерина в крови, что приводит к структурным и функциональным изменениям клеточных мембран, уменьшению концентрации глюкокортикостероидов и жирных кислот [46, 47]. Изменения, происходящие в мембранах клеток в совокупности с постепенной декомпенсацией антиоксидантной системы и снижением липопротеид-липазной активности, ухудшают ассимиляцию триглицеридов в тканях, что приводит к перегрузке печени триглицеридами и нарушает ее функционирование. Именно поэтому лечение больных с тяжелой недостаточностью питания на первом этапе предусматривает строгое ограничение содержания жира в рационах, а при парентеральном питании — использование жировых эмульсий [9].

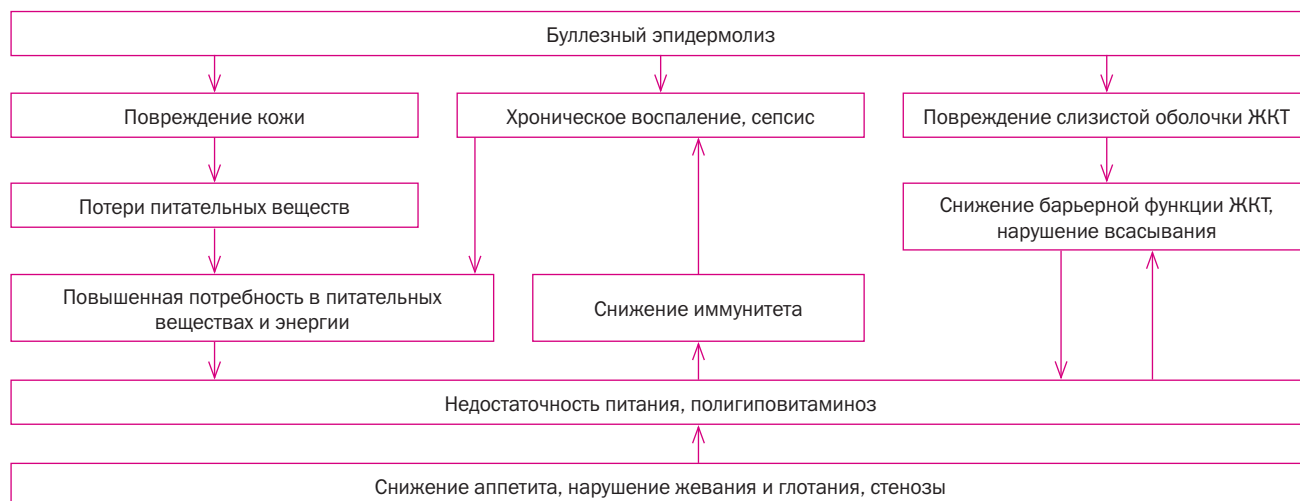
Недостаточное питание и развивающийся при этом стресс приводят к резкому повышению выработки кортизола, что в условиях сниженного синтеза инсулина увеличивает соотношение кортизол/инсулин. Это способствует усилению процессов катаболизма. В условиях катаболической направленности обменных процессов глюкоза направляется преимущественно к мозгу, что приводит к нарушению инсулинозависимого роста тканей, снижению массы тела и замедлению линейного роста [9].

Поскольку витамины являются участниками всех метаболических процессов в организме, оптимальное обеспечение детского организма витаминами является необходимым условием его полноценного развития и здоровья. Недостаточное поступление в организм витаминов запускает целый каскад метаболических отклонений, которые постепенно приводят к функциональным нарушениям, а затем к морфологическим изменениям в органах и тканях [48–50].

Изменения при недостаточности питания не могут не коснуться пищеварительной системы. Дефицит нутриентов способствует атрофии слизистой оболочки кишечника, что приводит к снижению ферментативной активности и выработке соляной кислоты, затруднению процессов переваривания и всасывания. Страдают барьерная функция кишечника и местный иммунитет [9, 27].

В соответствии с вышеказанным, при тяжелых формах ВБЭ замыкается «порочный круг», когда имеющиеся проявления заболевания приводят к нарушению нутритивного статуса, что утяжеляет течение процесса и способствует усилению клинических проявлений самого заболевания (рис. 2).

Рис. 2. Недостаточность питания как фактор, приводящий к утяжелению течения врожденного буллезного эпидермолиза



Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

Адекватным считается питание, полностью обеспечивающее потребности организма не только в энергии и всех основных пищевых веществах (белках, углеводах, жирах, пищевых волокнах), но и обязательно в витаминах, минеральных солях, микроэлементах и других биологически активных компонентах пищи. Как видно из вышесказанного, организация адекватного рациона является важной составляющей комплексной терапии детей с ВБЭ.

Задачами лечебного питания детей с ВБЭ являются [10]:

- сведение к минимуму дефицита питательных веществ;
- ослабление стресса при кормлении;
- поддержание нормального содержания жира в организме;
- нормализация роста;
- обеспечение полового созревания;
- нормализация функции кишечника;
- нормализация иммунного статуса;
- ускорение заживления ран.

Однако, у детей с ВБЭ оценка потребностей в питательных веществах затруднена в связи со следующими факторами:

- полиорганным, воспалительным характером заболевания и подверженностью инфекциям;
- изменениями потребностей пациента с течением времени, отражающих возраст, тяжесть поражения кожи, наличие инфекции, потребность в наверстывании роста и т.д.;
- трудностью в определении желаемой прибавки массы тела, когда из-за хронического воспаления, контрактур суставов и остеопороза нарушен рост [10, 38].

Помимо этого, у ряда больных, как уже отмечалось, из-за выраженных контрактур может быть затруднена даже оценка роста.

В настоящее время диетотерапия пациентов с ВБЭ базируется на принципах, разработанных для больных с пролежнями и термическими ожогами [10]. При ВБЭ, как и при ожогах, потребности в питательных веществах пропорциональны тяжести повреждений [10, 51]. Однако, признается, что значительно повышенные количества некоторых питательных веществ, рекомендуемые при ожогах, не могут использоваться длительно при хроническом течении заболевания [10].

Оценка потребности в питательных веществах

Как уже отмечалось, дети, страдающие ВБЭ, имеют особые нутритивные потребности в связи с целым комплексом факторов, в том числе из-за потери питательных веществ с отслаивающимся эпителием и повышенными затратами в связи с хроническим воспалительным процессом.

Для определения энергетических потребностей детей с ВБЭ используется специальная формула, учитывающая фактическую массу тела, возраст, рост, а также наличие дополнительных факторов — пузырей, сепсиса и потребности в наверстывании роста [40]:

$$\text{Масса тела (кг)} \times (\text{ккал/кг для данного и роста}) \times [1 + \text{сумма трех дополнительных факторов}],$$

где, дополнительные факторы — это:

- 1) отношение площади пузырей к площади поверхности тела (ППТ): 20% — ППТ 0,19; 40% — ППТ 0,50; 100% — ППТ 0,95;
- 2) сепсис: легкий — 0,20; умеренный — 0,50; тяжелый — 0,95;
- 3) наверстывание роста — 0,1–0,2.

Как видно из приведенных выше коэффициентов, для ребенка с 40% поражением кожи даже при нормальном росте и отсутствии септических явлений потребность в энергии увеличивается в 1,5 раза по отношению к возрастной норме потребления. Соответственно, при более обширном повреждении кожи, сепсисе и отставании в росте потребность в энергии еще выше.

В руководстве Дж.-Д. Файна и Х. Хинтрена приведен более простой метод расчета энергетических потребностей детей с ВБЭ, который основан на хронологическом возрасте и нормах потребления питательных веществ Великобритании [10]. Авторы считают, что добиться увеличения массы тела можно, удовлетворяя на 100–150% медианную суточную потребность в энергии. Потребность в белках, согласно тому же руководству, соответствует 115–200% нормы потребления белка (в Великобритании) для данного хронологического возраста. В соответствии с расчетами по этому принципу рекомендуемое потребление белка для детей с ВБЭ может составлять 1,7–3 г/кг в сут. Детям с обширными/инфицированными повреждениями потребуется обеспеченность организма белком в количестве, близком к верхней границе диапазона [29].

В отечественной практике подходы к расчету рациона для детей с ВБЭ не разработаны; и следует отметить, что нормы потребления белка, утвержденные Минздравом РФ, существенно выше, чем в большинстве зарубежных стран [25].

Как видно из вышесказанного, для больных ВБЭ характерно несоответствие между повышенной потребностью в питательных веществах и ограниченными возможностями усвоения пищи, что требует применения диетологических подходов, позволяющих повысить энергетическую и белковую ценность пищи без увеличения ее объема.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

У детей первого года жизни с ВБЭ, согласно существующим зарубежным рекомендациям, суточные энергетические потребности составляют от 130 до 180 ккал/кг (или 115–150% возрастных норм потребления), а в некоторых случаях возрастают до 225 ккал/кг. Потребности в белке составляют 2,5–4 г/кг (115–200% возрастных норм потребления), в жидкости — 150–200 мл/кг [10]. Массовое образование пузырей вызывает потерю жидкости и еще больше увеличивает потребности в ней.

Поиск младенцем соска может вызвать или усугубить повреждение кожи лица, а процесс сосания — привести к образованию пузырей на слизистых оболочках рта, языка и десен. Тем не менее считается, что следует поощрять кормление грудью, так как оно дает ребенку множество преимуществ [10]. Однако, за исключением легких случаев, исключительно грудное вскармливание не удовлетворяет повышенных потребностей младенцев с ВБЭ. Необходимо организовать питание, более насыщенное питательными веществами (в идеале — в сочетании с кормлением либо грудью, либо сцеженным грудным молоком). Для обогащения рациона на практике используют такие подходы, как повышение калорийности сцеженного грудного молока сухой питательной смесью, повышение концентрации разведенной питательной смеси (например, разведение до 15% вместо обычных 13%), добавление полимера глюкозы и/или жировой эмульсии [29].

При организации искусственного вскармливания используется специализированный поильник для детей с расщелиной губы или неба, форма которого позволяет свести к минимуму травмирование десневого края, а внутренний клапан и длинная ручка позволяют управлять потоком пищи, так что даже при слабом сосании поток молока будет достаточным.

Для нутритивной поддержки детей раннего возраста используют специализированные продукты: в качестве примера можно привести готовую к употреблению высокобелковую и высокоэнергетическую смесь (белки — 2,6 г, жиры — 5,4 г, углеводы — 10,3 г, энергетическая ценность — 100 ккал в 100 мл продукта) [9] для энтерального питания детей первого года жизни «Инфатрин» (Нутриция Эдванс). Смесь используется как перорально, так и для зондового питания.

При признаках мальабсорбции и/или аллергии на белок коровьего молока наиболее оправданно применение аминокислотных смесей, или смесей на основе высокогидролизованного молочного белка, не содержащих лактозу, обогащенных среднецепочечными триглицеридами, или смеси на основе аминокислот (например, «Неокейт» или «Неокейт Эдванс») с энергетической ценностью в пределах 0,66–0,70 ккал/мл, что при приеме в объеме 1 л обеспечивает ребенку 660–700 ккал/сут [9]. Такая диета обеспечивает максимальное усвоение

питательных веществ в условиях значительного угнетения переваривающей и всасывающей способности пищеварительного канала.

Считается, что потребности в витаминах у младенцев, вскармливаемых грудным молоком или обычными питательными смесями, удовлетворяются за счет рациона. Однако, в случае сомнений можно использовать соответствующие возрасту поливитамины при условии, что общее потребление (особенно витамина А) не превышает максимальной суточной потребности [10]. Хотя точные потребности в витаминах для детей с ВБЭ не установлены, считается, что тяжелобольные дети нуждаются в повышенном количестве всех витаминов [30], особенно витамина С, играющего важную роль во всасывании железа и синтезе коллагена [51]. При дотации витаминов из расчета 150–200% рекомендуемой суточной дозы их потребление остается в безопасных пределах.

Согласно существующим рекомендациям, прикорм ребенку с ВБЭ можно давать в то же время и в той же форме, что и здоровому, исключив грубую и абразивную пищу [10].

ОРГАНИЗАЦИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ СТАРШЕ ОДНОГО ГОДА

Для детей старше одного года формируется адекватный рацион с достаточным количеством всех основных нутриентов. Однако, формирование достаточного рациона за счет только натуральных продуктов у детей с дистрофической формой ВБЭ является практически невыполнимой задачей. Поэтому для обогащения рациона детям старшего возраста также могут быть использованы специализированные продукты для энтерального питания. Большинство этих смесей являются изокалорийными, т.е. содержат 100 ккал в 100 мл. При тяжелой степени нутритивной недостаточности предпочтение следует отдавать гиперкалорийным (гиперметаболическим) продуктам, которые позволяют дать большее количество нутриентов и энергии в меньшем объеме. Так, специализированный продукт «Нутринидринк» содержит 153 ккал в 100 мл смеси. В состав продукта входят омега-3 и омега-6 — жизненно важные для развития ребенка полиненасыщенные жирные кислоты, а также каротиноиды, нуклеотиды, сбалансированный комплекс белков, углеводов, витаминов, минералов. Смесь содержит растворимые и нерастворимые пищевые волокна, используется для нутритивной поддержки детей от 1 года до 12 лет.

При тяжелой недостаточности наиболее оправданным является энтеральное зондовое питание: медленное непрерывное поступление питательных веществ в ЖКТ, лучше всего с помощью инфузионного насоса, с учетом низких энергозатрат на переваривание и усвоение питательных веществ по сравнению с порционным введением. При таком способе кормления улучшается полостное пищеварение, постепенно повышается всасывающая способность кишки, нормализуется моторика верхних отделов ЖКТ. Белковый компонент смесей для энтерального питания стимулирует секреторную и кислотообразующую функцию желудка, поддерживает адекватную экзокринную функцию поджелудочной железы и секрецию холецистокинина, обеспечивает нормальную моторику билиарной системы и предотвращает такие осложнения, как билиарный сладж и холелитиаз [9].

У детей с ВБЭ применение зондового питания ограничено из-за риска повреждения слизистой оболочки ЖКТ. В случаях тяжелой недостаточности питания и угрожающего состояния ребенка при необходимости в организации

зондового питания используются специальные атравматичные зонды. В тяжелых случаях налаживается дополнительно парентеральное питание. Наложение гастростомы у больных с ВБЭ, как правило, не практикуется [10, 52].

Основным показателем адекватности диетотерапии является прибавка массы тела, которая считается оптимальной, если превышает 10 г/кг в сут, средней — при 5–10 г/кг в сут, низкой — менее 5 г/кг в сут [9]. Однако, по свидетельству специалистов, достичь хороших показателей эффективности лечебного питания у детей с ВБЭ чрезвычайно трудно [10].

Помимо коррекции основной части рациона, больные с ВБЭ нуждаются в дополнительной дотации железа, цинка, по данным некоторых авторов — селена и карнитина [10, 53], а также кальция и витамина D под медицинским контролем.

В настоящее время ведутся исследования по разработке подходов к лечебному питанию больных ВБЭ с использованием специальных продуктов и нутриентов, способствующих заживлению ран [54]. Получены положительные результаты применения их у взрослых больных с ВБЭ — заживление ран, оптимизация иммунного статуса и сниженные показатели воспаления [55].

Повреждение слизистой оболочки ЖКТ у детей с ВБЭ и связанное с этим снижение барьерных функций у некоторых детей может стать причиной пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии [56], что значительно осложняет нутритивную поддержку этих детей. При аллергии на белок коровьего молока детям необходимо организовать безмолочную диету. В таком случае в качестве дополнительного питания для создания адекватного рациона могут быть использованы только аминокислотные смеси или смеси на основе высокогидролизованного молочного белка [57].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
2. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367–384. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.052.
3. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):387–402. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.053.
4. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(4):460–481. doi: 10.1177/0148607113479972.
5. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России; 2011. С. 28–33. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. p. 28–33. (In Russ).]
6. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К. Нарушения питания у детей раннего возраста // *Лечащий врач*. — 2011. — № 1 — С. 36–41. [Skvortsova VA, Borovik TE, Netrebenko OK. Narusheniya pitaniya u detei rannego vozrasta. *Practitioner*. 2011;(1):36–41. (In Russ).]
7. Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr*. 2008;27(1):72–76. doi: 10.1016/j.clnu.2007.11.001.
8. Joosten KF, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(5):590–596. doi: 10.1097/MOP.0b013e31832830c6ede.
9. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. 3-е изд. / Под ред. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. — М.: МИА; 2015. — 717 с. [Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самые тяжелые формы ВБЭ, несмотря на современные технологии диетотерапии, сопровождаются тяжелой белково-энергетической недостаточностью. Это связано с многофакторным патогенезом недостаточности питания у этой сложной категории больных. Тем не менее признается, что питание воздействует на комплекс факторов, принимающих участие в восстановлении тканей, поэтому оно должно быть максимально оптимизировано.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Нутриция Эдванс»

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

С.Г. Макарова является научным консультантом компании «Нутриция Эдванс».

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

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

ORCID

С.Г. Макарова <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

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

Н.Н. Мурашкин <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р.В. Епишев <http://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

Rukovodstvo dlya vrachei. 3rd ed. Ed by Borovik T.E., Ladodo K.S. Moscow: MIA; 2015. 717 p. (In Russ).]

10. Буллезный эпидермолиз / Под ред. Дж. Файна, Х. Хинтнера. Пер. с англ. / Под ред. Ю.Ю. Коталевской. — М.: Практика; 2014. — 357 с. [Fine JD, Hintner H, editors. *Epidermolysis bullosa*. Transl from English and ed by Kotalevskaya Yu.Yu. Moscow: Praktika; 2014. 358 p. (In Russ).]

11. Stewart L, Mckaig N, Dunlop C, et al. Dietetic assessment and monitoring of children with special needs with faltering growth. British Dietetic Association Paediatric Group Professional Consensus Statement. 2006 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://members.bda.uk.com/Downloads/Professional%20Consensus%20Statement%20June%202006%202.pdf>.

12. who.int [Internet]. Growth reference 5–19 years. Application tools. WHO AnthroPlus software [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.

13. WHO Multicentre Growth Reference Study Group, De Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr*. 2006;95 Suppl 450:76–85. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x.

14. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660–667. doi: 10.1590/S0042-96862007000900010.

15. Pencharz PB. Assessment of protein nutritional status in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50 Suppl:445–446. doi: 10.1002/pbc.21415.

16. Forse RA, Shizgal HM. Serum albumin and nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1980;4(5):450–454. doi: 10.1177/0148607180004005450.

17. Hartman C, Shamir R. Basic clinical assessment of pediatric malnutrition. *Ann Nestle Eng*. 2009;67(2):55–63. doi: 10.1159/000226613.

18. Wells JC, Fewtrell MS. Is body composition important for paediatricians? *Arch Dis Child*. 2008;93(2):168–172. doi: 10.1136/adc.2007.115741.

19. Wrottesley SV, Pisa PT, Micklesfield LK, et al. A comparison of body composition estimates using dual-energy X-ray absorptiometry and air-displacement plethysmography in South African neonates. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(11):1254–1258. doi: 10.1038/ejcn.2016.91.
20. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Тарзян Э.О. и др. Особенности физического развития и состава тканей тела недоношенных детей, получавших различные виды вскармливания (при выписке из стационара 2-го этапа выхаживания) // *Вестник РАМН.* — 2014. — Т. 69. — № 5–6 — С. 71–80. [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Tarzyan EO, et al. Peculiarities of physical growth and body composition of preterm infants, received different types of feeding, at the discharge from hospital. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2014;69(5–6):71–80. doi: 10.15690/vramn.v69i5-6.1047. (In Russ).]
21. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005; 8(3):311–317.
22. Bohm A, Heitmann BL. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67 Suppl 1:79–85. doi: 10.1038/ejcn.2012.168.
23. Николаев Д.В., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ: основы метода, протокол обследования и интерпретация результатов // *Спортивная медицина: наука и практика.* — 2012. — № 2. — С. 29–36. [Nikolaev DV, Rudnev SG. Bioimpedansnyi analiz: osnovy metoda, protokol obsledovaniya i interpretatsiya rezul'tatov. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika.* 2012;(2):29–36. (In Russ).]
24. Химический состав российских пищевых продуктов. Справочник / Под ред. Скурихина И.М., Тутельяна В.А. — М.: ДеЛи принт; 2002. — 236 с. [Khimicheskii sostav rossiiskikh pishchevykh produktov. Ed by Skurikhin I.M., Tutel'yan V.A. Moscow: DeLi print; 2002. 236 p. (In Russ).]
25. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. — М.; 2008. — 58 с. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. MR 2.3.1.2432-08. Moscow; 2008. 58 p. (In Russ).]
26. Livingstone MB, Robson PJ. Measurement of dietary intake in children. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(2):279–293. doi: 10.1017/s0029665100000318.
27. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. Питание человека (основы нутрициологии). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2002. — 572 с. [Martinchik AN, Maev IV, Petukhov AB. *Pitanie cheloveka (osnovy nutritsiologii).* Moscow: GOU VUNMTs MZ RF; 2002. 572 p. (In Russ).]
28. Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon A, Colomb V, et al. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1):64–70.
29. Watkins J. Diagnosis, treatment and management of epidermolysis bullosa. *Br J Nurs.* 2016;25(8):428–431. doi: 10.12968/bjon.2016.25.8.428.
30. Haynes L. *Epidermolysis bullosa.* In: Shaw V, Lawson M, editors. *Clinical paediatric dietetics.* 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 2007. p. 1–9.
31. Clayden GS. *Dysphagia and constipation in epidermolysis bullosa.* In: Priestley GC, Tidman MJ, Weiss JB, Eady RAJ, editors. *Epidermolysis bullosa: a comprehensive review of classification, management and laboratory studies.* Berkshire: DebRA; 1990. p. 1–9.
32. Sarabia Aldana CA, Zavala-Solares MR. Oropharyngeal dysphagia in a patient with epidermolysis bullosa. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016;81(4):227–229. doi: 10.1016/j.rgm.2016.01.007.
33. Atherton DJ, Mellerio JE, Denver J. *Epidermolysis Bullosa.* In: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. *Textbook of paediatric dermatology.* 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2006.
34. Kudva P, Jain R. Periodontal manifestation of epidermolysis bullosa: Looking through the lens. *J Indian Soc Periodontol.* 2016; 20(1):72–74. doi: 10.4103/0972-124X.164760.
35. Leal SC, Lia EN, Amorim R, et al. Higher dental caries prevalence and its association with dietary habits and physical limitation in epidermolysis bullosa patients: a case control study. *J Contemp Dent Pract.* 2016;17(3):211–216. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1829.
36. Sehgal VN, Rege VL, Ghosh SK, Kamat SM. Dystrophic epidermolysis bullosa. Interesting gastrointestinal manifestations. *Br J Dermatol.* 1977;96(4):389–391. doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb07133.x.
37. Orlando RC, Bozymski EM, Briggaman RA, Bream CA. Epidermolysis bullosa: gastrointestinal manifestations. *Ann Int Med.* 1974;81(2):203–206. doi: 10.7326/0003-4819-81-2-203.
38. Shah N, Freeman E, Martinez A. Histopathological features of gastrointestinal mucosal biopsy specimens in children with epidermolysis bullosa. *J Clin Pathol.* 2007;60(7):843–844. doi: 10.1136/jcp.2005.035766.
39. Fine JD, McGuire J. *Altered nutrition and inherited epidermolysis bullosa.* In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, editors. *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999.
40. Fox AT, Alderdice F, Atherton DJ. Are children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa of low birthweight? *Ped Dermatol.* 2003;20(4):303–306. doi: 10.1046/j.1525-1470.2003.20404.x.
41. Haynes L. *Clinical practice guidelines for nutritional support in children with epidermolysis bullosa including THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise in EB).* London: Great Ormond Street Hospital; 2007. 36p.
42. Birge K. Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa. *J Am Diet Assoc.* 1995;95(5):575–579. doi: 10.1016/s0002-8223(95)00157-3.
43. Ingen-Housz-Oro S, Blanchet-Bardon C, Vrillat M, Dubertret L. Vitamin and trace levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2004;18(6):649–653. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.01067.x.
44. Лысиков Ю.А. Аминокислоты в питании человека // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2012. — № 2. — С. 88–105. [Lysikov YuA. Amino acids in human nutrition. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2012;(2):88–105. (In Russ).]
45. Nair KS, Matthews DE, Welle SL, Braiman T. Effect of leucine on amino acid and glucose metabolism in humans. *Metabolism.* 1992;41(6):643–648. doi: 10.1016/0026-0495(92)90057-h.
46. Jahoor F, Badaloo A, Reid M, et al. Protein metabolism in severe childhood malnutrition. *Ann Trop Paediatr.* 2008;28(2):87–101. doi: 10.1179/146532808x302107.
47. Левачев М.М. Значение жира в питании здорового и больного человека: Справочник по диетологии / Под ред. Тутельяна В.А., Самсонова М.А. — М.: Медицина; 2002. — С. 25–32. [Levachev MM. *Znachenie zhira v pitanii zdorovogo i bol'nogo cheloveka: Spravochnik po dietologii.* Ed by Tutel'yan V.A., Samsonov M.A. Moscow: Meditsina; 2002. p. 25–32. (In Russ).]
48. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 960 с. [Rebrov VG, Gromova OA. *Vitaminy, makro- i mikroelementy.* Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 960 p. (In Russ).]
49. fao.org [Internet]. Second International Conference on Nutrition. 2014 Nov 19–21; Rome. Conference Outcome Document: Rome Declaration on Nutrition [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://www.fao.org/3/a-ml542e>.
50. Спиричев В.Б. Теоретические и практические аспекты современной витаминологии // *Вопросы питания.* — 2005. — Т. 74. — № 5 — С. 32–48. [Spirichev VB. *Teoreticheskie i prakticheskie aspekty sovremennoi vitaminologii.* *Vopr Pitan.* 2005;74(5):32–48. (In Russ).]
51. Combs GF, editor. *The vitamins.* 3rd ed. USA: Elsevier Academic Press; 2008. 583 p.
52. Haynes L, Atherton DJ, Ade-Ajayi N, et al. Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 1996;134(5): 872–879. doi: 10.1046/j.1365-2133.1996.120855.x.
53. Melville C, Atherton D, Burch M, et al. Fatal cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 1996;135(4): 603–606. doi: 10.1046/j.1365-2133.1996.d01-1049.x.
54. Shenkin A. The key role of micronutrients. *Clin Nutr.* 2006; 25(1):1–13. doi: 10.1016/j.clnu.2005.11.006.
55. Frias Soriano L, Lage Vazquez MA, Maristany CP, et al. The effectiveness of oral nutritional supplementation in the healing of pressure ulcers. *J Wound Care.* 2004;13(8):319–322. doi: 10.12968/jowc.2004.13.8.26654.
56. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Яцык Г.В. и др. Роль нарушений барьерной функции кишечника в развитии пищевой аллергии у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2013. — Т. 12. — № 2 — С. 12–19. [Borovik TE, Makarova SG, Yatsyk GV, et al. Role of the barrier dysfunction of the intestines in the development of alimentary allergy in children. *Current pediatrics.* 2013;12(2): 12–19. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i2.615.
57. Протокол ведения детей с пищевой аллергией / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Макаровой С.Г. — М.; 2016. — 49 с. [Protokol vedeniya detei s pishchevoi allergiei. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G. Moscow; 2016. 49 p. (In Russ).]

М.М. Лохматов^{1, 2}, Т.Н. Будкина¹, В.И. Олдаковский¹, Е.Ю. Дьяконова¹, А.С. Потапов¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Первый опыт применения у детей инновационной эндоскопической видеокапсульной системы с панорамным обзором

Контактная информация:

Лохматов Максим Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий отделением эндоскопических и морфологических исследований НЦЗД, профессор кафедры детской хирургии, урологии и уроандрологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-09, e-mail: lokhmatov@mail.ru

Статья поступила: 31.08.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Видеокапсульная эндоскопия успешно применяется у детей для оценки состояния тонкой кишки в отделах, не доступных для традиционной эндоскопии. В статье представлены инновационные технические характеристики новой системы для проведения видеокапсульной эндоскопии — CapsoVision Capsule Endoscopy System: панорамный обзор, который обеспечивается боковой оптикой, и сохранение данных на видеопроцессоре самой капсулы. В статье представлены результаты применения диагностической системы у 5 детей с описанием обнаруженных патологических изменений. Обсуждаются как положительные стороны, так и недостатки применения видеокапсульной системы у детей.

Ключевые слова: дети, видеокапсульная эндоскопия, боковая оптика, болезнь Крона.

(Для цитирования: Лохматов М.М., Будкина Т.Н., Олдаковский В.И., Дьяконова Е.Ю., Потапов А.С. Первый опыт применения у детей инновационной эндоскопической видеокапсульной системы с панорамным обзором. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 587–591. doi: 10.15690/pf.v13i6.1673)

ВВЕДЕНИЕ

Основным предназначением видеокапсульной эндоскопии является диагностика патологических изменений, локализованных преимущественно в тонкой кишке, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, полипозными синдромами, со скрытым кишечным кровотечением [1–3]. Видеокапсульная эндоскопия используется также при синдроме мальабсорбции, лимфоидной энтеропатии [1]. В научной литературе описаны результаты применения метода для оценки жизнеспособности трансплантата тонкой кишки и диаг-

ности поражений тонкой кишки после химиотерапии [1]. Следует отметить, что видеокапсульная эндоскопия является дополнительным методом исследования и назначается после проведения эзофагогастродуодено- и колоноскопии [1, 2]. Видеокапсульная эндоскопия широко применяется в Научном центре здоровья детей (НЦЗД) с 2003 г.

В настоящее время для проведения видеокапсульной эндоскопии используются системы производства MiroCam (Корея), Olympus (Япония), PillCam (США) и др. [4]. Инновационная видеокапсула системы CapsoVision

Maksim M. Lokhmatov^{1, 2}, Tatyana N. Budkina¹, Vladislav I. Oldakovsky¹, Elena Y. Dyakonova¹, Aleksandr S. Potapov¹

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

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

First Tries of Using Innovative Capso Vision Capsule Endoscopy System in Treating Children

Vide-capsule endoscopy has been used successfully in treating children to assess the condition of the small intestine in spots that are not available to conventional endoscopy. The article presents the innovative technical characteristics of the new system for video-capsule endoscopy — Capso Vision Capsule Endoscopy System: panoramic view, provided by the side optics, and data storage in the video processor of the capsule itself. The article presents the results of the diagnostic system in treatment of 5 children with a description of the detected pathological changes. Both the positive aspects and disadvantages of Capso Vision Capsule Endoscopy System in treatment of children are discussed.

Key words: children, video-capsule endoscopy, side optics, Crohn's disease.

(For citation: Lokhmatov Maksim M., Budkina Tatyana N., Oldakovsky Vladislav I., Dyakonova Elena Y., Potapov Aleksandr S. First Tries of Using Innovative Capso Vision Capsule Endoscopy System in Treating Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 587–591. doi: 10.15690/pf.v13i6.1673)

(США) имеет два кардинальных отличия от других представителей своего класса: первое — это боковая оптика для фиксации изображений, второе — сохранение изображений на видеопроцессоре непосредственно внутри видеокапсулы. Опыт применения данной капсулы у взрослых пациентов показал ее высокую эффективность в диагностике скрытых кровотечений и болезни Крона [5, 6].

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ КАПСУЛЬНОЙ ЭНДСКОПИИ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ CAPSOVISION

Система CapsoVision включает в себя эндоскопическую капсулу одноразового использования CapsoCam; загрузочную систему CapsoAccess, связанную со стационарным компьютером; программное обеспечение CapsoView для просмотра и анализа полученных изображений и одноразовый набор для извлечения капсулы CapsoRetrieve Kit.

Капсула имеет 4 боковых видеокамеры, расположенных по кругу, которые дают панорамный обзор (360°), и 16 светодиодов с автоматической регулировкой интенсивности освещения (рис. 1, А, Б). Наличие боковой оптики является значимым преимуществом, поскольку позволяет осматривать абсолютно все участки слизистой оболочки, которые не всегда могут быть визуализированы торцевой оптикой [4]. Обратной стороной панорамного обзора является необычность получаемых изображений, связанная в основном с отсутствием визуализации просвета полого органа, что требует времени для адаптации врача-эндоскописта.

Капсула активируется самостоятельно при извлечении из стерильной упаковки. Следует отметить, что размеры Capsocam (31×11 мм) чуть больше, чем у других видеокапсул, что может затруднять ее проглатывание детьми младшего (< 8 лет) возраста. По данным литературы, затруднения при проглатывании видеокапсул других систем возникали обычно у детей младше 5 лет [1, 4]. В таких случаях видеокапсула доставлялась в желудок с помощью специального устройства [1, 4]. В табл. пред-

ставлено сравнение технических параметров основных видеокапсульных систем.

Запись системой CapsoVision производится с частотой до 20 кадров в секунду. Время работы батареи — от 15 до 20 ч, что сравнимо или больше, чем у других видеокапсул. В наших диагностических обследованиях оно варьировало от 13 до 17 ч.

Запись данных происходит непосредственно на flash-память внутри капсулы, в связи с чем отсутствует необходимость крепления записывающих устройств и электродов на теле пациента, что особенно важно в педиатрии, поскольку дети зачастую негативно реагируют на наличие датчиков, а также могут случайно выключить или повредить оборудование. Но капсулу необходимо «поймать» при выходе из прямой кишки и доставить врачу. Это не представляет сложности с использованием специального одноразового набора у детей старшего возраста. Детям младшего возраста требуется помощь родителей.

Некоторым затруднением при отсутствии внешнего записывающего устройства является отсроченное получение данных врачом (необходимо дождаться выхода капсулы). В некоторых случаях, например при гипомоторной дискинезии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сроки получения информации занимают до нескольких дней; при застревании капсулы (в местах стенозов, скоплений крупных полипов) исследователь также будет лишен возможности интерпретировать результаты видеозаписи. В наших диагностических обследованиях не было ни одного случая задержки выхода капсулы. Недостатком данной системы можно считать отсутствие возможности использования режима реального времени.

После предварительной дезинфекции капсула помещается в загрузочное устройство (рис. 2). Программное обеспечение для анализа изображений удобно и легко в использовании; весь видеофайл может быть быстро сохранен в формате, доступном любому пользователю, что позволяет экспортировать все полученные данные (например, родителям или при проведении дистанционных консультаций).

Рис. 1 (А, Б). Капсула CapsoCam

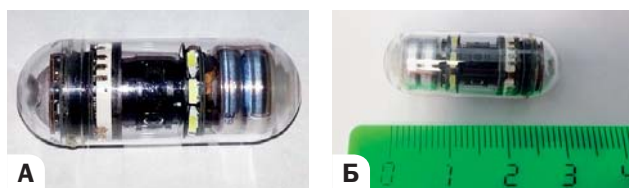


Рис. 2. Рабочая станция (загрузочное устройство, монитор)

Таблица. Сравнительная характеристика технических параметров различных видеокапсульных систем

Технические параметры	Видеокапсульная система			
	CapsoVision (США)	MiroCam (Корея)	PillCam SB3 (США)	Olympus (Япония)
Размер капсулы, мм	31×11	24×11	26×11	26×11
Время работы батареи капсулы, ч	15–20	12	≥ 11,5	15
Число записывающих камер	4	1	1	1
Угол осмотра, град.	360, латеральный обзор	170	156	140
Число кадров, с	20	3	2–6	2
Наличие ресивера	Нет	Да	Да	Да

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ CAPSOVISION

В 2015/2016 гг. у 5 детей в возрасте 7–11 лет, наблюдающихся в отделении эндоскопических и морфологических исследований НЦЗД, были выполнены видеокапсульные эндоскопические исследования с использованием системы CapsoVision. Среди пациентов были 3 мальчика с болезнью Крона, 1 девочка с подозрением на болезнь Крона и 1 девочка, страдающая семейным аденоматозным полипозом. Предварительно всем пациентам были выполнены эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия. Один мальчик с болезнью Крона являлся носителем колостомы, наложенной в связи с осложнением заболевания — рецидивирующим протяженным параректальным свищом.

С помощью капсулы CapsoCam можно оценить состояние не только слизистой оболочки тонкой кишки, но и доступные для осмотра участки желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки, толстой кишки (рис. 3, А, Б). Слизистую оболочку пищевода в большинстве случаев визуализировать не удавалось.

Рис. 3. Изображения привратника (А, стрелка) и большого дуоденального сосочка (Б, овал), полученные при проведении видеокапсульной эндоскопии с помощью системы CapsoVision



Рис. 4. Патологические изменения желудочно-кишечного тракта пациентов ($n = 5$), выявленные при проведении видеокапсульной эндоскопии с помощью системы CapsoVision

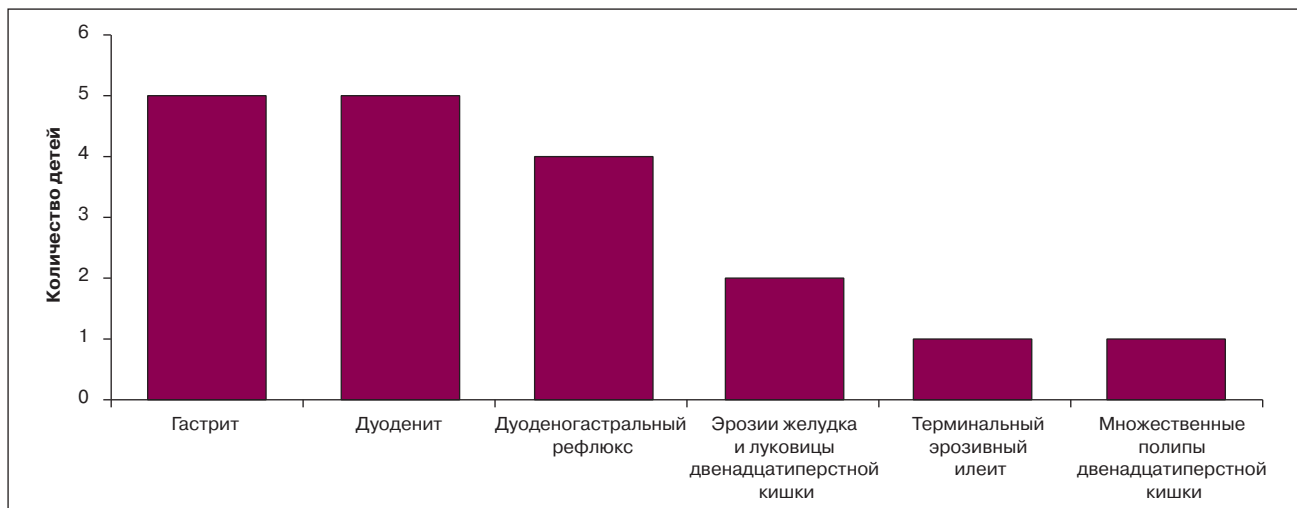


Рис. 5. Геморрагическая эрозия (стрелка) в теле желудка



При видеокапсульной эндоскопии гастрит и дуоденит диагностированы у всех детей (рис. 4). У одного ребенка отмечались эрозии в теле желудка размерами до 2 мм с налетом гематина (рис. 5). Еще в одном случае выявлены фрагментированные плоские эрозии в луковице двенадцатиперстной кишки. Множественные лимфангиэктазии в двенадцатиперстной кишке, создающие эффект налета по типу манной крупы, расценивались как косвенные признаки патологии желчевыводящих путей и поджелудочной железы (рис. 6).

Результаты видеокапсульной эндоскопии у девочки с семейным аденоматозным полипозом позволили подтвердить выявленные при эзофагогастродуоденоскопии множественные полипы в постбульбарных отделах двенадцатиперстной кишки. Дуоденогастральный рефлюкс (у 4 пациентов) диагностировался при наличии желчи в желудке или обратном забросе капсулы из двенадцатиперстной кишки в желудок. Перистальтика тонкой кишки у всех детей была удовлетворительной.

Патологических изменений в тощей кишке не выявлено ни у одного ребенка. У всех детей в тонкой кишке был хорошо выражен ворсинчатый слой. Воспалительные изменения в подвздошной кишке обнаружены у 2 пациентов. У девочки с неспецифическим язвенным колитом и подозрением на болезнь Крона диагностирован илеит с петехиальными кровоизлияниями. У одного мальчика с болезнью Крона выявлен терминальный эрозивный илеит. Ниже приведена история болезни данного ребенка.

Пациент Б., 12 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НЦЗД в декабре 2015 г. повторно с жалобами на эпизодические боли в животе, стул до 4 раз в сутки с примесью крови.

Из анамнеза заболевания известно, что у мальчика с рождения отмечался частый, до 10–12 раз/сут, кашицеобразный стул без патологических примесей. Прибавка массы тела соответствовала возрасту. На фоне введения прикорма нормализации стула не произошло. После одного года жизни частота дефекаций сократи-

Рис. 6. Множественные лимфангиэктазии в двенадцатиперстной кишке



Рис. 7 (А, Б). Терминальный эрозивный илеит (обведены мелкие эрозии терминального отдела подвздошной кишки)

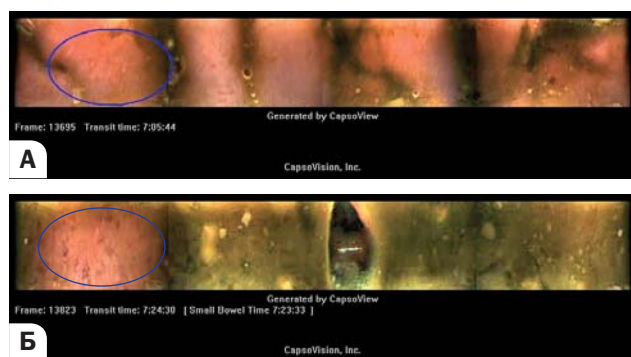


Рис. 8. Геморрагическая эрозия (стрелка) в желудке



лась до 5–6 раз/сут, периодически отмечались прожилки крови в стуле и слизи. Мальчик наблюдался по месту жительства с диагнозом «Дисбактериоз кишечника», получал пробиотики, ферменты — без клинического эффекта. В связи с сохранением гемоколита в 2008 г. (в возрасте 4 лет) обследован в Педиатрической академии г. Санкт-Петербурга. При колоноскопии был выявлен афтозный колит. По данным биопсии: выраженная лимфоплазмочитарная и эозинофильная инфильтрация собственной пластинки, крипт-абсцессы. Ребенку был поставлен диагноз «Воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона?», назначены препараты 5-аминосалициловой кислоты, азатиоприн, на фоне которых стул нормализовался. В январе 2010 г. отмечалось обострение заболевания: учащение стула до 6–7 раз/сут с примесью крови. Клиническая ремиссия была достигнута после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим переводом на пероральный прием препарата. Преднизолон был отменен в мае 2010 г. Затем ребенок неоднократно госпитализировался в РДКБ (Москва), где был поставлен диагноз «Болезнь Крона». При колоноскопии выявлен афтозный колит. По данным биопсии: субатрофический илеит, распространенный эрозивный колит. Несмотря на терапию месалазином, меркаптопурином, глюкокортикостероидами, периодически отмечались обострения заболевания. Учитывая тяжесть течения заболевания, отсутствие стойкой ремиссии, был начат индукционный курс инфликсимаба.

В июне 2012 г. мальчик впервые госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение НЦЗД. Ребенок получал инфузии инфликсимаба (всего 13), однако сохранялась лабораторная и клиническая активность заболевания. В 2014 г. начата антицитокиновая терапия препаратом адалимумаб, на фоне которой была достигнута ремиссия болезни Крона. Обострение заболевания в 2015 г. купировано благодаря антибактериальной терапии.

За время настоящей госпитализации проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование, в ходе которых выявлено обострение основного заболевания

умеренной степени активности. При эзофагогастродуоденоскопии диагностированы дистальный эзофагит 1-й степени, недостаточность кардии. При колоноскопии — распространенный афтозный колит, проктит. Видеокапсульная энтероскопия с помощью системы CapsuleVision, в отличие от других диагностических мероприятий, позволила обнаружить в подвздошной кишке эрозии до 1–2 мм, покрытые фибрином, на фоне отечной, гиперемированной слизистой оболочки (рис. 7, А, Б). В желудке визуализировались единичные эрозии с налетом гематина (рис. 8).

На фоне противомикробной инфузионной терапии и очередного планового введения адалимумаба купированы гемоколитический и кишечный синдромы. При выписке: стул 1–2 раза/сут без примеси крови. Ребенку рекомендована повторная госпитализация через 6 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первое клиническое исследование системы CapsuleVision было проведено в 2013 г. [7]. Обследован 31 взрослый пациент. Диагностическая эффективность новой капсулы оценивалась по частоте визуализации большого дуоденального сосочка, который был идентифицирован более чем у 70% пациентов. Осложнений процедуры не отмечалось [7].

Проспективное рандомизированное исследование капсульных систем с торцевой (PillCam SB2) и боковой оптикой (CapsuleVision) показало их сопоставимые качества: эффективность в диагностике скрытых кишечных кровотечений) и четкость изображения [6]. Так, системы CapsuleVision и PillCam SB2 позволили выявить патологические изменения соответственно у 82 и 85% пациентов со скрытым кишечным кровотечением [6].

По данным российских исследователей, система CapsuleVision позволяет получать изображения тонкой кишки с высоким разрешением, избегая при этом так называемых слепых зон. Был описан опыт использования этой капсулы в регионах РФ для последующей дистанционной консультации эндоскопистом [5].

Наш опыт применения данной системы у 5 детей в возрасте 7–11 лет не выявил затруднений при проглатывании капсулы, а также случаев ее застревания в ЖКТ. Было оценено состояние слизистой оболочки желудка, всех отделов тонкой кишки, доступных осмотру участков толстой кишки. Диагностированы воспалительные изменения различных отделов ЖКТ, включая эрозивные, а также нарушение моторики верхних отделов ЖКТ — дуоденогастральный рефлюкс.

Система для проведения капсульной эндоскопии CapsuleVision является высокоинформативным методом оценки состояния слизистой оболочки тонкой кишки. Она имеет ряд преимуществ перед другими капсульными системами, удобна в использовании. Так, запись данных происходит на flash-память капсулы, и отсутствие датчиков и ресивера на теле повышает качество жизни ребенка во время проведения исследования. Панорамный обзор, длительная работа батареи и удобный формат получаемых видеофайлов также являются положительными техническими особенностями системы CapsuleVision.

Однако, отмечен и ряд недостатков данной видеокапсульной системы: несколько большие, по сравнению с другими системами, размеры капсулы; отсроченное получение данных врачом, отсутствие режима реального времени. Так, мы рекомендуем проведение видеокапсульной эндоскопии с помощью системы CapsuleVision у детей старшей возрастной группы (8 лет и старше), что обусловлено размерами проглатываемой капсулы. Принимая во внимание отсроченное получение врачом результатов (только после выхода капсулы) и отсут-

ствие режима реального времени, мы рекомендуем четко определять показания к выбору для проведения эндоскопического исследования именно этой системы. Производитель заверил, что данные замечания будут учтены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностическая система CapsoVision с панорамным обзором — многообещающая технология изучения состояния не только тонкой кишки, но и других отделов ЖКТ (желудка, толстой кишки при соответствующей подготовке), которая дает новый импульс к развитию видеокапсульной эндоскопии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лохматов М.М. Внутрипросветноэндоскопические изменения желудочно-кишечного тракта при болезнях органов пищеварения у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2008. 44 с. [Lokhmatov M.M. Vnutriprosvetnoendoskopicheskie izmeneniya zheludочно-kishechnogo trakta pri boleznyakh organov pishchevareniya u detei. [dissertation abstract] Moscow; 2008. 44 p. (In Russ).]
2. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:352–376. doi: 10.1055/s-0034-1391855.
3. Лохматов М.М. Интестиноскопическая оценка состояния слизистой оболочки при хронических болезнях кишечника у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2004. 24 с. [Lokhmatov M.M. Intestinoskopicheskaya otsenka sostoyaniya slizistoi obolochki pri khronicheskikh boleznyakh kishechnika u detei. [dissertation abstract] Moscow; 2004. 24 p. (In Russ).]
4. Лохматов М.М. Развитие энтероскопии на современном этапе // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 4 — С. 88–92. [Lokhmatov M.M. Current development of

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>

А. С. Потапов <http://orcid.org/0000-0003-4905-2373>

enteroscopy. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(4):88–92. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v11i4.1070.

5. Мальков В.А., Кузьмин-Крутецкий М.И., Сенчило С.И. Первый опыт в России применения видеокапсулы с панорамным обзором. / Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндоскопии»; Март 30 – Апрель 1, 2016; Санкт-Петербург. С. 317–318. [Mal'kov VA, Kuz'min-Kruteckii MI, Senchilo SI. Pervyi opyt v Rossii primeneniya videokapsuly s panoramnym obzorom. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Aktual'nye voprosy endoskopii»; 2016 mar 30 – apr 1; St. Petersburg. p. 317–318. (In Russ.)] Доступно по: <http://rusendo.ru/ru/>. Ссылка активна на 12.12.2016.

6. Pioche M, Vanbiervliet G, Jacob P, et al. Prospective randomized comparison between axial- and lateral-viewing capsule endoscopy systems in patients with obscure digestive bleeding. *Endoscopy*. 2014;46(6):479–484. doi: 10.1055/s-0033-1358832.

7. Friedrich K, Gehrke S, Stremmel W, Sieg A. First clinical trial of a newly developed capsule endoscope with panoramic side view for small bowel: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(9):1496–1501. doi: 10.1111/jgh.12280.

Опечатка

Уважаемые коллеги в предыдущем номере журнала была допущена неточность в статье Харит С.М., Фридман И.В., Павлюкова А.Н., Фролова Е.Я., Рулёва А.А. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста (*Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (5): 443–447). Таблицу на стр. 445 следует читать так:

Таблица. Заболеваемость ОРИ, отитами и пневмониями детей, привитых и непривитых ПКВ 13

Группы/число детей	ОРИ (число случаев всего/ на 1 ребенка в возрасте)			Отит (всего случаев/ % от числа детей)			Пневмония (всего случаев/ % от числа детей)		
	0–11 мес 29 дней	12–23 мес 29 дней	24–35 мес 29 дней	0–11 мес 29 дней	12–23 мес 29 дней	24–35 мес 29 дней	0–11 мес 29 дней	12–23 мес 29 дней	24–35 мес 29 дней
Привитые до 11 мес 29 дней (91)	177/ 1,94	134/ 1,47	38/ 0,42	24/ 26,3%	7/ 7,6%*√	1/ 1,1%**√√	0	1/ 1,1%	0
Привитые с 12 до 23 мес 29 дней (61)	147/ 2,41	127/ 2,08	62/ 1,02	23/ 37,7%	9/ 14,8%×	2/ 3,3%×	5/ 8,2%	2/ 3,3%	1/ 1,6%
Привитые с 24 до 36 мес (32)	58/ 1,81	87/ 2,72	65/ 2,03	6/ 18,8%	12/ 37,5%	5/ 15,6%∞	1/ 3,1%	1/ 3,1%	2/ 6,3%
Непривитые (186)	390/ 2,1	535/ 2,87	430/ 2,31	46/ 24,7%»	97/ 52,1%*« ×√	71/ 38,2%**× ×∞√√	9/ 4,8%	4/ 2,1%	0

Примечание. * — χ^2 с поправкой Йейтса = 49,628, $p < 0,01$; ** — χ^2 с поправкой Йейтса = 41,752, $p < 0,01$; » — χ^2 с поправкой Йейтса = 28,400, $p < 0,01$; × — χ^2 с поправкой Йейтса = 24,718, $p < 0,01$; ×× — χ^2 с поправкой Йейтса = 25,818, $p < 0,01$; ∞ — χ^2 с поправкой Йейтса = 5,398, $p < 0,05$; √ — χ^2 с поправкой Йейтса = 11,391, $p < 0,01$; √√ — χ^2 с поправкой Йейтса = 67,443, $p < 0,01$.

М.Ю. Степанян, Е.В. Комарова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Дисбиоз кишечника у детей раннего возраста и возможности его коррекции

Контактная информация:

Степанян Марина Юлиановна, врач-педиатр, аспирант отделения восстановительного лечения детей с заболеваниями пищеварительной системы НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20 доб. 17-28, **e-mail:** stepanian@nczd.ru**Статья поступила:** 14.12.2016 г., **принята к печати:** 26.12.2016 г.

Проблема дисбиоза кишечника и его коррекции с применением пре- и пробиотических препаратов остается предметом постоянных дискуссий. В статье приведены современные данные о дисбиозе кишечника, его клинических проявлениях, о роли микробиоты кишечника в жизнедеятельности организма. Представлена характеристика про- и пребиотиков, симбиотиков. Описаны методы диагностики дисбиоза кишечника, дана оценка их информативности. Представлены результаты собственного исследования эффективности симбиотического препарата у детей раннего возраста ($n = 24$) с дисбиозом кишечника. Установлено, что применение симбиотики привело к нормализации биохимических показателей кала, а также снижению роста условно-патогенной биоты кишечника.

Ключевые слова: дети раннего возраста, кишечник, кишечный микробиоценоз, дисбиоз, пробиотики, пребиотики.

(Для цитирования: Степанян М. Ю., Комарова Е. В. Дисбиоз кишечника у детей раннего возраста и возможности его коррекции. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 592–596. doi: 10.15690/pf.v13i6.1674)

ВВЕДЕНИЕ

Выдающийся физиолог А. М. Уголев утверждал: «Микрофлора — обязательный компонент нормальной жизнедеятельности организма человека» [1]. Изучение микробиоты кишечника началось еще в 1886 г., когда F. Escherich впервые описал кишечную палочку (*Bacterium coli commune*). В 1908 г. российский ученый, нобелевский лауреат И. И. Мечников показал необходимость и значимость кишечных бактерий для здоровья и долголетия человека [2–4]. В дальнейшем идеи И. И. Мечникова позволили его последователям при помощи культуральных методов исследования изучить и описать практически все группы микроорганизмов, представляющие биоценоз человека [5]. С развитием новых молекулярно-генетических технологий были идентифицированы многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию [5]. Для обозначения всей суммы генов микроорганиз-

мов, населяющих тело человека, было введено понятие «микробиом», и в 2008 г. стартовал многоцентровой проект «Микробиом человека», целью которого являлась расшифровка всех генов микробиоты человека. Полученные результаты в настоящее время были признаны фундаментальным открытием в области медицины.

Микробиоценоз даже абсолютно здоровых людей значительно отличается видовым составом и штаммами, в то время как на уровне типов бактерий сохраняются определенные закономерности [5]. Показано, что более 90% кишечных бактерий являются членами двух крупных микробных сообществ — *Bacteroidetes* и *Firmicutes* — с некоторой разницей в преобладании представителей тех или других [6–8]. При этом интересно отметить, что представители *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* составляют весьма небольшую часть общей микробной популяции [5].

Marina Ju. Stepanyan, Elena V. Komarova

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

Intestinal Dysbiosis in Young Children; Possibilities of its Correction

The problem of intestinal dysbiosis and its correction with the use of pre- and probiotics remains a subject of on-going debate. Current data on intestinal dysbiosis, its clinical manifestations, the role of the intestinal microbiota in the life of the organism are presented in the article. The characteristic of pro- and prebiotics, symbiotic have been given. The methods of diagnosis of intestinal dysbiosis have been presented, their informativeness has been assessed. The author presents results of his own research of the effectiveness of the symbiotic drug with infants ($n = 24$) having intestinal dysbiosis. It has been found that the use of a symbiotic led to normalization of stool biochemical parameters, as well as to the decrease of growth of conditionally pathogenic intestinal biota.

Key words: infants, intestine, intestinal microbiocenosis, dysbiosis, probiotics, prebiotics.

(For citation: Stepanyan Marina Ju., Komarova Elena V. Intestinal Dysbiosis in Young Children; Possibilities of its Correction. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 592–596. doi: 10.15690/pf.v13i6.1674)

Нормальная микробиота кишечника

Согласно современным представлениям, нормальная микробиота кишечника является одним из важнейших факторов, определяющих здоровье человека. Показано, что все различие микробиоценоза кишечника у разных индивидов не укладывается в идею энтеротипов. Многие остаются необъясненными, хотя уже имеются данные о влиянии генетики, а также средовых факторов, в первую очередь питания [7–9].

В связи с тем, что основная масса индигенной кишечной микробиоты локализуется в пристеночном слое слизи, состав просветной микробиоты и микробный пейзаж мукозального слоя могут различаться. Полостная и пристеночная микробиота — две не идентичные, но взаимосвязанные популяции, между которыми происходит постоянный обмен микроорганизмами, в результате чего формируется индивидуальный вариант нормальной кишечной микробиоты. Она влияет на иммунитет и устойчивость к патогенам, участвует во всех видах обмена макро- и микронутриентов [6, 10, 11], нормализует газообмен в кишечнике, обеспечивает обновление клеток слизистой оболочки, продуцирует витамины; активизирует кишечные ферменты, участвуя в переваривании пищи; выводит из организма токсины; стимулирует работу лимфоидных клеток, защищающих организм от инфекций; поддерживает иммунитет и т.д. [12].

Оптимальное соотношение микроорганизмов — представителей нормальной кишечной биоты — носит название зубиоз кишечника [1, 13]. Дисбиоз кишечника, следовательно, — это изменение количественного соотношения и состава микробиоты, характеризующее уменьшением количества или исчезновением обычно присутствующих микроорганизмов с появлением или доминированием атипичных, редко встречающихся или несвойственных форм [14]. Диагноз «Дисбактериоз кишечника», впервые предложенный А. Nissle в 1916 г., стал одним из наиболее частых у детей в России, хотя он и не имеет шифра в Международной классификации болезней (МКБ-10 и разрабатываемой в настоящее время МКБ-11) [15]. Вместо термина «дисбиоз» (дисбактериоз) разработчиками настоятельно рекомендуется использовать заимствованные из зарубежной медицинской литературы термины «синдром избыточного бактериального роста» (*Bacterial overgrowth syndrome*) и «ошибочное заселение бактерий» (*Bakterielle Fehlbesiedlung*) [16–18]. Под воздействием негативных факторов происходит подавление полезной биоты, в результате чего условно-патогенная (грибки, стафилококки, стрептококки и пр.) начинает беспрепятственно размножаться. Именно поэтому более правильно говорить не о лечении, а о коррекции этого состояния.

Нарушение состава микробиоты

К основным факторам, негативно влияющим на биоценоз современного человека на этапе его формирования, относятся перинатальное использование антибиотиков, оперативное родовспоможение, позднее прикладывание к груди и искусственное вскармливание. В дальнейшем на составе микробиоты сказываются характер питания, любые отклонения здоровья, использование фармакопрепаратов, в первую очередь

антибактериальных. По всей видимости, присутствие ксенобиотиков в пище и воде также может влиять на тонком уровне на взаимоотношения «микроб-хозяин» [5].

В качестве клинических проявлений у детей раннего возраста наблюдаются срыгивание, рвота, снижение темпов нарастания массы тела, беспокойство, нарушения сна. Стул может быть обильным, жидким или кашицеобразным, пенистым, с белыми комочками, зеленоватым с кислым или гнилостным запахом или, наоборот, плотным, травмирующим. Боль в животе носит приступообразный характер, появляется через 2–3 ч после еды, сопровождается вздутием живота, урчанием, позывами на дефекацию. При нарушениях кишечного всасывания в клинической картине доминируют диарея с гнилостным брожением, стеаторея, метеоризм, снижение массы тела, симптомы полигиповитаминоза. Могут развиваться интолерантность (непереносимость) ко многим пищевым ингредиентам и токсико-дистрофическое состояние [14].

Диагностика

При помощи биохимического анализа кишечного содержимого определяют летучие жирные кислоты, такие как уксусная, пропионовая, масляная кислота, которые представляют собой метаболиты — конечные продукты ферментации сахаролитической анаэробной микробиоты (бифидобактерий, бактероидов, фузо-, эубактерий, пептострептококков). Летучие жирные кислоты участвуют в осуществлении большинства физиологических функций эндогенной микробиоты в организме — поддержании гомеостаза, в том числе водно-электролитного баланса, энергообеспечении колоноцитов, регуляции моторики и иммунокоррекции, а также обладают противовирусным и антибактериальным действием и т.д. [19]. Они обеспечивают клетки кишечника энергоносителями и, следовательно, улучшают трофику его слизистой оболочки [19]. Известно, что при различных патофизиологических состояниях желудочно-кишечного тракта процессы образования, всасывания и утилизации летучих жирных кислот нарушаются, что приводит к изменению общей концентрации и соотношения отдельных фракций в фекалиях [19]. Следовательно, разнонаправленные отклонения от физиологической нормы уровней и спектров этих метаболитов могут служить биохимическими маркерами структурных и функциональных нарушений кишечного микробиоценоза и патологических состояний, связанных с микробиологическим дисбалансом.

В нашей стране распространен бактериальный метод исследования: нарушение микробиоты подтверждают уменьшением количества молочнокислых палочек, увеличением количества кишечных палочек, энтерококков, клостридий, стафилококков, дрожжеподобных грибов и протей. У отдельных бактериальных симбионтов появляются патологические формы [20].

Коррекция нарушения микробиоты

С целью коррекции нарушений микробиоты кишечника на фоне различных заболеваний и антибиотикотерапии часто применяются пре- и пробиотики, арсенал которых в последнее время прогрессивно пополняется [21]. Термин «пробиотики» был предложен L. Stillwell в 1965 г. и до сих пор сохраняет свою актуальность.

Согласно определению ВОЗ, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма хозяина [22, 23]. Это подчеркивает, что главным требованием к препаратам, отнесенным к пробиотикам, является сохранность живых микробов, их достаточное количество и доказанная эффективность. Основные пробиотики — это микроорганизмы-продуценты молочной кислоты, относящиеся к типичным представителям нормальной микробиоты человека: лактобактерии, которые являются факультативными анаэробами, и бифидобактерии — облигатные анаэробы [24–26], а также представители субдоминирующих видов — *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*. Внутри пробиотиков принято выделять подгруппу биоэнтеросептиков — живых микроорганизмов, не встречающихся в составе микробиоты человека, но способных элиминировать оппортунистическую микробиоту кишечника (например, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*) [27].

Критериями отбора пробиотических штаммов являются безопасность, отсутствие патогенных свойств, кислотоустойчивость (заклучение в кислотоустойчивую капсулу), способность к адгезии к кишечному эпителию и колонизации кишечника [24–26]. Помимо пробиотиков, важную роль в коррекции нарушений микробиоты кишечника играют пребиотики — неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстом кишечнике [28]. К веществам с пребиотическим действием относятся углеводы, которые не подвергаются расщеплению в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, а ферментируются в толстой кишке, способствуя селективному росту полезной для организма микробиоты [19, 28, 29]. Препараты-синбиотики (пробиотики + пребиотики) включают как живые бактерии, так и вещества, улучшающие выживаемость и приживаемость в кишечнике пробиотиков, а также избирательно стимулирующие рост и жизнедеятельность индигенных лакто- и бифидобактерий [28].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика пациентов

С целью оценки состояния микробиоты кишечника до и после коррекции дисбиоза в Научном центре здоровья детей (Москва) в отделении восстановительного лечения детей раннего возраста с последствиями перинатальной патологии в период с ноября 2015 по апрель 2016 г. было проведено проспективное наблюдательное исследование с участием 24 детей без установленных аллергических диагнозов, без органического поражения и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Дети были в возрасте от 4 до 22 мес (в среднем 13 мес), из них 11 (46%) девочек; 3 (13%) детей на грудном вскармливании, 8 (33%) получали прикорм.

В клинической картине у детей выявлялись следующие патологические синдромы: диарейный (жидкий или кашицеобразный стул) — у 8 (33%), болевой абдоминальный (колики) — у 12 (50%), интоксикационный (слабость, бледность кожных покровов) — у 12 (50%), метеоризм (вздутие) — у 12 (50%), запоры (задержка стула более

2 сут, плотный стул) — у 9 (38%), патологические примеси в кале (непереваренные остатки пищи) — у 8 (33%).

Лабораторные исследования

Всем детям, вошедшим в исследуемую группу, двукратно (до и после лечения) проводилось комплексное исследование кала в МНИИЭМ имени Г.Н. Габричевского, включающее определение метаболической активности микробиоты по количественному содержанию и спектрам летучих жирных кислот методом газожидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Этот метод позволяет установить в течение 30–40 мин интегральную метаболическую активность и метаболический дисбаланс преимущественно анаэробной микробиоты, а также суммарное количество бактериальных метаболитов [30].

По результатам комплексного исследования кала, у всех детей имел место дефицит нормальных симбионтов кишечной биоты (бифидо- и лактобактерий). У 17 (71%) пациентов обнаружено нарушение уровня летучих жирных кислот, а также их соотношения (баланса). В 13 (54%) случаях были найдены непереваренные остатки пищи (включая растительную клетчатку, крахмал, слизь в количестве, превышающих норму), у 7 (29%) детей преобладали процессы брожения (вследствие снижения уровня pH), в 14 (58%) случаях зафиксирован рост условно-патогенной биоты, у 2 (8%) высеяны грибы.

Коррекция

Для нормализации микробиоты все дети получали препарат Бэби флор (Мастер Фарм Польска Сп. з о.о., Польша). Препарат является комбинированным, фармакологическое действие обусловлено входящими в его состав пробиотиком *Lactobacillus rhamnosus* SP1 200 млрд/г в 50 мг и пребиотиком (фруктоолигосахариды в количестве 850 мг). Один пакет-саше содержит не менее 10×10^9 бактерий *L. rhamnosus* SP1. Геном *L. rhamnosus* SP1 был сопоставлен с общедоступной геномной последовательностью *L. rhamnosus* LGG (от компании «Валио»), ранее депонированной как ATCC (American Type Culture Collection, Американская коллекция типовых культур) 53103. Согласно протоколу сравнительного генетического анализа *L. rhamnosus* SP1 и *L. rhamnosus* LGG, проведенного в Институте микробиологии Исследовательского центра биотехнологии католического Университета Святого Сердца (Италия), различие между двумя штаммами заключалось только в 4 незначительных мутациях, так что штамм SP1 считают функционально идентичным штамму LGG, который на сегодня является наиболее изученным штаммом лактобацилл с доказанной безопасностью и эффективностью [31].

Используемые лактобактерии соответствуют современным требованиям, предъявляемым к пробиотическим препаратам [32]:

- фено- и генотипически классифицируемы;
- сохраняются живыми (благодаря лиофильной сушке);
- обладают высокой антагонистической активностью;
- устойчивы к действию большинства антибиотиков;
- обладают высокой кислотоустойчивостью и устойчивостью к солям желчи;
- способны к адгезии к кишечному эпителию;

Таблица. Результаты лабораторных исследований образцов фекалий у детей раннего возраста с дисбиозом кишечника

Показатель	Дети с диарейным синдромом, n = 12			Дети с запорами, n = 10		
	До лечения	После лечения	Норма	До лечения	После лечения	Норма
Уровень ЛЖК, ммоль/г	118 ± 53	144 ± 98	148	200 ± 40	95 ± 46	61,8
• уксусная кислота, %	82,6	73,5	71	77,3	76,8	71
• пропионовая кислота, %	13,5	16,6	15	13,0	11,0	15
• масляная кислота, %	3,8	9,8	15	9,8	11,8	15
Соли жирных кислот, %	87,0	12,0	0	100	17	0
Условно-патогенная микрофлора, абс. (%)	12 (100)	3 (25)	0	10 (100)	3 (33)	0

Примечание. ЛЖК — летучие жирные кислоты. Для отдельных жирных кислот указана доля (в %) в общем количестве ЛЖК. Показатели сравнивались относительно нормы: допустимые значения отличаются у детей с диареей и запорами, согласно разработанным показателям в МНИИЭМ имени Г.Н. Габричевского.

- доказали свою клиническую эффективность в рандомизированных исследованиях.

Фруктоолигосахариды увеличивают количество бифидобактерий в толстом кишечнике, что сопровождается снижением количества бактерий, известных как патогенные [21]. Сочетание в препарате лактобактерий и фруктоолигосахаридов обеспечивает симбионтный эффект, при котором эти два компонента оказывают взаимно усиливающее воздействие, а также способствуют активному иммуномодулирующему действию препарата. Продукт полностью соответствует требованиям по качеству и безопасности пищевой продукции, предъявляемым как в России, так и в странах Евросоюза.

Препарат был назначен по 1 саше 4 раза в день. Препарат растворяли в воде или еде, к которой ребенок привык. Курс лечения составил в среднем 15 сут, после чего проведенные ранее бактериологические и биохимические анализы кала повторялись. Другие препараты пробиотического или пребиотического ряда не применялись. Об эффективности симбиотического препарата судили по убыванию или исчезновению клинических и лабораторных проявлений основного заболевания (болевого синдрома, диареи, запоров, метеоризма, количеству непереваренных остатков в образцах кала), а также по результатам бактериологического и биохимического исследования каловых масс.

Положительная динамика клинической картины заболевания отмечалась у большинства участников исследования на 4–5-е сут лечения: снижалось количество жалоб у матерей, поскольку у ребенка улучшалось общее самочувствие; дети становились более спокойными, что было связано с уменьшением метеоризма, болей в животе; улучшался эмоциональный статус. У большинства детей к концу первой недели приема препарата улучшилась консистенция стула, у 80% детей восстановился аппетит. Кроме того, по окончании приема препарата была отмечена нормализация микробиоценоза кишечника. Это проявлялось прежде всего в нормализации количественного и качественного состава защитной биоты (бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки) почти у 70% детей и количественном увеличении ее содер-

жания при начальном отсутствии у 20% респондентов. У 60% детей наблюдалось исчезновение условно-патогенной биоты (стафилококка, протей, гемолитической *Escherichia coli*, клебсиелл и др.), практически нормализовался уровень солей жирных кислот, а также заметно улучшилось соотношение летучих жирных кислот. При этом у детей с преобладанием диарейного синдрома изменения на фоне лечения были с более выраженной положительной динамикой, чем у детей с запором (табл.).

Побочных явлений в виде срыгивания, рвоты не отмечено. Аллергическая реакция в виде сыпи на коже туловища и лица проявилась у двоих детей, принимавших препарат. После приема антигистаминных препаратов сыпь купировалась. Дети были исключены из исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты собственных наблюдений показывают, что применение симбиотического препарата у детей раннего возраста с клиническими проявлениями дисбиоза кишечника приводит к уменьшению выраженности/купированию симптомов болезни за счет нормализации микробиоценоза.

Наиболее выраженная положительная динамика восстановления микробиоценоза кишечника отмечалась у детей с преобладанием диарейного синдрома. Препарат продемонстрировал удовлетворительные параметры безопасности у детей раннего возраста.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке компании ООО «АЛВИЛС Патент».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. В. Комарова — получение гонораров от компании Johnson & Johnson за чтение лекций.

М. Ю. Степанян подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

М. Ю. Степанян <http://orcid.org/0000-0002-5334-2165>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. — Л.: Наука; 1985. — 544 с. [Ugolev AM. *Evolutsiya pishchevareniya i printsiipy evolyutsii funktsii*. Leningrad: Nauka; 1985. 544 p. (In Russ).]
2. Дисбактериоз кишечника, как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей / Под ред. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. — М.; 2007. — 300 с. [Disbakterioz kishchnika, kak kliniko-laboratornyi sindrom: sovremennoe sostoyanie problemy. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Moscow; 2007. 300 p. (In Russ).]
3. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / Под ред. Барановского А.Ю., Кондрашиной Э.А. 2-е изд. — СПб.: Питер; 2002. — 209 с. [Disbakterioz i disbioz kishchnika. Ed by Baranovskii A.Yu., Kondrashina E.A. 2nd ed. St. Petersburg: Piter; 2002. 209 p. (In Russ).]
4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М.: Грант; 2001. — 287 с. [Shenderov BA. *Meditinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noe pitanie*. Moscow: Grant; 2001. 287 p. (In Russ).]
5. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Кишечная микробиота и применение пробиотиков в практике педиатра. Что нового? // Педиатрическая фармакология. — 2015. — Т. 12. — № 1 — С. 38–45. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS. Intestinal microbiota and use of probiotics in pediatric practice: news. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(1): 38–45. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i1.1245.
6. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486(7402):215–221. doi: 10.1038/nature11209.
7. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
8. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178–184. doi: 10.1038/nature11319.
9. Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW, Shanahan F. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(9):591–592. doi: 10.1038/nrmicro2859.
10. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474(7351):327–336. doi: 10.1038/nature10213.
11. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J Nutr*. 2007; 137(1 Suppl):259S–266S.
12. Биологические законы и жизнеспособность человека: метод многофункциональной восстановительной биотерапии / Под ред. Черешнева В.А., Морова А.А., Рямзина И.Н. 2-е изд., перераб. и доп. — Пермь: Звезда; 2000. — 166 с. [Biologicheskie zakony i zhiznesposobnost' cheloveka: metod mnogofunktsional'noi vosstanovitel'noi bioterapii. Ed by Chereshnev V.A., Morov A.A., Ryamzin I.N. 2nd ed. Perm: Zvezda; 2000. 166 p. (In Russ).]
13. Циммерман Я.С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и (или) «синдром избыточного бактериального роста» // Клиническая медицина. — 2005. — Т. 83. — № 4 — С. 14–22. [Tsimmerman YaS. Intestinal dysbiosis (dysbacteriosis) 14 and/or «excessive bacterial growth syndrome». *Klin Med (Mosk)*. 2005;83(4):14–22. (In Russ).]
14. Унич Н.К. Дисбактериоз кишечника у детей // *Medicus Amicus*. — 2002 — № 3. [Unich NK. Disbakterioz kishchnika u detei. *Medicus Amicus*. 2002;(3). (In Russ).] Доступно по: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x72-5-7a-12-13-14-18-28-29-37-38x3>. Ссылка активна на 12.12.2016.
15. Nissle A. Über die Grundlagen einer neuen ursächlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora. *Dtsch Med Wochenschr*. 1916;42(39):1181–1184. doi: 10.1055/s-0028-1135392.
16. Шептулин А.А. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1999. — Т. 8. — № 3 — С. 51–53. [Sheptulin AA. Sindrom izbytochnogo rosta bakterii i «disbakterioz kishchnika»: ikh mesto v sovremennoi gastroenterologii. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 1999;8(3):51–53. (In Russ).]
17. Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы // *Consilium medicum*. — 2007. — Т. 9. — № 7. — С. 59–64. [Minushkin ON. Disbakterioz kishchnika: sovremennoe sostoyanie problemy. *Consilium medicum*. 2007; 9(7):59–64. (In Russ).]
18. Белоусова Е.А. Дисбактериоз кишечника. В кн.: *Руководство по гастроэнтерологии* / Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорт С.И. — М.; 2010. — С. 310–341. [Belousova EA. Disbakterioz kishchnika. In: Komarova FI, Rapoport SI. *Rukovodstvo po gastroenterologii*. Moscow; 2010. p. 310–341. (In Russ).]
19. Макарова С.Г. Пребиотики как функциональный компонент питания ребенка // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 12. — № 5 — С. 8–17. [Makarova SG. Prebiotics as a «functional» component of child nutrition. *Current pediatrics*. 2013;12(5): 8–17. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i5.792.
20. Парфенов А.И. Кишечный дисбактериоз // *Лечащий врач*. — 2001. — № 5–6. [Parfenov AI. Kishchnyi disbakterioz. *Lechashchii vrach*. 2001;(5–6). (In Russ).] Доступно по: <http://www.lvrach.ru/2001/05-06/4528776/>. Ссылка активна на 12.12.2016.
21. Рябчук Ф.Н. Современные жидкие симбиотики и синбиотики в коррекции микробиоценоза при острых и хронических заболеваниях органов пищеварения. Учебное пособие для врачей. — СПб.; 2013. — 25 с. [Ryabchuk FN. *Sovremennyye zhidkie simbiotiki i sinbiotiki v korrektsii mikrobiotsenoza pri ostrykh i khronicheskikh zabolevaniyakh organov pishchevareniya*. Uchebnoe posobie dlya vrachei. St. Petersburg; 2013. 25 p. (In Russ).]
22. FAO/WHO. Report on Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina; 2001. 34 p.
23. Gorbach SL. Probiotics and gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1 Suppl):2–4. doi: 10.1016/s0002-9270(99)00806-0.
24. Collins JK, Thornton G, Sullivan GO. Selection of probiotic strains for human application. *Int Dairy J*. 1998;8(5–6):487–490. doi: 10.1016/s0958-6946(98)00073-9.
25. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2002;82(1–4): 279–289. doi: 10.1023/A:1020620607611.
26. Gorbach SL. Probiotics in the third millennium. *Dig Liver Dis*. 2002;34 Suppl 21:S2–7. doi: 10.1016/s1590-8658(02)80155-4.
27. Шевяков М.А. Коррекция дисбиоза кишечника: современные подходы // *Лечащий врач*. — 2007. — № 6. [Shevyakov MA. Korrektsiya disbioza kishchnika: sovremennyye podkhody. *Lechashchii vrach*. 2007;(6). (In Russ).] Доступно по: <http://www.lvrach.ru/2007/06/4535355/>. Ссылка активна на 12.12.2016.
28. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2004;17(2):259–275. doi: 10.1079/NRR200479.
29. Roberfroid MB. Concepts in functional foods: the case of inulin and oligofructose. *J Nutr*. 1999;129(7 Suppl):1398S–1401S.
30. Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта // *Русский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 19. — № 17 — С. 1057–1060. [Loranskaya ID, Lavrent'eva OA. Funktsional'nyi analiz mikrobiotsenoza zheludochno-kishchnogo trakta. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;19(17):1057–1060. (In Russ).]
31. Chilton SN, Burton JP, Reid G. Inclusion of fermented foods in food guides around the world. *Nutrients*. 2015;7(1):390–404. doi: 10.3390/nu7010390.
32. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. — М.: Фонд социальной педиатрии; 2006. — 416 с. [Khavkin AI. *Mikroflora pishchevaritel'nogo trakta*. Moscow: Fond sotsial'noi pediatrii; 2006. 416 p. (In Russ).]

Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Контагиозный моллюск у детей: особенности течения и современные подходы к терапии

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 19.12.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

В статье освещены основные особенности эпидемиологии и клинического течения контагиозного моллюска у детей. Проведен сравнительный анализ эффективности различных методов терапии заболевания. На основании данных многоцентровых клинических исследований авторами сделан вывод о высокой результативности и хорошей переносимости 5% раствора гидроксида калия при лечении контагиозного моллюска в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, контагиозный моллюск, гидроксид калия.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В. Контагиозный моллюск у детей: особенности течения и современные подходы к терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 597–600. doi: 10.15690/pf.v13i6.1675)

КОНТАГИОЗНЫЙ МОЛЛЮСК

Контагиозный моллюск — одно из самых распространенных вирусных заболеваний кожи и слизистых оболочек в детском возрасте [1]. Возбудителем заболевания является вирус контагиозного моллюска (*Molluscum contagiosum virus*, MCV) — единственный представитель рода *Molluscipoxvirus* (Моллюсципоксвирус) семейства *Poxvirus* (Поксвирус) подкласса *Chordopoxvirine* (Хордопоксвирус) [1–3]. Он представляет собой крупный (200–300 нм) прямоугольный двуспиральный ДНК-вирус, который размножается в цитоплазме инфицированных эпителиальных клеток (рис. 1). Имеется по меньшей мере 4 генотипа данного вируса (MCV 1–4), самый распространенный из которых 1-й тип [1].

Этиология

Возбудитель передается контактным (ауто- и гетероинокуляция), а также непрямым путем от человека к человеку через зараженные предметы. Инкубационный период составляет от 2 нед до 6 мес [1].

Клиническая картина

Распространение заболевания (*Molluscum* или *Epithelioma contagiosum*) ограничивается кожей и слизи-

стыми оболочками и проявляется в виде небольших (диаметром 1–10 мм) твердых папул с характерным вдавлением в центре образования телесного или беловатого цвета с жемчужным блеском [2]. Папулы содержат воскообразный материал, который состоит из клеточного детрита и многочисленных частиц вируса. Чаще всего моллюски располагаются группами в одном или двух кожных регионах, но могут встречаться и в рассеянном виде. У большинства пациентов обычно меньше 20 папул, у некоторых их число достигает нескольких сотен [2]. Поражения, как правило, бессимптомные, но иногда вокруг них может развиваться экзематозная реакция, появляется зуд (рис. 2).

Заболевание характеризуется высокой контагиозностью, доброкачественным течением с ограниченной продолжительностью [1–3]. У отдельных пациентов высыпания склонны к спонтанной инволюции в течение 6–9 мес, у других могут сохранять устойчивость годами [1]. Пораженные участки имеют неэстетичный вид, вызывают обостренное восприятие окружающими и родителями самого ребенка, оказывают психологическое воздействие на пациентов и иногда приводят к прогулам школы и снижению активности [3].

В подавляющем большинстве случаев заболевания поражает детей школьного возраста до 12 лет [2].

Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchyan, Roman V. Epishev

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

Molluscum Contagiosum with Children: Peculiarities of Course and Modern Approaches to Therapy

The article deals with the main aspects of the epidemiology and clinical course of molluscum contagiosum with children. Comparative analysis of the effectiveness of different treatment methods has been done. Based on the data of multicenter clinical studies, the authors concluded that the high efficiency and good tolerance of 5% potassium hydroxide solution in the treatment of molluscum contagiosum with children children.

Key words: children, molluscum contagiosum, potassium hydroxide.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Ambarchyan Eduard T., Epishev Roman V. Molluscum Contagiosum with Children: Peculiarities of Course and Modern Approaches to Therapy. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 597–600. doi: 10.15690/pf.v13i6.1675)

Рис. 1. Структура контагиозного моллюска: схематичное изображение



Рис. 2. Пациентка А, 5 лет: экзематозная реакция вокруг контагиозного моллюска



Рис. 3. Пациентка В., 14 лет: диссеминированная форма заболевания



Особенно это относится к южным регионам, в которых до 10% школьников инфицированы контагиозным моллюском, причем в качестве факторов, способствующих заболеванию, могут рассматриваться тесный физический контакт, плотно прилегающая одежда и низкий уровень гигиены [3]. В развитых странах или на территориях с более холодным климатом заболевание чаще встречается у взрослых, особенно у людей, занимающихся контактными видами спорта, посетителей бассейнов общественного пользования [2].

Для детского возраста нельзя определить наиболее подверженные заражению части тела: моллюски поражают всю поверхность кожи и прилегающую слизистую оболочку, за исключением кожи волосистой части головы, ладоней и подошв. В данной возрастной группе также редки поражения генитальной области, в противном случае это следует рассматривать как указание на факт сексуального насилия [3]. Моллюски очень заразные, особенно для детей, поэтому легко передаются между братьями и сестрами, а также в детском саду и бассейне. У пациентов с атопическим дерматитом в связи с сухостью кожи и нарушением эпидермального барьера часто встречаются диссеминированные формы заболевания (рис. 3) [4].

Диагностика

Диагноз часто устанавливается клинически, специальных методов определения заболевания обычно не требуется. При гистологическом исследовании определяются вирусная акантома, а в цитоплазме кератиноцитов — эозинофильные тельца-включения (тельца Герденсона–Паттерсона) [4].

Лечение

Специфической противовирусной терапии не существует. И несмотря на то, что контагиозный моллюск представляет собой доброкачественное заболевание и может регрессировать спонтанно, лечение таким пациентам необходимо, поскольку существует опасность передачи инфекции другим детям [5]. На выбор предлагается удаление моллюсков с помощью кюретки (острой ложки) или изогнутого пинцета [6]. Трудности возникают при сильной диссеминации моллюсков и их неблагоприятной локализации (например, на лице, шее или генитальной области). Благодаря чрескожной анестезии с помощью лидокаин-прилокаинового мази, нанесенной за 30–60 мин до операции, достигается безболезненное удаление моллюсков [6]. Однако во многих случаях, особенно если ребенок беспокоен, обойтись без седации или общего наркоза не удастся. Затрудняет механические манипуляции и предварительная подготовка кожного покрова путем ожиривания мазью. Криотерапия жидким азотом хотя и является менее болезненным методом, но требует больше времени, чем удаление моллюсков с помощью кюретки или пинцета. Кроме того, редко удается достичь эффекта за одну аппликацию, поэтому необходимо проведение нескольких

сеансов [7]. Применяемые в некоторых случаях импульсные углекислотные лазеры на красителе, а также электрокоагуляторы не обеспечивают явных преимуществ с точки зрения практичности и переносимости [8].

При наличии рекомендованных консервативных методов лечения имеются многочисленные альтернативные терапевтические подходы, каждый из которых сам по себе требует лояльности и терпения со стороны родителей больного ребенка.

В терапии контагиозного моллюска успешно применяются салициловая кислота в виде пластыря [9] или ретиноевая кислота (третиноин) [10], однако эти препараты могут привести к значительному раздражению участков кожи, расположенных по периферии очага поражения. Кроме того, эти средства недоступны в Российской Федерации.

Эффективность топической аппликации иммунного модулятора имиквимода, так же как и длительность лечения им, изучены недостаточно, а стоимость лечения является крайне высокой [11]. Препарат не разрешен к применению у детей.

Другие консервативные методы терапии, применяемые с разным успехом, включают в себя топическую аппликацию подофиллотоксина [7], гомеопатическое средство Кантаридин [12], трихлоруксусную кислоту, фенол, нитрат серебра [13] или йод [9], которые путем поражения эпидермиса и через обусловленную этим индукцию иммунного ответа предположительно ведут к уничтожению вируса [9]. В сообщениях об успешности применения оральной циметидиновой терапии предполагалось наличие у субстанции иммуномодулирующих свойств (блокирование супрессорной функции лимфоцитов и улучшение иммунитета Т клеток) [14].

Гидроксид калия применяется в 10% концентрации в качестве растворяющего вещества для микроскопии нативных препаратов с целью выявления мицелия патогенных грибов. Чешуйки эпидермиса, богатые кератином, под воздействием щелочи образуют тонкий прозрачный слой, позволяющий в подробностях рассмотреть мицелий. В высокой концентрации гидроксид калия глубоко проникает в кожу и разрушает ее, в низкой концентрации приводит к контактному дерматиту [15]. В настоящий момент имеется множество доказательств того, что гидроксид калия пригоден и для лечения контагиозного моллюска в детском возрасте [15].

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ

R. Romiti и соавт. в открытом исследовании изучали результаты топической аппликации 10% раствора гидроксида калия для лечения детей ($n = 35$) в возрасте от 7 мес до 15 лет, инфицированных контагиозным моллюском (поражения в области лица, на туловище и/или конечностях) [16]. Пациенты с диагностированным иммунодефицитом или периорбитальными поражениями в исследование не включались. Около 40% пациентов имели атопический

дерматит. У всех пациентов при применении 10% раствора гидроксида калия 2 раза/сут в среднем через 5–7 сут произошли клинически верифицируемая воспалительная реакция или поверхностное изъязвление, что обозначило окончание топической аппликации. У большинства (91%) пациентов в среднем в течение 30 сут отмечалась полная регрессия заболевания. В числе побочных эффектов терапии следует отметить 2 случая сильного жжения в месте нанесения аппликации и 1 случай бактериальной суперинфекции, что потребовало преждевременного прекращения терапии. Тем не менее, у большинства пациентов отмечалось кратковременное жжение (длительность 1–2 мин) непосредственно после нанесения раствора. У 9 (28%) пациентов, в лечении которых применяли 10% раствор гидроксида калия, наблюдались более тяжелые побочные эффекты, в том числе временная гипер- и/или гипопигментация (у 8; 25%). У одного пациента, несмотря на правильное применение раствора, образовался гипертрофированный рубец на одном из обрабатываемых мест, который в течение 6 мес после окончания терапии стал менее заметным. Авторы подчеркивают удовлетворение родителей этой простой, проводимой в домашних условиях терапией.

В другом кратком сообщении той же рабочей группы говорится, что благодаря применению 10% раствора гидроксида калия, так же наносимого 2 раза/сут, у 20 детей с диагнозом контагиозного моллюска в среднем в течение 6 нед были достигнуты сравнимые показатели эффективности лечения при более низкой частоте побочных эффектов терапии [17]. Жжение в месте нанесения аппликаций отсутствовало или было небольшим, изменений пигментации не наблюдалось. Даже перигенитальные и перианальные поражения поддавались лечению без сильного местного раздражения.

В исследовании с участием 27 детей в возрасте от 8 мес до 14 лет с контагиозным моллюском сообщалось о применении 20% раствора гидроксида калия, наносимого 1 раз/сут (вечером) [18]. У большинства (74%) детей было рассеянное поражение — в среднем до 13 очагов. Участие в исследовании прервали 3 пациента: 2 — в связи с местной непереносимостью, 1 — из-за бактериальной суперинфекции. У остальных 24 (89%) пациентов по истечении 5–7 сут наблюдались воспалительная реакция или поверхностное изъязвление, а спустя 13–22 сут (в среднем через 17 сут) — полное заживление поражений. Большинство детей сообщили о кратковременном жжении непосредственно после нанесения раствора. У 8 (30%) пациентов развились более тяжелые побочные эффекты, в том числе гипопигментация ($n = 4$), сильное жжение на месте аппликации ($n = 2$) и бактериальная суперинфекция ($n = 1$).

Еще в одном плацебоконтролируемом исследовании изучалась эффективность 15% раствора гидроксида калия, наносимого 1 раз/сут (вечером), у 46 пациентов (большинство в возрасте до 5 лет) с диагнозом контагиозного моллюска [19]. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту участников исследования, распределению поражений (в 83% поражения туловища) и продолжительности болезни до начала терапии (в среднем 5 мес). Вместе с тем в группе медицинского вмешательства преобладали девочки (3,6:1 против 1:1) и было большее число пациентов с atopической экземой (29 против 10%). После завершения терапии 15% раствором гидроксида калия полное заживление зафиксировано у 57% детей, среднее улучшение — у 36%, легкое — у 7%; в группе плацебо — у 30, 30 и 20% соответственно. У 10% пациентов, получавших плацебо, состояние не изменилось, еще у 10% зафиксировано ухудшение. Излечение в течение 30 сут наступило

у 21% пациентов в группе терапии гидроксидом калия (и ни у одного из пациентов в группе плацебо). Наиболее частыми побочными эффектами в группе медицинского вмешательства были жжение в месте аппликации (у 93%), гипер- (у 71%) и гипопигментация (у 50%), изъязвление (у 29%), образование рубцов (14%) и боль (7%). Хотя в отношении эффективности, предположительно из-за небольшого размера выборок, статистически значимая разница с плацебо не была установлена, авторы исследования заключили, что терапия контагиозного моллюска 15% раствором гидроксида калия показала себя действенной, надежной и простой в применении.

K.A. Short и соавт. опубликовали результаты первого двойного слепого плацебоконтролируемого исследования по применению 10% раствора гидроксида калия, наносимого 2 раза/сут, у 20 детей в возрасте от 2 до 12 лет с диагнозом контагиозного моллюска [20]. Завершили исследование 19 пациентов. В исследуемой группе у 7 (70%) поражения зажили полностью в среднем через 54 сут, у 2 (20%) пациентов лечение не имело результата. Относительно тяжелых побочных действий зафиксированы у 4 пациентов, в их числе временная гиперпигментация ($n = 2$) и сильное жжение на месте аппликации ($n = 2$), что привело к прекращению терапии у одного пациента. Нарушение пигментации кожи отмечено у детей со светлым типом кожи (тип II по Фицпатрику). В группе плацебо у 2 (20%) пациентов произошло полное заживление, в 8 (80%) случаях выздоровление не наступило. Превосходство 10% раствора гидроксида калия в сравнении с плацебо (77 против 20% заживлений) хотя и было явным, однако по причине небольшого размера выборок — статистически незначимым.

F. Neri, пытаясь снизить побочные эффекты, провел испытание с менее концентрированным раствором гидроксида калия [21]. У 20 детей, принимавших участие в исследовании, пораженные участки полностью очистились в течение 6 нед использования 5% водного раствора гидроксида калия дважды в сутки. Во время лечения чувство жжения отсутствовало или было минимальным, и ни в одном случае не наблюдалось нарушений пигментации в конце данного исследования. Таким же способом проводилось лечение пораженных участков даже в перианальной зоне, при этом сильного раздражения не наблюдалось. Дети с очагами поражения в периорбитальной зоне были исключены из исследования. Главный вывод, сделанный авторами исследования: 5% водный раствор гидроксида калия так же эффективен, как и 10% раствор, но приводит к меньшему раздражению кожи. Исследование подчеркивает эффективность применения гидроксида калия в лечении контагиозного моллюска перед более агрессивными физическими методами лечения.

D. Usmak и соавт. провел первое исследование, в котором сравнивалась эффективность 5% и 2,5% растворов гидроксида калия в лечении контагиозного моллюска [22]. В связи с тем, что патологические очаги у детей чаще локализируются на лице, лечение в этой области ограничено очагами поражения. Побочные эффекты 5% и 2,5% раствора гидроксида калия схожи, но статистически более эффективен 5% раствор и, по мнению авторов, может считаться лучшим выбором по сравнению с другими методами лечения.

В исследовании T. Jansen проводилась оценка эффективности и переносимости наружного применения 5% водного раствора гидроксида калия у 21 ребенка в возрасте 2–13 лет с контагиозным моллюском [23]. У многих пациентов были многочисленные поражения (в среднем до 10), которые отмечались на протяжении 4–8 мес. Случаи atopии наблюдались у 14 пациентов,

атопической экземы — у 3. Родители заболевших детей наносили раствор дважды в сутки (утром и вечером) на каждое поражение, пока на всех пораженных участках не появлялась клинически видимая характерная воспалительная реакция. Все пациенты завершили исследование. Время до развития воспаления или поверхностного изъязвления составило 3–6 сут (в среднем 4), полный регресс поражения отмечен через 14–35 сут (в среднем через 27). В последующий период наблюдений через 2–8 мес (в среднем через 5) рецидивирования болезни не было. Наиболее распространенным побочным эффектом, наблюдаемым у 76% пациентов, являлось временное небольшое жжение непосредственно после наружного применения раствора гидроксида калия. У двух пациентов развилась поствоспалительная гиперпигментация, которая прошла через 3–6 мес.

Таким образом, данные многочисленных клинических исследований, представленные в этом обзоре, подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость 5% раствора гидроксида калия (торговое название в РФ — Молютрекс) при лечении контагиозного моллюска в детском возрасте, а также легкость его применения в домашних условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент многочисленные методы лечения контагиозного моллюска, такие как, например, кюретаж, механическое удаление, электрокоагуляция или криотерапия, циметидин или изотретиноин для перорального

приема, салициловая кислота и третиноин, являются часто болезненными и вызывают побочные эффекты в виде воспалительной реакции, образования рубцов и гиперпигментаций. Применение 5% раствора гидроксида калия изучено во многих исследованиях, не уступает по эффективности гидроксида калия в более высоких концентрациях и не вызывает серьезных побочных эффектов при правильном применении.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «АНАГЕН», уполномоченного представителя в РФ производителя Молютрекс — Дерматологической лаборатории «АСМ» (Франция).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly; получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Meda.

Р. В. Епишев, А. И. Материкин, Э. Т. Амбарчян — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Н. Н. Мурашкин <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

А. И. Материкин <http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Э. Т. Амбарчян <http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Р. В. Епишев <http://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brown J, Janniger CK, Schwartz RA, Silverberg NB. Childhood molluscum contagiosum. *Int J Dermatol*. 2006;45(2):93–99. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02737.x.
2. Gottlieb SL, Myskowsky PL. Molluscum contagiosum. *Int J Dermatol*. 1994;33(7):453–461. doi: 10.1111/j.1365-4362.1994.tb02853.x.
3. Smith KJ, Yeager J, Skelton H. Molluscum contagiosum: its clinical, histopathologic, and immunohistochemical spectrum. *Int J Dermatol*. 1999;38(9):664–672. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00677.x.
4. Хегер П.Г. Детская дерматология. Дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков. Пер. с нем. В.П. Адашкевича / Под ред. Кубановой А.А., Львова А.Н. — М.: Изд-во Панфилова, БИНОМ, Лаборатория знаний; 2013. — 634 с. [Hoger PH. *Kinderdermatologie: Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen*. Transl. from German by V.P. Adaskevich. Ed by Kubanova A.A., L'vov A.N. Moscow: Izd-vo Panfilova, BINOM, Laboratoriya znaniy; 2013. 634 p. (In Russ).]
5. Myskowsky PL. Molluscum contagiosum. New insights, new directions. *Arch Dermatol*. 1997;133(8):1039–1041. doi: 10.1001/archderm.1997.03890440123020.
6. Rosdahl I, Edmar B, Gisslen H, et al. Curettage of molluscum contagiosum in children: analgesia by topical application of a lidocaine/prilocaine cream (EMIA). *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1988; 68(2):149–153.
7. Barton SE, Chard S. Facial molluscum: treatment with cryotherapy and podophyllotoxin. *Int J STD AIDS*. 2002;13(4):277–278. doi: 10.1258/0956462021924974.
8. Hughes PS. Treatment of molluscum contagiosum with the 585-nm pulsed dye laser. *Dermatol Surg*. 1998;24(2):229–230. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04141.x.
9. Ohkuma M. Molluscum contagiosum treated with iodine solution and salicylic acid plaster. *Int J Dermatol*. 1990;29(6):443–445. doi: 10.1111/j.1365-4362.1990.tb03836.x.
10. Papa CM, Berger RS. Venereal herpes-like molluscum contagiosum: treatment with tretinoin. *Cutis*. 1976;18(4):537–540.
11. Liota E, Smith KJ, Buckley R, et al. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. *J Cutan Med Surg*. 2000;4(2):76–82.
12. Nizeki K, Hashimoto K. Treatment of molluscum contagiosum with silver nitrate paste. *Pediatr Dermatol*. 1999;16(5):395–397. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.00104.x.
13. Silverberg NB, Sidbury R, Mancini AJ. Childhood molluscum contagiosum: experience with cantharidin therapy in 300 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(3):503–507. doi: 10.1067/mjd.2000.106370.
14. Dohil M, Prendiville JS. Treatment of molluscum contagiosum with oral cimetidine: clinical experience in 13 patients. *Pediatr Dermatol*. 1996;13(4):310–312. doi: 10.1111/j.1525-1470.1996.tb01247.x.
15. Frosch PJ. *Cutaneous irritation*. In: Rycroft RH, Menne T, Frosch PJ, editors. *Textbook of contact dermatitis*. 2nd ed. Berlin: Springer; 1995. p. 311–354.
16. Romiti R, Ribeiro AP, Grinblat BM, et al. Treatment of molluscum contagiosum with potassium hydroxide: a clinical approach in 35 children. *Pediatr Dermatol*. 1999;16(3):228–231. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.00066.x.
17. Romiti R, Ribeiro AP, Romiti N. Evaluation of the effectiveness of 5% potassium hydroxide for the treatment of molluscum contagiosum. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(6):495. doi: 10.1046/j.1525-1470.2000.01837-7.x.
18. Mahajan BB, Gupta RR. Topical 20% KOH — An effective therapeutic modality for molluscum contagiosum in children. *Ind J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69(2):175–177.
19. Hinostroza-da-Conceicao D, Beirana-Palencia A. Tratamiento del molusco contagioso con hidroxido de potasio al 15% en solucion acuosa. *Dermatol Peru*. 2004;14(3):184–189.
20. Short KA, Fuller LC, Higgins EM. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the use of topical 10% potassium hydroxide solution in the treatment of molluscum contagiosum. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(3):279–281. doi: 10.1111/j.1525-1470.2006.00235.x.
21. Neri I, Bardazzi F, Raone B, et al. Ectopic pearly penile papules: a paediatric case. *Genitourin Med*. 1997;73(2):136. doi: 10.1136/sti.73.2.136.
22. Ucmak D, Akkurt MZ, Kacar SD, et al. Comparative study of 5% and 2.5% potassium hydroxide solution for molluscum contagiosum in children. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(1):54–59. doi: 10.3109/15569527.2013.796479.
23. Jansen T, Romiti R, Dissemond J, Grabbe S. [Evaluation of the efficacy and tolerability of 5% potassium hydroxide solution in the treatment of molluscum contagiosum in childhood. (In German).] *Aktuelle Derm*. 2007;33(6):210–215. doi: 10.1055/s-2007-966517.

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

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

Изучение переносимости бесклеточных АаКДС-вакцин у детей старше 4 лет: результаты ретроспективного исследования

Контактная информация:

Гайворонская Анна Геннадьевна, кандидат медицинских наук, педиатр-иммунолог отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: a89265248449@mail.ru

Статья поступила: 12.12.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Обоснование. Коклюш — высококонтагиозная бактериальная инфекция с воздушно-капельным путем передачи — остается серьезной проблемой и в России, и во всем мире. Единственным надежным средством специфической профилактики коклюша является вакцинация. В России предусмотрена лишь одна ревакцинация от коклюша в возрасте полутора лет цельноклеточной АКДС-вакциной, которая в связи с высокой реактогенностью не применяется у детей старше 4 лет. Альтернативой цельноклеточным являются импортные бесклеточные АКДС-вакцины, разрешенные к применению, в том числе у детей более старшего возраста. **Цель исследования:** изучить переносимость вакцин с бесклеточным коклюшным компонентом у детей. **Методы.** В ретроспективном исследовании анализировали безопасность бесклеточных АаКДС-вакцин (АаКДС, АаКДС-ИПВ//ХИБ) у детей в возрасте старше 4 лет, вакцинированных в отделении вакцинопрофилактики Научного центра здоровья детей (Москва) в период с декабря 2014 по декабрь 2015 г. **Результаты.** Изучены результаты вакцинации 123 детей в возрасте от 4 до 9 лет, из них практически здоровых — 62, с аллергическим заболеванием — 30, с другими хроническими заболеваниями — 31. В поствакцинальном периоде (от 3 до 7 сут) местные реакции (слабые и/или сильные) были зафиксированы у 19 (31%) здоровых детей, у 11 (37%) с аллергическим заболеванием, у 9 (29%) с другими хроническими заболеваниями. Общие реакции на вакцинацию (слабые и/или сильные) развились у 11 (18%), 6 (20%) и 8 (26%) детей, соответственно. **Заключение.** Сравнимые группы не различались по частоте поствакцинальных реакций и их выраженности, за исключением сильных местных реакций, которые чаще возникали у детей с аллергическими заболеваниями.

Ключевые слова: коклюш, бесклеточные вакцины, цельноклеточные вакцины, вакцинация, *Bordetella pertussis*.

(Для цитирования: Гайворонская А.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новикова Д.А., Федосеенко М.В., Ткаченко Н.Е., Калюжная Т.А., Шахтактинская Ф.Ч., Броева М.И. Изучение переносимости бесклеточных АаКДС-вакцин у детей старше 4 лет: результаты ретроспективного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 601–606. doi: 10.15690/pf.v13i6.1676)

КОКЛЮШ

Эпидемиология коклюша

До настоящего времени коклюшная инфекция остается серьезной проблемой не только в нашей стране, но и во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно болеет коклюшем около 60 млн человек, умирает около 1 млн детей, преимущественно в возрасте до 1 года [1]. Еще в середине XX столетия заболеваемость коклюшем в нашей стране составляла 428 случаев на 100 тыс. населения при очень высокой летальности (0,25%). Но спустя десятилетия благодаря вакцинопрофилактике заболеваемость снизилась в 25 раз, а количество летальных случаев — в 1000 [2, 3]. Известно, что иммунизация против коклюша проводится детям первых лет жизни, у них создается высокий уровень иммунитета, который постепенно угасает к школьному возрасту,

в результате чего дети старше 6–7 лет формируют неиммунную прослойку, создавая тем самым условия для циркуляции возбудителя [4]. Коклюш среди детей школьного возраста в основном протекает в легких или атипичных формах, поэтому эпидемическая настороженность врачей в отношении данной инфекции оказывается сниженной, что приводит к поздней диагностике коклюша у детей-школьников, а кроме того, к длительному выделению возбудителя детьми без установленного диагноза и распространению инфекции в популяции. В частности, в 2015 г. наблюдалось повышение уровня заболеваемости на 35% в сравнении с 2014 г. (с 3,27 до 4,42 на 100 тыс. населения), а за первые 9 мес 2016 г. заболеваемость выросла в 1,6 раза [5, 6]. В 2015 г. некоторые регионы России (Хабаровский край, Прикамье, Кировская обл. и др.) сообщали о 8–10-кратном росте заболеваемости коклюшем [7]. В возрастной

структуре заболевших преобладают школьники 7–14 лет (38% от всех заболевших) [8].

Коклюш — острое инфекционное заболевание, вызываемое *Bordetella pertussis*, — характеризуется циклическим течением, а также особенностью клинической картины с развитием судорожного приступообразного кашля. Возбудитель коклюша — аэробная неподвижная грамотрицательная бактерия, культивирование которой возможно на специальных средах (казеиново-угольном, картофельно-глицериновом агаре). Резервуар и источник инфекции — больной человек, представляющий опасность с конца инкубационного периода; максимально заразен больной с момента развития клинических проявлений болезни. Считается, что в предсудорожном периоде, а также в течение первой недели спастического кашля около 95% больных являются активными бактериовыделителями. К 3–4-й нед спазматического периода возбудитель удается высеять не более чем у 50% пациентов, а начиная с 5-й нед болезни определить инфекционный агент уже не удается [9]. Большую опасность для детских организованных коллективов представляют дети и взрослые, переносящие заболевание в стертой форме. Носительство возбудителя коклюша, как правило, кратковременно и не имеет существенного эпидемиологического значения [3].

Механизм передачи — аэрозольный; путь передачи — воздушно-капельный. Несмотря на массивное выделение возбудителя во внешнюю среду, из-за крупнодисперсного характера выделяемого аэрозоля передача микроба возможна только при тесном общении с больным. При этом заражение происходит на расстоянии не более 2 м от источника инфекции. Вследствие нестойкости возбудителя во внешней среде передачи инфекции через предметы обихода, как правило, не происходит [3].

Восприимчивость к инфекции высокая: индекс контагиозности (среднее число заболевших из каждых

100 человек, контактировавших с больным) составляет от 0,7 до 1,0. Для коклюша характерен осенне-зимний подъем заболеваемости. Типичны периодические подъемы и спады с интервалом в 3–4 года. Повторные случаи регистрируются обычно у лиц пожилого возраста. Летальность в настоящее время составляет в развивающихся странах 1–2%, в развитых — 0,04%, в России — 0,007 на 100 тыс. населения [3, 7].

Особенности течения коклюша у ранее привитых детей

У ранее привитых детей могут наблюдаться некоторые особенности течения коклюша. В настоящее время заболеваемость среди привитых детей в 4–6 раз ниже, чем среди непривитых. Привитые против коклюша дети могут заболеть из-за недостаточной выработки иммунитета или снижения его напряженности со временем. Так, установлено, что риск развития коклюша у привитого ребенка значительно возрастает спустя 3 и более лет после последней прививки. Чаще отмечаются легкие, в том числе стертые, формы заболевания (не менее 40%), среднетяжелые формы регистрируются менее чем в 60% случаев. Среди привитых детей тяжелые формы заболевания, как правило, не наблюдаются. Специфические осложнения со стороны бронхолегочной и нервной систем у привитых пациентов отмечаются в 4 раза реже, чем у непривитых, и не носят угрожающего жизни характера. Летальные исходы не отмечаются. В противоположность непривитым детям инкубационный и катаральный периоды у ранее привитых удлиняются до 14 сут, а период спазматического кашля, напротив, укорачивается до 2 нед. Репризы, рвота отмечаются значительно реже [10].

Профилактика коклюша

В связи с особенно тяжелым и осложненным течением коклюша у детей первого года жизни специфическая

Anna G. Gaivoronskaya¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Daria A. Novikova¹, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Natalia E. Tkachenko¹, Tatiana A. Kaljuzhnaya¹, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya¹, Marika I. Broeva^{1, 2}

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

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

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Tolerance of Children Older Than 4 Years to Acellular DPT-vaccines: Results of a Retrospective Study

Background. Pertussis is a highly contagious bacterial infection of airborne transmission type that still remains a serious problem in Russia and around the world. The only reliable means of specific prophylaxis of pertussis is vaccination. In Russia, only one revaccination from pertussis is provided at the age of one and a half years, which is done with whole-cell DTP vaccine, which is not used with children older than 4 years due to high reactogenicity. Imported acellular DTP vaccines are an alternative to whole-cell vaccines licensed for use with older children. **Objective:** Our aim was to study children's tolerability of the vaccine containing acellular pertussis component. **Methods.** The safety of acellular DTP vaccines (DTaP, DTaP/IPV/Hib) has been analyzed in a retrospective study with children older than 4 years at the department of vaccinal prevention of Scientific Center of Children's Health (Moscow) in the period from December 2014 to December 2015. **Results.** The results of 123 vaccinated children aged 4 to 9 have been studied. Among them, healthy children — 62, those having allergic disease — 30, those with other chronic diseases — 31. In the post-vaccination period (3–7 days), local reactions (weak and/or strong) were recorded with 19 (31%) healthy children, 11 (37%) with children having allergic diseases, 9 (29%) with children having other chronic diseases. General reactions to vaccination (weak and/or strong) occurred with 11 (18%), 6 (20%), and 8 (26%) children respectively. **Conclusion.** The compared groups did not differ in frequency of post-vaccination reactions and their intensity, with the exception of strong local reactions that occurred more frequently with children having allergic diseases.

Key words: pertussis, acellular vaccines, whole-cell vaccines, vaccination, *Bordetella pertussis*.

(**For citation:** Gaivoronskaya Anna G., Namazova-Baranova Leyla S., Novikova Daria A., Fedoseenko Marina V., Tkachenko Natalia E., Kaljuzhnaya Tatiana A., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Broeva Marika I. Tolerance of Children Older Than 4 Years to Acellular DPT-vaccines: Results of a Retrospective Study. *Pediatricheeskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 601–606. doi: 10.15690/pf.v13i6.1676)

профилактика АКДС проводится в Российской Федерации всем детям в возрасте от 3 мес до 4 лет. Курс вакцинации состоит из трех внутримышечных инъекций препарата (0,5 мл каждая) с интервалом 1,5 мес. Ревакцинацию АКДС-вакциной проводят однократно через 1 год после законченной 3-кратной вакцинации. Детям с 4 лет прививки АКДС-вакциной не проводят вследствие ее высокой реактогенности в старшей возрастной группе.

В настоящее время существуют три противопоказания для вакцинации цельноклеточной АКДС-вакциной:

- тяжелая реакция на предыдущее введение АКДС-вакцины в виде местной реакции более 8 см в диаметре или повышения температуры выше 40,0°C, пронзительный крик и неукротимый продолжительный плач в течение трех и более часов, анафилактическая реакция или отек Квинке;
- прогрессирующие заболевания нервной системы;
- афебрильные судороги в анамнезе.

При наличии побочных реакций или в качестве альтернативы могут использоваться комбинированные вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом — Инфанрикс, Инфанрикс Гекса (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) или Пентаксим (Санофи Пастер, Франция). Сроки вакцинации и ревакцинации соответствуют Национальному календарю профилактических прививок (НКПП), возможно их использование (кроме вакцины Инфанрикс Гекса) у детей в возрасте старше 4 лет. Вакцины соответствуют требованиям ВОЗ в отношении производства субстанций биологического происхождения и вакцин против дифтерии, столбняка и коклюша, для вакцины Пентаксим дополнительно к перечисленным — против полиомиелита (инактивированной полиомиелитной вакцины, ИПВ) и гемофильной инфекции типа *b* (Hib), для вакцины Инфанрикс Гекса — дополнительно против полиомиелита, гепатита В (ВГВ) и гемофильной инфекции типа *b* [13].

Учитывая тот факт, что иммунитет к коклюшу после 4-кратного введения АКДС-вакцины снижается уже к школьному возрасту, важно понимать, что детям-дошкольникам необходимо введение бустерной дозы против коклюша для продления иммунитета к этой инфекции. В ряде европейских стран, таких как Франция, Норвегия, Бельгия, Болгария, Дания, Хорватия и др., для проведения очередных ревакцинаций у детей в возрасте 5–7 лет используются АаКДС-вакцины со стандартным содержанием коклюшного, столбнячного и дифтерийного анатоксина. Более того, аналогичные вакцины используются у детей в возрасте 8 лет в Словении, в возрасте 10–11 лет — в Чехии [13].

Менее реактогенными, чем цельноклеточные АКДС, признаны бесклеточные АаКДС-вакцины [9, 11, 12]. Учитывая тот факт, что иммунитет к коклюшу после 4-кратного введения АКДС-вакцины снижается уже к школьному возрасту, важно понимать, что детям-дошкольникам необходимо введение бустерной дозы против коклюша для продления иммунитета к этой инфекции. Во всем мире проводится вакцинация этой категории детей бесклеточными АаКДС-вакцинами. В РФ зарегистрирована вакцина Адасель для ревакцинации детей против коклюша, дифтерии и столбняка, начиная с 4-летнего возраста, однако, пока она в страну не поставляется. В связи с этим у детей старше 4 лет могут быть применены только доступные на территории России бесклеточные АаКДС-вакцины со стандартным содержанием дифтерийного

и столбнячного анатоксинов. Исходя из прилагаемых инструкций к этим вакцинам, они могут использоваться у детей старше четырехлетнего возраста (кроме 6-компонентной вакцины, возрастным ограничением которой является возраст старше 36 мес).

Цель исследования: изучить переносимость вакцин с бесклеточным коклюшным компонентом у детей старше четырехлетнего возраста. Эти данные необходимы для определения возможности рекомендовать эти вакцины к использованию не только у детей первых лет жизни, но и для проведения вакцинации у детей с нарушенным графиком прививок, а также у детей дошкольного и младшего школьного возраста в качестве последующих ревакцинаций.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное сплошное исследование когорты детей, иммунизированных бесклеточными АаКДС-вакцинами.

Критерии соответствия

В исследование включали детей в возрасте от 4 до 9 лет, вакцинируемых с информированного согласия родителей бесклеточными АаКДС-вакцинами.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе отделения вакцинопрофилактики ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России (Москва) в период с декабря 2014 по декабрь 2015 г.

Описание медицинского вмешательства

АКДС-вакцина (АаКДС или АаКДС-ИПВ//ХИБ) вводилась в стандартной дозе (0,5 мл) внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча. Наблюдение за привитыми детьми проводилось в отделении в раннем поствакцинальном периоде в течение 30 мин после прививки. Последующий контроль общих и местных реакций осуществлялся посредством телефонного опроса родителей на 3-и сут после вакцинации, при наличии жалоб — повторно на 5–7-е сут после иммунизации.

Исходы исследования

Оценивали частоту местных и общих реакций в поствакцинальном периоде, возникших в течение 7 сут после вакцинации.

Методы регистрации исходов

Под **местными реакциями** на вакцинацию подразумевались реакции, которые развивались в месте введения вакцины. К числу местных реакций, подлежащих оценке, относятся видимые изменения в месте инъекции (гиперемия, отек, уплотнение), а также субъективные ощущения пациентов (болезненность, жжение, затруднения при движении конечности). По степени выраженности выделяли слабые и сильные местные. Если в месте введения вакцины визуализировался лишь точечный след от укола, считалось, что реакции не было (отсутствие реакции). При слабой реакции на месте инъекции субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт) были описаны пациентами и/или их родителями как незначительные, а видимые изменения (гиперемия и отек)

Таблица 1. Степень выраженности местной реакции на вакцинацию

Выраженность	Объективные признаки (гиперемия, отек), см (диаметр)	Субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт)	Длительность местной реакции, сут
Слабая	≤ 5	Незначительные	≤ 3
Сильная	> 5	Выраженные	> 3

Таблица 2. Степень выраженности общей реакции на вакцинацию

Выраженность	Температура тела, °С	Слабость, недомогание, головная боль	Длительность общей реакции, сут
Слабая	37,0–37,9	Незначительные	≤ 2
Сильная	≥ 38,0	Выраженные	> 2

в месте инъекции составляли не более 5 см в диаметре. Считалось, что продолжительность слабой местной реакции не могла превышать 3 сут после вакцинации. При сильной реакции гиперемия и отек в месте инъекции были более 5 см в диаметре, а субъективные ощущения описывались привитыми как значительные, при этом жалобы длились более 3 сут после вакцинации. Разделение по степени выраженности местной реакции представлено в табл. 1.

Общие реакции на вакцинацию обусловлены иммунной реакцией организма на введение вакцины. Наиболее распространенные общие реакции отмечались в виде повышения температуры тела, головной боли, слабости и общего неудовлетворительного самочувствия. При наблюдении за привитыми детьми общие реакции на иммунизацию были разделены на 2 степени выраженности — слабую и сильную. При отсутствии жалоб со стороны пациентов и/или их родителей и нормальной температуре тела считалось, что реакции не было (отсутствие реакции). Оценка степени выраженности общей реакции на вакцинацию представлена в табл. 2. При анализе переносимости вакцинации учитывалось возможное влияние вакцинации на течение основного заболевания.

Анализ в подгруппах

Переносимость бесклеточных АаКДС-вакцин дополнительно анализировалась в подгруппах практически здоровых детей, детей с проявлениями аллергии и пациентов с любой другой патологией (кроме аллергической).

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS. Сравнение качественных признаков в независимых группах выполнено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы менее 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика вакцинированных

В исследование включены данные 123 детей в возрасте от 4 до 9 лет, из них в возрасте 4–6 лет — 56 (46%).

Практически здоровыми были признаны 62 (50%) ребенка, остальные — с различными нарушениями в состоянии здоровья, в том числе 30 (24%) детей с аллергической патологией (атопический дерматит — у 16, аллергический ринит — у 13, бронхиальная астма — у 1); 31 (25%) ребенок с другими видами патологии (заболевания ЛОР-органов у 6, желудочно-кишечного тракта — у 4, неврологические нарушения у 9, нефрологические — у 7; в том числе эндокринологическую патологию имели 2 ребенка, кардиологическую — 2, офтальмологическую — 1).

Вакцинация всех детей проводилась на фоне стабильного состояния, вне обострения основного заболевания и сопутствующей патологии, при необходимости — на фоне применения базисной терапии основного заболевания. У 66 (54%) детей была проведена моно-вакцинация, у остальных — сочетанная с другими вакцинами иммунизация. Вакцинацию пятикомпонентной педиатрической вакциной АаКДС-ИПВ//ХИБ получили 57 (46%) детей (Hib-компонент вакцины получали дети в возрасте до 5 лет), трехкомпонентной вакциной АаКДС — 66 (54%).

Поствакцинальные реакции

В поствакцинальном периоде местные реакции на вакцинацию (слабые и/или сильные) были зафиксированы у 19 (31%) здоровых детей, у 11 (37%) — с аллергическими заболеваниями, у 9 (29%) — с другими хроническими заболеваниями. Общие реакции на вакцинацию (слабые и/или сильные) развились у 11 (18%), 6 (20%) и 8 (26%) детей, соответственно (табл. 3). Статистически значимых различий в указанных группах по частоте и выраженности местных и общих реакций на введение вакцин не отмечено (во всех случаях $p > 0,05$), кроме частоты сильных местных поствакцинальных реакций, чаще возникавших у детей с аллергическим заболеванием ($p = 0,041$ при сравнении с группами, включавшими здоровых детей или детей с другими хроническими заболеваниями). Следует, однако, отметить, что даже эти реакции проходили бесследно в течение нескольких дней, не вызывая обострения основного аллергического заболевания у ребенка.

Среди общих поствакцинальных реакций чаще всего родители отмечали повышение температуры тела до 37,5–38,2°C (у 10; 8%), а также капризное поведение (у 9; 7%). Так же как и сильные местные реакции, выраженные общие реакции проходили в течение несколь-

Таблица 3. Поствакцинальные реакции у здоровых детей и пациентов с хроническими заболеваниями

Группы	Местные реакции, абс. (%)		Общие реакции, абс. (%)	
	Слабые	Сильные	Слабые	Сильные
Здоровые дети, $n = 62$	13 (21)	6 (10)	8 (13)	3 (5)
С аллергическим заболеванием, $n = 30$	3 (10)	8* (27)	4 (13)	2 (7)
С другими хроническими заболеваниями, $n = 31$	5 (16)	4 (13)	6 (19)	2 (7)
Всего, $n = 123$	21 (17)	18 (15)	18 (15)	7 (6)

Примечание. * — $p = 0,041$ при сравнении с группой детей с другими хроническими заболеваниями.

ких дней на фоне приема антигистаминных препаратов, а при необходимости — и жаропонижающих средств, не вызывая у детей с какой-либо патологией обострения основного заболевания.

При анализе переносимости вакцинации учитывалось течение основного заболевания. Обострения основного заболевания в течение первой недели после вакцинации не отмечено ни у одного ребенка с хронической патологией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Показана благоприятная переносимость бесклеточных АаКДС-вакцин (АаКДС и АаКДС-ИПВ//ХИБ) у детей старше четырехлетнего возраста. Не обнаружено влияния вакцинации на течение хронических заболеваний у детей. Можно ожидать более высокую вероятность проявления сильных местных постпрививочных реакций у детей с аллергическими заболеваниями.

Обсуждение основного результата исследования

В результате нашей работы показана удовлетворительная переносимость различных бесклеточных АаКДС-вакцин у детей старше четырехлетнего возраста, применяемых как для первичной вакцинации, так и в качестве бустерных доз. Важно отметить, что частота развития постпрививочных реакций, полученных в ходе нашего исследования (6% сильных общих и 15% сильных местных реакций), сопоставима с данными литературы и общемировыми показателями практического применения как инактивированных вакцин в целом, так и различного типа коклюшных вакцин среди детей первых лет жизни [14, 15].

Вакцины, используемые в нашем исследовании, содержат стандартное количество бесклеточного коклюшного компонента и дифтерийного и столбнячного анатоксинов и потому традиционно применяются в раннем детском возрасте. В настоящее время в ряде стран для проведения ревакцинации среди детей в возрасте старше 4 лет используются только бесклеточные коклюшные вакцины [13]. В России такая вакцина зарегистрирована, но пока не доступна для применения, поэтому поиск возможности «продлевать» утраченный к 6–7-летнему возрасту иммунный ответ против коклюша заставляет анализировать переносимость стандартных бесклеточных АаКДС-вакцин у детей данной возрастной категории. На возможность применения ацеллюлярной АаКДС-вакцины в качестве 2-й бустерной дозы в рамках НКПП РФ ранее уже указывал проф. В. К. Таточенко [16]. Опубликованы результаты клинического исследования,

проведенного во Франции и Великобритании, продемонстрировавшие хорошую переносимость комбинированной стандартной АаКДС/ИПВ-вакцины у детей в возрасте 4–7 лет [17–19].

По результатам нашей работы, у детей с аллергической патологией очевидно чаще в поствакцинальном периоде возникали местные сильные реакции. По нашему мнению, это можно объяснить предрасположенностью этих детей к реакциям гиперчувствительности немедленного типа с избыточной выработкой специфических антител. Этот факт находит отражение в результатах работ некоторых российских иммунологов [20, 21]. В связи с этим необходимо проводить вакцинацию детей с аллергической патологией на фоне гипоаллергенного режима (быт, диета).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об удовлетворительной переносимости бесклеточных АаКДС-вакцин (АаКДС, АаКДС-ИПВ//ХИБ) у детей старше 4 лет. Важно информировать родителей, особенно тех, чьи дети имеют сопутствующую аллергическую патологию, о возможной постпрививочной реакции, которая проходит бесследно в течение нескольких дней, не вызывая ухудшения здоровья вакцинируемого ребенка. Наши данные позволяют рекомендовать бесклеточные АаКДС-вакцины для иммунизации против дифтерии, столбняка, коклюша и других инфекций детей с 4 лет и старше с нарушенным графиком прививок, в том числе детей с различными хроническими заболеваниями. Кроме того, введение второй ревакцинации против коклюша в НКПП должно привести к снижению заболеваемости этой инфекцией у детей младшего школьного возраста.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Остальные 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. Васюнина А.В., Краснова Е.И., Панасенко Л.М. Коклюш у детей // Лечащий врач. — 2011. — № 10 — С. 55–60. [Vasyunina AV, Krasnova EI, Panasenko LM. Koklyush u detei. *Practitioner*. 2011;(10):55–60. (In Russ).]
2. cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Help Protect Babies from Whooping Cough. Content source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases [cited 2016 Dec 9]. Available from: <http://www.cdc.gov/features/pertussis/>.
3. Сиземов А.Н., Комелева Е.В. Коклюш: клиника, диагностика, лечение // Лечащий врач. — 2005. — № 7 — С. 82–87. [Sizemov AN, Komeleva EV. Koklyush: klinika, diagnostika, lechenie. *Practitioner*. 2005;(7):82–87. (In Russ).]
4. Федосеенко М.В., Галицкая М.Г., Гайворонская А.Г., Степанов А.А. Безопасность применения ацеллюлярной коклюшной вакцины у детей старше 4 лет // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2010. — Т. 19. — № 3. — С. 69–70. [Fedoseenko MV, Galitskaya MG, Gaivoronskaya AG, Stepanov AA. Bezopasnost' primeneniya atsellyulyarnoi koklyushnoi vaksiny u detei starshe 4 let. *Medical news of North Caucasus*. 2010;19(3):69–70. (In Russ).]
5. Инфекционная заболеваемость за 2015 год в РФ // Детские инфекции. — 2016. — Т. 15. — № 1 — С. 5. [Infektsionnaya zaboлеваemost' za 2015 god v RF. *Detskie infektsii*. 2016;15(1):5. (In Russ).]
6. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–сентябрь 2016 года. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. [Infektsionnaya zaboлеваemost' v Rossiiskoi Federatsii za yanvar'–sentyabr' 2016 goda. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka. (In Russ).] Доступно по: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7258. Ссылка активна на 12.12.2016.
7. Николаева И.В., Шайхиева Г.С. Коклюш на современном этапе // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9. — № 2 — С. 25–29. [Nikolaeva IV, Shaikhieva GS. Pertussis at the present stage. *Bulletin of contemporary clinical medicine*. 2016;9(2):25–29. (In Russ).] doi: 10.20969/VSKM.2016.9(2).25-29.
8. Письмо Роспотребнадзора РФ №01/2412-16-31 от 29.02.2016 «О разъяснении эпидемиологической целесообразности ревакцинации против коклюша». [Rospotrebnadzor Letter №01/2412-16-31 ot 29.02.2016 «O raz'yasnenii epidemiologicheskoi tselesoobraznosti revaktsinatsii protiv koklyusha». (In Russ).]
9. Федосеенко М.В., Галицкая М.Г., Ивардава М.И., и др. Коклюш возвращается? Усовершенствование борьбы с забытой детской инфекцией // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9. — № 2 — С. 28–36. [Fedoseenko MV, Galitskaya MG, Ivardava MI, et al. Pertussis is coming back? Improvement of forgotten childhood infection control. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(2):28–36. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i2.242.
10. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):449–486. doi: 10.1128/CMR.00083-15.
11. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper August 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(35):433–460.
12. Вакцины для профилактики коклюша (Позиция ВОЗ) // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5. — № 1 — С. 91–94. [Vaccines for pertussis prevention (WHO position). *Pediatric pharmacology*. 2008;5(1):91–94. (In Russ).]
13. ecdc.europa.eu [Internet]. European Center for Disease Prevention and Control. Vaccine schedule. [cited 2016 Dec 9]. Available from: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.
14. Лакоткина Е.А., Харит С.М., Черняева Т.В., Брусков 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 oslozhneniya (klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika). *Posobie dlya prakticheskogo vracha*. St. Petersburg; 2002. 82 p. (In Russ).]
15. Institute of medicine. *Adverse events associated with childhood vaccine*. Washington, DC: National academy press; 1994. 65 p.
16. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика-2014. Справочник. — М.: Педиатр.; 2014. — 199 с. [Tatochenko VK, Ozeretskovskii NA, Fedorov AM. *Immunoprofilaktika-2014. Spravochnik*. 12 ed. Moscow: Pediatr"; 2014. 199 p. (In Russ).]
17. Плоткин С., Йоханнес Л., Мадхи Ш., Эстебан О. Вакцина АбКДС-ИПВ//PRP-T: обзор 16-летнего опыта клинического применения // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11. — № 1. — С. 18–36. [Plotkin SA, Liese J, Madhi S, Ortiz E. A DTAP–IPV//PRP–T vaccine: a review of 16 years' clinical experience. *Current pediatrics*. 2012;11(1):18–36. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i1.129.
18. Collins CL, Salt P, Carthy N, et al. Immunogenicity and safety of a low-dose diphtheria, tetanus and acellular pertussis combination vaccine with either inactivated or oral polio vaccine as a pre-school booster in UK children. *Vaccine*. 2004;22(31–32):4262–4269. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.04.027.
19. Langue J, Matisse N, Pacoret P, et al. Persistence of antibodies at 5–6 years of age for children who had received a primary series vaccination with a pentavalent whole-cell pertussis vaccine and a first booster with a pentavalent acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of second booster with a tetravalent acellular pertussis at 5–6 years of age. *Vaccine*. 2004;22(11–12):1406–1414. doi: 10.1016/j.vaccine.2003.10.026.
20. Рычкова О.А., Казакевич Н.В., Сенникова Н.П., Чемакина Д.С. Опыт применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа у здоровых и детей с различными нарушениями здоровья // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т. 8. — № 4 — С. 76–81. [Rychkova OA, Kazakevich NV, Sennikova NP, Chemakina DS. The experience of a combined vaccine against diphtheria, pertussis, tetanus, polio and haemophilus influenzae type B in healthy children and children with various disabilities. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(4):76–81. (In Russ).]
21. Харит С.М., Черняева Т.В., Начарова Е.П., и др. Ревакцинация детей в возрасте старше 1,5 лет против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8. — № 6 — С. 20–25. [Kharit SM, Chernyaeva TV, Nacharova EP, et al. Re-vaccination of children over 1.5 years old against diphtheria, pertussis, tetanus, poliomyelitis and hemophilic infection. *Current pediatrics*. 2009;8(6):20–25. (In Russ).]

П.Е. Садчиков¹, И.Л. Гольдман², Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 4}, Г.В. Яцык¹, Т.Э. Боровик^{1, 3},
А.Д. Черноусов^{2, 5}, А.И. Романченко², Е.Р. Садчикова², О.Л. Лукоянова¹, Н.Г. Звонкова^{1, 3},
И.А. Беляева¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Институт биологии гена, Москва, Российская Федерация

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

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

⁵ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

Возможности применения лактоферрина у детей первого года жизни

Контактная информация:

Садчиков Павел Евгеньевич, аспирант отделения для недоношенных детей НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2 стр. 1, тел.: +7 (968) 708-01-40, e-mail: borovik@nczd.ru

Статья поступила: 26.04.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

В статье обобщены результаты исследований, посвященных изучению антибактериальных, противовирусных и противогрибковых свойств многофункционального белка человека — лактоферрина, для определения перспектив его применения с целью профилактики и лечения инфекционной патологии у детей первого года жизни. Описаны механизмы противоинфекционного действия этого белка у детей, находящихся на грудном вскармливании. Показаны основные различия между лактоферрином человека и лактоферрином крупного рогатого скота. Описана биотехнология получения рекомбинантного лактоферрина человека из молока генно-инженерных молочных животных (коз-производителей). Согласно проведенным исследованиям, как по физико-химическим параметрам, так и по биологической активности лактоферрин человека, выделенный из молока коз-производителей, соответствует его природному аналогу.

Ключевые слова: дети, лактоферрин, антибиотикорезистентная микрофлора, инфекционная патология.

(Для цитирования: Садчиков П.Е., Гольдман И.Л., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Г.В., Боровик Т.Э., Черноусов А.Д., Романченко А.И., Садчикова Е.Р., Лукоянова О.Л., Звонкова Н.Г., Беляева И.А. Лактоферрин в проблеме противoinфекционной защиты детей первого года жизни. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 607–613. doi: 10.15690/pf.v13i6.1677)

Pavel E. Sadchikov¹, Igor L. Goldman², Leila S. Namazova-Baranova^{1, 3, 4}, Galina V. Yatsik¹, Tatiana E. Borovik^{1, 3},
Alexandr D. Chernousov^{2, 5}, Alexandr I. Romanchenko², Elena R. Sadchikova², Olga L. Lukoyanova¹,
Natalia G. Zvonkova^{1, 3}, Irina A. Belyaeva¹

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

² Institute of Gene Biology, Moscow, Russian Federation

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

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ State Science Center "Institute of Immunology", Moscow, Russian Federation

Lactoferrin in the Problem of Anti-Infectious Protection of Babies in their first Year of Living

The author summarizes the results of research of the antibacterial, antiviral and antifungal properties of multifunctional human protein — lactoferrin, in order to determine the prospects for its use in the prevention and treatment of infectious diseases of children in their first year of life. The mechanisms of anti-infectious effect of this protein with breastfed children have been described. Basic differences between human lactoferrin and cattle lactoferrin have been shown. Biotechnology of obtaining recombinant human lactoferrin from the milk of genetically engineered dairy animals (goat-producers) has been described. According to the studies, both by physical and chemical parameters and biological activity, human lactoferrin, obtained from milk-producing goats, corresponds to its natural counterpart.

Key words: children, lactoferrin, antibiotics-resistant microflora, infection pathology.

(For citation: Sadchikov Pavel E., Goldman Igor L., Namazova-Baranova Leila S., Yatsik Galina V., Borovik Tatiana E., Chernousov Alexandr D., Romanchenko Alexandr I., Sadchikova Elena R., Lukoyanova Olga L., Zvonkova Natalia G., Belyaeva Irina A. Lactoferrin in the Problem of Anti-Infectious Protection of Babies in their first Year of Living. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 607–613. doi: 10.15690/pf.v13i6.1677)

ВВЕДЕНИЕ

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, через 10–20 лет практически все патогенные микроорганизмы приобретут устойчивость к антибиотикам [1]. В европейских странах уже сегодня ежегодно регистрируются новые инфекции с множественной устойчивостью к антибиотикам [1]. По данным российских эпидемиологов, практически все возбудители таких распространенных болезней, как сепсис, пневмония, отит, гайморит, стали устойчивыми к действию антибиотиков [2]. Самая сложная ситуация — с лечением инфекционной патологии у детей первого года жизни, у которых по показаниям можно применять лишь ограниченный перечень антибактериальных препаратов. Количество детей, которым вынужденно, и иногда безрезультатно, назначают по 2–3 антибиотика, постоянно растет [3].

Внутрибольничные инфекции в неонатальных учреждениях занимают ведущее место в общей заболеваемости новорожденных детей [4]. С их распространением связана необходимость проведения активных противoinфекционных мероприятий, как традиционных (гигиенических), так и с использованием природных бактерицидных белков.

В последние годы ученые обращают пристальное внимание на природные иммуногенные белки женского молока (лактоферрин, лизоцим, лактопероксидаза, иммуноглобулины классов D, G, A, M, α -лактальбумин, липаза и к-казеин), которые играют важную роль в защите новорожденного ребенка от инфекций в период становления у него собственных механизмов активной иммунологической защиты, особенно у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

ЛАКТОФЕРРИН — ИММУНОГЕННЫЙ БЕЛОК МОЛОКА

Лактоферрин впервые был обнаружен и выделен из коровьего молока в 1939 г., в 1960 г. его выделили из женского молока. В дальнейшем было показано, что лактоферрин активно синтезируется не только клетками молочной железы, но и эпителиальными клетками матки, миелоидными клетками крови, клетками мозга. Было установлено также его присутствие в таких биологических жидкостях, как слюна, слезы, семенная жидкость. Большое количество лактоферрина обнаруживается в эпителии слезных желез, желудочно-кишечного тракта и шейки матки — потенциальных ворот для проникновения инфекции, что подтверждает высокую физиологическую значимость этого бактерицидного белка на протяжении всей жизни человека [5–7].

Предполагается, что с действием лактоферрина связан рост эпителиальных клеток, влияющий на созревание кишечника у новорожденных детей [8, 9].

Находящийся в грудном молоке лактоферрин проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывает положительное влияние на развитие головного мозга и имеет в том числе анальгезирующее действие [10, 11].

Основная биологическая активность лактоферрина заключается в связывании и транспорте ионов железа [12, 13]. Для детей первого года жизни особенно важны антибактериальные, противовирусные, противогрибковые и противопаразитарные свойства лактоферрина [14]. Кроме того, подтверждены его каталитическая активность, противоаллергические, иммуномодулирующие и радиопротекторные свойства [15].

Лактоферрин женского молока играет важную роль в противoinфекционной защите новорожденного ребенка. Основным механизмом бактериостатической активности лактоферрина состоит в том, что, находясь в свобод-

ной от железа форме (аполлактоферрин), он связывает железо в слизистой оболочке кишечника, останавливая рост патогенной микрофлоры [16]. Бактерицидная активность лактоферрина проявляется посредством связывания лактоферрина с липополисахаридами мембраны грамотрицательных и грамположительных патогенных микроорганизмов, что приводит к разрушению мембраны [17–19]. Эффективных механизмов формирования генетической устойчивости патогенных микроорганизмов к лактоферрину нет.

Важным свойством лактоферрина, в отличие от многих других известных антимикробных средств, является сохранение сапрофитной микрофлоры кишечника [20]. В отличие от антибиотиков лактоферрин не является антагонистом для таких значимых компонентов кишечной микробиоты, как *Bifidobacteriae* и *Lactobacillus*, выступая прямым активатором их роста, не вызывает развития дисбактериозов [21].

Установлено, что в желудочно-кишечном тракте ребенка в результате протеолиза лактоферрина образуется ряд пептидов, получивших название лактоферрицинов, обладающих собственной противомикробной активностью, причем с еще более выраженной, чем нативная молекула белка [22].

Продемонстрировано противогрибковое действие лактоферрина и его производных, проявляющееся посредством инактивации спорозидов, которые оказываются неспособными к инфицированию клеток, или через прямое разрушение клеточной стенки фитопатогена, приводящее к его гибели [23–25]. Экспериментальные исследования показали, что лактоферрин губительно воздействует также на некоторые вирусы человека и животных с ДНК- и РНК-геномами [26]. При общесистемном воспалении лактоферрин связывает бактериальные липополисахариды, способствующие развитию септических состояний, а также активирует синтез противовоспалительных цитокинов — интерлейкина 18, γ -интерферона — и запускает системы клеточной защиты. Показана возможность использования лактоферрина для уменьшения интоксикации организма, наблюдаемой у онкологических больных после химио- и радиотерапии, что позволяет в полном объеме провести у них эффективное лечение без снижения доз лекарственных химиопрепаратов и радиоактивных доз [27]. Важно отметить и положительный опыт использования лактоферрина совместно с антибиотиками, что многократно усиливает их терапевтический эффект [28, 29].

Таким образом, лактоферрин — это полифункциональный белок, обладающий выраженным антимикробным, противовирусным и противогрибковым действием, способный оказывать как прямое воздействие на причину септических состояний, так и включать защитные иммунные механизмы во взаимодействии с другими белковыми факторами.

ЛАКТОФЕРРИН ЧЕЛОВЕКА ПРИ ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ РЕБЕНКА

Благодаря наличию в женском молоке многочисленных противовоспалительных и иммунорегулирующих белков, в том числе секреторных антител, нуклеотидов, лактоферрина, лизоцима, гликанов (олигосахаридов и гликоконъюгатов), лейкоцитов, цитокинов и других биологически активных факторов, обеспечивается противoinфекционная защита новорожденных детей, находящихся на грудном вскармливании [30].

По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и Американской академии педиатрии, кормление детей исключительно материнским молоком должно продолжаться не менее 6 мес, а согласно позиции европейских

и российских специалистов с учетом последней информации о наличии «окна» толерантности — не менее 4–6 мес. В нашей стране из-за активного продвижения на потребительский рынок детских молочных смесей и сохранения в некоторых руководствах старых рекомендаций по раннему введению прикорма, который начинают использовать уже с 3-месячного возраста, доля грудного молока в питании ребенка остается относительно низкой [31].

Обобщив положительные эффекты грудного вскармливания, специалисты Американской академии педиатрии показали, что дети, вскармливаемые материнским молоком, содержащим достаточное количество бактерицидного белка лактоферрина, реже болеют. В частности, инфекционная заболеваемость у них была ниже, чем у детей, находящихся на искусственном вскармливании [32].

Грудное молоко — это лучшая природная поддержка, стимулирующая становление собственного иммунитета ребенка первого года жизни. В нашей стране количество детей на грудном вскармливании в первые 6 мес жизни составляет около 40%, тогда как в других странах этот процент в 1,5–2 раза выше: в Норвегии — 90%, в Венгрии — 87%, в Швеции — 60% [33]. Кормление детей грудью оказывает благоприятное воздействие и на самих матерей: у женщин, которые кормили своих детей грудью не менее 12 мес, в последующем реже возникали сердечно-сосудистые заболевания, рак груди, ревматоидный артрит и сахарный диабет [34].

Профилактическая доза лактоферрина поступает в организм новорожденного ребенка уже с первым кормлением. В молозиве здоровой матери содержится 5–7 г/л лактоферрина. Концентрация его в зрелом женском молоке на протяжении лактации постепенно снижается, обычно до 1–1,5 г/л. Вместе с тем достаточная для противоинфекционной защиты ребенка концентрация лактоферрина продолжает поддерживаться благодаря увеличению общего объема высасываемого им молока. Зарубежные неонатологи признают ключевую роль лактоферрина в противоинфекционной защите новорожденных детей, однако отмечают, что обеспечение физиологической потребности в нем возможно лишь в случае наличия в молоке матери достаточного количества этого белка [35].

Недавние исследования американских ученых показали, что содержание лактоферрина в молоке кормящих матерей зависит от многих причин: расовой принадлежности женщин, региона их проживания (Австралия, Китай, Чили, Канада, Мексика, Япония, Филиппины, Великобритания и США), возраста, состояния здоровья и периода лактации. Установлено, что наименьшее среднее значение содержания лактоферрина — 1,37 г/л — было в грудном молоке мексиканок, наибольшее — 2,12 г/л — у китайок. У австралиек содержание в грудном молоке лактоферрина оставалось неизменным на протяжении всего первого года жизни ребенка, тогда как у канадских матерей, а еще в большей степени у английских женщин, — к середине первого года жизни ребенка содержание лактоферрина в молоке стремительно падало [36].

Индивидуальные вариации концентрации лактоферрина, определенные в молозиве здоровых европейских рожениц, находятся в широком интервале — 0,6–9,8 г/л [37]. По данным многочисленных зарубежных исследований, средний показатель значения концентрации лактоферрина в женском молоке принимается равным 2,8 г/л [38]. При этом отсутствует значимая корреляция между качеством питания матери и содержанием в ее молоке данного белка. В сравнительном исследовании грудного молока, полученного от кормящих женщин различных социальных групп в Эфиопии и хорошо питающихся мате-

рей в Швеции, было обнаружено большее содержание лактоферрина в группах женщин из Эфиопии, как с высоким, так и с низким социальным статусом, что подтверждает значение расовой принадлежности и генетической детерминанты в выработке лактоферрина [39].

Несмотря на то, что содержание лактоферрина варьирует на протяжении лактации, его концентрация в зрелом молоке остается относительно постоянной в течение 2 лет после родов. При этом наибольшая концентрация лактоферрина в женском молоке приходится на период достижения ребенком 3-месячного возраста и составляет до 3,3 г/л [36].

По данным Американской академии педиатрии, ежедневное потребление материнского молока у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании (учитывая стандартный показатель содержания энергии в материнском молоке 0,67 ккал/мл), в первые 2 мес жизни составляет 102 мл/кг массы тела в сутки. Наибольшее потребление молока — 128 мл/кг в сут — наблюдается у детей в возрасте 3 мес, а к 12 мес этот показатель снижается до 51 мл/кг в сут. Исходя из этих данных, нами рассчитан средний показатель, характеризующий поступление в организм ребенка лактоферрина с материнским молоком, который колеблется от 0,14 до 0,5 г/кг в сут. Некоторые физиологи полагают, что это количество лактоферрина является избыточным, поскольку у здоровых детей значительная его часть выводится с калом [40]. Однако, у недоношенных, детей, родившихся с низкой массой тела или страдающих инфекционной патологией, концентрация лактоферрина в кале значительно снижается [41].

В настоящее время в практической медицине определение содержания лактоферрина в женском молоке рутинно не проводится, а является прерогативой научных исследований. Тем не менее установлено, что здоровые младенцев находится в определенной зависимости от концентрации лактоферрина в молоке их матерей. Так, например, исследователи из Нигерии установили, что в грудном молоке 202 обследованных кормящих матерей, дети которых были здоровы, концентрация лактоферрина на различных этапах лактации составила в среднем 0,93 г/л (0,95 г/л — в молозиве, 0,91 г/л — в переходном молоке, 0,91 г/л — в зрелом молоке). В грудном молоке 189 обследованных матерей, дети которых имели различную инфекционную патологию, концентрация лактоферрина составила 0,66 г/л (0,68 г/л — в молозиве, 0,64 г/л — в переходном молоке и 0,36 г/л — в зрелом молоке) [41]. Подобное исследование с аналогичным результатом выполнено в Народном университете медицины и исследования здоровья Пакистана, в котором было обследовано 356 кормящих матерей, имевших здоровых детей. При этом среднее содержание лактоферрина в их молоке составляло 0,94 г/л, тогда как в молоке 318 матерей, дети которых были с инфекционной патологией, концентрация лактоферрина была в 2,5 раза ниже (0,37 г/л) [42].

В тех случаях, когда содержание лактоферрина в молоке матери оказывается чрезвычайно низким, целесообразно добавление его к грудному молоку. Для детей, которые находятся на искусственном вскармливании, назначение лактоферрина, по нашему мнению, должно стать обязательным. Это актуально и для случаев временного прекращения грудного вскармливания при инфекционных заболеваниях матерей или вынужденного приема ими лекарственных средств, появление которых в молоке может оказать негативное влияние на здоровье грудного ребенка. Особую роль назначение лактоферрина играет в профилактике возникновения инфекционной патологии: у недоношенных, детей со сниженным имму-

нитетом, нарушениями нутритивного статуса, после перенесенных хирургических вмешательств и др. [14, 43, 44].

ЛАКТОФЕРРИН КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ

Использование цельного коровьего молока в питании грудных детей невозможно. Кроме того, содержание в нем лактоферрина составляет всего лишь 0,02 г/л [45]. Были разработаны промышленные методы выделения этого белка из коровьего молока. Первые промышленные выпуски коровьего лактоферрина относятся к 1985 г., осуществленные сначала в Бельгии (DOMO Food Ingredients), затем в Германии (MILEI), позднее в Голландии (DMV International) и Новой Зеландии (Tatua Nutritionals и Fonterra). Суммарный объем производства лактоферрина из коровьего молока в настоящее время составляет около 100 тонн в год [46].

Сначала были проведены многочисленные экспериментальные исследования по определению воздействия коровьего лактоферрина на организм лабораторных животных, показавшие его полную безопасность для их здоровья [47]. Затем на здоровых добровольцах была продемонстрирована хорошая переносимость этого белка даже в больших дозах [48]. В настоящее время разрешительными ведомствами многих стран коровий лактоферрин признан биологически безопасным в качестве пищевого ингредиента. Агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) еще в 2001 г. признало его биологическую безопасность [49]. Комитет по пищевым продуктам, питательным веществам и аллергенам (NDA) Европейского Управления по безопасности продуктов питания (EFSA) в 2012 г. заявил о безопасности продуктов питания, содержащих коровий лактоферрин, в том числе в составе пищевых добавок для детского и диетического питания [47]. В Японии была создана антибактериальная композиция, содержащая коровий аполактоферрин и лизоцим, в Китае — биологически активный продукт из молозива коров. Для использования в кормлении недоношенных детей предложена разработанная в Японии и запатентованная в России антибактериальная композиция, содержащая иммуноглобулины, лактоферрин и лизоцим [50]. Московским государственным университетом прикладной биотехнологии разработан препарат, имеющий в своем составе коровий лактоферрин, лактопероксидазу, панкреатическую РНКазу и ангиогенин [51].

Систематизации и анализу результатов клинических исследований, в которых эффекты коровьего лактоферрина изучались у детей разных возрастов, наблюдавшихся в неонатологических и педиатрических клиниках различных стран мира, были посвящены специальные работы [52, 53]. Основной задачей этих исследований (всего 19) была оценка влияния коровьего лактоферрина на показатели обмена железа, а также эффективности использования этого белка для профилактики кишечных инфекций и сепсиса у новорожденных детей, в том числе у недоношенных и детей, родившихся с низкой массой тела, а также у ВИЧ-инфицированных пациентов. Исследования показали выраженную тенденцию к уменьшению инфекций у детей, получивших лечение. Следует отметить, что в этих исследованиях использование коровьего лактоферрина было начато в среднем на 4-е сут жизни. Полное введение добавки продолжалось всего 12 сут вследствие ограничения среднего срока пребывания младенца в отделении интенсивной терапии. Кроме того, наблюдаемые случаи сепсиса в этом исследовании были диагностированы в течение первых 10 сут от начала вмешательства, в то время как на 10-е сут от начала

вмешательства в группе детей, получавших лактоферрин, не было обнаружено ни одного случая сепсиса против 6 в группе плацебо. Более выраженный статистически значимый противоинфекционный эффект был получен при применении лактоферрина в самые первые часы жизни младенца. Эти результаты открывают путь к дальнейшему обсуждению показаний, схемы и дозирования лактоферрина для новорожденных детей.

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ЛАКТОФЕРРИНОМ ЧЕЛОВЕКА И ЛАКТОФЕРРИНОМ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Известно, что по набору аминокислот человеческий и коровий лактоферрины совпадают лишь на 67% [54, 55]. Различия в первичной структуре лактоферинов обуславливают формирование разной вторичной и третичной структуры этих белков, что может определять их функциональные особенности [56]. В частности, найдены различия в строении рецепторов некоторых органов и тканей человека к обоим лактоферринам. Установлено, что рецепторы тонкой кишки человека более специфичны к белку человека, чем к коровьему [57]. Оптимальный показатель pH для связывания нативного лактоферрина со специфическими рецепторами равен 6,5–7,5, что соответствует значению pH тонкой кишки новорожденных детей. Предполагаемой функцией рецепторов тонкой кишки к лактоферрину является содействие всасыванию железа. Рецепторы к белку человека, аналогичные рецепторам тонкой кишки, удалось найти в слюнных железах, сердце, скелетных мышцах, надпочечниках, поджелудочной железе [58]. Два других типа специфических рецепторов к лактоферрину человека найдены в печени: рецепторный белок липопротеидов низкой плотности (LRP) и асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR) [58].

Образующиеся при расщеплении лактоферринов лактоферрицины у человека и коров различаются как по аминокислотному составу, так и по биологической активности [57]. Различия между двумя белками имеются и в особенностях гликозилирования, которое, как известно, существенно влияет на активность белка *in vivo*. Сравнение триптического протеолиза коровьего лактоферрина и лактоферрина человека показало, что последний примерно в 100 раз более устойчив, чем коровий [59, 60].

Применение коровьего лактоферрина в педиатрической практике пока не нашло широкого распространения, поскольку полученные результаты его использования оказались весьма неоднозначными, что связано с различной степенью чистоты белка [30]. Кроме того, коровий белок — ксеноген для человека. Очевидно, что в организме человека реализация защитных функций лактоферрина человека и коровьего, проявленная *in vitro*, может существенно различаться в зависимости от кооперации с другими бактерицидными белками человека. Кроме того, результаты использования коровьего белка в значительной степени связаны с технологиями промышленного выделения этого белка из молока. Коммерческие образцы коровьего лактоферрина имеют разную концентрацию активного белка и степень его очистки. При использовании коровьего лактоферрина в российских педиатрических учреждениях необходимо будет иметь промышленную технологию получения высококачественного белка.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЛАКТОФЕРРИНА ЧЕЛОВЕКА

В фокусе научных интересов российских ученых и клиницистов, занимающихся проблемой лактоферрина, традиционными были исследования именно природного белка, выделенного из женского молока, с возможностью

его дальнейшего медицинского использования. Были получены положительные результаты в экспериментальных исследованиях на животных и в клинике [61, 62]. Однако, производство пищевых продуктов и лекарственных средств на основе лактоферрина, выделенного из женского молока, практически неосуществимо из-за невозможности его получения в промышленных масштабах. В связи с этим была поставлена задача по получению высокоактивного и биологически безопасного лактоферрина человека с использованием методов современной биотехнологии. С этой целью в 2004–2013 гг. была успешно реализована межгосударственная (Россия-Беларусь) программа по разработке биотехнологии получения рекомбинантного лактоферрина человека [63].

Ранее рекомбинантный лактоферрин человека получали в различных системах: растениях, микроскопических грибах, с использованием молочных животных [64–67]. Рассматриваемый белок гликозилирован, поэтому лучшими его продуцентами являются млекопитающие, в клетках которых имеется соответствующий механизм гликозилирования.

В Институте биологии гена РАН на основе использования имеющихся теоретических разработок были созданы генетические конструкторы с геном лактоферрина человека, поставленные под контроль тканеспецифических «молочных» промоторов, обеспечивающие экономически значимую продукцию рекомбинантного лактоферрина человека с молоком генно-инженерных животных [68]. Для их получения был использован метод микроинъекции генов в зиготы, которые затем пересаживались женским особям животных — суррогатным матерям. Если в результате этой манипуляции ген человека встраивался в геном животных, то они становились продуцентами соответствующего белка с молоком.

На первом этапе были получены мыши, продуцирующие с молоком рекомбинантный лактоферрин человека, который по физико-химическим параметрам и биологической активности оказался соответствующим природному белку [69]. При этом экспериментальные животные, продуцирующие рекомбинантный белок человека на протяжении 10 поколений, отличались хорошим здоровьем и нормальной воспроизводительной способностью, даже в тех размножаемых линиях, в которых мыши имели наибольший уровень продукции с молоком белка интереса (50–100 г/л).

На втором этапе в качестве промышленных продуцентов с молоком рекомбинантного лактоферрина человека были использованы козы. Козы — неприхотливый вид сельскохозяйственных животных — были выбраны в связи с тем, что у них короткий репродуктивный период и относительно высокий уровень выработки молока, достигающий у высокопродуктивных племенных особей более 1000 л за лактацию. Кроме того, козы не имеют общих с человеком заболеваний. Продукция лактоферрина человека с молоком коз составляла до 10 г/л [68]. Поскольку при создании генетических конструкторов не были использованы какие-либо последовательности ДНК, которые могли бы впоследствии оказаться опасными для человека, ни в молоке животных-продуцентов, ни в выделенном из него белке не содержится ГМО-элементов [69, 70]. Согласно проведенным исследованиям, как по физико-химическим параметрам, так и по биологической активности лактоферрин, выделенный из молока коз-продуцентов, соответствовал природному белку человека [71].

В исследованиях, выполненных в ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, было показано выраженное противомикробное действие полу-

ченного рекомбинантного лактоферрина человека в отношении изолятов антибиотикоустойчивых микроорганизмов, взятых из носоглотки 420 пациентов разного возраста с различными хроническими воспалительными процессами верхних дыхательных путей: частыми простудными заболеваниями носоглотки, с герпетическими поражениями, длительным субфебрилитетом, дисбактериозом слизистых оболочек и характерными признаками сниженного иммунитета (содержание CD4⁺-клеток — менее 600 в мкл и общего числа лейкоцитов — менее 4,5 в мкл, содержание иммуноглобулина А — более 3,0 г/л, у 32 пациентов увеличение HLA-DR-клеток было более 20% в мкл). Полученные результаты показали, что лактоферрин, выделенный из молока коз-продуцентов, подавляет рост изолятов *Staphylococcus aureus*, у которых устойчивость к гликопептидам сочеталась с устойчивостью к одному или нескольким наиболее часто назначаемым антибиотикам. При этом совместное использование полученного лактоферрина с антибиотиками многократно усиливало эффект их действия [72]. Установлено также, что рекомбинантный белок не накапливается в организме, совместим практически со всеми продуктами питания и лекарственными средствами, стимулирует естественный иммунитет [73].

Эффективность лактоферрина против антибиотикорезистентных патогенов открывает перспективу использования его в первую очередь для профилактики развития септических состояний у недоношенных детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела, а также санации их матерей и персонала родильных домов и перинатальных центров для предупреждения возникновения внутрибольничных инфекций.

В настоящее время интерес к лактоферрину человека связан с возможностью промышленного биопроизводства этого бактерицидного белка и создания на его основе новых продуктов функционального питания, высокоэффективных и биологически безопасных лекарственных средств нового поколения противoinфекционной направленности, в том числе для клинической и практической педиатрии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес мирового сообщества ученых к изучению свойств лактоферрина основан прежде всего на его выраженных антибактериальном, противовирусном и противогрибковом механизмах действия. Основным механизмом бактериостатической активности лактоферрина связан не только со снижением уровня железа в слизистой оболочке кишечника, но и с его способностью разрушать мембраны грамотрицательных и грамположительных патогенных микроорганизмов. Кроме того, в результате протеолиза лактоферрина образуются лактоферрицины, обладающие еще большей избирательной антибактериальной активностью по отношению к определенным микроорганизмам, чем нативная молекула лактоферрина. Важным свойством лактоферрина в отличие от других известных антимикробных средств является отсутствие у него таких побочных эффектов, как нарушение состава микрофлоры кишечника и снижение усвояемости макро- и микронутриентов. К сожалению, в настоящее время промышленного препарата лактоферрина человека на рынке нет. Производство лекарственных средств на основе лактоферрина, выделенного из женского молока, неосуществимо из-за невозможности его получения в промышленных масштабах. Поэтому в зарубежной клинической практике пока используется лактоферрин, выделенный из коровьего молока. В ряде стран уже проведены клинические исследования по использованию этого лактоферрина для предупреждения инфекционной патологии в педиатрии. Однако,

по химической структуре коровий лактоферрин отличается от лактоферрина человека, что снижает его биологическую активность в человеческом организме. Перспективным является практическое использование в педиатрии полученного в России с помощью методов современной биотехнологии высокоактивного и биологически безопасного рекомбинантного лактоферрина человека.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр,

Genzyme Europe B.V., ООО «Астразенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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

ORCID

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

Т. Э. Боровик <http://orcid.org/0000-0002-0603-3394>

О. Л. Лукоянова <http://orcid.org/0000-0002-5876-691X>

Н. Г. Звонкова <http://orcid.org/0000-0002-0709-1115>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. amr-review [Internet]. The review on antimicrobial resistance. O'Neill J, reviewer. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016 [cited 2016 Nov 9]. Available from: <https://amr-review.org>.
2. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / Под ред. Стречунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. — М.: Бопрец; 2002. — 379 с. [Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii. Ed by Strachunskii L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Moscow: Borges; 2002. 379 p. (In Russ).]
3. Warren S, Garcia M, Hankins C. Impact of neonatal early onset sepsis calculator on antibiotic use within two tertiary healthcare centers. *J Perinatol*. 2016. doi: 10.1038/jp.2016.236.
4. Kristof K, Szabo D, Marsh JW, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp. in a neonatal intensive care unit: risk factors for the infection and the dynamics of the molecular epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(8):563–570. doi: 10.1007/s10096-007-0338-9.
5. Farnaud S, Evans RW. Lactoferrin a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol Immunol*. 2003;40(7):395–405. doi: 10.1016/s0161-5890(03)00152-4.
6. Manzoni P, Tarnow-Mordi W, Franco C, et al. Clinical use of lactoferrin in preterm neonates: an update. *Minerva Pediatr*. 2010;62(3 Suppl 1):101–104.
7. Aumuller G, Riva A. Morphology and functions of the human seminal vesicle. *Andrologia*. 1992;24(4):183–196. doi: 10.1111/j.1439-0272.1992.tb02636.x.
8. Ward PP, Paz E, Conneely OM. Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(22):2540–2548. doi: 10.1007/s00018-005-5369-8.
9. Vorland LH. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein. *APMIS*. 1999; 107(7–12):971–981. doi: 10.1111/j.1699-0463.1999.tb01499.x.
10. Somm E, Larvaron P, van de Looij Y, et al. Protective effects of maternal nutritional supplementation with lactoferrin on growth and brain metabolism. *Pediatr Res*. 2014;75(1–1):51–61. doi: 10.1038/pr.2013.199.
11. Zhang Y, Wang X, Qiu Y, et al. Effect of indomethacin and lactoferrin on human tenocyte proliferation and collagen formation in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;454(2):301–307. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.10.061.
12. Pietrantonio A, Ammendolia MG, Superti F. Bovine lactoferrin: involvement of metal saturation and carbohydrates in the inhibition of influenza virus infection. *Biochem Cell Biol*. 2012;90(3): 442–448. doi: 10.1139/o11-072.
13. Berlutti F, Pantanella F, Natalizi T, et al. Antiviral properties of lactoferrin — a natural immunity molecule. *Molecules*. 2011; 16(8):6992–7018. doi: 10.3390/molecules16086992.
14. Ochoa TJ, Sizonenko SV. Lactoferrin and prematurity: a promising milk protein? *Biochem Cell Biol*. 2016;1–9. doi: 10.1139/bcb-2016-0066. Forthcoming 2016.
15. Buckett WM, Luckas MJ, Gazvani MR, et al. Seminal plasma lactoferrin concentrations in normal and abnormal semen samples. *J Androl*. 1997;18(3):302–304. doi: 10.1002/j.1939-4640.1997.tb01923.x.
16. Steijns JM, van Hooijdonk AC. Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin. *Br J Nutr*. 2000;84(Suppl 1):11–17. doi: 10.1017/s0007114500002191.
17. Lonnerdal B. Bioactive proteins in human milk: mechanisms of action. *J Pediatr*. 2010;156(2 Suppl):26–30. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.017.
18. Gomez HF, Ochoa TJ, Carlin LG, Cleary TG. Human lactoferrin impairs virulence of *Shigella flexneri*. *J Infect Dis*. 2003;187(1): 87–95. doi: 10.1086/345875.
19. Gomez HF, Ochoa TJ, Herrera-Insua I, et al. Lactoferrin protects rabbits from *Shigella flexneri*-induced inflammatory enteritis. *Infect Immun*. 2002;70(12):7050–7053. doi: 10.1128/IAI.70.12.7050-7053.2002.
20. Oda H, Wakabayashi H, Yamauchi K, Abe F. Lactoferrin and bifidobacteria. *Biometals*. 2014;27(5):915–922. doi: 10.1007/s10534-014-9741-8.
21. Ochoa TJ, Noguera-Obenza M, Ebel F, et al. Lactoferrin impairs type III secretory system function in enteropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 2003;71(9):5149–5155. doi: 10.1128/IAI.71.9.5149-5155.2003.
22. Bruni N, Capucchio MT, Biasibetti E, et al. Antimicrobial activity of lactoferrin-related peptides and applications in human and veterinary medicine. *Molecules*. 2016;21(6):E752. doi: 10.3390/molecules21060752.
23. Sherman MP, Bennett SH, Hwang FF, Yu C. Neonatal small bowel epithelia: enhancing anti-bacterial defense with lactoferrin and *Lactobacillus* GG. *Biometals*. 2004;17(3):285–289. doi: 10.1023/b:biom.0000027706.51112.62.
24. Valenti P, Visca P, Antonini G, Orsi N. Interaction between lactoferrin and ovotransferrin and *Candida* cells. *FEMS Microbiol Lett*. 1986; 33(2–3):271–275. doi: 10.1111/j.1574-6968.1986.tb01285.x.
25. Nikawa H, Samaranayake LP, Tenovuo J, et al. The fungicidal effect of human lactoferrin on *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Arch Oral Biol*. 1996;38(12):1057–1063.
26. Nikawa H, Samaranayake LP, Hamada T. Modulation of the anti-*Candida* activity of apo-lactoferrin by dietary sucrose and tunicamycin in vitro. *Arch Oral Biol*. 1995;40(6):581–584. doi: 10.1016/0003-9969(94)00195-H.
27. Ueno H, Sato T, Yamamoto S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bovine lactoferrin in patients with chronic hepatitis C. *Cancer Sci*. 2006;97(10):1105–1110. doi: 10.1111/j.1349-7006.2006.00274.x.
28. Tsuda H, Sekine K, Fujita K, Ligo M. Cancer prevention by bovine lactoferrin and underlying mechanisms—a review of experimental and clinical studies. *Biochem Cell Biol*. 2002;80(1):131–136. doi: 10.1139/o01-239.
29. Rodrigues L, Teixeira J, Schmitt F, et al. Lactoferrin and cancer disease prevention. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2009;49(3):203–217. doi: 10.1080/10408390701856157.
30. Lonnerdal B. Infant formula and infant nutrition: bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):712–717. doi: 10.3945/ajcn.113.071993.
31. Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr*. 2010;156(2 Suppl):3–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.021.
32. *Global strategy for infant and young child feeding: the optimal duration of exclusive breastfeeding*. Geneva: World Health Organization; 2001.
33. Легонькова Т.И., Сенюхина Н.М., Дейнеко О.Я. *Питание здоровых детей*. — Смоленск: СГМА; 2000. — 67 с. [Lego'n'kova TI, Senyukhina NM, Deineko OYA. *Pitanie zdorovykh detei*. Smolensk: SGMA; 2000. 67 p. (In Russ).]
34. Stuebe AM, Schwarz EB. The risks and benefits of infant feeding practices for women and their children. *J Perinatol*. 2010;30(3): 155–162. doi: 10.1038/jp.2009.107.
35. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet*. 2000;355(9202):451–455. doi: 10.1016/S0140-6736(00)82011-5.

36. Montagne P, Cuilliere ML, Mole C, et al. Changes in lactoferrin and lysozyme levels in human milk during the first twelve weeks of lactation. *Adv Exp Med Biol.* 2001;501:241–247. doi: 10.1007/978-1-4615-1371-1_30.
37. Masson PL, Heremans JF. Lactoferrin in milk from different species. *Comp Biochem Physiol B.* 1971;39(1):119–129.
38. Villavicencio A, Rueda MS, Turin CG, Ochoa TJ. Factors affecting lactoferrin concentration in human milk: how much do we know? *Biochem Cell Biol.* 2016;4:1–10. doi: 10.1139/bcb-2016-006.
39. Rai D, Adelman AS, Zhuang W, et al. Longitudinal changes in lactoferrin concentrations in human milk: a global systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(12):1539–1547. doi: 10.1080/10408398.2011.642422.
40. Dabrowskal S, Demkow U, Podsiadly E. [Presence of lactoferrin in faeces as the indicator of Clostridium difficile in pediatric patients. (In Polish).] *Med Dosw Mikrobiol.* 2015;67(1):1–8.
41. Hirai Y, Kawakata N, Satoh K, et al. Concentrations of lactoferrin and iron in human milk at different stages of lactation. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1990;36(6):531–544. doi: 10.3177/jnsv.36.531.
42. Davidson LA, Lonnerdal B. Persistence of human milk proteins in the breast-fed infant. *Acta Paediatr Scand.* 1987;76(5):733–740. doi: 10.1111/j.1651-2227.1987.tb10557.x.
43. Muller MJ, Paul T, Seeliger SJ. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *Neonatal Perinatal Med.* 2016;9(3):233–242. doi: 10.3233/NPM-16915130.
44. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21–47. doi: 10.1128/CMR.00031-13.
45. PUMHS. Lactoferrin levels in mother's milk. *Professional Med J.* 2012;19(4):527–530.
46. Cheng JB, Wang JQ, Bu DP, et al. Factors affecting the lactoferrin concentration in bovine milk. *J Dairy Sci.* 2008;91(3):970–976. doi: 10.3168/jds.2007.0689.
47. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on bovine lactoferrin. *EFSA Journal.* 2012;10(5):2701. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2701.
48. Velden WJ, van Iersel TM, Blijlevens NM, Donnelly JP. Safety and tolerability of the antimicrobial peptide human lactoferrin 1-11 (hLF1-11). *BMC Med.* 2009;7:44. doi: 10.1186/1741-7015-7-44.
49. fda.gov [Internet]. FDA GRAS Notification as GRN 000042. Generally Recognized as Safe Determination for Bovine Lactoferrin. 2001 [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/ucm266172.pdf>.
50. Патент РФ на изобретение №21-6785. Юки Й., Теразава К., Накагава Т., Кате К. «Способ получения продукта, содержащего активные молочнокислые компоненты, и продукт, полученный этим способом (варианты)». [Patent RUS №21-6785. Yuki I, Terazawa K, Nakagawa T, Kate K. «Sposob polucheniya produkta, soderzhashchego aktivnye molochno-belkovye komponenty, i produkt, poluchennyi etim sposobom (varianty)». (In Russ).]
51. Патент РФ на изобретение №2366294. Бул. №36 от 27.12.2014. Семенов Г.В., Тихомирова Н.А., Комолова Г.С., Овчинникова О.Е. «Способ получения биологически активной добавки «мобелиз» и полученная этим способом БАД «мобелиз»». [Patent RUS №2366294. Byul. №36. Semenov GV, Tikhomirova NA, Komolova GS, Ovchinnikova OE. «Sposob polucheniya biologicheskii aktivnoi dobavki «mobeliz» i poluchennaya etim sposobom BAD «mobeliz»». (In Russ).]
52. Manzoni P. Clinical benefits of lactoferrin for infants and children. *J Pediatr.* 2016;173 Suppl:S43–52. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.075.
53. urin CG, Zea-Vera A, Pezo A, et al. Lactoferrin for prevention of neonatal sepsis. *Biometals.* 2014;27(5):1007–1016. doi: 10.1007/s10534-014-9754-3.
54. Vogel HJ. Lactoferrin, a bird's eye view. *Biochem Cell Biol.* 2012;90(3):233–244. doi: 10.1139/o2012-016.
55. Tomita M, Wakabayashi H, Shin K, et al. Twenty-five years of research on bovine lactoferrin applications. *Biochimie.* 2009;91(1):52–57. doi: 10.1016/j.biochi.2008.05.021.
56. King JC Jr, Cummings GE, Guo N, et al. A double-blind, placebo-controlled, pilot study of bovine lactoferrin supplementation in bottle-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(2):245–251. doi: 10.1097/01.mpg.0000243435.54958.68.
57. Suzuki YA, Lopez V, Lonnerdal B. Mammalian lactoferrin receptors: structure and function. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(22):2560–2575. doi: 10.1007/s00018-005-5371-1.
58. Troost FJ, Steijns J, Saris WH, Brummer RJ. Gastric digestion of bovine lactoferrin in vivo in adults. *J Nutr.* 2001;131(8):2101–2104.
59. Smith CA, Anderson BF, Baker HM, Baker EN. Metal substitution in transferrins: the crystal structure of human copper-lactoferrin at 2.1-Å resolution. *Biochemistry.* 1992;31(18):4527–4533. doi: 10.1021/bi00133a020.
60. van Veen HA, Geerts ME, van Berkel PH, Nuijens JH. The role of N-linked glycosylation in the protection of human and bovine lactoferrin against tryptic proteolysis. *Eur J Biochem.* 2004;271(4):678–684. doi: 10.1111/j.1432-1033.2003.03965.x.
61. Якубовская Р.И., Немцова Е.Р., Коханова И.Д., и др. Лактоферрин человека: получение высокоочищенных препаратов из молока женщин, некоторые физико-химические свойства и распределение в нормальных и опухолевых тканях // *Вопросы медицинской химии.* — 1986. — Т. 32. — № 6 — С. 75–79. [Yakubovskaya RI, Nemtsova ER, Kokhanova ID, et al. Laktotferin cheloveka: polucheniye vysokochishchennykh preparatov iz moloka zhenshchin, nekotorye fiziko-khimicheskie svoystva i raspredeleniye v normal'nykh i opukholevykh tkanyakh. *Vopr Med Khim.* 1986;32(6):75–79. (In Russ).]
62. Патент РФ на изобретение №2165769. Чиссов В.И., Якубовская Р.И., Немцова Е.Р., и др. Антибактериальный, антиоксидантный, иммуномодулирующий и антиканцерогенный препарат и способ его применения. [Patent RUS №2165769. Chissov VI, Yakubovskaya RI, Nemtsova ER, et al. Antibakterial'nyi, antioksidantnyi, immunomoduliruyushchii i antikantserogennyi preparat i sposob ego primeneniya. (In Russ).] Доступно по: <http://ru-patent.info/21/65-69/2165769.html>. Ссылка активна на 12.12.2016.
63. Постановление Совета Министров Союзного государства от 21 октября 2014 г. № 28 «Об итогах выполнения научно-технической программы Союзного государства «БелРосТрансген-2 на 2009–2013 гг.». [Council of Ministers Decision No 28 «Ob itogakh vypolneniya nauchno-tekhnicheskoi programmy Soyuznogo gosudarstva «BelRosTransgen-2 na 2009–2013» dated 2014 Oct 21. (In Russ).]
64. Suzuki YA, Kelleher SL, Yalda D, et al. Expression, characterization, and biologic activity of recombinant human lactoferrin in rice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(2):190–199. doi: 10.1097/00005176-200302000-00007.
65. Ward PP, Lo JY, Duke M, et al. Production of biologically active recombinant human lactoferrin in *Aspergillus oryzae*. *Biotechnology (N Y).* 1992;10(7):784–789. doi: 10.1038/nbt0792-784.
66. Han ZS, Li QW, Zhang ZY, et al. High-level expression of human lactoferrin in the milk of goats by using replication-defective adenoviral vectors. *Protein Expr Purif.* 2007;53(1):225–231. doi: 10.1016/j.pep.2006.11.019.
67. van Berkel PH, Welling MM, Geerts M, et al. Large scale production of recombinant human lactoferrin in the milk of transgenic cows. *Nat Biotechnol.* 2002;20(5):484–487. doi: 10.1038/nbt0502-484.
68. Goldman IL, Georgieva SG, Gurskiy YG, et al. Production of human lactoferrin in animal milk. *Biochem Cell Biol.* 2012;90(3):513–519. doi: 10.1139/o11-088.
69. Дейкин А.В., Ермолкевич Т.Г., Гурский Я.Г., и др. Состояние здоровья и воспроизводительная способность трансгенных мышей, продуцирующих с молоком рекомбинантный белок человека лактоферрин // *Доклады Академии наук.* — 2009. — Т. 427. — № 4 — С. 545–548. [Deykin AV, Ermolkevich TG, Gurskiy YG, et al. The state of health and the reproductive potential of transgenic mice secreting recombinant human lactoferrin in milk. *Dokl Akad Nauk.* 2009;427(4):545–548. (In Russ).]
70. Гольдман И.Л., Кадулин С.Г., Разин С.В. Трансгенные козы в мировой фарминдустрии XXI в. // *Генетика.* — 2002. — Т. 38. — № 1 — С. 5–21. [Goldman IL, Kadulin SG, Razin SV. Transgenic goats in the world pharmaceutical industry of the 21st century. *Genetika.* 2002;38(1):5–21. (In Russ).]
71. Соколов А.В., Пулина М.О., Кристиан А.В., и др. Исследование рекомбинантного лактоферрина человека, секретируемого в молоко трансгенных мышей // *Доклады Академии наук.* — 2006. — Т. 411. — № 1 — С. 336–338. [Sokolov AV, Pulina MO, Kristiyan AV, et al. A study of recombinant human lactoferrin secreted in milk of transgenic mice. *Dokl Akad Nauk.* 2006;411(1):336–338. (In Russ).]
72. Goldman I, Chernousov A, Sadchikova E. Application potential of recombinant human lactoferrin in antibiotic-resistant infection control. In: Anninos P, Rossi M, Pham TD, et al, editors. *Recent advances in clinical medicine.* Cambridge: WSEAS Press; 2010. p. 315–321.
73. Черноусов А.Д., Никонова М.Ф., Шарова Н.И., и др. Неолактоферрин как стимулятор врожденного и адаптивного иммунитета // *Acta Naturae.* — 2013. — Т. 5. — № 4 — С. 67–73. [Chernousov AD, Nikonova MF, Sharova NI, et al. Neolactoferrin as a stimulator of innate and adaptive immunity. *Acta Naturae.* 2013;5(4):67–73. (In Russ).]

Резолюция заседания Экспертного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России

17 декабря 2016 г. в Научном центре здоровья детей Минздрава РФ прошло очередное заседание междисциплинарного Экспертного совета по изучению пневмококковых инфекций и вакцинации в России.

Заседание было посвящено нескольким ключевым вопросам:

- анализу промежуточных результатов внедрения с 2014 г. в России универсальной вакцинации детей первых лет жизни против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок (НКПП);
- анализу практических аспектов реализации усовершенствованной схемы вакцинации;
- вариантам оптимизации и дальнейшего совершенствования программ массовой иммунизации в рамках НКПП;
- способам противодействия распространению антивакцинальных взглядов как среди населения, так и медицинского профессионального сообщества.

В РФ массовая иммунизация детей против пневмококковой инфекции проводится с конца 2014 г. по схеме 2 + 1 (первичная вакцинация в 2 и 4,5 мес и ревакцинация в 15 мес).

По данным Роспотребнадзора, в 2013 г. (до начала массовой иммунизации против пневмококковой инфекции) заболеваемость детей первого года жизни внебольничными пневмониями составила 1216 случаев на 100 тыс., среди детей в возрасте 1–2 лет — 1444 на 100 тыс. [1]. В 2015 г. по сравнению с 2013 г. отмечено снижение заболеваемости внебольничной пневмонией на 9,3% у детей первого года жизни и на 7,9% у детей в возрасте 1–2 лет (до 1103 и 1331 на 100 тыс. соответственно) [2]. Внедрение массовой противопневмококковой иммунизации детей первого года жизни в комплексе с другими мероприятиями внесло значимый вклад в снижение уровня младенческой смертности в 2014–2015 гг.: доля пневмоний в структуре младенческой смертности снизилась с 3,5% в 2014 г. до 2,8% в 2015, на 33% снизилось количество обусловленных пневмонией летальных исходов у детей первого года жизни. Экономический эффект широкого применения пневмококковой вакцинации в РФ может составить уже в ближайшее время около 40 млрд рублей.

Однако, до сих пор в ходе реализации НКПП, включая вакцинацию против пневмококковой инфекции, имеется значительное число нерешенных задач. Серьезной проблемой остается сдвиг сроков первичной иммунизации на второе полугодие жизни. К сожалению, лишь небольшая доля младенцев (~30% в среднем по стране) получает первую прививку пневмококковой вакциной в 2 мес жизни, т.е. в соответствии с рекомендованным возрастом начала иммунизации. Особенно остро эта

ситуация складывается в столичном регионе — Москве, а также в Ленинградской и Курской областях, Республике Калмыкия, где охват вакцинацией против пневмококковой инфекции на первом году жизни за первые 9 мес 2016 г. составил 28,7; 35,1; 35,2 и 21,3% соответственно. По рекомендации Всемирной организации здравоохранения, для преодоления пробелов иммунизации проводится догоняющая вакцинация детей в соответствии с возрастом начала иммунизации и инструкцией по применению вакцины. Например, для ПКВ13 у непривитых ранее против пневмококковой инфекции детей в возрасте 12–23 мес жизни необходима двукратная вакцинация с интервалом между введениями не менее 2 мес, а с возраста 24 мес ранее не привитым требуется однократная вакцинация ПКВ13*.

Важность раннего начала иммунизации против пневмококка продемонстрирована на опыте Санкт-Петербурга, где в 2013 г. при поддержке Фонда Ростроповича-Вишневецкой на основании ряда нормативно-правовых документов [3–5] приступили к реализации пилотного проекта иммунизации детей первых лет жизни против пневмококковой инфекции. В результате было показано, что чем раньше (в первом полугодии жизни) ребенок получал прививку против пневмококковой инфекции, тем реже отмечались респираторные инфекции, включая отиты и пневмонии. Результатом вакцинации детей 2012 и 2013 года рождения стало не только значимое сокращение заболеваемости пневмонией и острым средним отитом, но и общее снижение числа случаев острых респираторных инфекций за год среди привитых младенцев по сравнению с невакцинированными.

Большое внимание продолжает уделяться контролю эпидемической ситуации и мониторингу серотипового пейзажа пневмококков, циркулирующих на территории страны. С каждым годом лабораторная диагностика совершенствуется и становится более доступной, проводится персонализированная форма учета и эпидемиологическая расшифровка случаев инвазивных форм пневмококковой инфекции (ИПИ) со всех регионов РФ, определяется фенотипическая и генетическая характеристика возбудителя. В частности, по данным эпидемиологического надзора, проведенного на территории РФ в 2015 г. И.С. Королёвой, установлено, что среди возбудителей бактериального менингита *Streptococcus pneumoniae* высевается в 25% случаев. Наиболее высокий уровень заболеваемости пневмококковым менингитом отмечается среди детей первых 5 лет жизни, особенно на первом году. У детей старше

* Детям из групп высокого риска по развитию тяжелых пневмококковых инфекций с 2 лет при применении ПКВ13 необходимо однократное введение препарата, а затем не ранее чем через 2 мес возможно введение пневмококковой полисахаридной 23-валентной вакцины с целью расширения охвата серотипов. В случае использования 10-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ10) детям 2–5 лет из групп высокого риска по развитию тяжелых пневмококковых инфекций необходима двукратная вакцинация ПКВ10 с интервалом не менее 2 мес между введениями, затем не ранее чем через 2 мес возможно введение пневмококковой полисахаридной 23-валентной вакцины с целью расширения охвата серотипов.

5-летнего возраста и взрослых показатели заболеваемости ниже с некоторым повышением в старших возрастных группах (≥ 45 лет). Заболеваемость пневмококковым менингитом распределяется равномерно в течение года и характеризуется не вспышками, а отдельными случаями болезни. Отмечено, что уровень летальности, достигающий 30%, наиболее высок среди пожилых людей, а также у детей первого года жизни — 25%. Серогрупповая структура выделенных пневмококков ($n = 23$), вызывающих менингит, за неполный период 2016 г. соответствует покрытию вакцинных штаммов ПКВ13 на 70%, 10-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ10) — на 43%.

Реализуется многоцентровой проект SAPIENS (Scientific Assessment of Pneumococcal Infection Epidemiology Networks), проводимый в разных городах нашей страны (Москва, Санкт-Петербург, Смоленск, Хабаровск, Екатеринбург, Красноярск, Ханты-Мансийск) и направленный на изучение эпидемиологии и микробиологических особенностей пневмококка на территории России. В рамках проекта осуществляется выявление серотипов *S. pneumoniae* у детей с острым средним отитом, детей и взрослых с пневмонией; выявление назофарингеального носительства пневмококка у больных и здоровых детей; оценивается серотиповой пейзаж возбудителя среди вакцинированных и невакцинированных детей, профиль чувствительности серотипов пневмококка к антимикробным препаратам.

В соответствии с современными научными взглядами на развитие постоянного взаимодействия человека и пневмококка как «хозяина и микроба», между ними существует взаимная ко-эволюция, которая требует постоянной адаптации обоих для сохранения наилучшего относительного соответствия в постоянно меняющейся окружающей среде. Это напоминает некую «гонку вооружений» между патогеном и механизмами антимикробной защиты хозяина.

В России с 2009 г. обращает на себя внимание динамика роста встречаемости серотипов пневмококка, устойчивых к ко-тримоксазолу (до 30%), тетрациклину (до 30%) и макролидам (около 20%). Указанный рост резистентности возбудителя за последние годы **делает макролиды полностью непригодными** для лечения респираторных инфекций. Постоянно растущая антибиотикорезистентность пневмококка еще больше усиливает опасность этой инфекции. Учитывая, что перспектива создания новых антибактериальных препаратов в ближайшем будущем крайне ненадежна, основным средством управления и предупреждения распространения пневмококковой инфекции остается вакцинопрофилактика.

Вызывают беспокойство низкие (0,29% в целом по стране за 11 месяцев 2016 г.) результаты охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослого населения, среди которого имеются декретированные группы риска, в частности — призывники на военную службу и лица старше 60 лет с хроническими заболеваниями легких, подлежащие вакцинации на основании Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. В соответствии с Постановлением № 8 Главного государственного санитарного врача по г. Москве Е.Е. Андреевой от 29.07.2016, за период первой половины 2016 г. отмечено ухудшение эпидемической ситуации по внебольничным пневмониям (увеличение на 27%), в т.ч. пневмококковой этиологии (в 1,9 раз); случаи летальных исходов от них возросли в 1,5 раза. При этом группу риска составили пациенты в возрасте старше 40 лет, страдающие хроническими заболеваниями. Улучшению ситуации,

возможно, будут способствовать изменения, внесенные в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, согласно Приказу № 370н от 16.06.2016 «О внесении изменений в приложения № 1 и 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2014 г. № 125н», предусматривающие вакцинацию против пневмококковой инфекции лиц в возрасте старше 60 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких. Однако, даже эти группы риска по развитию тяжелого течения пневмококковых заболеваний, как признали эксперты, крайне ограничены, и необходимо стремиться к расширению их перечня.

Согласно международному опыту, в Дании и Германии вакцинация против пневмококковой инфекции среди взрослых пациентов с хроническими заболеваниями сердца и легких рекомендована и финансируется государством, а в США с 2014 г. иммунизации подлежат все взрослые в возрасте 65 лет и старше. В крупномасштабном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании CAPITA с числом участников более 84 000 в возрасте от 65 лет установлена клиническая эффективность 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13) в отношении внебольничных пневмоний [6]. Высокая иммуногенность, возможность ревакцинации, эффект формирования иммунной памяти делают ПКВ13 оптимальной для первичной иммунизации против пневмококковой инфекции у взрослых лиц.

Целевым показателем реализации программ иммунизации против пневмококка считается 10% охват пациентов групп риска: на 20% среди детей в возрасте до 5 лет и на 44% среди взрослых в возрасте ≥ 65 лет планируется снизить развитие заболеваний органов дыхания с тяжелыми нарушениями дыхательных функций.

Результаты внедрения противопневмококковой вакцинации в НКПП были доложены на селекторном совещании по вопросу охраны матери и ребенка премьер-министру России Д.А. Медведеву и Правительству страны (12 декабря 2016 г., Оренбург) [7]. Премьер-министр Д.А. Медведев заявил, что доволен ходом проводимой вакцинации и ее результатами в виде снижения младенческой смертности от пневмонии.

Министерством здравоохранения РФ готовится проект по дальнейшему расширению НКПП: в частности, одним из перспективных изменений называют внесение вакцинации против ветряной оспы и ротавирусной инфекции. На совещании было озвучено, что не всегда запрашиваемые региональными департаментами и реализуемые объемы поставок на закупку вакцины против пневмококковой инфекции соответствуют реальным потребностям, поэтому может ощущаться нехватка вакцины на местах.

На заседании Экспертного совета много внимания было уделено организации системы проведения вакцинопрофилактики в России. В частности, постоянная активно агрессивная деятельность антивакцинального лобби заставляет медицинских работников искать новые подходы и методы убеждения при общении с родителями перед выполнением профилактической прививки: именно от этого зависит успех иммунизации, то, сколько детских жизней будет защищено, сколько детей смогут вырасти и реализовать заложенный от природы творческий потенциал. Каждый врач, независимо от специализации, должен осознавать свою важную роль в успехе профилактики чрезвычайно опасных инфекционных заболеваний путем вакцинации как неотъемлемой части культуры здоровья. К сожалению, анализ результатов исследования, проведенного среди врачей, продемонстрировал

низкий уровень знаний и профессионализма: более 54% врачей, опасаясь поствакцинальных реакций, откладывают плановую вакцинацию младенцев на более старший возрастной период. Наиболее частыми причинами нарушения графика вакцинации признаны отвод от профилактической прививки, рекомендованный врачом (99%), и отказы родителей (95%). Наиболее часто рекомендуют пациентам не проводить вакцинацию в положенный по НКПП срок неврологи (72%), аллергологи-иммунологи (49%) и хирурги (16%), тем самым нарушая право ребенка на своевременную защиту от инфекций.

Редкая встречаемость тяжелых форм инфекций, предотвратимых с помощью прививок; отсутствие полноценной и доступной информации о вакцинах и инфекционных болезнях, от которых назначается прививка; боязнь поствакцинальных осложнений и отсутствие информации о частоте поствакцинальных реакций формируют пул демотиваторов для родителей при принятии решения о вакцинации. Однако, родители грудных детей редко считают вакцинацию бесполезной или просто следуют совету знакомых и родственников.

Эксперты подчеркнули необходимость непрерывного образования медицинских работников и создания учебной программы по вопросам вакцинопрофилактики с дальнейшей аттестацией специалистов. Предложено подготовить материалы для четкого определения противопоказаний к проведению профилактической иммунизации с целью сокращения необоснованных отводов от вакцинации. Предложено продумать механизмы применения профессиональной ответственности в отношении врачей, дающих родителям и пациентам рекомендации необоснованно отложить или отказаться от вакцинации.

Убедить родителей в необходимости соблюдения сроков профилактической вакцинации могут приводимые клинические описания последствий заболеваний, от которых защищает прививка, полученная заранее информация о возможных поствакцинальных реакциях и влиянии вакцины на состояние иммунитета, возможностях сочетания разных вакцин, а также примеры использования вакцин на территории России и других развитых стран. Назрела необходимость пересмотра формы информированного согласия на проведение профилакти-

ческой прививки, следует сделать ее более информативной и доступной для понимания родителями.

Участники Совета отметили значительную и давно назревшую потребность в разработке и внедрении на государственном уровне провакцинальной кампании, обращенной к широкой аудитории, среди которой родители вакцинируемых детей, сами дети, журналисты, педагоги, медицинские работники. С этой целью в рамках гранта Общероссийской общественной организации «Лига здоровья нации» и при поддержке Министерства здравоохранения РФ создан сайт, посвященный вопросам вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний (www.yaprivit.ru), который стал источником наиболее актуальной и достоверной информации о вакцинации для населения и журналистов.

По результатам обсуждения принято решение:

- 1) направить Министерству здравоохранения РФ:
 - рекомендации по расширению Национального календаря профилактических прививок за счет включения прививок против ротавирусной инфекции и ветряной оспы;
 - предложение по расширению контингентов, вакцинируемых против пневмококковой и менингококковой инфекции в соответствии с Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям;
 - предложение по совершенствованию законодательной базы и введения ответственности медработников за предоставление недостоверной или клеветнической информации о вакцинах и вакцинируемых;
- 2) запросить информацию из региональных Департаментов здравоохранения о направленных в 2016 г. заявках на закупку и реально полученных объемах вакцин против пневмококковой инфекции с целью анализа и подготовки письма Министру здравоохранения РФ В.И. Скворцовой;
- 3) расширить образовательную кампанию по вакцинопрофилактике для населения «Вакцинация — культура здоровья» с отслеживанием содержания публикаций в средствах массовой информации и предоставлении комментариев медицинскими экспертами в случае некорректной подачи информации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 г. Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2015. — 206 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2014 g. State report. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteli i blagopoluchiya cheloveka; 2015. 206 p. (In Russ).]
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 г. Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2016. — 200 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2015 g. State report. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteli i blagopoluchiya cheloveka; 2016. 200 p. (In Russ).]
3. Постановление Правительства Санкт-Петербурга №393 от 06.06.2013 «О проведении дополнительной иммунизации детей против пневмококковой инфекции, гепатита А, коклюша бесклеточными вакцинами» [Decree of St. Petersburg Government №393 dated 06 June 2013 «O provedenii dopolnitel'noi immunizatsii detei protiv pnevmokokkovoi infektsii, gepatita A, koklyusha beskletochnymi vaksinnami». (In Russ).]
4. Постановление государственного санитарного врача №393 от 06.06.2013 «О проведении дополнительной иммунизации детей против пневмококковой инфекции, гепатита А, коклюша бесклеточными вакцинами» [Decree of medical officer №393 dated 06 June 2013 «O provedenii dopolnitel'noi immunizatsii detei protiv pnevmokokkovoi infektsii, gepatita A, koklyusha beskletochnymi vaksinnami». (In Russ).]
5. Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга №261-р от 03.07.2013 «Об организации прививок против пневмококковой инфекции в Санкт-Петербурге». [Decree of St. Petersburg Government Public Health Committee №261-r dated 03 July 2013 «Ob organizatsii privivok protiv pnevmokokkovoi infektsii v Sankt-Peterburge». (In Russ).]
6. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(37):824–826.
7. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь-февраль 2016 года. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya v razreze sub'ektov Rossiiskoi Federatsii za yanvar'-fevral' 2016 goda (In Russ).] Доступно по: http://www.gks.ru/free_doc/2016/demo/edn02-16.htm. Ссылка активна на 22.12.2016.

От редакции: В связи с усилившейся дискуссией относительно полного запрета пробы Манту и перехода на альтернативный метод — пробу с туберкулезным рекомбинантным аллергеном (АТР), более известный как «диаскинтест», представляем вашему вниманию три интереснейшие заметки. Как видно из представленных данных, специфичность и чувствительность пробы Манту достоверно выше, чем АТР. Кроме того, при высоком проценте отрицательных результатов АТР при латентном течении туберкулеза и невозможности выявления туберкулеза на ранней стадии возникает вопрос об экономической целесообразности его применения для скринингового обследования. Таким образом, на данном этапе целесообразнее четко обозначить состояния, при которых проба с АТР будет иметь доказанную информативность, а также провести широкомасштабные научные исследования по изучению чувствительности и специфичности для диагностики разных вариантов течения туберкулезной инфекции с последующей трансляцией в практическое здравоохранение.

Е.С. Овсянкина, М.Ф. Губкина, Л.В. Панова, Н.В. Юхименко

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва, Российская Федерация

К вопросу о влиянии метода скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков на формирование групп риска и диагностику заболевания

617

На основании анализа научной литературы представлено понятие «скрининг», и в соответствии с этим понятием проведена оценка возможностей кожных иммунологических тестов — пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (ПМ) и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) — для формирования групп риска и диагностики туберкулезной инфекции.

Установлено, что скрининг туберкулезной инфекции по ПМ с оценкой изменений чувствительности на пробу в динамике дает возможность более полно формировать группы риска, включая детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции. При хорошо поставленной работе возможно раннее выявление заболевания у 70–90% детей дошкольного и школьного возраста и у 45–67% детей старшего и подросткового возраста из групп риска, сформированных по ПМ. Ежегодный риск первичного инфицирования детей, который определяется только по ПМ, является показателем, позволяющим судить об эпидемиологической ситуации в целом, что соответствует понятию «скрининг». Белки, являющиеся основой пробы с АТР, определяют ее положительную реакцию на поздних стадиях туберкулезной инфекции (у больных и людей, находящихся в пограничном состоянии), что ограничивает возможность использования теста в качестве скрининга для формирования групп риска. Существует большая вероятность пропуска раннего периода первичной туберкулезной инфекции

(в этих случаях проба с АТР дает положительный результат в 8–10% случаев) и других состояний в течение латентной туберкулезной инфекции, свидетельствующих о возможности развития туберкулеза. Отрицательный результат на пробу с АТР может быть при локальных процессах в активной фазе (13–20% случаев) и фазе обратного развития. Положительный результат пробы с АТР позволяет из групп риска, сформированных по ПМ, выявлять пациентов с локальными формами активного туберкулеза, используя этот результат в качестве показателя к проведению компьютерной томографии органов грудной клетки.

В целом, скрининговые обследования должны проводиться наиболее чувствительной пробой: преимущества ПМ имеют доказательную базу (чувствительность 95–98%). Недостаточная чувствительность пробы с АТР показана независимыми зарубежными и российскими исследователями (от 78 до 85% случаев). Внимания заслуживает оценка экономической эффективности скрининга по пробе с АТР. Так, 97–98% отрицательных результатов при скрининге с пробой АТР являются необоснованно затратными. Эти пациенты не попадают в поле зрения медицинских работников, хотя среди них могут быть лица на разных стадиях латентной туберкулезной инфекции, нуждающиеся в наблюдении фтизиатра. Для массового применения должен быть изучен профиль безопасности пробы с АТР.

Сравнительная оценка методов аллергодиагностики туберкулеза у детей

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России требует постоянного контроля. Так как инфицирование чаще всего происходит в детском и подростковом возрасте, особое внимание необходимо уделять системе ранней диагностики туберкулеза у детей и подростков. До настоящего времени в Российской Федерации для скрининга используют кожные пробы — пробу Манту (ПМ) и в течение последних лет пробу с рекомбинантным туберкулезным антигеном (АТР).

Проведено исследование, **целью** которого являлась сравнительная оценка чувствительности ПМ и пробы с АТР на основе их результатов у детей с впервые выявленной активной и неактивной формой туберкулеза.

Материалом для исследования являлись данные, поступившие в Роспотребнадзор в соответствии с запросом от 18.05.2015 № 01/5300-15-27 «О предоставлении информации об обследовании детей на туберкулез» из противотуберкулезных учреждений в субъектах Российской Федерации, которые в течение последних 3 лет применяли для скрининга обе пробы. Данные включали сведения о результатах ПМ с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР у впервые выявленных в 2015 г. больных детей с активным и неактивным туберкулезом.

Результаты. По данным, предоставленным региональными противотуберкулезными учреждениями за 2015 г., впервые выявлено 3875 детей, больных активным туберкулезом. Проведен ретроспективный анализ результатов применения ПМ и пробы с АТР у данной группы детей. У 250 (6,45%) человек наблюдался отрицательный результат пробы с АТР и положительный

результат ПМ. У 89 (2,31%) — обе пробы отрицательные, у 61 (1,57%) — положительный результат пробы с АТР и отрицательная ПМ. Остальные заболевшие демонстрировали положительные реакции на оба теста. Таким образом, чувствительность ПМ у больных активным туберкулезом составила 96,13%, а чувствительность пробы с АТР — 91,25%. Разница статистически достоверна ($t = 8,87$; $p < 0,02$).

За тот же период выявлено 3002 ребенка с неактивной туберкулезной инфекцией, из них у 157 (5,23%) наблюдался отрицательный результат пробы с АТР и положительный результат ПМ. У 26 (0,87%) — обе пробы отрицательны, у 60 (2%) — положительный результат пробы с АТР и отрицательная ПМ. Таким образом, чувствительность ПМ у больных неактивным туберкулезом составила 97,14%, а чувствительность пробы с АТР — 93,9%. Разница статистически достоверна ($t = 6,11$; $p < 0,05$).

Заключение. Во всех группах детей, находящихся на диспансерном наблюдении в группах риска по заболеванию туберкулезом, чувствительность ПМ превосходит чувствительность пробы с АТР. Следовательно, полная замена ПМ на пробу с АТР в скрининговой диагностике туберкулеза даже в отдельных возрастных группах может привести к неблагоприятным эпидемиологическим последствиям, связанным с поздним выявлением туберкулеза у детей, несвоевременным лечением и запаздыванием проведения противоэпидемических и профилактических мероприятий в очаге туберкулеза.

Влияние структурных характеристик туберкулезных аллергенов на их иммунодиагностические свойства

Цель исследования: изучение связей между иммунохимической природой туберкулезных аллергенов и результатами кожно-аллергических проб (у детей и подростков).

Материалы и методы. Анализ собственных экспериментальных данных и результатов клинических наблюдений в противотуберкулезных учреждениях Северо-Западного региона РФ.

Результаты. Короткие линкирующие аминокислотные последовательности, связывающие в один комплекс белки ESAT6 и CFP10 в аллергене туберкулезном рекомбинантном (АТР), обуславливают нарушения природного процесса свертывания трехмерной структуры белков. Несоответствие структуры конформационных доминант генно-инженерных молекул белкам, образующимся естественным путем в организме при вегетации возбудителя туберкулеза, снижает аффинность и avidность антигенных детерминант в АТР. Поэтому положительные реакции гиперчувствительности замедленного типа на АТР закономерно появляются только после длительной стимуляции иммунной системы антигенами возбудителя и накопления значимых концентраций сенсibilизированных Т клеток, т.е. в конце или после завершения латентного периода туберкулезной инфекции или в результате массивной контаминации детей микобактериями туберкулеза.

Молекулярный вес рекомбинантного белка ESAT6/CFP10 существенно превышает вес любой из фракций

стандартного туберкулина, тогда как в 2 ТЕ туберкулина содержится в общей сложности 0,12 (~20) мкг белков, вес только одного линкированного протеина ESAT6/CFP10, содержащегося в аналогичной дозе АТР, составляет 0,2 мкг.

Заключение. Указанные структурные особенности рекомбинантного белка ESAT6/CFP10 приводят к наблюдаемым в клинической практике «отложенным реакциям» на пробу с АТР (М.В. Шилова, Е.С. Овсянкина, К.Г. Пучков, Л.В. Слогодкая) и отрицательным результатам пробы с АТР у подавляющего большинства детей (90–97%) в ранний период первичной туберкулезной инфекции, а также, по всей вероятности, обуславливают нежелательные реакции немедленного типа при постановке пробы.

Проба Манту лишена этих недостатков, т.к. туберкулин PPD-L содержит 20 небольших природных белков *Mycobacterium tuberculosis*, в т.ч. ESAT6 и CFP10. Последние, в отличие от генно-инженерных ESAT6/CFP10, полностью идентичны синтезируемым микобактериями туберкулеза протеинам, вызывающим иммунный ответ в организме человека.

В настоящее время наиболее перспективным направлением научной мысли как зарубежных, так и отечественных ученых является расширение спектра белков микобактериями туберкулеза в конструируемых препаратах с целью повышения чувствительности иммунодиагностических тестов.



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.