

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

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

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Сайгигов 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

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

Отдел рекламы

Бролигузова А.Н., 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

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., член-корр. РАН

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

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

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

Гербер-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., член-корр. РАН

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

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

Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.

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

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

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

Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Петозлло-Мантовани М. (Фоджия, Италия), проф.

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

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

Решетко О.В. (Саратов), д.м.н., 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.

Сомех Э. (Холон, Израиль), 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.

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 незаконным и влечет ответствен-

ность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11. Тел. +7 (499) 110-17-34.

Тираж 3000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

Подписной индекс в каталоге «Почта России» – П4902

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 14/ № 1/ 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 6 Л.С. Намазова-Баранова

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазова-Баранова, И.Н. Захарова, С.Г. Макарова, О.И. Маслова
7 **СИНДРОМ ВЫСОКИХ УЧЕБНЫХ НАГРУЗОК У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА**
В.К. Пожарищенская, И.В. Давыдова, К.В. Савостьянов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Б. Павлинова, А.В. Пушков

- 24 **ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНАЦИЯ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ: ЗА И ПРОТИВ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, О.И. Симонова, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова, Е.В. Середа, Н.Н. Розина, Е.Н. Цыгина, Л.К. Катосова, А.В. Лазарева, Ю.В. Горинова, О.В. Кустова
33 **БРОНХОЭКТАЗЫ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**
А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова, О.И. Симонова, Е.В. Середа, Н.Н. Розина, Е.Н. Цыгина, Л.К. Катосова, А.В. Лазарева, Ю.В. Горинова, О.В. Кустова
43 **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИЕЙ**

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

- А.В. Тупыленко, М.М. Лохматов, Н.Н. Мурашкин, Е.Ю. Дьяконова, И.В. Филинов, С.А. Максимова, Р.В. Епишев, И.А. Суркова, Т.Н. Будкина, В.И. Олдаковский
49 **БАЛЛОННАЯ ДИЛАТАЦИЯ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА У ДЕТЕЙ С БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ: ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ**
Е.А. Романова, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Ю. Дьяконова, А.Ю. Романов, К.С. Межидов, Ж.И. Дохшукаева
55 **ОСТРАЯ БОЛЬ В ЖИВОТЕ У ДЕТЕЙ: ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ**

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 60 **ХVIII СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- 66 **ПРОФИЛАКТИКА ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ЭКУЛИЗУМАБОМ: ПРЕСС-РЕЛИЗ О ПРОВЕДЕНИИ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ**



Позвольте ребенку
расти здоровым,
чтобы осуществить
мечты

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

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

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

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

abbvie

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

125047, Г. МОСКВА, УЛ. ЛЕСНАЯ, Д.7

БЦ «БЕЛЫЕ САДЫ», ЗДАНИЕ «А»

ТЕЛ.: +7(495) 258-42-77,

ФАКС: +7(495) 258-42-87

RUSYN151208

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

Pediatric Pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

ISSN 1727-5776

ISSN 2500-3089 (Online)

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

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

Boliguzova A.N., 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 academic journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK)
publishing the results
of doctorate theses**

Editorial board

Akhmedova D.I. (Tashkent, Uzbekistan), PhD, professor

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

Balykova L.A. (Saransk), 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, RAS cor. member

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

Petoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), prof.

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

Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS

Potapov A.S. (Moscow), PhD, professor

Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor

Rumyantsev 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

Somekh E. (Holon, Israel), professor

Stasii E.D. (Kishinev, Moldova), PhD, professor

Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, professor

Tsygin A.N. (Moscow), PhD, professor

Uchaikin V.F. (Moscow), PhD, professor, RAS academician

Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor

Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor

Van Den Anker J.N. (Washington, USA), MD, PhD

Vavilova V.P. (Kemerovo), PhD, professor

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

Yatsyik G.V. (Moscow), PhD, professor

Zakharova I.N. (Moscow), PhD, professor

Publishing group

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



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

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

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

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

While reprinting publications one must make
reference to the journal «Pediatric pharmacology»
Printed by «Business printing» Ltd,
12-1-11, Davydkovskaya street, Moscow, 121352.
Tel. +7 (499) 110-17-34.

Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

Subscription indices are in catalogue «Pochta
Rossii» П4902

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2017 volume 14 № 1

CONTENT

	EDITORIALS
6	Leyla S. Namazova-Baranova
	REVIEW
	George A. Karkashadze, Leyla S. Namazova-Baranova, Irina N. Zakharova, Svetlana G. Makarova, Olga I. Maslova
7	SYNDROME OF HIGH ACADEMIC LOADS IN SCHOOL-AGED CHILDREN AND ADOLESCENTS
	Valeriya K. Pozharishchenskaya, Irina V. Davydova, Kirill V. Savostianov, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena B. Pavlinova, Alexandr V. Pushkov
24	GENETIC DETERMINATION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA FORMATION: PROS AND CONS
	CLINICAL RECOMMENDATIONS
	Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Olga I. Simonova, Elena A. Vishneva, Liliya R. Selimzyanova, Elena V. Sereda, Nadezhda N. Rozinova, Elena N. Tzygina, Lubov K. Katosova, Anna V. Lazareva, Yulia V. Gorinova, Olga V. Kustova
33	BRONCHIECTASES IN CHILDREN: OVERVIEW OF CURRENT CLINICAL GUIDELINES
	Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Liliya R. Selimzyanova, Olga I. Simonova, Elena V. Sereda, Nadezhda N. Rozinova, Elena N. Tzygina, Lubov K. Katosova, Anna V. Lazareva, Yulia V. Gorinova, Olga V. Kustova
43	MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHILDREN WITH PRIMARY CILIARY DYSKINESIA
	PEDIATRIC DIAGNOSTICS
	Artem V. Tupylenko, Maksim M. Lohmatov, Nikolaj N. Murashkin, Elena Y. Dyakonova, Ilia V. Filinov, Svetlana A. Maksimova, Roman V. Epishev, Irina A. Surkova, Tatiana N. Budkina, Vladislav I. Oldakovsky
49	BALLOON DILATATION OF ESOPHAGEAL STRICTURES IN CHILDREN WITH BULLOUS EPIDERMOLYSIS: DESCRIPTION OF CASE SERIES
	Ekaterina A. Romanova, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena Yu. Dyakonova, Aleksey Yu. Romanov, Kazbek S. Mezhidov, Zharadat I. Dokhshukaeva
55	ACUTE ABDOMINAL PAIN IN CHILDREN: CAUSES AND DEVELOPMENT FACTORS
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
60	18TH CONVENTION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS"
	PRESS-RELEASE
66	PREVENTION OF SEVERE INFECTIONS IN PATIENTS WITH GENETIC DISORDERS OF THE COMPLEMENT SYSTEM REGULATION TREATING WITH ECULIZUMAB: PRESS RELEASE ON THE INTERDISCIPLINARY EXPERT COUNCIL MEETING



Дорогие друзья, коллеги!

10 лет назад наш бессменный лидер педиатрии академик А.А. Баранов предложил мне попробовать себя совершенно в новом качестве — главного редактора на тот момент поменявшего за короткий срок нескольких руководителей и близкого к закрытию журнала для педиатров по вопросам рациональной фармакотерапии «Педиатрическая фармакология»... Отказаться — значило бы испугаться трудностей, засомневаться в собственных возможностях, в общем-то признать без боя поражение, что, конечно, совершенно не в наших правилах. И я согласилась.

Так началась новая жизнь «ПедФармы». Журнал стал красивым — невероятно приятного, вечно модного цвета фуксии, гляцевым, хорошего типографского исполнения. Но главное, конечно, не внешняя красота. Журнал стал чрезвычайно востребованным, ведь в нем печатают очень нужные для повседневной работы клинические рекомендации и интересные клинические случаи, новости педиатрии — отечественные и зарубежные, хорошего качества научные исследования и иллюстрации многих ситуаций из повседневной практики детского врача.

Стремительно пролетели 10 лет, и сегодня, оглядываясь назад, вновь отдаю дань мудрости Александра Александровича. Журнал жив и занял свое достойное место в нешироком кругу печатающих только реально доказательные вещи российских периодических изданий. Журнал хорошо известен отечественным медикам (педиатрам, детским хирургам, другим специалистам, работающим с детьми, медицинским сестрам

и представителям «взрослых» специальностей, которые часто просят высылать и им свежие номера). Журнал последовательно двигается по пути вхождения в лучшие реферируемые базы данных мира, но на это нужно немного больше времени... Настало время задуматься о перспективах. И тут я неожиданно поняла, что 10 лет в современных условиях — это огромный временной промежуток! За это время невероятный скачок был сделан в новых информационных технологиях: исчезли самые популярные 10 лет назад телефоны Nokia и большинство использует iPhone, библиотеки перестали закупать бумажные копии периодической печати и все хранят только в электронном виде, документооборот в медицине также стал полностью электронным (и только прокурора по-прежнему ждут горы бумажных историй болезни). В самолетах почти исчезли газеты и журналы для чтения — перед полетом их предлагают скачать на ваш гаджет, и даже школьникам предлагают вместо неподъемных рюкзаков с учебниками носить всего лишь один электронный... Мир изменился, и мы должны следовать в этом же фарватере.

Но не пугайтесь! Мы не перестанем совсем печатать «Педиатрическую фармакологию», мы лишь больше будем использовать ее электронную версию. Для начала в ответ на наше письмо, которое мы разошлем членам Союза педиатров России, о том, какую копию Вы предпочитаете получать — бумажную или электронную, выразите свое мнение, поставив галочку в соответствующем квадратике. А дальше — используйте любой формат журнала (тем более теперь журнал на сайте будет в открытом доступе), ведь чем шире он будет расходиться в нашем педиатрическом сообществе, тем лучше! Потому что это действительно качественный продукт, создание которого приносит нам истинную радость! Испытайте радость от чтения, неважно — электронной версии или традиционного журнала, и вы, наши любимые читатели! Как говорится, и будем мы счастливы, если вы будете счастливы!

С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заместитель директора ННПЦЗД по научной работе — директор НИИ педиатрии ННПЦЗД,
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!

Ten years ago, academician A.A. Baranov, our permanent leader in pediatrics, suggested me to try my hand at being the editor-in-chief, a completely new capacity for me, of the pediatric journal on rational pharmacotherapy «Pediatric Pharmacology» which by that time changed several directors and was close to suppression... Refusal would mean the fear of difficulties, doubt in my own abilities and skills; generally, I would admit defeat without a fight, which, of course, is not common for me and my team. As a result, I accepted the offer.

That was the way how the new life of the academic journal «Pediatric Pharmacology» began. The journal has become more attractive for readership: fashionably fuchsia, glossy issue of good printing and typesetting quality. Of course, the external brand appeal is not the main characteristic. The journal became very popular because it provides the readership with extremely necessary information for pediatric practice: clinical recommendations and guidelines, clinical cases, national and foreign news in pediatrics, qualified scientific research, and illustrations from the daily practice of a pediatrician.

The last ten years passed like greased lightning, looking back I once again pay tribute to the wisdom of Alexander Alexandrovich. The journal is still printed and has carved out a niche among not a very wide range of titles which publish only evidence-based and valuable articles. The journal is well known among the Russian doctors (pediatricians, pediatric surgeons, other pediatric specialists, nurses, and representatives of «adult» medicine who often ask us to send them fresh issues). The journal is consistently improving and is on its way of entering the world best peer-reviewed and abstracted databases which takes much efforts... It is time to think about the perspective. At a moment I have suddenly realized that 10 years in the current context is a long time interval! During this period an incredible leap in technological innovations was made: the most popular 10 years ago Nokia cell phones disappeared and a lot of people use only iPhones; libraries stopped buying periodical titles in print and store all the information and archives in electronic format; the entire medical document circulation became electronic (and only prosecutors are still waiting for the piles of paper presenting case histories). In the airplanes a passenger is not suggested reading newspapers or journals: before the flight one is offered to download some publications; and even schoolchildren can bring only one e-book instead of inaccessible backpacks with textbooks... The world has changed and we must follow in the same fairway.

Please, do not be scared! We will not stop publishing «Pediatric Pharmacology» but will use more possibilities of its electronic version. To begin with, we ask the members of the Union of Pediatricians of Russia to express their opinion about which copy they prefer to receive (in print or electronic): please, in response to our letter tick the corresponding box. Then you can use any format of the journal because the journal has become open access since this year and the wider it differs in our pediatric community — the better! This journal, we feel strongly, is a product of a really good quality which creation brings us true pleasure! Enjoy the reading no matter the electronic or traditionally printed version of the journal, our beloved readers! As they say we will be happy if you will be happy!

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 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

Г.А. Каркашадзе¹, Л.С. Намазова-Баранова¹, И.Н. Захарова², С.Г. Макарова¹, О.И. Маслова¹¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

Синдром высоких учебных нагрузок у детей школьного и подросткового возраста

Контактная информация:

Каркашадзе Георгий Арчилович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением когнитивной педиатрии НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России

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

Статья поступила: 30.01.2017 г., принята к печати: 27.02.2017 г.

Высокие учебные нагрузки представляют собой распространенную проблему для российских школьников, негативно влияющую на их психическое и физическое здоровье. В статье представлены основные составляющие факторы высоких учебных нагрузок, дифференцированные клинические особенности, течение и осложнения синдрома. Отдельно освещаются вопросы лечения синдрома высоких учебных нагрузок. Основной вывод заключается в необходимости усиления профилактики психоневрологических расстройств и их осложнений у учащихся российских школ.

Ключевые слова: высокие учебные нагрузки, школьники, подростки, церебрастения, профилактика, лечение.

(Для цитирования: Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Захарова И.Н., Макарова С.Г., Маслова О.И. Синдром высоких учебных нагрузок у детей школьного и подросткового возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (1): 7–23. doi: 10.15690/pf.v14i1.1697)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Высокие учебные нагрузки у детей и подростков представляют собой серьезную проблему педиатрии и детской неврологии. Будучи по своему происхождению социальными, они влекут неизбежные медицинские последствия, негативно влияя на заболеваемость и структуру патологии этой группы детского населения. Вопрос высоких учебных нагрузок (ВУН) приобрел особую остроту в течение последних двух десятилетий. Собственно говоря, именно их динамический характер и определяет актуальность проблемы, так как меняет привычные распространенность и профиль патологии, требуя тем самым перестроек педиатрических подходов и позиций [1].

По статистическим данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, с 1997 по 2010 г. общая заболеваемость детей 15–17 лет увеличилась на 77,3% — со 125 до 222 тыс. на 100 тыс. население.

В старших классах здоровыми остаются около 10% подростков [2]. ВУН, по всей видимости, являются главной причиной увеличения заболеваемости среди подростков. Известно, что факторы школьной среды определяют 12,5% заболеваемости у детей начальных классов, а к окончанию школы их влияние удваивается, достигая 20,7% [3]. Социальные опросы населения свидетельствуют, что большинство родителей российских школьников также считают, что их дети перегружены учебными программами в школе, и доля таких респондентов выросла с 45% в 2000 г. до 57% в 2015 (Левада-центр, 2015).

Медицинский подход к проблеме предполагает, что наиболее эффективным путем ее решения является выделение и устранение главных причин [4]. Существуют большие опасения, что в данной ситуации этот подход вряд ли может быть реализован, так как в истоках проблемы, как уже говорилось, лежат социально-экономи-

George A. Karkashadze¹, Leyla S. Namazova-Baranova¹, Irina N. Zakharova², Svetlana G. Makarova¹, Olga I. Maslova¹¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation² Russian Medical Academy of Continuous Vocational Education, Moscow, Russian Federation

Syndrome of High Academic Loads in School-Aged Children and Adolescents

High academic loads are a common problem for Russian schoolchildren negatively affecting their mental and physical health. The article presents the main contributory factors of high academic loads, differentiated clinical features, course, and complications of the syndrome. The issues of high academic load syndrome treatment are separately covered. The main conclusion is that it is necessary to reinforce the prevention of psychoneurological disorders and their complications in schoolchildren of Russia.

Key words: High academic loads, schoolchildren, adolescents, encephalasthenia, prevention, treatment.

(For citation: Karkashadze George A., Namazova-Baranova Leyla S., Zakharova Irina N., Makarova Svetlana G., Maslova Olga I. Syndrome of High Academic Loads in School-Aged Children and Adolescents. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (1): 7–23. doi: 10.15690/pf.v14i1.1697)

ческие причины. По крайней мере, этот вопрос — дискуссионный. Мы уже сталкивались с такого рода вызовами, когда перед педиатрией стоит выбор: либо адаптировать свои подходы к изменившимся условиям, либо пытаться контролировать эти социальные условия. Например, изменение социально-экономической ситуации в стране в конце 80-х — начале 90-х годов привело к скачкообразному росту использования родителями промышленных подгузников у детей, что обусловило более позднее формирование навыков туалета у российских детей, и есть опасения, что данная тенденция продолжится [5].

Высокие учебные нагрузки как педиатрическая проблема имеют свою популяционную составляющую: причинно-важные системные особенности детской образовательной среды актуальны для мегаполисов, крупных городов и городских агломераций (рис. 1). Еще одной отличительной чертой является возрастная специфика: медицинские последствия, связанные с декомпенсацией в условиях длительных ВУН, нарастанием объема нагрузок и гормонально-личностными перестройками, обуславливают взрыв заболеваемости, ассоциированных с ВУН, в подростковом возрасте.

ВЫСОКИЕ УЧЕБНЫЕ НАГРУЗКИ КАК ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА **Этиопатогенез**

С наших оценочных позиций, высокий уровень учебных нагрузок связан с комплексом причин:

- 1) повышенным спросом со стороны населения на получение детьми высшего образования как гарантии достойных материальных доходов в будущем и вытекающими отсюда повышенными запросами к школе;
- 2) ориентацией процесса обучения в школе на когнитивно успешных учеников.

В результате действия перечисленных факторов создается учебная среда с высоким уровнем конкуренции

за получение максимального объема знаний, большим объемом занятий и подчинением интересов всех учащихся интересам группы когнитивно успешных детей. Иными словами, формируется система, программирующая высокие учебные нагрузки среди детей в массовом масштабе. Родители, желающие оградить ребенка от «гонки учебных вооружений», рискуют тем, что он не поступит в высшее учебное заведение, либо ребенок получит личностную деформацию в результате хронической школьной неуспешности. Необходимо отметить, что принятые концептуальные изменения в системе образования в течение последних нескольких лет позволили устранить еще ряд прежде действующих факторов: в показатели учебной успешности были внесены навыки и умения работы с информацией, что снизило ориентацию на максимальный объем знаний; заработная плата учителей перестала зависеть от объема работы, т.е. количества проведенных школьных уроков. Это позволило ослабить тенденцию нарастания учебных нагрузок у детей, по крайней мере, их школьная часть стабилизировалась.

С учетом домашних заданий рабочий день современного учащегося средней школы составляет 10–12 ч в сут [6]. Это составляет около 71–75% бодрствования. Оставшихся 25–30% времени бодрствования (4–5 ч в день) недостаточно для реализации всех мероприятий и потребностей ребенка: в это время должны уместиться прием пищи, гигиенические процедуры, передвижение к школе и обратно, пассивный отдых, игры и познавательные интересы, занятия по интересам (спорт, кружки и т.п.), общение с семьей, общение со сверстниками. Причем необходимо учитывать, что нагрузка 10–12 ч в день — это некие усредненные данные. В реальности группа детей с высокими учебными нагрузками получает еще больший объем учебных занятий и меньше свободного времени. В результате из-за дефицита свободного времени у детей младшего школь-

Рис. 1. Численная представленность российских городов, в которых проводились научные работы по проблематике высоких учебных нагрузок у подростков

Fig. 1. Numerical representation of Russian cities where scientific works were carried out on the issues of high academic loads in adolescents



ного возраста чаще всего сокращаются пассивный отдых и игровая деятельность, а также занятия по интересам и общение со сверстниками, а ближе к подростковому возрасту, когда индивидуальные личностные потребности невозможно игнорировать, происходит частичное возмещение свободного времени за счет временного фонда сна — путем отсроченного засыпания. Эти временные дефициты и высокие когнитивные нагрузки запускают цепочку патологических явлений, которые формируют клинический симптомокомплекс ВУН.

Говоря о механизмах психоневрологических расстройств, следует выделить несколько патогенетических факторов, которые первично вызваны или ассоциированы с ВУН и составляют некий комплекс или круг причин: высокий объем нагрузок, высокая интенсивность нагрузок, стрессы, хроническое недосыпание, высокая компьютерная занятость, гиподинамия, личностная нереализованность.

Приоритетное действие каких-либо факторов, их комбинации в каждом конкретном случае на фоне индивидуальных свойств нервной и соматических систем определяют многообразие клинических проявлений. Это формирует понимание, что педиатру и особенно неврологу недостаточно довольствоваться констатацией факта ВУН у конкретного ребенка. Если специалист рассчитывает на эффективную помощь пациенту, он должен вычлнить вклад конкретных механизмов и работать уже с ними. Ниже мы приводим более подробное описание основных факторов ВУН.

Высокий объем учебной деятельности

Этот фактор является первичным в ряду последующих. Прямое патологическое воздействие заключается в переутомлении, связанном с избыточным объемом нагрузок на когнитивную сферу, и недостаточном восстановлении мозговых ресурсов учащегося.

Объем содержания образовательных дисциплин в российской школе, как отмечают отечественные гигиенисты, в целом сопоставим с таковым в развитых европейских странах, но достигается за счет заполнения свободного времени учащихся [7]. Предлагаемый на современном этапе объем знаний при имеющихся педагогических технологиях недоступен значительной части школьников. Высокий объем нагрузок заложен уже в продолжительности школьного образования. В большинстве развитых стран принято 12–13-летнее среднее образование, тогда как в нашей стране — 11-летнее [7].

Обязательное число учебных часов в неделю (включая физкультуру) нарастает от 1-го к 11-му классу с 18 до 32. По санитарно-гигиеническим нормам, продолжительность домашних заданий не должна превышать (ч/сут):

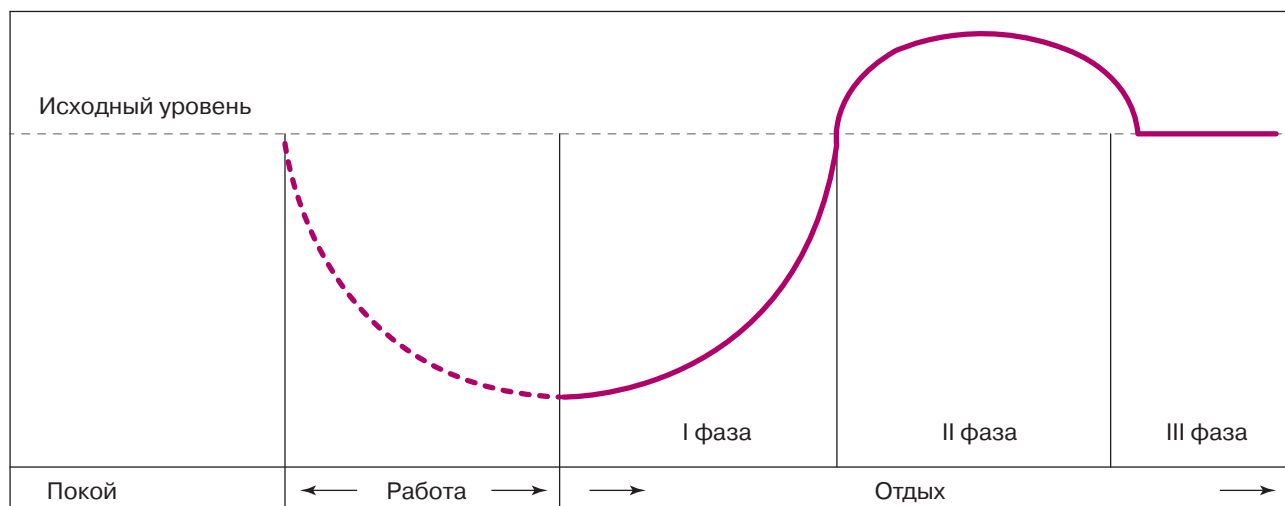
- в 1-м классе — до 1;
- во 2-м классе — до 1,5;
- в 3–4-м классах — до 2;
- в 5–6-м классах — до 2,5;
- в 7-м классе — до 3;
- в 8–11-м классах — до 4 [7].

Для школьников 10–11-х классов, желающих углубить занятия по отдельным предметам, допустима прибавка 3–4 ч/нед. Превышение суммарного времени на учебную деятельность приводит к снижению продуктивности когнитивной деятельности и сокращению свободного времени. С физиологических позиций, для отдыха и восстановления требуется время как для восстановления функционального уровня (фаза I), так и для упрочения достигнутого при этом состояния функций организма (фаза II) (рис. 2) [7], в противном случае отдых не приносит ожидаемых результатов, и любая, даже незначительная нагрузка быстро возвращает организм в состояние сниженной работоспособности.

В условиях постоянного высокого объема учебной деятельности возникает дефицит свободного времени. Как уже говорилось, из всех необходимых неучебных мероприятий при дефиците времени в первую очередь сокращается время на отдых, точнее на II его фазу, что приводит к формированию хронического переутомления. Хроническое переутомление не устраняется эпизодами нормального отдыха и нормальным по продолжительности ночным сном. Ведущими клиническими проявлениями хронического переутомления являются церебрастения и головные боли.

Наибольшее время занятости учащихся отмечается в школьных учреждениях с углубленным изучением профильных предметов — в лицеях, гимназиях. В частности, по данным НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ННПЦЗД, учебная нагрузка в школах с углубленным изучением иностранных языков может составлять у младших школьников 7–8 ч, в среднем и старшем звене — до 9–12 ч в день, вследствие чего большинство учащихся (до 75%) уже к концу I четверти обнаруживают нарастающие изменения церебральной гемодинамики, свойственные, как правило, утомлению школьников сред-

Рис. 2. Схема восстановления работоспособности [7] (публикуется с разрешения автора)
Fig. 2. Diagram of working capacity restoration [7] (published by permission of the author)



них учебных заведений во II четверти учебного года [7]. Установлено, что в результате повышенных учебных нагрузок, достигающих 70 ч/нед, включающих кроме занятий в школе и домашнюю самоподготовку, объем которой превышает необходимые пределы, а также занятия с репетиторами, у учащихся 8–11-х классов физико-математического и химико-биологического профилей за период дифференцированного обучения численность I группы здоровья достоверно снижалась с 31 до 18% в математических классах, с 17 до 9% — в биологических [7]. Исследование, проведенное у 50 школьников в возрасте 15–16 лет с высоким уровнем интеллекта в одном из Иркутских лицеев с высоким объемом и интенсивностью учебы, выявило наличие выраженной и умеренной астенизации в 31 и 20% случаев соответственно [8].

Высокая интенсивность учебной деятельности

Важен не только объем учебной деятельности, но и ее интенсивность, структура. Интенсивность учебного процесса должна соответствовать физиологическим пикам работоспособности нервной системы и особенностям восприятия учебной информации детей и подростков. Так, известно, что существуют суточные и недельные пики и спады когнитивной работоспособности (рис. 3). В течение дня работоспособность школьников имеет 2 подъема — 10–12 и 16–18 ч, совпадающих по времени с периодами высокого уровня физиологических функций. Как правило, первый подъем работоспособности выше и продолжительнее второго [7]. В течение недели пик работоспособности приходится на вторник и среду, в течение урока — на его середину, при этом в возрасте 8–10 лет дети могут сохранять активное внимание в течение 20 мин, в 11–12 лет — 25 мин, в 12–15 лет — 30 мин [7].

Также имеются частные характеристики когнитивной деятельности. Например, оптимальная продолжительность непрерывного письма для учащихся 7 лет составляет 2 мин 40 сек в начале занятия и 1 мин 45 сек в его конце, а в 14–15 лет длительность непрерывного письма (диктант) не должна превышать 20 мин. Целесообразная продолжительность непрерывного чтения составляет для учащихся 1-го класса 7–10 мин, 2-го класса — 15 мин,

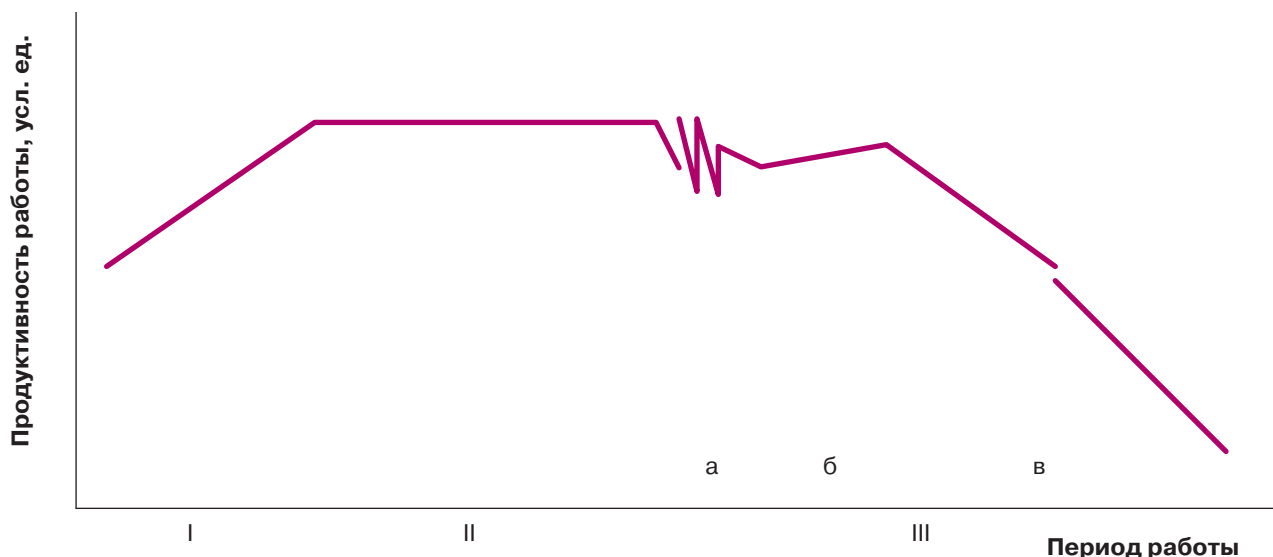
3-го класса — 20–25 мин [9]. К концу учебного дня затрудняется усвоение материала, сопряженного с речевым необразным восприятием (языки, литература, география, химия). Необходимо чередование предметов с различными видами когнитивной деятельности. Методология преподавания должна предполагать стадии урока (введение, основная часть, заключение), невысокую интенсивность подачи информации, применение методов, разрывающих монотонный стиль подачи информации и учет индивидуальных особенностей учеников. С точки зрения распределения нагрузки и вработываемости в новую учебную неделю более приемлема 6-дневная, а не 5-дневная учебная неделя. Также более приемлем 6-недельный учебный цикл с недельными каникулами. Обучение в школе недопустимо во второй половине дня, также недопустимы сдвоенные уроки.

Соответственно этим особенностям необходимо планировать учебную неделю в школе. Учет всех перечисленных требований значительно облегчает восприятие учебного материала и снижает истощаемость даже в случае предельного объема нагрузок. Наш опыт наблюдения показывает, что в городских школах указанные и другие гигиенические условия, как правило, не соблюдаются в полной мере, и большинство городских школьников испытывают учебные нагрузки, неадекватные физиологическим особенностям их когнитивной деятельности. Один из примеров продемонстрирован на рис. 4 [7]. В младшем и среднем школьном возрасте ситуация усугубляется пребыванием детей в группах продленного дня (или на подготовке в школе), а ближе к подростковому возрасту — дополнительными занятиями с репетиторами. Как итог, к высоким объемам учебной деятельности добавляется их чрезмерная (вернее будет сказать, неадекватная) интенсивность.

Стрессы

Высокие учебные нагрузки у детей и подростков являются источником их эмоциональных стрессовых реакций. В первую очередь причиной стрессов является ухудшение успеваемости. Дополнительным стрессовым фактором является ситуация постоянной учебной состязательности, если ребенок ориентирован на успех. Во вторую очередь,

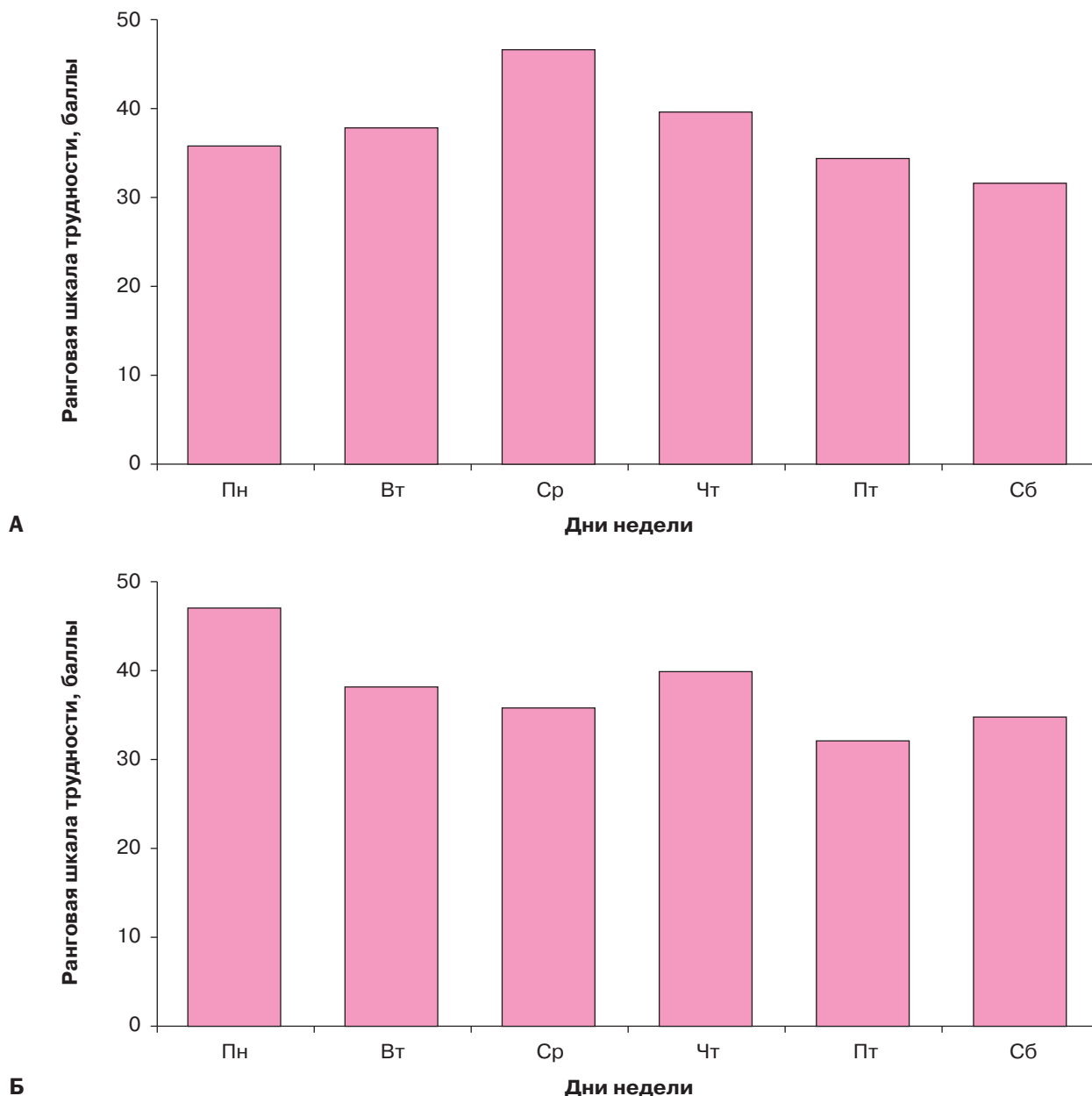
Рис. 3. Динамика дневной и недельной кривой работоспособности учащихся [7] (публикуется с разрешения автора)
Fig.3. Dynamics of the daily and weekly schoolchildren performance curve [7] (published by permission of the author)



Примечание. I — период вработывания, II — период высокой и устойчивой работоспособности, III — период снижения работоспособности; а — зона неполной компенсации, б — зона конечного порыва, в — зона прогрессивного падения.

Рис. 4 (А, Б). Оптимальное (А) и нерациональное распределение (Б) трудности предметов в динамике недели [7] (публикуется с разрешения автора)

Fig. 4 (A, B). Optimum (A) and irrational distribution (B) of subject difficulty in the week dynamics [7] (published by permission of the author)



трудности мобилизации к учебной деятельности в условиях повышенных нагрузок, что, например, естественно для младших школьников, заставляют родителей ужесточать контроль, и это приводит к конфликтам и пониженному эмоциональному фону у детей. Хроническая нереализация игровых, творческих, познавательных и других неучебных мотивов в условиях дефицита времени также со временем формирует стресс и изменения настроения. В зависимости от исходных характеристик нервной системы (темперамента, сенситивности, невротизации и пр.) хронические стрессы могут вызвать невротические реакции, неврозы, депрессии, вегетативные и психосоматические расстройства. Часто стрессы совместно с вызванным ВУН переутомлением формируют особый вид истощения — неврастению. Помимо собственных проявлений измененный эмоциональный фон ухудшает учебную успешность и способствует дальнейшему отягощению проблемы.

Хроническое недосыпание

Продолжительность сна в норме у детей школьного возраста меняется по мере взросления и соответствует 11–10 ч в 7–10 лет, 10–9 ч — в 11–14 лет, 9–8 ч — в 15–17 лет. Как уже говорилось, с возрастом все больший дефицит свободного времени в отношении мероприятий бодрствования восполняется за счет времени на ночной сон. В результате формируется хроническое недосыпание, которое не компенсируется каникулярным отдыхом. В свою очередь хроническое недосыпание еще больше снижает дневную работоспособность нервной системы и тем самым способствует развитию церебральной симптоматики [10].

Особенно актуальной проблема хронического недосыпания, ассоциированная с ВУН, становится к подростковому возрасту. Чаще всего подростки либо максимально затягивают засыпание, пока не реализуют свои основные потребности в общении и развитии, либо не могут

вовремя заснуть, так как не отыграны дневные эмоции и переживания. Причем приоритет личных подростковых интересов перед родительскими установками не позволяет родителям сколько-нибудь эффективно влиять на ситуацию с засыпанием (в то время как в более младшем возрасте родители эффективней контролируют время засыпания и режим дня своего ребенка). Если подросток в мегаполисе по-прежнему заинтересован в высоких результатах своей учебы, он практически гарантированно обрекает себя на хроническое недосыпание.

Гиподинамия

Еще одним следствием ВУН является снижение общей физической активности с развитием гиподинамии (гипокинезии). По данным за 2005 г., около 75% российских школьников страдало гиподинамией [3]. Физическая активность необходима для развития когнитивных функций, тонического поддержания психической активности, регуляции цикла сон-бодрствование, вегетативной реактивности, адекватного функционирования эндокринной, сердечно-сосудистой, гастроинтестинальной и других систем. Вследствие гиподинамии снижаются уровень психической активности, стрессоустойчивость, нарушается сон, возникают артериальная гипертензия, ожирение, вегетативные, гастроэнтерологические, опорно-двигательные и прочие расстройства. Можно сказать, гиподинамия обуславливает соматизацию ВУН, тем самым отягощая проблематику. Чем длительней действует фактор гиподинамии, тем тяжелее достичь обратного развития, прежде всего сердечно-сосудистых и эндокринных нарушений. Часто возникающая вследствие ВУН, гиподинамия осложняется ожирением и превращается, особенно для девочек-подростков, в самостоятельную угрозу психическому здоровью.

Высокая компьютерная занятость

Компьютеры в учебной деятельности стали необходимой повседневностью, и их использование уже давно практикуется как в школьном обучении, так и в домашних условиях. Но компьютерная деятельность требует повышенного напряжения нервной системы и зрительного анализатора, особенно в детском возрасте. Поэтому установлены временные пределы работы за компьютером. Непрерывная длительность работы на уроке непосредственно с компьютером, оснащенным жидкокристаллическим монитором, не должна превышать для учащихся 1–4-х классов 20 мин, для учащихся 5–7-х классов — 25 мин, в 8–9-х классах — 30 мин, в 9–11-х классах — 35 мин [11]. Аналогичных норм необходимо придерживаться и в домашних условиях. Результаты собственных наблюдений показывают, что большинство подростков и существенная часть школьников среднего возраста проводят за компьютером гораздо больше времени, чем это рекомендовано с позиций безопасности здоровья. В основном это происходит за счет использования компьютера в домашних условиях. Согласно исследованию НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ННПЦЗД, компьютерная занятость более 2 ч в день отмечается у 65% девятиклассников и 43% пятиклассников в выходные дни и соответственно у 50 и 35% школьников в учебные дни [12]. С учетом несоблюдения других гигиенических норм (таких как размер монитора, наклон, расстояние от глаз, освещенность и др.), а также в условиях ВУН это приводит к формированию близорукости и церебрастеническим проявлениям. Высокая компьютерная занятость осложняется комбинированным симптомокомплексом астенопии — быстро наступающим утомлением глаз во время зрительной работы. Астенопия

сопровождается снижением остроты зрения, чувством дискомфорта в глазах (резь, чувство инородного тела или песка, усталость и двоение, периодическое затуманивание зрения), а также общим утомлением и головной болью.

Личностная несостоятельность

Относится к отдаленным последствиям ВУН в случае, когда они действуют длительное время — с младших и средних классов. Главной причиной является нереализованность потребностей гармонично развивающейся личности в игре, творчестве, познавательных интересах и общении ввиду дефицита свободного времени. Это самая недооцениваемая проблема ВУН, так как ее последствия простираются далеко за рамки привычной утомляемости как по форме проявлений, так по времени клинической манифестации. Личностная несостоятельность, или нереализованность, приводит к неумению реагировать на стресс, быстрому угасанию мотивации к учебе, нереализованности в общении со сверстниками или конфликтам с ними, потребности компенсировать нереализованность вызывающими формами поведения, а в подростковом возрасте — к повышенной конфликтности, девиантному поведению либо апатии. Спектр клинических проявлений разнообразен, начиная с неврозов, вегетативных нарушений и психосоматической патологии и заканчивая психопатиями, депрессиями и суицидальными попытками. Очень важно не допустить этих личностных изменений на ранних стадиях, так как в подростковом возрасте попытки повлиять на этот процесс малоэффективны и часто сводятся к медикаментозному контролю психотропными средствами. Излишне говорить о том, что к моменту манифестации личностной несостоятельности собственно проблемы учебных нагрузок отходят на второй план.

Клинические проявления

Многообразие патологических факторов ВУН определяет разнообразие клинических проявлений (табл. 1). Неврологи и педиатры должны представлять, как за конкретными жалобами и симптомами скрываются специфические механизмы ВУН, и далее выявлять их с помощью методичного сбора анамнеза и оценки психологического статуса ребенка и родителей. Как уже говорилось, успех медицинской помощи будет зависеть от устранения или нивелирования роли выявленных патологических факторов ВУН.

Анализируя табл. 1, видим, что большинство проявлений ВУН манифестирует в подростковом возрасте. Причем по мере взросления ребенка и хронизации проблемы происходит определенная трансформация клинических симптомов и синдромов. На рис. 5 показано, как в зависимости от стадии компенсации разворачивается клиническая картина ВУН. Хотя представление об этапности носит несколько условный характер, понимание закономерностей этого процесса необходимо для правильной организации помощи как на уровне учреждений, так и конкретным пациентам. В частности, речь идет о профилактическом аспекте тяжелых последствий ВУН.

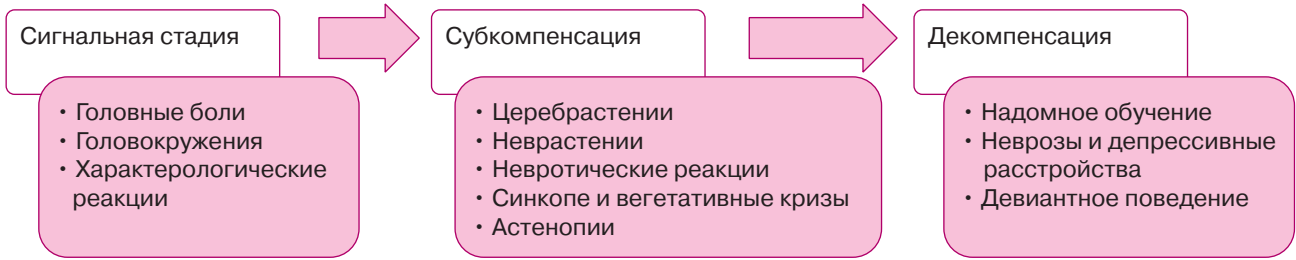
С точки зрения профилактики, в первую очередь необходимо адекватно прогнозировать риски дальнейших осложнений. Для этого следует очертить возможный круг факторов, влияющих на развитие событий по различным неблагоприятным сценариям. Помимо исходной степени учебных нагрузок вариативность исходов ВУН определяется целым рядом условий:

- семейные и личностные установки на учебную успешность;
- социальная среда, включая окружающих сверстников;

Таблица 1. Патологические факторы и клинические проявления высоких учебных нагрузок (автор — Г.А. Каркашадзе)
Table 1. Pathological factors and clinical manifestations of high academic loads (author — George A. Karkashadze)

Проявления	Высокий объем материала, интенсивность учебы	Хроническое недосыпание	Стрессы	Высокая компьютерная занятость	Гиподинамия	Личностная несостоятельность	Типичный возраст манифестации, лет
Церебрастения							7–16
Головные боли							10–16
Неврастения							10–16
Невротические реакции							7–12
Неврозы							9–16
Синкопе, головокружения							12–16
Колебания артериального давления, гипертензия							12–16
Ожирение							10–16
Психосоматические симптомы							10–16
Астенопии							10–16
Нарушение зрения							7–12
Депрессии							12–16
Девиянтное поведение							12–16

Рис. 5. Стадии развития клинических проявлений высоких учебных нагрузок (автор — Г.А. Каркашадзе)
Fig. 5. Development stages of clinical manifestations of high academic loads (author — George A. Karkashadze)



- конституциональные особенности нервной системы (темперамент, сенситивность, тип нервной системы);
- психоневрологический статус;
- соматическое здоровье;
- питание;
- раннее поступление в школу.

Семейные установки

Семейные установки и часто обусловленное ими личностное отношение ребенка к учебе предопределяют то, насколько мы можем рассчитывать на снижение объема и интенсивности учебных нагрузок. В случае когда отношение семьи и/или ребенка к учебной успешности максимально бескомпромиссно, нам следует предполагать, что ВУН будут действовать и далее. И, напротив, если есть готовность смягчить позицию, врач должен подтолкнуть семью для поиска более щадящих вариантов, тем самым снизив силу главной причины либо вообще устранив ее. При этом часто врачи допускают ошибку, слишком категорично ставя вопрос о снижении нагрузок и, не находя понимания родителей, снижают доверие к себе и комплаенс. Необходимо понимать, что выбор учебных предпочтений и, следовательно, нагрузок является исключительным правом семьи и ребенка. Врач

не обладает полномочиями вмешиваться в этот процесс. Поэтому в данном вопросе следует выбирать тактику тщательно обоснованной рекомендации, а не настоятельного требования.

Окружение ребенка

Примерно к этому же ряду социальных факторов относится ситуация с окружением ребенка. Ребенок, и в особенности подросток, склонен ориентироваться и зависеть от установок своей социальной группы, которая в свою очередь может быть привязана к образовательному учреждению с высокими нагрузками (лицей, гимназии и пр.). Часто сами родители идут на определение ребенка в такую школу, обосновывая это тем, что контингент учащихся в ней гораздо ближе соответствует социальному статусу или мировоззрению данной семьи и ребенка, чем контингент учащихся других близлежащих школ. В таком случае выбор семьи заранее предполагает возможное истощение нервной системы своего ребенка ради его социально-личностного развития. Это, так же как и в случае с мотивацией на учебу, предельно сужает пространство для маневра до единственного варианта. Как вариант, может принести результат смена образовательного учреждения на схожее по статусу, но с меньшим

нагрузками, в более отдаленной местности — правда, эффективность этой меры с учетом географической отдаленности и смены коллектива трудно будет спрогнозировать однозначно.

Конституциональные особенности нервной системы

Конституциональные особенности нервной системы относятся к тем врожденным характеристикам, которые, несмотря на дальнейшие социальные наслоения, обуславливают типологию эмоционально-поведенческих реакций в течение всей дальнейшей жизни человека. Существует множество различных типологий, в которые не имеет смысла углубляться: следует лишь выделить основные моменты, важные в плане прогноза адаптивности к ВУН. Бóльший риск дезадаптации и трудностей при ВУН возникает в случае, когда у ребенка присутствует III тип нервной системы по Красногорскому — сильный, повышено-возбудимый, неуравновешенный (безудержный), а также IV тип — слабый, пониженно-возбудимый. Помимо этого, по другим классификационным признакам, высокий риск дезадаптации имеют дети с иррациональным, интуитивным и интравертированным психологическими типами и с художественным типом нервной деятельности по Павлову. Определение этих особенностей требует определенных знаний предмета, но зато позволяет предугадать неудачное развитие событий еще на этапе планирования родителями учебной модели с высокими нагрузками. В данном и других освещенных ранее вопросах бесценна помощь психологов, которых необходимо специально привлекать для решения этой задачи.

Психоневрологический статус

Психоневрологический статус определяет исходный ресурс когнитивной деятельности и общей работоспособности центральной нервной системы (ЦНС) ребенка. Дефицитарные психоневрологические состояния вследствие ли перенесенных перинатальных поражений ЦНС, генетических или других причин резко увеличивают риск декомпенсации при ВУН. Прежде всего, к этой категории относят группу так называемых умеренных или легких когнитивных нарушений — нарушения речи, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, дислексии, дисграфии, парциальный когнитивный дефицит и другие состояния [13]. Нормальный интеллект этих детей способствует их обучению по среднеобразовательной программе, однако трудности в когнитивной деятельности не позволяют им усваивать учебный материал повышенного объема и интенсивности в ритме класса. Нередко родители сами программируют проблемы, определяя ребенка с речевыми нарушениями в школы языкового профиля с усиленным изучением иностранных языков. Другая группа детей имеет пониженную работоспособность ЦНС либо ее неготовность работать в режиме высокой интенсивности, чаще всего вследствие перенесенных ранее поражений ЦНС. Такие дети наблюдаются у неврологов с минимальными мозговыми дисфункциями, церебрастениями, тиками, нарушениями мелкой моторики, нарушениями сна, поведения и прочими неинвалидизирующими расстройствами. В плане определения в группу риска к этим детям, в отличие от детей группы когнитивных нарушений, нужен дифференцированный подход: например, в частных случаях некоторые неврологические симптомы и синдромы, такие как головные боли, тики, энурез и др., необязательно отягощаются трудностями переносимости ВУН.

Состояние соматического здоровья

Состояние соматического здоровья часто недооценивается родителями и специалистами перед выбором типа учебного учреждения. Прежде всего, с осторожностью надо подходить к выбору в случаях, когда предполагаются частые пропуски школы ввиду обострений хронических заболеваний либо низкой физической активности. В этих случаях в школах с ВУН такие дети вынуждены переходить на надомное обучение, что не является эффективной формой социализации ребенка. Особую группу составляют дети с аллергическими заболеваниями, такими как круглогодичный аллергический ринит и атопический дерматит [14, 15]. Основные заболевания вызывают у них умеренные когнитивные нарушения, а также повышенную возбудимость и истощаемость нервной системы. Повышенная истощаемость нервных процессов характерна также для многих других хронических соматических заболеваний — рецидивирующих инфекций, ревматических, гастроэнтерологических, эндокринных (сахарный диабет) и др. [16, 17]. Отдельно необходимо выделить часто встречающиеся соединительнотканые синдромальные состояния — синдромы Марфана и Элерса–Данло, при которых (особенно в первом случае) ВУН гарантированно осложняются тяжелыми головными болями и разнообразными клиническими полиморфными кризами. В целом, при наличии у детей хронических соматических заболеваний от педиатров требуется большая настороженность в отношении приемлемости для их подопечных ВУН. Эти специалисты должны активнее высказывать свое мнение родителям на этапе выбора школьного учреждения с 5–6-летнего возраста ребенка.

Состояние питания

Состояние питания ребенка можно назвать самым недооцениваемым условием. Причем в первую очередь речь идет не о медицинской патологии, приводящей к недостаточности питания (ферментативные и гастроэнтерологические нарушения, пищевые аллергии). В этих ситуациях, как правило, проблема роли недостаточности питания перед родителями актуализирована. Главный упускаемый фактор — состояние привычного питания в массовом сегменте детского населения. Нарушения питания носят чрезвычайно распространенный характер [18]. Так, обеспеченность витаминами у детей и подростков не превышает 20–40%, а белково-витаминный дефицит испытывают до 90% детей России [19]. Оценка включает две составляющие — пищевое поведение и компонентную полноценность. Нарушение пищевого поведения, по данным одного из недавних российских исследований, отмечается у 69% подростков [20]. Преобладает экстернальное пищевое поведение, когда над внутренними преобладают внешние побуждения к приему пищи (накрытый стол; компания, принимающая пищу; рекламные образы и т. п.). Около 50% учащихся 5–11-х классов питаются реже 3–4 раз в день [21], при этом в качестве одной из главных причин нерегулярности питания указаны ВУН. До 27% детей не придают значения фактору регулярности питания [21], хотя редкие и неритмичные приемы пищи приводят к хроническому нутритивному дисбалансу или недостаточности.

Анализ состава питания показывает его разбалансированность по основным компонентам [22, 23]. Даже в относительно благополучно обеспеченном продуктах Ставропольском крае несбалансированное питание по белкам, жирам и углеводам в 2013 г. отмечалось у 44% детей и подростков. Если говорить о группах осо-

бого риска, энергетическая недостаточность пищевого рациона фиксируется у 55% московских детей и подростков с пищевыми аллергиями [24].

Также отмечается и недостаточность основных нейротропных витаминов, минералов и витаминоподобных веществ: витаминов группы В, магния, железа, цинка, кальция, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), лецитина, карнитина, убихинона и др. [25]. Дефицит витаминов группы В выявляется у 30–40% детей и подростков [26].

Между тем на пике учебных нагрузок нервная система детей испытывает повышенную потребность как в этих веществах, так и в общей энергетической поддержке. В условиях нерегулярного, неполноценного и несбалансированного питания при ВУН быстро наступает истощение нервной системы с развитием церебростенической или невротической симптоматики. Кроме того, не следует забывать, что детский мозг является развивающимся органом — хроническое нарушение питания способствует формированию когнитивных нарушений.

Раннее поступление ребенка в школу

При принятии решения о раннем поступлении ребенка в школу (в 6-летнем возрасте) родители, как правило, основываются на достаточном уровне знаний и учебных навыков у их ребенка. Однако они упускают из виду два фактора:

- 1) психологическую незрелость ребенка, что в будущем будет чревато недостаточностью волевых усилий и мотивации к обучению;
- 2) функциональную незрелость нервной системы, которая проявится в условиях интенсивных учебных нагрузок.

В комбинации и по отдельности оба этих фактора уже в 3–4-м классе могут сформировать патологический симптомокомплекс ВУН. Задача специалистов предупредить родителей об этих рисках и в случае их согласия организовать предварительное обследование ребенка с привлечением психолога.

Таким образом, клиническая диагностика проявлений ВУН имеет ряд особенностей.

1. В зависимости от состава ведущих факторов, а также их комбинаций клинические проявления ВУН разнообразны. Следовательно, специалисты должны иметь настороженность в отношении проблемы ВУН при предъявлении любых жалоб из указанного спектра патологии.
2. Эффективная помощь предполагает выявление у пациента конкретных патологических факторов ВУН, что требует времени на сбор анамнеза, ориентации в клинических проявлениях патологических факторов, компетенции в оценке психологических аспектов развития ребенка и подростка.
3. Для правильного прогноза и профилактики дальнейших осложнений необходимо оценить наличие условий — факторов риска.

Отдельно следует отметить, что как в процессе диагностики, так для профилактики и лечения клинических проявлений ВУН необходима налаженная система взаимодействия врача и психолога. Причем речь идет именно о системе, когда врач направляет ребенка к психологу для уточнения конкретных вопросов и восполнения психологического портрета ребенка и семьи. К сожалению, на настоящий момент в амбулаторной педиатрической практике подобное грамотное использование психологов в клинической диагностике распространенных неврологических состояний встречается нечасто [27].

Профилактика и лечение

Говоря о профилактике, в первую очередь следует выделить общеорганизационный уровень. Речь идет о мероприятиях по приближению реальных объемов и интенсивности учебных нагрузок в российских школах к гигиенически приемлемым нормам. Решение этих вопросов относится к компетенции министерств здравоохранения и образования по представлению ответственных служб гигиенического надзора и педиатрических учреждений. Как уже говорилось, в последние годы Министерство образования уже внедрило ряд концептуальных преобразований, которые частично снизят учебные нагрузки либо, по крайней мере, стабилизируют их.

Следующий уровень профилактики охватывает непосредственно медицинскую деятельность педиатров и неврологов.

Первый профилактический барьер необходимо организовать еще на этапе выбора родителями типа учебного учреждения в возрасте детей 5–6 лет. С учетом приведенных выше особенностей психологической конституции, психоневрологического и соматического статуса врачи могут рекомендовать родителям воздержаться от устройства ребенка в образовательные учреждения с ВУН, учреждения с неподходящим профилем углубленного изучения предметов или от раннего поступления в школу.

Второй шаг — выделение детей группы риска по плохой переносимости ВУН. Такие дети и их родители должны получить специальную консультацию психолога, а в случае необходимости — адаптационные, коррекционные занятия с психологом. Следует обязать родителей этих детей проводить контрольное наблюдение у невролога: дважды в год (осенью и весной) на протяжении первых трех лет обучения, и раз в год — в последующие годы обучения, а также ежегодно у педиатра и офтальмолога. Под особый контроль должны быть взяты дети с умеренными когнитивными нарушениями. Этой категории детей необходимо назначение профилактических курсов медикаментозного лечения, также они должны продолжать получать коррекционные занятия с логопедами и психологами, несмотря на то, что достигнут готовности осваивать учебную программу средней школы.

Третий шаг — контроль за соблюдением правильного режима питания, а также объемом компьютерных нагрузок. Кроме того, необходимо провести с родителями беседу о разумном соблюдении баланса между объемом учебных нагрузок и свободным временем ребенка, при необходимости следует привлечь в помощь диетолога, офтальмолога и психолога.

Четвертый шаг — медикаментозная поддержка нервной системы в периоды ее ожидаемого истощения от ВУН. В этом отношении следует выделить две группы детей:

- 1) школьники вне группы риска;
- 2) школьники высокой группы риска осложнений ВУН.

Всем школьникам, не входящим в группу риска клинических осложнений ВУН, необходимо назначение средств, улучшающих работоспособность нервной системы в критические периоды уязвимости мозга при ВУН. Следует выделить два таких периода: вторая половина осени — начало зимы (со второй половины октября по первую половину декабря включительно) и весенний период (со второй половины марта по конец мая). Наступление этих периодов связано прежде всего с истощением церебральных ресурсов в условиях хронических ВУН на фоне неполноценности питания, а также с весенним гиповитаминозом [28]. Когда мы говорим об эффективной медикаментозной профилактике истощения, в первую

очередь речь идет о восполнении поступающих с пищей природных (естественных для нервной системы) нейротропных метаболитов. К этим веществам относятся нейротропные витамины (группы В), нейротропные минералы (магний, кальций, цинк, фосфор, железо), нейротропные витаминоподобные вещества (омега-3 ПНЖК, карнитин, убихинон, лецитин). Существуют два фактора, которые определяют повышенную потребность организма в нейротропных пищевых веществах в условиях ВУН. Во-первых, при ВУН и высокой напряженности нервнo-психических процессов имеется повышенная потребность в этих веществах, вследствие чего высокий их расход не восполняется естественным путем, и возникает дефицит. Этот дефицит снижает продуктивность процессов высшей нервной деятельности, что вызывает необходимость тратить больше времени на работу и, в конечном счете, истощение. Во-вторых, стоит вспомнить о несбалансированном характере питания школьников, особенно в подростковом возрасте: многие испытывают дефицит нейротропных веществ исходно, и без ВУН. В силу указанных причин препараты, содержащие нейротропные витамины, минералы и витаминоподобные вещества, должны назначаться в критические периоды ВУН в дозировках, которые перекрывают (превышают) обычные суточные нормы их потребления (табл. 2 [29]).

К сожалению, на основе данных доказательной медицины не представляется возможным определить точный порядок превышения суточных норм витаминов для профилактических целей при ВУН у детей. Это связано с отсутствием исследований по данной проблематике с участием детей. Более того, скудна доказательная база для применения витаминов в повышенных дозах в детской неврологии в целом.

Правда, в некоторых областях детской психоневрологии (аутизм; синдром дефицита внимания и гиперактивности; СДВГ) проводятся отдельные исследования с целью подтвердить клиническую эффективность применения высоких доз витаминов группы В при когнитивных нарушениях. Однако ввиду небольшого количества иссле-

дований, методологического несовершенства и малых размеров выборок пока рано говорить о рекомендациях к клиническому применению [30].

Применяемые в этих исследованиях дозировки витаминов В₆ и В₁₂ весьма разнообразны. Но следует отметить, что во всех них дозировки витаминов В превышают принятые в профилактических комплексах для детей в 2–50 раз, и наряду с вариативной клинической эффективностью они демонстрируют хорошую переносимость и безопасность. Так, например, в Испании применяли высокие дозы витамина В₆ у детей при тиках — 2 мг/кг в сутки (превышение содержания в обычных комплексах в 25–50 раз) в течение 3 мес [31]. В Арканзасе (США) использовали витамин В₁₂ (вместе с фолиевой кислотой) у детей с аутизмом в виде подкожных инъекций в дозе 75 мкг/кг каждые 3 дня в течение 3 мес (превышение примерно в 10–20 раз): у 7 детей из 48 участников отмечались потенциально побочные проявления в виде гиперактивности и нарушений сна (при этом у 4 из них симптомы редуцировались после снижения дозировки фолиевой кислоты), и через 3 мес 78% родителей, оценив эффекты, пожелали продолжить лечение [32]. В другом американском пилотном плацебоконтролируемом исследовании (Аризона) у детей с аутизмом в возрасте от 3 до 8 лет ($n = 25$) применялся витаминно-минеральный комплекс (ВМК) с содержанием витамина В₆ в дозе 30 мг (превышение в 15–30 раз), В₁₂ — 1200 и 1600 мкг (превышение в 200–300 раз): в течение 3 мес были показаны безопасность, улучшение сна и гастроинтестинальной симптоматики [33]. Проспективное исследование случай-контроль 44 детей с аутизмом, получавших специально подобранный ВМК с содержанием витамина В₆ в дозе 4,8 мг/сут (превышение в 2–4 раза), витамина В₁₂ — 120 мкг/сут (превышение в 2–10 раз), в сравнении с таким же количеством детей с фармакологическим лечением без ВМК показал некоторые преимущества ВМК в достижении клинического улучшения при их безопасности [34]. И лишь при применении мегадоз 4 витаминов у детей с СДВГ еще в 1984 г. (в частности,

Таблица 2. Суточная потребность в нейротропных пищевых микронутриентах [29]

Table 2. Daily requirement for neurotropic food micronutrients [30]

Пищевые микронутриенты	Возраст, лет				Взрослые	
	7–10	11–13		14–17		
Витамин В ₁ , мг	1,1	1,3		1,50	1,3	-
Витамин В ₂ , мг	1,2	1,5		1,8	1,5	-
Витамин В ₆ , мг	1,5	1,7	1,6	2,0	1,6	-
Витамин В ₁₂ , мг	2,0	3,0		3,0		-
Витамин А, мкг рет. экв	700	1000	800	1000	800	-
Магний, мг	250	300	300	400	400	-
Кальций, мг	1100	1200		1200		-
Фосфор, мг	1100	1200		1200		-
Железо, мг	12,0	15,0		18,0		-
Цинк, мг	10,0	12,0		12,0		-
Омега-3 ПНЖК, г	0,8–1% от калорийности суточного рациона	0,8–1% от калорийности суточного рациона		1–2% от калорийности суточного рациона (0,8–1,6 г/сут)		-
L-Карнитин, мг	100–300	100–300		100–300		300
Убихинон (Коэнзим Q ₁₀), мг	-	-		-		30
Холин (Лецитин), мг	200–500	200–500		200–500		200–500

Примечание. ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

пиридоксин в дозе 600 мг/сут, что превышает суточную норму примерно в 500 раз) был получен высокий уровень трансаминаз у 42% участников, и такое использование было признано опасным для здоровья [35].

Необходимо отметить, что для лечения отдельных неврологических состояний у взрослых разработаны и официально применяются лечебные препараты, содержащие комплекс витаминов группы В. Ввиду сложности организации клинических исследований для допуска к применению такого рода средств у детей в инструкциях нет указания о возможности их использования в педиатрии. Дозы витаминов группы В в этих препаратах превышают принятые в обычных ВМК для взрослых в 50–100 раз. Другими словами, порядок превышения доз даже несколько превосходит тот, который допускают ученые в приведенных работах с участием детей. Исходя из этого, можно предположить, что в случае необходимости, например при истощении мозговых ресурсов, прием витаминов группы В в повышенных дозировках в течение по крайней мере 1–2 мес может быть безопасным. Многие детские неврологи назначают детям применяемые у взрослых препараты с высокими дозировками витаминов группы В по схеме off-label при невритах, нейропатиях, нейралгиях, неврастениях и других состояниях. Опубликованы работы отечественных авторов с опытом применения этих препаратов в педиатрической практике при диабетических полинейропатиях, острой нейросенсорной тугоухости, парезах мягкого неба [36–39]. Также есть данные об эффективном и безопасном ежедневном приеме витамина В₆ (в комплексном препарате в сочетании с магнием) в дозе 10 мг/сут у подростков

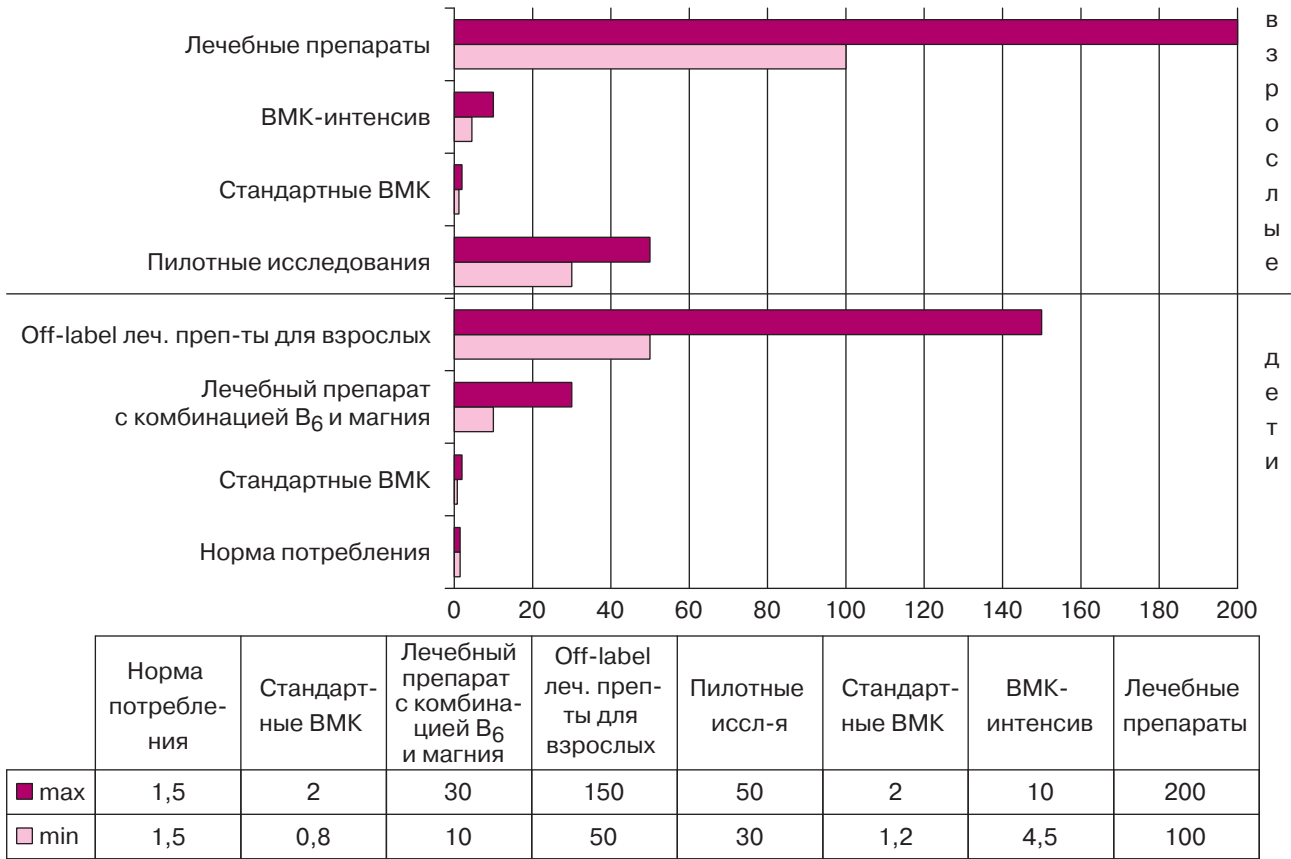
в течение 1 мес после черепно-мозговой травмы [40]. На рис. 6 показано, как соотносятся рекомендуемые суточные дозировки витамина В₆ при различных практиках у взрослых и детей (расчетный возраст — 10 лет).

Таким образом, в настоящее время доказательная база для прямых рекомендаций использования повышенных доз витаминов группы В именно при высоких учебных нагрузках у детей отсутствует. Однако, имеются немногочисленные данные по безопасному и эффективному применению высоких доз витамина В с лечебной целью при других неврологических состояниях у детей, включая сопряженные с психическими нарушениями и стрессами. Кроме того, имеется практика off-label применения высоких доз витаминов группы В в форме лекарственных препаратов для взрослых, а также официальный допуск к приему умеренно высоких доз витамина В₆ у детей в одном лечебном препарате.

Также имеет смысл обратить внимание на специально разработанные ВМК, в которых подобраны повышенные дозы витаминов группы В и нейротропных микроэлементов для применения у взрослых в условиях интенсивных психических нагрузок (на рис. 6 они обозначены как ВМК-интенсив — условное название). Содержание витаминов В в них превышает содержание в стандартных ВМК для взрослых в 2–5 раз, но ниже чем в лечебных средствах.

С учетом всего вышеизложенного можно признать допустимым прием школьниками в период высоких учебных нагрузок витаминов группы В, превышающих обычные дозировки в 2–5 раз. Но так как ВМК для детей с избирательно высоким содержанием витаминов группы В не существует, можно рекомендовать прием витами-

Рис. 6. Суточные дозы витамина В₆ (мг) в различных медицинских практиках (автор — Г.А. Каркашадзе)
Fig. 6. Daily doses of vitamin В₆ (mg) in various medical practices (author — George A. Karkashadze)



Примечание. ВМК — витаминно-минеральный комплекс.

нов группы В в виде монопрепаратов, разрешенных к применению у детей, — пиридоксина гидрохлорид в таблетках (2 мг) и пиридоксина гидрохлорид (10 мг) в комбинации с микроэлементом магния (в виде органических кислот магния) в суточной дозе 4–10 мг. В настоящее время витамин В₁ и В₁₂ в моноформах для приема внутрь на отечественном фармацевтическом рынке не представлены.

Что касается микроэлементов, наиболее активно изучены аспекты практического применения в детской неврологической практике препаратов магния [40–44]. Препараты магния могут применяться при различных состояниях у детей: при СДВГ, черепно-мозговых травмах, стрессах и повышенной возбудимости. На отечественном рынке присутствует лишь один лечебный препарат с высоким содержанием магния, разрешенный к применению у детей. Рекомендованные лечебные дозировки магния в нем составляют от 10 до 30 мг/кг в сутки: т.е. для 10-летнего ребенка эта доза в 3–6 раз превышает содержание магния в стандартных ВМК для взрослых и примерно в 6–12 раз — в стандартных ВМК для детей.

Из витаминоподобных веществ наиболее изучена роль омега-3 полиненасыщенных кислот в коррекции когнитивных нарушений у детей. За последние 15 лет за рубежом было проведено достаточное количество двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, которые показали эффективность и безопасность применения различных доз омега-3 ПНЖК у детей с когнитивными нарушениями (табл. 3) [45].

Как видно, суточные дозировки омега-3 ПНЖК в этих исследованиях (за исключением одного) варьируют от 600 до 1500 мг, а длительность курсов — от 6 до 16 нед (чем выше дозировка, тем короче курс) [48–55].

С учетом того, что с точки зрения необходимости увеличения продуктивности мозговой деятельности модель когнитивных нарушений (СДВГ) близка к церебрастениям при высоких умственных нагрузках, можно рекомендовать прием от 800 до 1200 мг омега-3 ПНЖК в сутки школьникам в течение 2 мес в период высоких учебных нагрузок. Интересно, что в присутствии омега-3 ПНЖК увеличивается эффективность витаминов группы В:

совсем недавно опубликованы результаты многоцентрового исследования, в котором показано, что прием витаминов группы В замедляет снижение когнитивных функций мозга и развитие слабоумия у взрослых только при условии высокой концентрации омега-3 ПНЖК [56].

Клинические исследования применения при неврологических состояниях у детей других витаминоподобных веществ пока малочисленны.

Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование ($n = 30$) применения карнитина в течение 3 мес у детей с аутизмом показало положительную эффективность и безопасность [57]. Используемая в этом исследовании доза составляла 50 мг/кг в сутки, т.е. от 1500 до 2500 мг. Имеются также данные о различной эффективности применения карнитина у детей при СДВГ [58]. Для лечебного препарата, содержащего левокарнитин, разрешенный диапазон дозы карнитина при различных состояниях (в том числе, как рекомендует сам производитель, при длительных психоэмоциональных нагрузках) составляет 400–900 мг/сут для детей от 6 до 12 лет, правда нет конкретизации дозировок в зависимости от лечебных ситуаций. Приведенные дозировки на порядок превышают утвержденные суточные нормы потребления для детей.

Неоднозначны данные о когнитивных эффектах лецитина. Являясь источником холина и фосфолипидов, лецитин принимает участие в синтезе ацетилхолина, строении нейрональных мембран и миелина. Исследователи выдвигают гипотезы и предполагают, что лецитин улучшает когнитивные функции [59, 60]. Доклинические исследования показали, что лецитин достоверно повышает уровень важного для когнитивных функций нейромедиатора ацетилхолина [61]. Но в клинических исследованиях не показаны однозначные положительные эффекты применения лецитина при когнитивных нарушениях у взрослых [62, 63]. Как показал обзор, представленный Cochrane, данные рандомизированных испытаний не подтверждают эффективности его применения при деменции у взрослых [64]. Данные о рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях с участием детей в научной литературе не представлены. Имеются

Таблица 3. Двойные слепые плацебоконтролируемые исследования с применением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у детей
Table 3. Double-blind placebo-controlled trials with omega-3 polyunsaturated fatty acids in children

Год публикации, источник	Возраст, количество участников, нозология	Суточная доза	Длительность, нед
2001 [46]	$n = 54$; 6–12 лет, СДВГ	345 мг DHA	16
2003 [47]	$n = 50$; 6–13 лет, СДВГ	96 мг GLA, 40 мг AA, 80 мг EPA, 480 мг DHA	16
2004 [48]	$n = 40$; 6–12 лет, СДВГ	100 мг EPA, 514 мг DHA	8
2002 [49]	$n = 29$; 8–12 лет, СДВГ	864 мг LA, 42 мг AA, 96 мг ALA, 186 мг EPA, 480 мг DHA	12
2005 [50]	$n = 117$; 5–12 лет, СДВГ	60 мг AA, 10 мг GLA, 558 мг EPA, 174 мг DHA	12
2006 [51]	$n = 20$; 6–12 лет, большое депрессивное расстройство	400 мг EPA + 200 мг DHA	16
2007; 2008 [52]	$n = 132$; 7–12 лет, СДВГ	60 мг AA, 10 мг GLA, 558 мг EPA, 174 мг DHA	15
2007 [53]	$n = 13$; 5–17 лет, аутизм	840 мг EPA, 700 мг DHA	6
2008 [54]	$n = 75$; 8–18 лет, СДВГ	60 мг AA, 10 мг GLA, 558 мг EPA, 174 мг DHA	12
2015 [55]	$n = 40$; 8–14 лет; СДВГ	650 мг EPA + 650 мг DHA	16

Примечание. AA — арахидоновая кислота, ALA — α -линоленовая кислота, GLA — гамма-линоленовая кислота, DHA — докозагексаеновая кислота, EPA — эйкозапентаеновая кислота, LA — линоленовая кислота. СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности.

отечественные публикации об эффективности применения (без плацебо-контроля) витаминных комплексов, обогащенных лецитином, у детей с СДВГ, различными функциональными и эмоциональными расстройствами [65–67]. За рубежом также проводились исследования с применением лецитина, холина и фосфолипидов в составе ВМК при различных неврологических состояниях у взрослых. Однако, исходя из структуры комплексов, сложно оценить вклад в конечный клинический эффект именно лецитина, холина и фосфолипидов. Вместе с тем клинические исследования продемонстрировали улучшение когнитивных функций у взрослых, принимающих холина альфосцерат — необходимый для нейрональных мембран фосфолипид, лучше всасывающийся в кишечнике и преодолевающий гематоэнцефалический барьер по сравнению с другими источниками ацетилхолина — холином и лецитином [63, 68]. В целом, на настоящий момент применение лецитина в лечении когнитивных и других неврологических нарушений у детей представляется пока теоретически, но не практически обоснованным.

В этой связи имеет смысл рассматривать перспективы в отношении непосредственно холина: накоплены экспериментальные данные о его вкладе в когнитивное развитие как обычной популяции, так и у пациентов с фетоалкогольным синдромом, болезнью Дауна и другими состояниями. В 2012 г. опубликованы результаты клинического исследования канадских и шведских ученых, которые выявили сильную положительную связь между уровнем холина на 16-й нед беременности и когнитивным развитием детей на отсечке 18 мес в сравнении с другими нутриентами [69]. Недавно американскими учеными также было показано, что высокий уровень потребления холина при беременности связан с высокой зрительной памятью у детей в возрасте 7 лет (и это также подтверждалось в работах на животных), однако в этом исследовании не учитывалось влияние социоэкономических и педагогических факторов [70]. Вместе с тем в двух других исследованиях не получено данных о связи между уровнем потребления беременными холина и другими когнитивными функциями у детей в возрасте 3 и 5 лет [71, 72]. При этом исследования, оценивающие содержание холина в пищевом рационе, хотя и кажутся более надежными в прикладном отношении, не согласуются с работами, в которых оценивается уровень холина в организме. Недавнее исследование (2014) с участием нескольких университетов США, в котором также применялась магнитно-резонансная спектроскопия, показало, что нарушения чтения у детей в возрасте 6–10 лет ассоциированы с высоким (а не с низким, как можно было бы думать) уровнем холина (и глутамата) в мозге [73]. Ранее были опубликованы другие работы с использованием магнитно-резонансной спектроскопии, которые показали похожую взаимосвязь между высоким уровнем холина и СДВГ, а также аутизмом [74, 75]. Точные механизмы и значения этого явления неизвестны: либо, концентрация холина повышается компенсаторно, и тогда это предполагает повышенную пищевую потребность в нем, либо повышение холина отражает специфические механизмы в развитии этих заболеваний, такие как нарушение миелинизации, и тогда о высоких пищевых потребностях говорить не приходится. В любом случае, особый интерес представляют первые работы о клинических эффектах применения сверхнормативных доз холина у беременных и детей. Опубликованы данные о 1-й фазе пилотного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования применения холина у детей при фетоалкогольном синдроме в Северной Каролине (США), которое показало безопасность приема 500 мг холина в день в течение 9 мес

у детей от 2 до 5 лет [76]. Интересные результаты показало рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование приема холина в двойной суточной дозировке беременными со второго триместра беременности и далее матерями и их новорожденными в течение первых 3 мес жизни (Колорадо, США). У детей из группы холина отмечалось лучшее развитие функции мозгового торможения (фиксировалось при помощи вызванных потенциалов мозга) по сравнению с плацебо на 5-й нед жизни, но уже на 13-й нед этого различия не было. Причем лучшее торможение развивалось даже у детей из группы холина с генотипом *CHRNA7*, ассоциированным с шизофренией и нарушением торможения [77].

Неоднозначность или неочевидность результатов исследований вклада холина в нервно-психические расстройства, возможно, связаны с тем, что, как показал анализ однонуклеотидных полиморфизмов (Single nucleotide polymorphism, SNP) генов метаболического профиля, генетические особенности, в частности SNP, определяют различную потребность в холине у матерей и детей [78], без учета этого фактора в исследованиях, особенно недостаточно массовых, сложно показать полные эффекты холина.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, мы можем рекомендовать всем школьникам в критические периоды высоких учебных нагрузок дополнительный прием особо важных нейротропных микронутриентов курсом длительностью 1,5–2 мес. При этом дозировка витаминов B_6 и B_{12} , магния, омега-3 ПНЖК, карнитина рекомендованы на основании имеющихся мировых данных применения их повышенных доз при неврологических состояниях у детей. Дозирование холина в виде отсутствия достаточной доказательной базы должно быть ограничено границами суточных норм потребления (табл. 4).

К сожалению, в настоящее время актуален вопрос отсутствия комплексных форм, которые бы содержали все эти компоненты в схожих дозировках в рамках одного средства. Поэтому пока мы рекомендуем сочетать прием нескольких моноформ (не более 3), содержащих перечисленные компоненты в отдельности. Поиск и одновременный прием нескольких форм сопряжены с практическим неудобством для пациентов, снижением комплаентности, особенно в случаях с подростками, а также нежелательны с психологической точки зрения. Возможно, в будущем выход на рынок комплексных форм необходимой направленности поможет решить эту проблему.

Детям из группы высокого риска осложнений ВУН в пике нагрузок рекомендовано дополнительно к ВМК направленного действия назначать курсовую поддержку препаратами ноотропного ряда. Продолжительность таких курсов также должна составлять около 2 мес.

Лечение детей и подростков с психоневрологическими осложнениями ВУН носит комплексный характер и включает несколько направлений, выбор которых зависит от доминирующих клинических проявлений (табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ВУН требует соблюдения большого количества нюансов по каждому из направлений и должно осуществляться неврологами или психиатрами. Применение нейромикронутриентов оправдано в любых лечебных схемах, лишено каких-либо рисков (за исключением нежелательности полипрагмазии) и рекомендовано по тем же принципам, что и в случае с профилактикой осложнений ВУН.

Учитывая серьезность последствий осложнений ВУН, неприятную альтернативу между угрозой декомпенсации в условиях продолжающихся нагрузок и ограниче-

Таблица 4. Рекомендуемые дозировки нейромикронутриентов при высоких учебных нагрузках (автор — Г.А. Каркашадзе)
Table 4. Recommended doses of neuromicronutrients at high academic loads (author — George A. Karkashadze)

Микронутриенты	Рекомендуемые курсовые дозы в период высоких учебных нагрузок		Суточные нормы потребления
	7–11 лет	12–16 лет	
Витамин В ₆ , мг	4–7	7–10	1,5–2,0
Витамин В ₁₂ , мг	4–8	8–12	2,0–3,0
Омега-3 ПНЖК, мг	800–1000	1000–1200	640–1600
Магний, мг	300–400	400–600	250–400
Карнитин, мг	400–500	500–700	100–300
Холин (лецитин), мг	300–400	400–500	200–500

Примечание. ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

Таблица 5. Выбор средств комплексного лечения в зависимости от клинических проявлений психоневрологических осложнений в связи с высокими учебными нагрузками (автор — Г.А. Каркашадзе)
Table 5. The choice of combined treatment agents depending on the clinical manifestations of psychoneurological complications due to high academic loads (author — George A. Karkashadze)

Средства комплексного лечения	Возрастной допуск	Церебра- стении	Неврастении	Вегетативные расстройства	Астенопии	Неврозы	Депрессии
Нейромикронутриенты	С 1 года	+	+	+	+	+	+
Ноотропные препараты: • Кальция гопантенат, Пантогам • Энцефабол • Аминалон • Семакс	С рождения С рождения С 4 лет С 5 лет	+	+	+	+	±	±
Ноотропы-стимуляторы: • Когитум • Нооклерин	С 7 лет С 10 лет	+	±	-	+	-	±
Адаптогены и ваготропные: • Препараты элеутерококка • Препараты женьшеня • Препараты лимонника	С 12 лет С 12 лет С 12 лет	+	±	±	-	-	±
Анксиолитики: • Атаракс • Ноофен, Фенибут • Тенотен • Адаптол	С 1 года С 2 лет С 3 лет С 10 лет	-	+	+	-	+	-
Малые нейролептики: • Сонапакс, Тиорил, Тиодазин • Тералиджен	С 4 лет С 7 лет	-	-	-	-	+	-
Антидепрессанты: • Золофт • Препараты амитриптилина • Паксил	С 6 лет С 6 лет С 7 лет	-	-	-	-	+	-
Психотерапия		-	+	-	-	+	+
Лечебная физкультура и спорт		+	+	+	+	+	+

Примечание. «+» — лечение показано, «±» — лечение показано не во всех ситуациях или с определенными ограничениями.

нием учебных/личностных перспектив, видится целесообразным усилить акцент на профилактике осложнений ВУН. Совершенствование методологии применения нейротропных микронутриентов при ВУН содержит в себе достаточный резерв повышения эффективности комплексной профилактики и, таким образом, с учетом массовости проблематики и тяжести осложнений приобретает большое практическое значение, выдвигаясь в ряд актуальных задач отечественной педиатрии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Г.А. Каркашадзе подготовил одну статью, три доклада на конгрессах педиатров России и две лекции на тематических вебинарах при финансовой поддержке компании Sanofi, а также выступил с пятью докладами на конгрессах педиатров России, балтийских конгрессах по детской неврологии, национальном конгрессе «Человек и лекарство» при финансовой поддержке компании «ПИК-ФАРМА».

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 «ПД Девелопмент (Смоленск)», Сталлержен С. А. / Квинтайлс ГезмБХ (Австрия).

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

ORCID

Г.А. Каркашадзе <http://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях. Рук-во для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 432 с. [Baranov AA, Kuchma VR, Sukhareva LM. Otsenka sostoyaniya zdorov'ya detei. Novye podkhody k profilakticheskoi i ozdorovitel'noi rabote v obrazovatel'nykh uchrezhdeniyakh. Ruk-vo dlya vrachei. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 432 p. (In Russ).]
2. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. — М.; 2014. [Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiiskoi Federatsii. Moscow; 2014. (In Russ).] Доступно по http://miacugra.ru/upload/statmat/materinstvo_2014.pdf. Ссылка активна на 21.02.2017.
3. Гигиена с основами экологии человека. Учебник. Мельниченко П.И., Архангельский В.И., Козлова Т.А. и др. / Под ред. П.И. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2010. — 752 с.: ил. [Gigiena s osnovami ekologii cheloveka. Uchebnik. Ed by P.I. Mel'nichenko. Moscow; 2010. 752 p. (In Russ).]
4. Профилактическая педиатрия. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова. — М.; 2012. — 691 с. [Profilakticheskaya pediatriya. Rukovodstvo dlya vrachei. Ed by A.A. Baranov. Moscow; 2012. 691 p. (In Russ).]
5. Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И., и др. Формирование навыков туалета у детей в России. Проблемный анализ // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9. — № 2 — С. 99–106. [Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, Maslova OI, et al. Formation of toilet skills in children in Russia. Problem analysis. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(2):99–106. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i2.256.
6. Петрова Н.Ф., Горюева В.И. Современная школа и проблема здоровья учащихся // Успехи современного естествознания. — 2005. — № 11 — С. 73–75. [Petrova NF, Goroyeva V. Sovremennaya shkola i problema zdorov'ya uchashchikhsya. *Advances in current natural sciences*. 2005;(11):73–75. (In Russ).]
7. Гигиена детей и подростков. Учебник / Под ред. В.Р. Кучмы. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 480 с. [Gigiena detei i podrostkov. Uchebnik. Ed by V.R. Kuchma. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 480 p. (In Russ).]
8. Бурзунова Е.А. Изменение личностного потенциала одаренных подростков в условиях повышенных учебных нагрузок // Вестник Томского государственного университета. — 2011. — № 353 — С. 166–169. [Burzunova EA. Izmenenie lichnostnogo potentsiala odarennykh podrostkov v usloviyakh povyshennykh uchebnykh nagruzok. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011;(353):166–169. (In Russ).]
9. Возрастная анатомия, физиология и школьная гигиена. Учебное пособие / Под ред. Н.Ф. Лысовой, Р.И. Айзман, Я.Л. Завьяловой, В.М. Ширшовой. — Новосибирск; 2010. — 398 с. [Vozrastnaya anatomiya, fiziologiya i shkol'naya gigiena. Uchebnoe posobie. Ed by N.F. Lysova, R.I. Aizman, Ya.L. Zav'yalova, V.M. Shirshova. Novosibirsk; 2010. 398 p. (In Russ).]
10. Антропова М.В. Гигиена детей и подростков. Учебник для санитарно-фельдшерских отделений мед. училищ. — М.: Медицина; 1982. — 335 с. [Antropova MV. Gigiena detei i podrostkov. Uchebnik dlya sanitarno-fel'dsherskikh otdelenii med. uchilishch. Moscow: Meditsina; 1982. 335 p. (In Russ).]
11. Гигиенические требования к организации занятий с использованием средств информационно-коммуникационных технологий. Методические рекомендации. — М.: НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков. — М.; 2012. [Gigienicheskie trebovaniya k organizatsii zanyatii s ispol'zovaniem sredstv informatsionno-kommunikatsionnykh tekhnologii. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: NII gigieny i okhrany zdorov'ya detei i podrostkov; 2012. (In Russ).] Доступно по <http://pandia.ru/text/78/455/92408.php>. Ссылка активна на 21.02.2017.
12. Кучма В.Р., Степанова М.И., Текшева Л.М. Гигиеническая безопасность использования компьютеров в обучении детей и подростков. — М.: Просвещение; 2013. — 224 с. [Kuchma VR, Stepanova MI, Teksheva LM. Gigienicheskaya bezopasnost' ispol'zovaniya komp'yutеров v obuchenii detei i podrostkov. Moscow: Prosveshchenie; 2013. 224 p. (In Russ).]
13. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т. 8. — № 5 — С. 37–41. [Karkashadze GA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Current problems of diagnosis and treatment of mild cognitive impairments in children. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):37–41. (In Russ).]
14. Мурадова О.И., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Каркашадзе Г.А. Влияние поллиноза в период ремиссии на когнитивные функции ребенка // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2012. — Т. 4. — № 2 — С. 48–50. [Muradova OI, Namazova-Baranova LS, Torshkhoeva RM, Karkashadze GA. The influence of pollinosis in remission stage on cognitive functions of children. *Pediatric diagnostics*. 2012;4(2):48–50. (In Russ).]
15. Баранов А.А., Мурадова О.И., Намазова-Баранова Л.С., и др. Влияние аллергенспецифической иммунотерапии на когнитивную деятельность детей-школьников с поллинозом // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2013. — Т. 92. — № 6 — С. 144–149. [Baranov AA, Muradova OI, Namazova-Baranova LS, et al. Vliyaniye allergenspetsificheskoi immunoterapii na kognitivnyuyu deyatel'nost' detei-shkol'nikov s pollinozom. *Pediatriia*. 2013;92(6):144–149. (In Russ).]
16. Подклетнова Т.В., Кузенкова Л.М., Алексеева Е.И. Психоневрологические аспекты ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8. — № 1. — С. 46–51. [Podkletnova TV, Kuzenkova LM, Alexeeva EI. Psychoneurological aspects of juvenile rheumatoid arthritis. *Current pediatrics*. 2009;8(1):46–51. (In Russ).]
17. Поляшова А.С. Влияние отдельных нутриентов пищи на развитие умственных способностей и сохранение остроты зрения у детей дошкольного и школьного возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11. — № 4 — С. 153–157. [Polyashova AS. Alimentary-dependent diseases in modern children: the correction ways. *Current pediatrics*. 2012;11(4):153–157. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i4.376.
18. Гирш Я.В., Герасимчик О.А., Юдицкая Т.А. Типы пищевого поведения у подростков с различной массой тела // Системная интеграция в здравоохранении. — 2014. — № 1 — С. 22–28. [Girsh YaV, Gerasimchik OA, Yuditskaya TA. Types of eating disorders of adolescents with different body mass. *Sistemnaya integratsiya v zdravookhraneni*. 2014;(1):22–28. (In Russ).]
19. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Обычная Е.Г. Коррекция дефицита витаминов и микроэлементов у детей // Медицинский совет. — 2013. — № 8 — С. 94–98. [Korovina NA, Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Obynchnaya EG. Correction of vitamin and mineral deficiency in children. *Meditsinskii sovet*. 2013;(8):94–98. (In Russ).]
20. Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Суржик А.В. Формирование правильного пищевого поведения // Лечащий врач. — 2009. — № 1 — С. 54–57. [Ladodo KS, Borovik TE, Semenova NN, Surzhik AV. Formirovaniye pravil'nogo pishchevogo povedeniya. *Lechashchii vrach*. 2009;(1):54–57. (In Russ).]

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

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

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают благодарность Владиславу Ремировичу Кучме за предоставление иллюстративных материалов, опубликованных в учебном издании под его редакцией.

21. Кучма В.Р., Емельянов А.А., Кавалерская Э.К., и др. *Современное дошкольное воспитание: гигиенические проблемы, пути решения, медико-профилактическая эффективность*. — М.: ГУ НЦЗД РАМН; 2010. — 356 с. [Kuchma VR, Emel'yanov AA, Kavalerskaya EK, et al. *Sovremennoe doshkol'noe vospitanie: gigienicheskie problemy, puti resheniya, mediko-profilakticheskaya effektivnost'*. Moscow: GU NTsZD RAMN; 2010. 356 p. (In Russ).]
22. Конь И.Я., Тутельян В.А., Углицких А.К., Волкова Л.Ю. Рациональное питание российских школьников: проблемы и пути их преодоления // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2008. — Т. 7. — № 184 — С. 4–5. [Kon' IYa, Tutel'yan VA, Uglicskikh AK, Volkova LYu. *Ratsional'noe pitanie rossiiskikh shkol'nikov: problemy i puti ikh preodoleniya. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2008;(7):4–5. (In Russ).]
23. Шульга И.М., Безроднова С.М. Состояние питания здоровых и больных туберкулезом детей и подростков в Ставропольском крае // *Современные проблемы науки и образования*. — 2013. — № 5 — С. 302–303. [Shulga IM, Bezrodnova SM. *Nutrition status for intact or suffering tuberculosis children and adolescent in Stavropol area. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;(5):302–303. (In Russ).]
24. Макарова С.Г. *Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2008. — 60 с. [Makarova SG. *Obosnovanie i otsenka effektivnosti dietoterapii pri pishchevoi allergii u detei v razlichnye vozzrastnye periody*. [dissertation abstract] Moscow; 2008. 60 p. (In Russ).]
25. Поляшова А.С., Леонов А.В., Якубова И.Ш., Кузмичев Ю.Г. Оценка пищевого статуса детей 6–10 лет, посещающих образовательные учреждения города Нижнего Новгорода и разработка мероприятий по его оптимизации // *Вопросы детской диетологии*. — 2009. — Т. 7. — № 1 — С. 21–25. [Polyashova AS, Yakubova ISH, Kuzmichev YG, Leonov AV. *Evaluation of nutrition status of children at the age of 6-9 visiting general education schools and elaboration of measures of its optimization. Problems of pediatric nutritiology*. 2009;(7):21–25. (In Russ).]
26. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Влияние микронутриентов на когнитивное развитие детей // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. — 2014. — № 2 — С. 16–20. [Zakharova IN, Machneva EB. *Vliyanie mikronutrientov na kognitivnoe razvitiye detei. Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2014;(2):16–20. (In Russ).]
27. Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., и др. Амбулаторная обращаемость за детской специализированной неврологической помощью: структура и основные закономерности // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 5 — С. 82–92. [Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, Gevorkyan AK, et al. *Outpatient specialized pediatric neurological care appeal incidence: structure and primary regularities. Pediatric pharmacology*. 2014;11(5):82–92. (In Russ).] doi: 10.15690/phf.v11i5.1170.
28. Захарова И.Н., Гасилина Е.С., Тютюник Л.П. Обеспеченность детей витаминами и микроэлементами в осенне-зимний период // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. — 2015. — № 3 — С. 5–7. [Zakharova IN, Gasilina ES, Tyutyunik LP. *Providing children with vitamins and microelements in the autumn-winter period. Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2015;(3):5–7. (In Russ).]
29. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. МР 2.3.1.2432-08. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. *Metodicheskie rekomendatsii Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka*. MR 2.3.1.2432-08. (In Russ).]
30. Nye C, Brice A. Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003497. doi: 10.1002/14651858.CD003497.
31. Garcia-Lopez R, Perea-Milla E, Garcia CR, et al. New therapeutic approach to Tourette Syndrome in children based on a randomized placebo-controlled double-blind phase IV study of the effectiveness and safety of magnesium and vitamin B6. *Trials*. 2009;10:16. doi: 10.1186/1745-6215-10-16.
32. James SJ, Melnyk S, Fuchs G, et al. Efficacy of methylcobalamin and folinic acid treatment on glutathione redox status in children with autism. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):425–430. doi: 10.3945/ajcn.2008.26615.
33. Adams JB, Holloway C. Pilot study of a moderate dose multi-vitamin/mineral supplement for children with autistic spectrum disorder. *J Altern Complement Med*. 2004;10(6):1033–1039. doi: 10.1089/acm.2004.10.1033.
34. Mehl-Madrona L, Leung B, Kennedy C, et al. Micronutrients versus standard medication management in autism: a naturalistic case-control study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(2):95–103. doi: 10.1089/cap.2009.0011.
35. Haslam RH, Dalby JT, Rademaker AW. Effects of megavitamin therapy on children with attention deficit disorders. *Pediatrics*. 1984;74(1):103–111.
36. Сивовус Г.И. Опыт применения препарата Мильгамма драже у детей, подростков и молодых взрослых с диабетической периферической сенсорно-моторной полинейропатией // *Фарматека*. — 2005. — № 9 — С. 74–78. [Sivovus GI. *Opyt primeneniya preparata Mil'gamma drazhe u detei, podrostkov i molodykh vzroslykh s diabeticheskoi perifericheskoi sensorno-motornoj polineiropatiei. Farmateka*. 2005;(9):74–78. (In Russ).]
37. Болотова Н.В., Худошина С.В. Особенности течения и терапии периферической полинейропатии при сахарном диабете 1 типа у детей // *Лечащий врач*. — 2007. — № 10 — С. 84–86. [Bolotova NV, Khudoshina SV. *Osobennosti techeniya i terapii perifericheskoi polineiropatii pri sakharном diabete 1 tipa u detei. Lechashchii vrach*. 2007;(10):84–86. (In Russ).]
38. Чистякова В.Р. Мильгамма в комплексном лечении острой нейросенсорной тугоухости в детском возрасте // *Фарматека*. — 2003. — № 2 — С. 23–24. [Chistyakova VR. *Mil'gamma v kompleksnom lechenii ostroi neirosensornoj tugoukhosti v detskom vozraste. Farmateka*. 2003;(2):23–24. (In Russ).]
39. Чистякова В.Р. Мильгамма Композитум в детской отоларингологической практике // *Фарматека*. — 2008. — № 5 — С. 49–53. [Chistyakova VR. *Mil'gamma Kompozitum v detskoj otolaringologicheskoi praktike. Farmateka*. 2008;(5):49–54. (In Russ).]
40. Заваденко Н.Н., Гузилова Л.С. Последствия закрытой черепно-мозговой травмы у подростков: роль дефицита магния и возможности его терапевтической коррекции // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2012. — Т. 91. — № 1 — С. 81–88. [Zavadenko NN, Guzilova LS. *Posledstviya zakrytoi cherepno-mozgovoi travmy u podrostkov: rol' defitsita magniya i vozmozhnosti ego terapevticheskoi korrektsii. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2012;91(1):81–88. (In Russ).]
41. Громова О.А., Скоромец А.Н., Егорова Е.Ю., и др. Перспективы применения магния в педиатрии и детской неврологии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2010. — Т. 89. — № 5 — С. 142–149. [Gromova OA, Skoromets AN, Egorova EYu, et al. *Perspektivy primeneniya magniya v pediatrii i detskoj nevrologii. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2010;89(5):142–149. (In Russ).]
42. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Кузенкова Л.М., и др. Препараты магния в коррекции повышенной возбудимости у детей // *Фарматека*. — 2013. — № 7 — С. 23–26. [Studenikin VM, Tursunkhuzhaeva SSh, Kuzenkova LM, et al. *Preparaty magniya v korrektsii povyshennoi vzbudimosti u detei. Farmateka*. 2013;(7):23–26. (In Russ).]
43. Ноговицина О.Р., Левитина Е.В. Неврологический аспект клиники, патофизиологии и коррекции нарушений при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2006. — Т. 106. — № 2 — С. 17–20. [Nogovitsina OR, Levitina EV. *Nevrologicheskii aspekt kliniki, patofiziologii i korrektsii narushenii pri sindrome defitsita vnimaniya s giperaktivnost'yu. Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova*. 2006;106(2):17–20. (In Russ).]
44. Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М., и др. Дефицит магния в детской неврологии: что нужно знать педиатру? // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 5 — С. 17–25. [Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, Mamed'yarov AM, et al. *Magnesium deficiency in child neurology: what should a paediatrician know? Current pediatrics*. 2014;13(5):17–25. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i5.1145.
45. Sinn N, Milte C, Howe PR. Oiling the brain: a review of randomized controlled trials of omega-3 fatty acids in psychopathology across the lifespan. *Nutrients*. 2010;2(2):128–170. doi: 10.3390/nu2020128.

46. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2001;139(2):189–196. doi: 10.1067/mpd.2001.116050.
47. Stevens L, Zhang W, Peck L, et al. EPA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids*. 2003;38(10):1007–1021. doi: 10.1007/s11745-006-1155-0.
48. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder — a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(3):467–473. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601830.
49. Richardson AJ, Puri BK. A randomised double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(2):233–239. doi: 10.1016/S0278-5846(01)00254-8.
50. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomised, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*. 2005;115(5):1360–1366. doi: 10.1542/peds.2004-2164.
51. Nemets H, Nemets B, Apter A, et al. Omega-3 treatment of childhood depression: A controlled, double blind pilot study. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):1098–1100. doi: 10.1176/ajp.2006.163.6.1098.
52. Sinn N, Bryan J, Wilson C. Cognitive effects of polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder symptoms: A randomised controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;78(4–5):311–326. doi: 10.1016/j.plefa.2008.04.004.
53. Amminger GP, Berger GE, Schafer MR, et al. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: A double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):551–553. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.05.007.
54. Johnson M, Ostlund S, Fransson G, et al. Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J Atten Disord*. 2009;12(5):394–401. doi: 10.1177/1087054708316261.
55. Bos DJ, Oranje B, Veerhoek ES, et al. Reduced symptoms of inattention after dietary Omega-3 fatty acid supplementation in boys with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(10):2298–2306. doi: 10.1038/npp.2015.73.
56. Oulhaj A, Jerneen F, Refsum H, et al. Omega-3 fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B vitamins in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(2):547–557. doi: 10.3233/JAD-150777.
57. Geier DA, Kern JK, Davis G, et al. A prospective double-blind, randomized clinical trial of levocarnitine to treat autism spectrum disorders. *Med Sci Monit*. 2011;17(6):PI15–PI23. doi: 10.12659/MSM.881792.
58. Adler LA, Spencer TJ, Wilens TE, editors. *Attention-deficit hyperactivity disorder in adults and children*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2015. 404 p.
59. Brown DA. Acetylcholine. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1: S120–126. doi: 10.1038/sj.bjp.0706474.
60. Colucci L, Bosco M, Rosario Ziello A, et al. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *J Exp Pharmacol*. 2012;4:163–172. doi: 10.2147/JEPS35326.
61. Domino EF, Mathews BN, Tait SK, Ortiz A. Effects of oral phosphatidylcholine on mouse brain choline and acetylcholine. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1983;265(1):49–54.
62. Amenta F, Tayebati SK. Pathways of acetylcholine synthesis, transport and release as targets for treatment of adult-onset cognitive dysfunction. *Curr Med Chem*. 2008;15(5):488–498. doi: 10.2174/0929867083503203.
63. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J Neurol Sci*. 2007;257(1–2):264–269. doi: 10.1016/j.jns.2007.01.043.
64. Higgins JP, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001015. doi: 10.1002/14651858.CD001015.
65. Платонова Т.Н., Ярыгина С.В. Эффективность поливитаминного комплекса «Киндер Биовиталь гель» при минимальных неврологических дисфункциях у детей дошкольного возраста // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum*. — 2005. — № 1 — С. 48–49. [Platonova TN, Yarygina SV. Effektivnost' polivitamininogo kompleksa «Kinder Biovital' gel'» pri minimal'nykh nevrologicheskikh disfunktsiyakh u detei doskol'nogo vozrasta. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Sonsilium medicum*. 2005;(1): 48–49. (In Russ).]
66. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Наumenko Л.Л. Микро-нутриентная недостаточность и нервно-психическое развитие детей // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum*. — 2006. — Т. 8. — № 2 — С. 52–55. [Korovina NA, Zakharova IN, Naumenko LL. Mikronutrientnaya nedostatochnost' i nervno-psikhicheskoe razvitiye detei. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Sonsilium medicum*. 2006;8(2):52–55. (In Russ).]
67. Студеникин В.М., Балканская С.В., Шелковский В.И. Влияние лецитина на неврологический статус детей // *Лечащий врач*. — 2009. — № 6 — С. 46–49. [Studenikin VM, Balkanskaya SV, Shelkovskii VI. Vliyaniye letsitina na nevrologicheskii status detei. *Lechashchii vrach*. 2009;(6):46–49. (In Russ).]
68. Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(16):2041–2055. doi: 10.1016/S0047-6374(01)00312-8.
69. Wu BT, Dyer RA, King DJ, et al. Early second trimester maternal plasma choline and betaine are related to measures of early cognitive development in term infants. *PLoS One*. 2012;7(8):e43448. doi: 10.1371/journal.pone.0043448.
70. Boeke CE, Gillman MW, Hughes MD, et al. Choline intake during pregnancy and child cognition at age 7 years. *Am J Epidemiol*. 2013;177(12):1338–1347. doi: 10.1093/aje/kws395.
71. Signore C, Ueland PM, Troendle J, Mills JL. Choline concentrations in human maternal and cord blood and intelligence at 5 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):896–902.
72. Villamor E, Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Oken E. Maternal intake of methyl-donor nutrients and child cognition at 3 years of age. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(4):328–335. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01264.x.
73. Pugh KR, Frost SJ, Rothman DL, et al. Glutamate and choline levels predict individual differences in reading ability in emergent readers. *J Neurosci*. 2014;34(11):4082–4089. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3907-13.2014.
74. Courvoisie H, Hooper SR, Fine C, et al. Neurometabolic functioning and neuropsychological correlates in children with ADHD-H: preliminary findings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16(1): 63–69. doi: 10.1176/jnp.16.1.63.
75. Baruth JM, Wall CA, Patterson MC, Port JD. Proton magnetic resonance spectroscopy as a probe into the pathophysiology of autism spectrum disorders (ASD): a review. *Autism Res*. 2013;6(2): 119–133. doi: 10.1002/aur.1273.
76. Wozniak JR, Fuglestad AJ, Eckerle JK, et al. Choline supplementation in children with fetal alcohol spectrum disorders has high feasibility and tolerability. *Nutr Res*. 2013;33(11):897–904. doi: 10.1016/j.nutres.2013.08.005.
77. Ross RG, Hunter SK, McCarthy L, et al. Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):290–298. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12070940.
78. Zeisel SH. Diet-gene interactions underlie metabolic individuality and influence brain development: Implications for clinical practice. *Ann Nutr Metab*. 2012;60 Suppl 3:19–25. doi: 10.1159/000337310.

В.К. Пожарищенская¹, И.В. Давыдова^{1, 2}, К.В. Савостьянов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.Б. Павлинова⁴, А.В. Пушков¹

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

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

⁴ Сургутский государственный университет ХМАО-Югры, Сургут, Российская Федерация

Генетическая детерминация формирования бронхолегочной дисплазии: за и против

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 13.01.2017 г., принята к печати: 27.02.2017 г.

В настоящее время активно ведутся научно-исследовательские работы по выявлению генетических факторов риска развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных детей, включающих полиморфизм генов, кодирующих сурфактанты, матричные металлопротеиназы, цитокины, факторы роста, компоненты антиоксидантной защиты организма. В обзоре представлены результаты зарубежных и отечественных генетических исследований в этой области, проводимых с целью прогнозирования возможного формирования БЛД у недоношенных детей и обеспечения персонализированного подхода к ведению таких пациентов.

Ключевые слова: недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, антиоксиданты, сурфактанты, цитокины, металлопротеиназы, полиморфизм генов, факторы риска.

(Для цитирования: Пожарищенская В.К., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Павлинова Е.Б., Пушков А.В. Генетическая детерминация формирования бронхолегочной дисплазии: за и против. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (1): 24–32. doi: 10.15690/pf.v14i1.1698)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Прошедшее десятилетие ознаменовалось существенными достижениями в изучении проблемы бронхолегочной дисплазии (БЛД). На наших глазах происходит патоморфоз заболевания с формированием более

легких вариантов его течения и благоприятным исходом у подавляющего большинства больных [1]. Главной причиной такого патоморфоза является повышение эффективности реанимационных протоколов для недоношенных новорожденных, нацеленных на профилактику

Valeriya K. Pozharishchenskaya¹, Irina V. Davydova^{1, 2}, Kirill V. Savostianov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Elena B. Pavlinova⁴, Alexandr V. Pushkov¹

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Surgut State University of KhMAO-Ugra, Surgut, Russian Federation

Genetic Determination of Bronchopulmonary Dysplasia Formation: Pros and Cons

Currently, researches are being actively carried out to identify genetic risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in premature infants, including genetic polymorphism encoding surfactants, matrix metalloproteinases, cytokines, growth factors, and components of the body's antioxidant defence. The review presents the results of foreign and domestic genetic trials in this field aimed at predicting the possible formation of BLD in premature infants and providing a personalized approach to the management of such patients.

Key words: Premature infants, bronchopulmonary dysplasia, antioxidants, surfactants, cytokines, metalloproteinases, genetic polymorphism, risk factors.

(For citation: Pozharishchenskaya Valeriya K., Davydova Irina V., Savostianov Kirill V., Namazova-Baranova Leyla S., Pavlinova Elena B., Pushkov Alexandr V. Genetic Determination of Bronchopulmonary Dysplasia Formation: Pros and Cons. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (1): 24–32. doi: 10.15690/pf.v14i1.1698)

тику гипотермии, ведение больных в рамках концепции «защиты легких» с профилактическим и терапевтическим применением препаратов сурфактанта, ранним проведением респираторной поддержки постоянным положительным давлением в дыхательных путях (англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP), ранним медикаментозным или хирургическим закрытием гемодинамически значимого открытого артериального протока, кофеинотерапией, применением витамина А и других эффективных стратегий [2].

За последнее десятилетие доля недоношенных детей, сформировавших БЛД, имеет тенденцию к уменьшению, причем классические формы заболевания при применении современных методов респираторной поддержки у детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС) встречаются все реже [3]. Однако, в поле зрения неонатологов и пульмонологов остается большая когорта недоношенных детей, формирующих БЛД в исходе РДС даже при условии адекватной респираторной поддержки в неонатальном периоде. Идея существования определенной генетической предрасположенности детей к тяжелому течению РДС с последующим формированием бронхолегочной дисплазии в последнее время занимает умы исследователей во всем мире [4]. С другой стороны, не все недоношенные дети, имеющие факторы риска развития БЛД, формируют данное заболевание [4].

Современная концепция этиопатогенеза БЛД включает в себя общие положения о многофакторности этой патологии, а также о сложном характере взаимодействия как генетических, так и средовых факторов в процессе развития заболевания [4]. Наследственная предрасположенность является одним из факторов риска наряду с незрелостью анатомических структур легкого, неполным функционированием системы сурфактанта и антиоксидантной системы у недоношенных детей, токсическим воздействием кислорода на легочную ткань, баротравмой легких в связи с применением искусственной вентиляции легких, дыхательными расстройствами, внутриутробными инфекциями, отеком легких, легочной гипертензией [2].

Многофакторность этиопатогенеза БЛД предопределяет широкий круг поиска генетически детерминированных механизмов, лежащих в основе повреждения легочной ткани при данном заболевании. Внимание ученых сосредоточено на изучении ассоциации полиморфизмов генетических маркеров в генах системы сурфактантов, ферментов антиоксидантной защиты, металлопротеиназ, факторов роста, цитокинового каскада и других с развитием БЛД [4–6]. Предполагается, что с изучением роли генетических факторов предрасположенности к формированию БЛД будет связан прогресс в раскрытии патогенеза заболевания, а также в разработке эффективных методов профилактики и снижения затрат за счет повышения точности прогнозирования постнатального развития и лечения таких больных [7]. Учитывая это, работы, направленные на выявление генетических маркеров формирования БЛД и их сопоставление с клинико-анамнестическими факторами риска, являются особенно актуальными, тем более что на сегодняшний день клинически значимых результатов ассоциативных исследований получено очень мало.

СУРФАКТАНТЫ

Одним из самых важных звеньев в патогенезе БЛД является несовершенство системы сурфактантов новорожденного ребенка, связанная с недоношенностью, морфофункциональной незрелостью или внутриутроб-

ным инфицированием [8]. Особая роль в реализации РДС у недоношенных новорожденных принадлежит сурфактантам, основной функцией которых является снижение поверхностного натяжения альвеолярной стенки и препятствие спадению альвеол на выдохе, что обеспечивает нормальный газообмен [8, 9]. В настоящее время особое внимание уделяется изучению генетических аспектов синтеза различных типов сурфактантов (А, В, С, D), а также их транспортных белков.

Согласно современным представлениям, число генов может аддитивно либо синергически способствовать повреждению ткани или, наоборот, обеспечивать защиту от этого повреждения [8]. В дополнение к этому конституциональные и генетические факторы могут тесно взаимодействовать с внешнесредовыми факторами. Генетический полиморфизм в популяции может проявляться увеличением риска развития БЛД, как, например, повышенный риск РДС у недоношенных детей в финской популяции [8, 9].

Установление связи аллелей с формированием тяжелой БЛД свидетельствует о вовлеченности генов в патогенез заболевания [10–12]. Гены, кодирующие сурфактантные белки или белки, участвующие в регуляции, дифференциации, росте и альвеоляризации легочной ткани, могут оказывать влияние на развитие этой патологии. Наиболее вероятными кандидатами формирования тяжелой БЛД являются гены с многофакторными функциями. Так, в ряде исследований была установлена тесная взаимосвязь аллельных вариантов генов, кодирующих мультифункциональные протеины сурфактанта А, В, С, D (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D), с неонатальной патологией легких, в том числе с БЛД [3–15].

Основываясь на предполагаемой роли SP-D в процессе альвеоляризации, было предположено, что редкие полиморфные варианты гена, кодирующего сурфактант D-ассоциированный белок SFTPD, могут вызвать диффузные заболевания легких у детей [16]. Для проверки этой гипотезы было проведено исследование последовательности гена *SFTPD* в группе пациентов с идиопатическими диффузными заболеваниями легких. В том числе был проведен скрининг лиц с идиопатическими диффузными заболеваниями легких с генетической дисфункцией сурфактантной системы, при этом не было выявлено каких-либо значимых полиморфных вариантов последовательности гена *SFTPD*, которые могли бы участвовать в развитии заболеваний легких. Был сделан вывод, что полиморфные варианты гена *SFTPD* не являются частой причиной диффузных заболеваний легких у детей. Эти данные не исключают того, что мутации *SFTPD* могут вызывать интерстициальные заболевания легких [17].

В исследовании, проведенном в 2013 г. в Китае, у 12 пациентов было обнаружено гомозиготное носительство генотипа C/C полиморфного маркера *c.1580C>T* гена *SFTPB*, тогда как 8 пациентов оказались гетерозиготными носителями этого полиморфизма: в 7 случаях было обнаружено носительство гетерозиготных генотипов C/T, в 1 — гомозиготного генотипа C/C. Для дальнейшей оценки связи между концентрацией SP-B и наличием полиморфных генетических вариантов были проанализированы новорожденные с низкой экспрессией SP-B как в группе с РДС, так и в контрольной группе. Из 15 новорожденных с РДС с низким уровнем SP-B у 12 пациентов были выявлены гомозиготные генотипы C/C и у 2 пациентов — гетерозиготные генотипы C/T в гене *SFTB*. В результате исследования был сделан вывод о том, что носительство гомозиготного генотипа C/C маркера *c.1580C>T* гена *SFTB* ассоциировано с дефицитом SFB в легких у новорожденных, тогда

как у других гетерозиготных носителей достоверную ассоциацию выявить не удалось. Дальнейшие исследования полиморфизма маркера *c.1580C>T* гена *SFTB* подтвердили выявленную ассоциацию гомозигот генотипа *C/C* с развитием РДС и формированием БЛД у недоношенных детей [18].

В 2013 г. исследовали четыре полиморфизма гена *SFTB* (*c.-18C>A*, *intron 4 del*, *c.1580C>T* и *c.9306A>G*) у китайских младенцев с целью оценить связь генетических вариантов *SFTB* с риском формирования БЛД. В результате исследования делеционного полиморфизма в интроне 4 у 173 (71,5%) из 242 младенцев выявлен нормальный генотип, у 52 (21,5%) — гетерозиготное, у 17 (7,0%) — гомозиготное носительство. В контрольной группе детей без БЛД распределение генотипов составило 78,8; 19,2 и 1,9% соответственно. У этих же пациентов изучалось распределение аллелей и генотипов в трех других однонуклеотидных полиморфизмах гена *SFTPB* (*c.-18C>A*; *c.1580C>T* и *c.9306A>G*). Частота генотипов *C/C*, *A/C* и *A/A* полиморфного маркера *c.-18C>A* у детей с БЛД составила 23,3; 44,2 и 32,6%, тогда как в контрольной группе — 38,5; 42,3 и 19,2% соответственно. Никаких существенных различий в распределении частоты генотипов полиморфных маркеров (*c.1580C>T* и *c.9306A>G*) между исследуемой и контрольной группами не найдено. Из возможных 24 гаплотипов были обнаружены 16 в группе больных БЛД и 13 в контрольной группе. Гаплотип *A-del-C-A* полиморфных маркеров *c.-18C>A*, *intron 4 del*, *c.1580C>T* и *c.9306A>G* встречался в группе БЛД с частотой 0,12, тогда как в группе контроля — с частотой 0,08 ($p = 0,003$). Частота гаплотипа *C-del-T-A* с полиморфным маркером *c.1580C>T* была значительно ниже в группе детей с БЛД по сравнению с контрольной группой ($p = 0,008$). Гаплотипы *C-del-T-A*, *C-del-CG* и *C-del-T-G* не обнаружены в контрольной группе, но они наблюдались в группе пациентов с БЛД [19].

В обзорной статье от 2013 г. [20] описывается, что наиболее распространенной мутацией, обнаруженной в 60–70% случаев в гене *SFTPB* [21], является делеция нуклеотида *C* и инсерция 3 пар нуклеотидов *GAA* в кодоне 121 экзона 4 гена *SFTPB* *g.1549C>GAA* (*delins*). Эта мутация вызывает сдвиг рамки считывания и преждевременное прерывание трансляции, в результате чего отсутствует зрелая продукция *SF-B*. Гомозиготные младенцы с аутомомно-рецессивным наследственным дефицитом сурфактанта *B* являются невосприимчивыми к заместительной терапии сурфактантом, что в основном приводит к летальному исходу в случае невозможности трансплантации легких. На основании популяционного исследования показано, что мутация *g.1549C>GAA* гена *SFTPB* встречается редко: 0,4% — в штате Миссури (США), 0,1% — в Норвегии, 0% — в Корее и Южной Африке [22]. Кроме мутации *del-Cins-GAA* на сегодняшний день обнаружено более 30 других мутаций, приводящих к потере функции в *SP-B* [23]. А. Hamvas и соавт. сообщают о 86 полиморфных участках гена *SFTPB*, в том числе о 81 однонуклеотидном полиморфизме и 5 небольших инсерциях/делециях [23]. В нескольких исследованиях было показано, что полиморфизм *c.428C>T* (*rs1130866*) гена *SFTPB* связан с развитием РДС [24, 25].

Мутации в гене *SFTPC*, как полагают, приводят к образованию неправильно свернутых молекул *proSP-C*, которые накапливаются в альвеолярных клетках 2-го типа и вызывают их повреждение [17]. В отличие от мутаций гена *SFTPB* мутации в гене *SFTPC* могут вызывать различные респираторные нарушения — от тяжелого РДС новорожденных до хронической интерстициальной болезни

легких взрослых [13, 26, 27]. Изменения, вызванные этими мутациями у доношенных новорожденных, соответствуют симптомам, характерным для РДС, и могут привести к летальному исходу в неонатальном периоде [28]. Более половины этих мутаций, как полагают, возникают спонтанно и приводят к спорадическим случаям [28]. Описано 35 различных мутаций гена *SFTPC*, причем наиболее распространенной является мутация, приводящая к замене изолейцина на треонин в кодоне 73 *p.I73T* [26]. М. Lahti и соавт. показали, что патогенные варианты гена *SFTPC* связаны с риском развития РДС у детей, рожденных на сроке < 28 нед гестации [29].

Мутации в гене *ABCA3*, кодирующем АТФ-зависимый транспортер сурфактанта *A3*, впервые были определены у 16 из 21 пациента с тяжелым неонатальным дефицитом сурфактанта [30]. При проведении исследования легочной ткани у 4 пациентов с различными мутациями гена *ABCA3* обнаружены аномальные пластинчатые тельца в альвеолах. Фенотипические проявления мутантного гена *ABCA3* могут сильно варьировать, приводя как к фатальному дефициту сурфактанта у доношенных новорожденных [31], имеющему сходные клинические и радиологические признаки с дефицитом *SP-B*, а также с хронической интерстициальной болезнью легких у детей старшего возраста [32, 33].

Выявлено, что редкие полиморфные варианты гена *ABCA3* ассоциированы с неонатальным РДС в популяции недоношенных детей из Гуанси-Чжуанского автономного района (Китай). Гаплотип *TGGAG* полиморфных маркеров *rs150929*, *rs4787273*, *rs11867129*, *rs17135889* и *rs13332514* встречался значительно чаще у детей с РДС, чем у детей без него. Частота минорного аллеля в однонуклеотидном полиморфизме *c.-539+3314C>T* (*rs17135889*) была значительно выше у детей раннего возраста с РДС, что может являться фактором риска РДС у недоношенных детей. Однако, не установлено значимой связи между генотипами *AG* и *GG* полиморфного маркера *rs17135889* и клиническими признаками дыхательной недостаточности, такими как продолжительность кислородной поддержки, потребность в искусственной вентиляции легких, осложнения бронхолегочной дисплазии, а также риском летального исхода заболевания [34]. Гаплотип *TGGAG* может быть фактором риска развития РДС у недоношенных детей [34]. Необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки для проверки связи между однонуклеотидным полиморфизмом *c.-539+3314C>T* (*rs17135889*) и высоким риском развития РДС у недоношенных детей [34].

Помимо системы синтеза и транспорта сурфактантов, внимание генетиков привлекают факторы транскрипции. В частности, был выявлен ряд факторов транскрипции, в том числе тиреоидный фактор 1 (*TTF1*), или тиреоидный-энхансерсвязывающий белок (*T/EBP*) [35, 36], *C/EBP-альфа* (*C/EBPα*) [37], которые влияют на формирование легких и синтез эндогенного сурфактанта. Взаимодействие *TTF1* и *C/EBPα* регулирует синтез сурфактанта и периферическое созревание легких [37]. *TTF1*, кодируемый *NKX21*, обнаружен в щитовидной железе, головном мозге и легких [35]. Мутации в *NKX21* приводят к РДС, дыхательной недостаточности у новорожденных и к интерстициальным заболеваниям легких у детей старшего возраста [38].

C/EBPα играет важную роль в синтезе и метаболизме липидов и белков сурфактанта. Патогенные варианты гена *C/EBPα* могут вызвать ингибирование легочной эпителиально-клеточной пролиферации и дифференцировки [37].

В многочисленных зарубежных исследованиях [8, 39, 40] были обнаружены различные однонуклеотидные полиморфизмы в кодирующих областях генов, ассоциированные с РДС [8, 39–43]. К. S. Lee и соавт. [44] и N. C. Kim и соавт. [45] представили распределение и частоту аллелей и генотипов генов *SFTPA1* и *SFTPA2* у корейских новорожденных, развивших респираторных дистресс-синдром.

Об аллельных вариантах 6A2 гена *SFTPA1* и 1A0 гена *SFTPA2* и гаплотипах *SP-A1/SP-A2 6A2/1A0* часто сообщалось в финских и североамериканских исследованиях как о факторах риска развития РДС, тогда как аллельный вариант 6A3 гена *SFTPA1* представлялся в качестве защитного фактора от развития РДС [8, 39, 40]. При этом данные модели значительно отличались от исследований корейских недоношенных детей [41], в которых аллельный вариант 1A0 гена *SFTPA2* и генотип *1A0/1A0* были связаны с защитой от РДС. Связь РДС с конкретными вариантами *SP-A* среди различных этнических групп предполагает, что РДС является многофакторным заболеванием со значительной вариабельностью. В некоторых исследованиях связь между конкретными вариантами генов *SFTPB*, *SFTPA* и *SFTPD* и риском развития РДС была подтверждена на близнецах, детях, рожденных на конкретных сроках беременности. Найдены ассоциации полиморфных маркеров rs2243639 и rs721917 генов *SFTPA* и *SFTPD* с защитой от БЛД, а также сообщается о связи между аллельным вариантом 6A6 в гене *SFTPA1* и риском развития БЛД [39, 42, 43]. При этом не удалось установить причинно-следственной связи генетических полиморфизмов генов *SFTPA1* и *SFTPA2* с развитием РДС [46].

ЦИТОКИНЫ

Существует большое число доказательств того, что цитокиноопосредованное интерстициальное воспаление способствует развитию хронических заболеваний легких: с одной стороны, цитокины являются ключевым фактором в развитии воспалительной реакции, с другой — подтверждено, что гены цитокинов связаны с риском развития легочных заболеваний [47, 48].

Интерстициальное воспаление, как показал иммуногистохимический анализ крови 40 младенцев, умерших на первой неделе жизни от острой дыхательной недостаточности на фоне РДС, максимально выражено в первые 72 ч жизни. Было показано, что у недоношенных детей с РДС активация циркулирующих полиморфно-ядерных лейкоцитов с включением в процесс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов играет важную роль в патогенезе этого синдрома [49, 50]. В промоторной области ряда генов цитокинов содержатся полиморфизмы, которые могут оказать влияние на экспрессию цитокинов [50]. Основываясь на этих наблюдениях, можно предположить, что аномальная продукция цитокинов, связанная с наличием полиморфизмов, может предопределять развитие РДС.

Хориоамнионит и пренатальное воспаление хорошо известны как предикторы формирования БЛД [51–53]. Изменения в генах, кодирующих провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α , интерлейкин (IL) 1 β , IL6, IL8 и антагонист рецептора IL1 (IL-1RA), были обнаружены в сыворотке пуповинной крови детей, рожденных от матерей с тяжелым хориоамнионитом. Повышенные уровни цитокинов при хориоамнионите связаны с последующим риском развития БЛД [52, 53]. Повышенные концентрации IL1, IL6, IL8, IL10 и интерферона γ и более низкие концентрации IL17 у детей, рожденных матерями

с хориоамнионитом, позволяют прогнозировать развитие БЛД. Было показано, что варианты полиморфизма в генах, кодирующих TGF- β 1, также играют важную роль в регуляции воспалительного ответа при формировании БЛД [54, 55].

IL10 является важным иммунорегуляторным цитокином, который продуцируется в основном моноцитами, макрофагами, Т и В клетками. Он контролирует воспалительные процессы путем подавления экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и антигенпредставляющих и костимуляторных молекул в моноцитах, макрофагах, нейтрофилах и Т клетках [56]. По данным итальянских исследователей, риск РДС был значительно ниже (у недоношенных детей с генотипами GG и GA полиморфного маркера с.-1082G>A (rs1800896) гена *IL10* по сравнению с генотипом AA [57]. Уровень противовоспалительного цитокина IL10 в исследовании в США был снижен в плацентах матерей пациентов с БЛД по сравнению с таковыми у детей, не сформировавших БЛД [58].

IL18, являясь важным цитокином, участвующим в патогенезе многих заболеваний, принадлежит семейству IL1. Он продуцируется макрофагами и другими клетками и является важным регулятором врожденных и приобретенных иммунных ответов [59, 60]. В США ассоциации с БЛД были установлены для генотипа AA полиморфного маркера rs3771150 гена *IL-18RAP* и генотипа AA полиморфного маркера rs3771171 гена *IL-18R1* [61]. В Германии исследователями была обнаружена ассоциация ряда маркеров IL18 с преждевременными родами [62]. Кроме того, эти авторы исследовали две различные популяции недоношенных младенцев для поиска ассоциации полиморфизмов гена *IL18* с развитием БЛД и пришли к выводу, что исследованные полиморфизмы гена *IL18* не вовлечены в развитие бронхолегочной дисплазии [62].

Была оценена роль полиморфизма rs10471960 (C>G) гена *IL6* в Японии у новорожденных детей, формирующих БЛД. Продолжительность терапии кислородом у детей с CG и GG генотипом была значительно больше, чем у детей с CC генотипом (40 против 28 сут), но распространенность БЛД не была связана с носительством ни одного из генотипов (CG и GG — 40%, CC — 46%) [61]. В Финляндии были исследованы полиморфизмы генов, кодирующих рецепторы IL6 (IL6R и IL6ST), TNF α и глюкокортикоидные рецепторы (NR3C1). Ни один из исследованных полиморфизмов не был связан с формированием БЛД [63].

TNF α играет важную роль в регуляции воспаления путем воздействия на высвобождение других провоспалительных цитокинов. Ассоциация TNF α с БЛД уже была описана несколько лет назад [64]. Носительство генотипов AA и GA полиморфного маркера с.-238G>A (rs361525) гена TNF α реже встречалось у детей с БЛД по сравнению с детьми без БЛД. Аллель с.-238A отсутствовал у детей с тяжелым течением БЛД и встречался значительно реже у младенцев с заболеванием средней степени тяжести по сравнению с детьми с легким течением БЛД. Носительство аллеля с.-238A (rs361525) гена TNF α обратно коррелирует с тяжестью течения БЛД, т. е. может уменьшить риск формирования и тяжесть течения БЛД [64]. Тем не менее другим исследователям не удалось воспроизвести эти результаты, что может быть связано с небольшим количеством новорожденных в исследуемой группе [16]. Некоторые исследователи обнаружили ассоциацию полиморфного маркера с.-238G>A (rs361525) гена TNF α с возникновением

хориоамнионита у матери, не выявив ассоциации с формированием БЛД у ее ребенка [65].

В результате исследования полиморфизма с.-238G>A (rs361525) гена *TNF α* у недоношенных детей в Египте удалось обнаружить ассоциацию аллеля с.-238A гена *TNF α* с почти трехкратным увеличением риска развития БЛД. Аллель с.-238A преобладал у детей с БЛД (23%) по сравнению с детьми без БЛД (15%). Этот аллель встречался реже у детей с легким течением БЛД (9%) по сравнению с детьми с тяжелым (39%) или умеренным (52%) течением заболевания [66]. В США был проведен анализ однонуклеотидных полиморфизмов: с.-1031 (rs1800630), с.-857 (rs1799724), с.-308 (rs1800629) и с.-238 (rs361525) гена *TNF α* , не выявивший значимой связи с тяжестью течения БЛД ни у одного из них [67].

Ученые в Китае исследовали полиморфизм с.-308G>A (rs1800629) гена *TNF α* у недоношенных (< 30 нед гестации) детей и пришли к выводу, что он не является показательным маркером для прогнозирования восприимчивости населения Китая к хроническим заболеваниям легких [48].

Интересны результаты определения факторов риска формирования БЛД у детей в Германии [67]. Выявленная ассоциация полиморфизма с.-857C>T (rs1799724) гена *TNF α* оказалась статистически значимой ($p = 0,009$), при этом изученные полиморфизмы генов, кодирующих IL 8, 4, 13, 10, 18, не показали ассоциацию с формированием БЛД.

Показано, что IL4 стимулирует и усиливает воспалительную реакцию, стимулирует синтез коллагена в фибробластах, способствует переходу к фиброзу, а также ингибирует синтез некоторых цитокинов, что является риском формирования бронхолегочной дисплазии [68]. В исследовании в Тайване не было выявлено существенных различий в распределении частоты аллелей и генотипов полиморфизма с.-589C>T (rs2243250) в интроне 3 гена IL4 между недоношенными детьми, сформировавшими и не сформировавшими БЛД. Также не было выявлено достоверной ассоциации полиморфизма с.-589C>T (rs2243250) гена IL4 с продолжительностью искусственной вентиляции легких [68].

Известно, что успешная защита от патогенов осуществляется за счет распознавания микроорганизмов системой врожденного иммунитета [69]. Рецепторы распознавания паттерна обнаружены на многих клетках иммунной системы, включая эпителиальные клетки, фибробласты, дендрциты и нейтрофилы. Среди нескольких групп таких рецепторов, найденных у человека, наиболее значимыми являются толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) [70]. Толл-подобные рецепторы, распознающие структуры клеточной стенки бактерий (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR 6) [71], экспрессируются преимущественно на поверхности клетки [76], в то время как TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, способные связываться с нуклеиновыми кислотами, располагаются внутриклеточно на поверхности эндосом [72].

Толл-подобные рецепторы участвуют в окислительных реакциях при травмах и воспалительных процессах в легких. В США в 2012 г. были исследованы 9 генов-кандидатов (*TLR2*, *TLR4*, *TLR5*, *TLR9*, *IRAK1*, *MAL*, *TIRAP*, *NFKB1*, *NFKBIA*) с целью поиска ассоциации с БЛД у детей из 4 медицинских центров. Не выявлено связи генов *TLR2*, *TLR4*, *TLR9*, *NFKB1* и *NFKBIA* с формированием БЛД. Статистически значимым в отношении формирования БЛД оказался полиморфизм с.1174C>T гена *TLR5* [73]. Также было показано, что полиморфизм с.896A>G (rs4986790) гена *TLR4* предрасполагает детей старшего

возраста к тяжелому течению РДС. В 2012 г. была исследована связь полиморфизма с.896A>G (rs4986790) гена *TLR4* с риском формирования БЛД. В двух канадских центрах обследовано 269 младенцев, рожденных до 30 нед гестации. Ассоциацию изученного полиморфизма гена *TLR4* с формированием БЛД обнаружить не удалось [74].

В Египте исследователи не выявили значительных различий в распределении частоты аллелей и генотипов полиморфизма с.1174C>T (rs5744168) гена *TLR5* и полиморфизма rs8177374 (с.2054C>T) гена *TIRAP* между недоношенными детьми с бронхолегочной дисплазией и без нее. В этом же исследовании не было выявлено статистически значимых различий между пациентами с легким, среднетяжелым или тяжелым течением БЛД [75].

В ряде исследований был отмечен повышенный риск формирования БЛД при пролонгированной искусственной вентиляции легких у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении — носителей полиморфных вариантов с.-308G>A (rs1800629), с.-238G>A (rs361525) гена *TNF α* [15, 64].

Из вышесказанного можно сделать вывод, что ассоциации полиморфизмов генов цитокинов с риском формирования БЛД подтверждены в различных популяционных группах. Однако, научный поиск в направлении изучения роли полиморфизмов генов цитокинового каскада продолжается.

АНТИОКСИДАНТЫ И МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ

Важную роль в патогенезе БЛД играет окислительный стресс, характеризующийся предварительной экспрессией окислительных и антиокислительных протеаз [76]. Среди многочисленных механизмов антиоксидантной защиты и системы цитопротекции особое место занимает семейство ферментов глутатион-S-трансфераз (GST), внутри которого наиболее частыми объектами для молекулярно-генетических исследований являются гены *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* [76, 77]. В 2013 г. были опубликованы результаты исследования, в котором гомозиготные генотипы Ile/Ile полиморфизма с.313A>G (p.Ile105Val) гена *GSTP1* были выявлены у 23 недоношенных детей с БЛД и 23 недоношенных детей без БЛД. Четверо пациентов с БЛД и 6 детей из группы контроля являлись носителями гетерозиготного генотипа Ile/Val полиморфизма *p.Ile105Val*. Наконец, гомозиготное носительство Val/Val полиморфизма *p.Ile105Val* было выявлено у 1 недоношенного ребенка с БЛД и у 4 недоношенных детей без БЛД. Статистический анализ не выявил различий в распределении частоты аллелей и генотипов полиморфизма *p.Ile105Val* гена *GSTP1* между группами детей, сформировавших и не сформировавших БЛД [76].

В Китае в 2013 г. изучали частоту аллелей и генотипов гена *GSTM1*. В группах с/без БЛД было отмечено, что референсный положительный генотип (*GSTM1-present genotype*, 350, 215 bp) чаще встречался в контрольной группе (52,0%) по сравнению с группой детей с БЛД (35,0%), тогда как нулевой генотип (*GSTM1-null genotype*, 350 bp) гена *GSTM1* чаще встречался у младенцев с БЛД (65%) по сравнению с контрольной группой (48%). Не выявлено статистически значимых различий между контрольной группой и группой детей с БЛД в частоте встречаемости аллелей и генотипов гена *GSTT1*. Кроме того, сочетание делеций обоих генов (*GSTM1* и *GSTT1*) чаще встречалось среди пациентов с БЛД (38%) по сравнению с контрольной группой (21%). Встречаемость референсных генотипов обоих генов была выше в группе пациентов без БЛД (79%) по сравнению с контрольной группой (62%) [77].

Совершенствование технологических платформ по генотипированию способствовало активизации исследований в области неонатальной патологии. Обследование детей из двоен показало высокую вероятность развития БЛД у второго ребенка, если первый болен БЛД [40, 78, 79].

Были проведены исследования по выявлению связи ряда генов-кандидатов, продукты которых участвуют в функционировании антиоксидантной и иммунной систем защиты организма, с БЛД [80, 81]. Например, такая взаимосвязь с риском формирования БЛД была установлена для гена глутатион-S-трансферазы-P1 [82]. В результате этих исследований было выдвинуто предположение, что степень повреждения легочной ткани активными формами кислорода и тяжесть клинических проявлений заболевания могут быть результатом действия как одного, так и нескольких полиморфных вариантов генов, кодирующих антиоксидантные ферменты.

Как отечественные, так и зарубежные авторы исследовали частоту встречаемости полиморфных вариантов генов, кодирующих марганецсупероксиддисмутазу (MnSOD) и глутамилцистеинлигазу (GCL) у недоношенных детей из группы высокого риска развития БЛД. В частности, были исследованы полиморфные маркеры с.-60C>T (rs4880) гена MnSOD и полиморфный маркер -129C>T (rs17883901) гена GCL [83, 84].

Известно, что наличие однонуклеотидных замен в генах, кодирующих антиоксидантные ферменты, может влиять на уровень экспрессии гена, активность синтезирующего белка, либо его конформацию [85–87]. У пациентов группы риска развития БЛД чаще регистрировались минорные аллели с.-129T (rs17883901) гена GCLC и с.-60T (rs4880) гена *sod2*. Эти полиморфизмы могут приводить к изменениям уровня экспрессии ферментов, способствуя снижению антиоксидантной защиты и усилению окислительного стресса [83, 84].

Вероятно, вклад аллелей и генотипов ряда однонуклеотидных замен в генах, кодирующих антиоксидантные ферменты, в патогенез заболевания заключается в изменении баланса прооксидантов и антиоксидантов в организме недоношенного ребенка и усилении патологического воздействия свободных радикалов на незрелую легочную ткань. Для уточнения этой гипотезы у 60 недоношенных детей с высоким риском развития БЛД были исследованы общая окислительная способность крови и общая антиоксидантная способность крови, а также содержание в сыворотке крови супероксиддисмутазы (SOD) и глутатиона. Общая антиоксидантная способность у пациентов основной группы была недостаточной, а в группе детей без дыхательных расстройств ее значения достигали нормального уровня и были выше, чем у недоношенных из группы риска развития БЛД. Кроме того, была выявлена корреляция между снижением общей антиоксидантной способности крови у детей с РДС и длительностью респираторной поддержки, а также неблагоприятным исходом заболевания [88].

Количественные значения фермента SOD в плазме крови снижены не только у детей из группы риска развития БЛД, но и у остальных новорожденных. Так, в исследовании N. Nassi и соавт. определяли SOD в плазме и эритроцитах доношенных и недоношенных новорожденных и пришли к выводу, что снижение уровня фермента наблюдается во всех группах в течение 100 сут после рождения [89]. Однако, некоторые исследователи обнаружили нормальную или увеличенную экспрессию MnSOD и активность внеклеточной SOD в ткани легких детей с РДС, впоследствии развивших БЛД [90].

В соответствии с результатами, полученными Е. Б. Павлиновой, у недоношенных детей, являющихся носителями генотипа TC полиморфного маркера с.-58T>C гена *SOD2*, значения SOD были достоверно меньше, чем у детей с генотипом TT. Учитывая то, что фактически 30% детей, развивших впоследствии БЛД, имели генотип TC полиморфного маркера с.-58T>C гена *SOD2* и, соответственно, сниженный уровень SOD, можно предположить возможную этиологическую значимость этого полиморфного варианта в повреждении легочных структур. Вероятно, изменения связаны с тем, что фермент SOD, инактивирующий супероксидный радикал, может предотвращать активацию и индукцию синтеза матриксных металлопротеиназ (ММП) [91]. Установлено, что ММП (семейство ферментов, разрушающих белки внеклеточного матрикса [92]) играют важную роль в таких физиологических и патологических процессах, как эмбриогенез, заживление ран, воспаление, а также в развитии сердечно-сосудистых и легочных болезней, злокачественных новообразований [86]. Активность ММП контролируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [93]. Другими важными регуляторами активности и синтеза ММП, по данным экспериментальных исследований, являются активные формы кислорода, эффекты которых ограничиваются энзимными и неэнзимными антиоксидантами [94]. Оксиданты стимулируют ядерный фактор «каппа-би» (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), который в свою очередь активирует гены, ответственные за синтез провоспалительных цитокинов, в том числе IL1, IL8, TNF α , что обеспечивает привлечение нейтрофилов и постепенное наращивание активных форм кислорода. Последние способствуют высвобождению ММП и повышают коллагеназную активность, что ведет к разрушению компонентов экстрацеллюлярного матрикса и развитию фиброза в легочной ткани [95].

Кроме того, учитывая данные о подавлении активности желатиназы (ММП9) неферментным антиоксидантом N-ацетилцистеином в системе *in vitro* [96], в патогенезе окислительного стресса и повреждения легких имеет значение содержание глутатиона (небелкового тиола) в сыворотке крови, содержание которого значительно увеличивается у маловесных детей после рождения [97]. Показано, что содержание глутатиона у детей группы риска развития БЛД не отличалось от группы контроля, т.е. имело нормальные значения. Однако в группе детей с генотипом СТ полиморфного маркера с.129 гена GCLC, количество глутатиона в сыворотке крови было ниже у недоношенных, не имевших данный полиморфизм. В результате исследования почти у половины детей (44%), развивших БЛД, выявлен гетерозиготный генотип, против 22% пациентов, не сформировавших заболевания, что могло привести к усилению оксидативного стресса, потенцированию апоптоза бронхиальных эпителиальных клеток, дальнейшему ремоделированию стенок бронхов и формированию заболевания [91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая многофакторный патогенез БЛД, представляется целесообразным не выделять конкретных этиологических генов, вовлеченных в развитие патологического процесса, а определение основных механизмов повреждения легочной ткани с позиций генетической детерминации. Перспективы исследований генетической предрасположенности к развитию БЛД в настоящее время связаны с изучением полиморфизма генов разнообразных защитных и адаптационных систем, в т.ч. эндогенных сурфактантов, цитокиново-

го каскада, ферментов антиоксидантной защиты и др. Значимые результаты этих исследований могут в дальнейшем обеспечить возможность профилактики формирования БЛД и индивидуализации терапии в случае развития заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании ABBVIE.

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 Деvelopмент (Смоленск)», Сталлержен С.А. / Квинтайлс ГезмбХ (Австрия).

И. В. Давыдова — участие в наблюдательных исследованиях по препарату компании ABBVIE (паливизумаб).

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

ORCID

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

И. В. Давыдова <http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдова И.В., Аникин А.В., Кустова О.В., и др. Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 4 — С. 514–518. [Davydova IV, Anikin AV, Kustova OV, et al. Bronchopulmonary dysplasia in post-surfactant era: results of an objective assessment of the disease. *Current pediatrics*. 2015;14(4):514–518. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1392.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. *Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии*. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — С. 18–31. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Davydova IV. *Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkholegichnoi displazii*. Moscow: PeditrЪ; 2013. p. 18–31. (In Russ).]
3. Бойцова Е.В., Запезалова Е.Ю., Овсянников Д.Ю. Респираторные, неврологические и структурно-функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей и взрослых // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. — 2014. — № 1 — С. 71–79. [Boytsova EV, Zapevalova EYu, Ovsyannikov DYU. Respiratory, neurological and structure-functional sequelae of bronchopulmonary dysplasia in children and adults. *Neonatalogiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2014;(1):71–79. (In Russ).]
4. Беляева И.А., Давыдова И.В. Роль генетических факторов в формировании бронхолегочной дисплазии у детей // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2012. — Т. 4. — № 5 — С. 5–9. [Belyaeva IA, Davydova IV. The role of genetic factors in the formation of bronchopulmonary dysplasia in children. *Pediatric diagnostics*. 2012;4(5):5–9. (In Russ).]
5. Павлинова Е.Б. Анализ полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных из группы риска по формированию бронхолегочной дисплазии // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2011. — Т. 3. — № 5 — С. 14–19. [Pavlinova EB. Analysis of gene polymorphisms of the antioxidant enzyme system in preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia formation. *Pediatric diagnostics*. 2011;3(5):14–19. (In Russ).]
6. Панов П.В. *Перинатальные и иммуногенетические факторы риска бронхолегочной дисплазии*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2015. — 22 с. [Panov PV. *Perinatal'nye i immunogeneticheskie faktory riska bronkholegichnoi displazii*. [dissertation abstract] Moscow; 2015. 22 p. (In Russ).]
7. Панченко А.С. *Патогенетическая характеристика и прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Иркутск; 2015. — 43 с. [Panchenko AS. *Patogeneticheskaya kharakteristika i prognozirovaniye formirovaniya bronkholegichnoi displazii u nedonoshennykh detei*. [dissertation abstract] Irkutsk; 2015. 43 p. (In Russ).]
8. Ramet M, Haataja R, Marttila R, et al. Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finnish population. *Am J Hum Genet*. 2000; 66(5):1569–1579. doi: 10.1086/302906.
9. Hadchouel A, Decobert F, Franco-Montoya ML, et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia: identification of MMP16 as a new player in lung development. *PLoS One*. 2008;3(9):e3188. doi: 10.1371/journal.pone.0003188.
10. Floros J, Fan R, Diangelo S, et al. Surfactant protein (SP) B associations and interactions with SP-A in white and black subjects with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int*. 2001;43(6):567–576. doi: 10.1046/j.1442-200x.2001.01474.x.
11. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2001;344(8):573–579. doi: 10.1056/NEJM200102223440805.
12. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert S, et al. Mutations in the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease. *Chest*. 2002;121(3 Suppl):20S–21S. doi: 10.1378/chest.121.3_suppl.20S.
13. Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1322–1328. doi: 10.1164/rccm.200112-1230C.
14. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):19–27. doi: 10.1016/S1084-2756(02)00196-3.
15. Bokodi G, Derzbach L, Banyasz I, et al. Association of interferon gamma T874A and interleukin 12 p40 promoter CTCTAA/GC polymorphism with the need for respiratory support and perinatal complications in low birthweight neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(1):F25–29. doi: 10.1136/adc.2005.086421.
16. Strassberg SS, Cristea IA, Qian D, Parton LA. Single nucleotide polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and the susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(1): 29–36. doi: 10.1002/ppul.20526.
17. Gower WA, Nogee LM. Candidate gene analysis of the surfactant protein D gene in pediatric diffuse lung disease. *J Pediatr*. 2013;163(6):1778–1780. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.063.
18. Yin X, Meng F, Wang Y, et al. Surfactant protein B deficiency and gene mutations for neonatal respiratory distress syndrome in China Han ethnic population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(2):267–272.
19. Cai BH, Chang LW, Li WB, et al. Association of surfactant protein B gene polymorphisms (C/A-18, C/T1580, intron 4 and A/G9306) and haplotypes with bronchopulmonary dysplasia in Chinese Han population. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2013;33(3):323–328. doi: 10.1007/s11596-013-1118-7.
20. Jo HS. Genetic risk factors associated with respiratory distress syndrome. *Korean J Pediatr*. 2014;57(4):157–163. doi: 10.3345/kjpp.2014.57.4.157.
21. Hamvas A, Trusgnich M, Brice H, et al. Populationbased screening for rare mutations: high throughput DNA extraction and molecular amplification from Guthrie cards. *Pediatr Res*. 2001;50(5): 666–668. doi: 10.1203/00006450-200111000-00021.
22. Garmany TH, Wambach JA, Heins HB, et al. Population and diseasebased prevalence of the common mutations associated with surfactant deficiency. *Pediatr Res*. 2008;63(8):645–649. doi: 10.1203/PDR.0b013e31816fdbeb.
23. Hamvas A, Wegner DJ, Carlson CS, et al. Comprehensive genetic variant discovery in the surfactant protein B gene. *Pediatr Res*. 2007;62(2):170–175. doi: 10.1203/PDR.0b013e3180a03232.

24. Marttila R, Haataja R, Ramet M, et al. Surfactant protein B polymorphism and respiratory distress syndrome in premature twins. *Hum Genet.* 2003;112(1):182–183. doi: 10.1007/s00439-002-0835-y.
25. Marttila R, Haataja R, Guttentag S, Hallman M. Surfactant protein A and B genetic variants in respiratory distress syndrome in singletons and twins. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(10):1216–1222. doi: 10.1164/rccm.200304-5240C.
26. Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, et al. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease. *J Pediatr.* 2005;146(3):370–375. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.10.028.
27. Kropski JA, Lawson WE, Young LR, Blackwell TS. Genetic studies provide clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis Model Mech.* 2013;6(1):9–17. doi: 10.1242/dmm.010736.
28. Hamvas A, Cole FS, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology.* 2007;91(4):311–317. doi: 10.1159/000101347.
29. Lahti M, Marttila R, Hallman M. Surfactant protein C gene variation in the Finnish population — association with perinatal respiratory disease. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(4):312–320. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201137.
30. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med.* 2004;350(13):1296–1303. doi: 10.1056/NEJMoa032178.
31. Brasch F, Schimanski S, Muhlfeld C, et al. Alteration of the pulmonary surfactant system in full-term infants with hereditary ABCA3 deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;5:571–578. doi: 10.1164/rccm.200509-15350C.
32. Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, et al. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):1026–1031. doi: 10.1164/rccm.200503-5040C.
33. Doan ML, Guilleman RP, Dishop MK, et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax.* 2008;63(4):366–373. doi: 10.1136/thx.2007.083766.
34. Tian W, Chen X, Qin H, et al. The haplotype TGGAG in the ABCA3 gene increases the risk of respiratory distress syndrome in preterm infants in Southern China. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(3):188–194. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.09.002.
35. Boggaram V. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1/Nkx2.1/TTF1) gene regulation in the lung. *Clin Sci (Lond).* 2009;116(1):27–35. doi: 10.1042/CS20080068.
36. Whitsett JA, Wert SE, Trapnell BC. Genetic disorders influencing lung formation and function at birth. *Hum Mol Genet.* 2004;13 Spec No 2:R207–215. doi: 10.1093/hmg/ddh252.
37. Martis PC, Whitsett JA, Xu Y, et al. C/EBPalpha is required for lung maturation at birth. *Development.* 2006;133(6):1155–1164. doi: 10.1242/dev.02273.
38. Hamvas A. Current technology in the diagnosis of developmentally related lung disorders. *Neonatology.* 2012;101(4):353–359. doi: 10.1159/000337356.
39. Haataja R, Ramet M, Marttila R, Hallman M. Surfactant proteins A and B as interactive genetic determinants of neonatal respiratory distress syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000;9(18):2751–2760. doi: 10.1093/hmg/9.18.2751.
40. Floros J, Fan R, Matthews A, et al. Family-based transmission disequilibrium test (TDT) and case-control association studies reveal surfactant protein A (SP-A) susceptibility alleles for respiratory distress syndrome (RDS) and possible race differences. *Clin Genet.* 2001;60(3):178–187. doi: 10.1034/j.1399-0004.2001.600303.x.
41. Jo HS, Cho SI, Chang YH, et al. Surfactant protein A associated with respiratory distress syndrome in Korean preterm infants: evidence of ethnic difference. *Neonatology.* 2013;103(1):44–47. doi: 10.1159/000342498.
42. Marttila R, Haataja R, Ramet M, et al. Surfactant protein A gene locus and respiratory distress syndrome in Finnish premature twin pairs. *Ann Med.* 2003;35(5):344–352. doi: 10.1080/07853890310006389.
43. Thomas NJ, Fan R, Diangelo S, et al. Haplotypes of the surfactant protein genes A and D as susceptibility factors for the development of respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2007;96(7):985–989. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00319.x.
44. Lee KS, Kim YH, Suk JS, et al. Allele distribution and frequency of human surfactant protein A1 in Korean neonates. *J Korean Pediatr Soc.* 2002;45:1497–1502.
45. Kim NC, Yoon HC, Suk JS, et al. Allele distribution and frequency of human surfactant protein A2 in Korean neonates. *J Korean Pediatr Soc.* 2003;46:340–344.
46. Silveyra P, Floros J. Genetic variant associations of human SP-A and SP-D with acute and chronic lung injury. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012;17:407–429. doi: 10.2741/3935.
47. Rezvani M, Wilde J, Vitt P, et al. Association of a FGFR-4 gene polymorphism with bronchopulmonary dysplasia and neonatal respiratory distress. *Dis Markers.* 2013;35(6):633–640. doi: 10.1155/2013/932356.
48. Lin HC, Tsai FJ, Tsai CH, et al. Cytokine polymorphisms and chronic lung disease in small preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(1):F93–F94. doi: 10.1136/adc.2004.061713.
49. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr.* 2000;136(4):466–472. doi: 10.1016/S0022-3476(00)90009-X.
50. Nupponen I, Pesonen E, Andersson S, et al. Neutrophil activation in preterm infants who have respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):36–41. doi: 10.1542/peds.110.1.36.
51. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):354–362. doi: 10.1016/j.siny.2006.03.004.
52. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics.* 1996;97(2):210–215.
53. Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol.* 2008;28 Suppl 1:S21–S27. doi: 10.1038/jp.2008.46.
54. Jobe AH. Blood cytokines and BPD. *J Pediatr.* 2009;154(1):A2. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.11.020.
55. Paananen R, Husa AK, Vuolteenaho R, et al. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2009;154(1):39–43.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.012.
56. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy—review of a new approach. *Pharmacol Rev.* 2003;55(2):241–269. doi: 10.1124/pr.55.2.4.
57. Capasso M, Avvisati RA, Piscopo C, et al. Cytokine gene polymorphisms in Italian preterm infants: association between interleukin-10 -1082 G/A polymorphism and respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 2007;61(3):313–317. doi: 10.1203/pdr.0b013e318030d108.
58. McGowan EC, Kostadinov S, McLean K, et al. Placental IL-10 dysregulation and association with bronchopulmonary dysplasia risk. *Pediatr Res.* 2009;66(4):455–460. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181b3b0fa.
59. Floros J, Londono D, Gordon D, et al. IL-18R1 and IL-18RAP SNPs may be associated with bronchopulmonary dysplasia in African-American infants. *Pediatr Res.* 2012;71(1):107–114. doi: 10.1038/pr.2011.14.
60. Shaw GM, O'Brodovich HM, O'Brodovich. Progress in understanding the genetics of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol.* 2013;37(2):85–93. doi: 10.1053/j.semperi.2013.01.004.
61. Usuda T, Kobayashi T, Sakakibara S, et al. Interleukin-6 polymorphism and bronchopulmonary dysplasia risk in very low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2012;54(4):471–475. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03625.x.
62. Krueger M, Heinzmann A, Mailaparambil B, et al. Polymorphisms of interleukin 18 in the genetics of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(4):F299–F300. doi: 10.1136/adc.2009.174862.
63. Huusko JM, Karjalainen MK, Mahlman M, et al. A study of genes encoding cytokines (IL6, IL10, TNF), cytokine receptors (IL6R, IL6ST), and glucocorticoid receptor (NR3C1) and susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Med Genet.* 2014;15:120. doi: 10.1186/s12881-014-0120-7.
64. Kazzi SN, Kim UO, Quasney MW, Buhimschi I. Polymorphism of tumor necrosis factor and risk and severity of bronchopulmonary dysplasia among very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004;114(2):e243–248. doi: 10.1542/peds.114.2.e243.
65. Kazzi SN, Tromp G, Quasney MW, Buhimschi IA. Haplotypes of tumor necrosis factor gene and tracheal aspirate fluid levels of tumor necrosis factor-alpha in preterm infants. *Pediatr Res.* 2008;64(2):165–170. doi: 10.1203/PDR.0b013e31817758f4.

66. Elhawary NA, Tayeb MT, Abdel-Ghafar S, et al. TNF-238 polymorphism may predict bronchopulmonary dysplasia among preterm infants in the Egyptian population. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(7):699–706. doi: 10.1002/ppul.22748.
67. Mailaparambil B, Krueger M, Heizmann U, et al. Genetic and epidemiological risk factors in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Dis Markers*. 2010;29(1):1–9. doi: 10.3233/DMA-2010-0720.
68. Lin HC, Su BH, Chang JS, et al. Nonassociation of interleukin 4 intron 3 and 590 promoter polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia for ventilated preterm infants. *Biol Neonate*. 2005;87(3):181–186. doi: 10.1159/000082937.
69. Ахматов Н.К., Киселевский М.В. *Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противои инфекционный*. — М.: Практическая медицина; 2008. — 255 с. [Akhmatov NK, Kiselevskii MV. *Vrozhdennyi immunitet: protivopukhovevyy i protivoinfeksionnyy*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2008. 255 p. (In Russ).]
70. Лебедева О.П., Калущий П.В., Пахомов С.П., и др. Врожденный иммунитет женских половых путей и его гормональная регуляция // *Научные Вестники Белгородского государственного университета*. Серия: Медицина. Фармация. — 2009. — № 12 — С. 25–30. [Lebedeva OP, Kalutskii PV, Pakhomov SP, et al. Vrozhdennyi immunitet zhenskikh polovykh putei i ego gormonal'naya regulatsiya. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2009;(12):25–30. (In Russ).]
71. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature*. 2001;410(6832):1099–1103. doi: 10.1038/35074106.
72. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*. 2000;408(6813):740–745. doi: 10.1038/35047123.
73. Sampath V, Garland JS, Le M, et al. A TLR5 (g.1174C > T) variant that encodes a stop codon (R392X) is associated with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(5):460–468. doi: 10.1002/ppul.21568.
74. Lavoie PM, Ladd M, Hirschfeld AF, et al. Influence of common non-synonymous Toll-like receptor 4 polymorphisms on bronchopulmonary dysplasia and prematurity in human infants. *PLoS One*. 2012;7(2):e31351. doi: 10.1371/journal.pone.0031351.
75. Malash AH, Ali AA, Samy RM, Shamma R. Association of TLR polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia. *Gene*. 2016;592(1):23–28. doi: 10.1016/j.gene.2016.07.049.
76. Karagianni P, Rallis D, Fidani L, et al. Glutathione-S-Transferase P1 polymorphisms association with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Hippokratia*. 2013;17(4):363–367.
77. Wang X, Li W, Liu W, et al. GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms as major risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a Chinese Han population. *Gene*. 2014;533(1):48–51. doi: 10.1016/j.gene.2013.10.004.
78. Cole FS, Hamvas A, Nogee LM. Genetic disorders of neonatal respiratory function. *Pediatr Res*. 2001;50(2):157–162. doi: 10.1203/00006450-200108000-00001.
79. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006;117(6):1901–1906. doi: 10.1542/peds.2005–1414.
80. Rova M, Haataja R, Marttila R, et al. Data mining and multiparameter analysis of lung surfactant protein genes in bronchopulmonary dysplasia. *Hum Mol Genet*. 2004;13(11):1095–1104. doi: 10.1093/hmg/ddh132.
81. Hadchouel A, Decobert F, Franco-Montoya ML, et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia: identification of MMP16 as a new player in lung development. *PLoS One*. 2008;3(9):e3188. doi: 10.1371/journal.pone.0003188.
82. Manar MH, Brown MR, Gauthier TW, Brown LA. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2004;24(1):30–35. doi: 10.1038/sj.jp.7211020.
83. Miao L, St Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(4):344–356. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018.
84. Koide S, Kugiyama K, Sugiyama S, et al. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):539–545. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02866-8.
85. Nakamura S, Sugiyama S, Fujioka D, et al. Polymorphism in glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with impairment of nitric oxide-mediated coronary vasomotor function. *Circulation*. 2003;108(12):1425–1427. doi: 10.1161/01.CIR.0000091255.63645.98.
86. Chakraborti S, Mandal M, Das S, et al. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem*. 2003;253(1–2):269–285. doi: 10.1023/a:1026028303196.
87. Siedlinski M, Postma DS, van Diemen CC, et al. Lung function loss, smoking, vitamin C intake, and polymorphisms of the glutamate – cysteine ligase genes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(1):13–19. doi: 10.1164/rccm.200711-17490C.
88. Dizdar EA, Uras N, Oguz S, et al. Total antioxidant capacity and total oxidant status after surfactant treatment in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Ann Clin Biochem*. 2011;48(Pt 5):462–467. doi: 10.1258/acb.2011.010285.
89. Nassi N, Ponziani V, Becatti M, et al. Anti-oxidant enzymes and related elements in term and preterm newborns. *Pediatr Int*. 2009;51(2):183–187. doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02662.x.
90. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(12):1600–1619. doi: 10.1164/rccm.200212-1479SO.
91. Павлинова Е.Б. *Обоснование системы этапной профилактики, диагностики и прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.* — М.; 2012. — 47 с. [Pavlinova EB. *Obosnovanie sistemy etapnoi profilaktiki, diagnostiki i prognozirovaniya bronkholegochnoi displazii u nedonoshennykh detei*. [dissertation abstract] Moscow; 2012. 47 p. (In Russ).]
92. Greenlee KJ, Werb Z, Kheradmand F. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted. *Physiol Rev*. 2007;87(1):69–98. doi: 10.1152/physrev.00022.2006.
93. Cunningham LA, Wetzel M, Rosenberg GA. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. *Glia*. 2005;50(4):329–339. doi: 10.1002/glia.20169.
94. Nelson KK, Melendez JA. Mitochondrial redox control of matrix metalloproteinases. *Free Radic Biol Med*. 2004;37(6):768–784. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.008.
95. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Бершова Т.В., и др. Матриксные металлопротеиназы как маркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей // *Пульмонология*. — 2009. — № 4 — С. 80–84. [Davydova IV, Yatsyk GV, Bershova TV, et al. *Matriksnyye metalloproteinazy kak markery formirovaniya bronkholegochnoi displazii u detei*. *Pul'monologiya*. 2009;(4):80–84. (In Russ).]
96. Somaschini M, Castiglioni E, Volonteri C, et al. Genetic predisposing factors to bronchopulmonary dysplasia: preliminary data from a multicentre study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25 Suppl 4:127–130. doi: 10.3109/14767058.2012.714995.
97. Rook D, Te Braake FW, Schierbeek H, et al. Glutathione synthesis rates in early postnatal life. *Pediatr Res*. 2010;67(4):407–411. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181d22cf6.

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, О.И. Симонова^{1, 3}, Е.А. Вишнёва¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}, Е.В. Середа¹, Н.Н. Розина², Е.Н. Цыгина¹, Л.К. Катосова¹, А.В. Лазарева¹, Ю.В. Горинова¹, О.В. Кустова¹

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

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

Бронхоэктазы у детей: обзор современных клинических рекомендаций

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России

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

Статья поступила: 19.02.2017 г., принята к печати: 27.02.2017 г.

Статья посвящена проблеме бронхоэктазов у пациентов детского возраста и отражает самые актуальные подходы к диагностике и ведению пациентов с данной патологией. Сведения об истинной распространенности бронхоэктазов как за рубежом, так и в России варьируют. При этом бронхоэктазы могут являться как самостоятельным заболеванием, так и проявлением другой патологии, что обуславливает необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода не только для диагностики, но и при ведении пациентов с данной патологией. Представленный авторами материал основан на клинических рекомендациях, разработанных и утвержденных профильной ассоциацией Союз педиатров России, и направлен на повышение осведомленности специалистов, оказывающих медицинскую помощь детям.

Ключевые слова: бронхоэктазы, дети, врожденные пороки развития легких, аллергический бронхолегочный аспергиллез, иммунодефицит, компьютерная томография, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера, трахеобронхоскопия, хронический бронхит.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Розина Н.Н., Цыгина Е.Н., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Кустова О.В. Бронхоэктазы у детей: обзор современных клинических рекомендаций. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (1): 33–42. doi: 10.15690/pf.v14i1.1699)

Alexander A. Baranov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Olga I. Simonova^{1, 3}, Elena A. Vishneva¹, Liliya R. Selimzyanova^{1, 3}, Elena V. Sereda¹, Nadezhda N. Rozinova², Elena N. Tzygina¹, Lubov K. Katosova¹, Anna V. Lazareva¹, Yulia V. Gorinova¹, Olga V. Kustova¹

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Bronchiectases in Children: Overview of Current Clinical Guidelines

The article is devoted to bronchiectases issue in children and reflects the most actual approaches to the diagnosis and management of patients with this pathology. Information on the true prevalence of bronchiectases both abroad and in Russia varies. Wherein, bronchiectases can be either an independent disease or a manifestation of another pathology, which necessitates an integrated multidisciplinary approach not only for diagnosis but also for patient management with this pathology. The material presented by the authors is based on clinical guidelines developed and approved by the profile association of the Union of Pediatricians of Russia and aimed at raising awareness of specialists providing medical care to children.

Key words: Bronchiectases, children, congenital lung malformations, allergic bronchopulmonary aspergillosis, immunodeficiency, computed tomography, cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, Kartagener's syndrome, tracheobronchoscopy, chronic bronchitis.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Simonova Olga I., Vishneva Elena A., Selimzyanova Liliya R., Sereda Elena V., Rozinova Nadezhda N., Tzygina Elena N., Katosova Lubov K., Lazareva Anna V., Gorinova Yulia V., Kustova Olga V. Bronchiectases in Children: Overview of Current Clinical Guidelines. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (1): 33–42. doi: 10.15690/pf.v14i1.1699)

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Определение

Бронхоэктазы представляют собой локализованное необратимое расширение бронхов, сопровождаемое воспалительными изменениями в бронхиальной стенке и окружающей паренхиме с развитием фиброза.

Этиология и патогенез

Развитию бронхоэктазов могут способствовать многочисленные патологические факторы — врожденные структурные дефекты стенок бронхиального дерева, сдавление бронха вследствие различных причин (например, увеличенными лимфоузлами или инородным телом), а также воспаление, в результате которого повреждаются эластические ткани и хрящи бронха.

Воспаление стенки бронха может быть следствием инфекции дыхательных путей, воздействия токсических повреждающих веществ или одним из проявлений аутоиммунных болезней.

Легкие в норме обладают системой первичной и вторичной защиты, что позволяет сохранять стерильность, поэтому бронхоэктазы, как правило, обусловлены различными врожденными и приобретенными состояниями, хотя до настоящего времени используется понятие «идиопатические бронхоэктазы».

Бронхоэктазы как результат деструкции бронхиальной стенки вследствие воспаления обусловлены повреждением эпителия бронхов бактериальными токсинами, а затем медиаторами воспаления, которые высвобождаются из нейтрофилов, что ведет к нарушению физиологических защитных механизмов, главным образом восходящего тока слизи. В результате в бронхах создаются благоприятные условия для роста бактерий, и возникает порочный круг: воспаление—повреждение эпителия—нарушение восходящего тока слизи—инфицирование—воспаление [1–5] (рис. 1).

Бронхоэктазы могут наблюдаться у пациентов со следующей патологией [1–7]:

- 1) с врожденными структурными аномалиями строения бронхолегочной системы, такими как:
 - синдром Вильямса–Кэмпбелла (баллонизирующие бронхоэктазы) (рис. 2);
 - синдром Мунье–Куна (трахеобронхомегалия);
 - трахеомалация;
 - бронхомалация;
 - стенозы трахеи и/или бронхов;
 - бронхогенные кисты;
 - трахеальный бронх;
 - легочная секвестрация;
 - кистозно-аденоматозная мальформация;

- 2) токсическим повреждением дыхательных путей:
 - при вдыхании токсических веществ;
 - аспирационном синдроме вследствие гастроэзофагеального рефлюкса;
 - аспирации вследствие мышечной дистрофии;
 - аспирации вследствие наличия трахеопищеводного свища;

- 3) обструкцией бронха:
 - вызванной внешними причинами (лимфаденопатия, аномальный сосуд, опухоль);
 - внутрибронхиальной обструкцией инородным телом вследствие аспирации;
 - внутрибронхиальной обструкцией объемным образованием (опухоль, гранулема и т.д.);

- 4) обструктивными заболеваниями легких:
 - при дефиците α_1 -антитрипсина;

- 5) нарушениями мукоцилиарного клиренса:
 - при первичной цилиарной дискинезии;
 - муковисцидозе (в т.ч. при атипичных формах);

- 6) инфекцией, такой как:
 - коклюш;
 - корь;
 - аденовирусная инфекция;
 - пневмония;
 - туберкулез;
 - нетуберкулезный микобактериоз, в т.ч. при ВИЧ-инфекции;

- 7) первичными иммунодефицитными состояниями, такими как:
 - агаммаглобулинемия;
 - общий переменный иммунодефицит;
 - селективная недостаточность иммуноглобулина (Ig) A;
 - селективная недостаточность субклассов иммуноглобулина G;
 - тяжелый комбинированный иммунодефицит, атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи–Бара);
 - синдром Джоба (гипер-IgE синдром);
 - хроническая гранулематозная болезнь;
 - дефицит транспортеров, связанных с презентацией антигенов;
 - дефекты комплемента;

- 8) вторичной иммуносупрессией, обусловленной:
 - онкогематологическими заболеваниями;
 - аллогенной трансплантацией, в т.ч. костного мозга;
 - применением иммуносупрессивных лекарственных препаратов;

- 9) аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (рис. 3);

- 10) системными заболеваниями, такими как:
 - ревматоидный артрит;

Рис. 1. Поствоспалительные бронхоэктазы

Fig. 1. Post-inflammatory bronchiectases

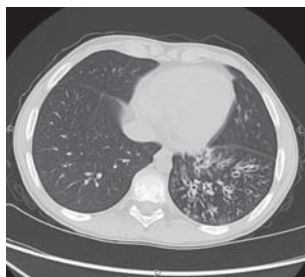


Рис. 2. Баллонизирующие бронхоэктазы при синдроме Вильямса–Кэмпбелла

Fig. 2. Ballooning bronchiectases in Williams–Campbell syndrome

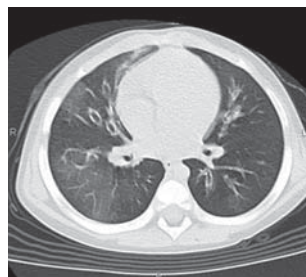


Рис. 3. Бронхоэктазы при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе

Fig. 3. Bronchiectases in allergic bronchopulmonary aspergillosis



Рис. 4. Цилиндрические бронхоэктазы и пневмосклероз при первичной цилиарной дискинезии

Fig. 4. Cylindrical bronchiectases and pneumosclerosis in primary ciliary dyskinesia



- системная склеродермия;
 - рецидивирующий полихондрит (синдром Мейенбурга–Альтхерра–Юлингера);
 - анкилозирующий спондилит;
 - саркоидоз;
 - синдромы Элерса–Данло, Марфана;
 - синдром Янга;
 - синдром «желтых ногтей»;
 - метафизарная хондродисплазия, тип Мак-Кьюсика;
- 11) воспалительными заболеваниями кишечника, такими как:
- язвенный колит;
 - болезнь Крона;
- 12) идиопатическими бронхоэктазами.

В посеве мокроты у детей с бронхоэктазами могут выявляться такие микроорганизмы, как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Колонизация *P. aeruginosa* при бронхоэктазах у детей встречается реже, чем у взрослых, выявляется преимущественно у пациентов с муковисцидозом и, как правило, ассоциирована с более тяжелым течением заболевания [4–7].

У ряда пациентов с бронхоэктазами может развиваться бронхиальная обструкция, генез которой сложен и многокомпонентен: в формировании бронхиальной обструкции играют роль не только необратимые структурные изменения бронхиального дерева, но и воздействие медиаторов воспаления [5–7].

Гиперреактивность бронхов определяется у 40% больных с бронхоэктазами, положительная проба с бронхолитиком при исследовании функции внешнего дыхания — у 20–46% пациентов [5, 8].

Эпидемиология

Распространенность бронхоэктазов в популяции точно не известна. Выявляемость бронхоэктазов в разных странах может зависеть от различных причин, в т.ч. от доступности медицинского оборудования с визуализацией хорошего качества.

В Финляндии распространенность бронхоэктазов составляет 2,7 [5], в Германии — 67 на 100 000 населения [9].

Имеются данные об увеличении частоты встречаемости бронхоэктазов с возрастом: так, в США распространенность бронхоэктазов среди населения в возрасте 18–34 лет составляет 4,2 на 100 000 человек, тогда как у людей старше 75 лет — 271,8 [10]. В Великобритании отмечают рост распространенности бронхоэктазов в популяции старше 18 лет с 350,5 на 100 000 в 2004 до 566,1 в 2013 г. среди женщин и с 301,2 до 485,5 среди мужчин за тот же промежуток времени [11].

Исследование распространенности бронхоэктазов в детской популяции, проведенное в Новой Зеландии, свидетельствует о более высокой частоте — 3,7 на 100 000; показатели отличались в зависимости от этнической принадлежности (от 1,5 у выходцев из Европы до 17,8 на 100 000 у тихоокеанских аборигенов) [5].

Исследования по изучению эпидемиологии бронхоэктазов у детей в Российской Федерации не проводились. Суммарные статистические сведения о распространенности нозологических форм, соответствующих, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), кодам J44 (другая хроническая обструктивная легочная болезнь) и J47 (бронхоэктатическая болезнь), у детей от 0 до 14 лет следующие: 98,3 на 100 000 в 2010 г. и 89,3 на 100 000 в 2011 г.

Кодирование по МКБ-10

J47 Бронхоэктатическая болезнь.

Бронхиолэктазы

Q33.4 Врожденная бронхоэктазия.

Примеры диагнозов

1. Бронхоэктатическая болезнь: пневмосклероз и бронхоэктазы нижней доли левого легкого и язычковых сегментов верхней доли левого легкого. Пневмосклероз и бронхоэктазы S 1, 2, 6 правого легкого. Воздушная полость S 1, 2 правого легкого. Хронический диффузный бронхит. Дыхательная недостаточность II степени.
2. Врожденный порок развития бронхов (синдром Вильямса–Кэмпбелла). Распространенные баллонирующие бронхоэктазы обоих легких. Хронический обструктивный бронхит. Гнойный эндобронхит. Дыхательная недостаточность II степени.
3. Первичная цилиарная дискинезия. Бронхоэктазы S 4, 5 правого легкого. Двусторонний гнойный эндобронхит. Дыхательная недостаточность I–II степени.
4. Врожденный порок развития бронхов: распространенные цилиндрические бронхоэктазы в верхних и нижних отделах легких. Расширение верхнедолевого и нижнедолевого бронха слева; расширение S 1 + 2. Добавочный бронх нижней доли левого легкого. Хронический бронхит. Бронхообструктивный синдром. Дыхательная недостаточность II степени.

Классификация

Согласно принятой в России Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009), выделяют бронхоэктатическую болезнь и бронхоэктазы, являющиеся проявлением другой патологии.

Бронхоэктатическая болезнь (J47) — приобретенное хроническое воспалительное заболевание бронхолегочной системы, характеризующееся гнойно-воспалительным процессом в расширенных деформированных бронхах с инфильтративными и склеротическими изменениями в перибронхиальном пространстве.

Бронхоэктазы принято подразделять на *цилиндрические* (рис. 4), *мешотчатые* (рис. 5) и *смешанные* (рис. 6). Описываются также *кистовидные*, *веретенообразные* (рис. 7) и *варикозные* (рис. 8) бронхоэктазы.

В связи с тем, что у одного больного могут встречаться различные типы бронхоэктазов, большее значение имеет распространенность и локализация изменений в пределах конкретных бронхолегочных сегментов.

Цилиндрические бронхоэктазы возникают в основном при склерозе бронхиальных стенок. При этом просвет бронха расширяется равномерно на достаточно большом протяжении. Чаще всего это происходит на фоне других болезней легких (*вторичные бронхоэктазы*). Цилиндрическая форма не способствует скоплению большого объема гноя, поэтому общее состояние больных, как правило, не слишком тяжелое, в ряде случаев такие бронхоэктазы могут регрессировать при устранении причины, их вызвавшей (аспирация инородного тела, ателектаз, инфекции).

Мешотчатые бронхоэктазы — одиночные шарообразные или овальные расширения с одной стороны бронха. Нередко данная форма встречается при врожденных дефектах развития легочной ткани. Мешки представляют собой слепые выпячивания стенки, которые могут достигать больших размеров. Здесь скапливается значительный объем мокроты и гноя. Течение болезни у таких пациентов обычно тяжелое.

Распространенным вариантом развития бронхоэктазов является частичная обтурация крупного бронха

Рис. 5. Мешотчатые бронхоэктазы при муковисцидозе
Fig. 5. Sacculated bronchiectases in cystic fibrosis

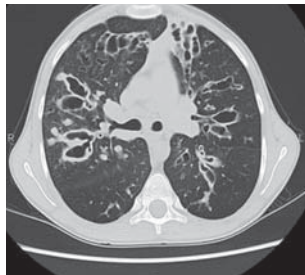


Рис. 6. Смешанные бронхоэктазы при муковисцидозе
Fig. 6. Mixed bronchiectases in cystic fibrosis

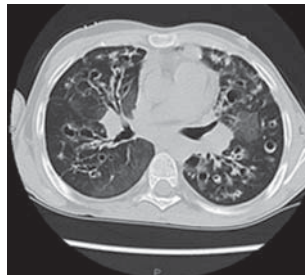


Рис. 7. Веретенообразные бронхоэктазы
Fig. 7. Fusiform bronchiectases



Рис. 8. Варикозные бронхоэктазы при муковисцидозе
Fig. 8. Varicose bronchiectases in cystic fibrosis



опухолью, инородным телом, рубцом или сдавление его извне увеличенными лимфатическими узлами. Такие бронхоэктазы возникают в зоне частичного или полного ателектаза и обозначаются как **ателектатические**.

В механизме развития бронхоэктазов определенную роль играет тракция бронхиальной стенки фиброзными тяжами из окружающей фиброзно измененной ткани, в связи с чем в научной терминологии утвердилось понятие **тракционных бронхоэктазов** [5–7, 12, 13].

В течении бронхоэктатической болезни различают две фазы.

Фаза обострения — активный воспалительный процесс с накоплением гноя. В этот период симптомы заболевания наиболее яркие. В некоторых случаях при отсутствии адекватного лечения может произойти быстрое ухудшение состояния пациента: воспалительный процесс выходит за рамки расширенного бронха, развивается пневмония. Частота обострений может быть различной — от нескольких эпизодов в год до нескольких в течение одного месяца.

Фаза ремиссии характеризуется отсутствием острых симптомов. Бронхоэктазы при этом сохраняются. При наличии множественных расширений бронхов и сопутствующего пневмосклероза в фазе ремиссии могут наблюдаться сухой или влажный кашель, признаки дыхательной недостаточности.

ДИАГНОСТИКА

В связи с тем, что бронхоэктазы могут встречаться и как самостоятельное заболевание, и как проявление другой патологии, диагностический подход должен быть мультидисциплинарным.

Предположить наличие бронхоэктазов у ребенка можно при наличии следующих клинических симптомов:

- хронический кашель (продуктивный или без мокроты) на протяжении более 8 нед;
- персистирующие хрипы в легких, которые невозможно объяснить другими причинами;
- неполное разрешение пневмонии после адекватной терапии, или повторные пневмонии одной и той же локализации;
- «астма», торпидная к адекватно назначенной и проводимой терапии;
- наличие респираторных симптомов у детей со структурными и/или функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей;
- кровохарканье.

Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез соответствуют симптоматике бронхолегочной инфекции.

У большинства детей отмечаются часторецидивирующие респираторные инфекции с явлениями бронхита. Достаточно рано появляется кашель с выделением гнойной мокроты. Помимо этого, могут отмечаться свистящее дыхание, слышимое на расстоянии, и/или «оральная крепитация». При распространенном процессе с варикозными и/или мешотчатыми бронхоэктазами может отмечаться одышка.

В анамнезе рекомендуется обратить внимание на наличие тяжелого заболевания нижних дыхательных путей (пневмония, туберкулез, коклюш и т. п.) [1–7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств В**; табл. 1).

Кроме того, рекомендуется уточнить наличие аспирации инородного тела в анамнезе или возможный аспирационный процесс [1–5, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Рекомендуется уточнить наличие в анамнезе ревматоидного артрита или воспалительных заболеваний кишечника [7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

У всех пациентов с бронхоэктазами рекомендуется детально узнать о течении раннего неонатального периода, особенно в отношении респираторного дистресс-синдрома, пневмонии [1–5, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий. Первые симптомы ряда врожденных болезней легких возникают в раннем неонатальном периоде, например у пациентов с первичной цилиарной дискинезией.

Рекомендуется уточнить наличие в анамнезе хронических или рецидивирующих синуситов, отитов, назальных полипов [4, 5, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий. Перечисленные симптомы могут наблюдаться у пациентов с первичной цилиарной дискинезией и муковисцидозом (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Физикальное обследование

Могут наблюдаться различные деформации грудной клетки. При распространенном поражении легочной ткани нередко можно обнаружить косвенные признаки хронической гипоксии — деформации концевых фаланг пальцев по типу «барабанных пальцев» и/или ногтей по типу «часовых стекол».

Перкуторно над легкими могут выслушиваться корочный оттенок звука и/или участки притупления, при аускультации — ослабление дыхания, сухие и разнокалиберные (преимущественно среднепузырчатые) влажные хрипы, локальные или распространенные в зависимости от объема поражения.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации*
Table 1. Rating diagram for assessing recommendation strength

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

Примечание. * — в таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное обозначение — уровню доказательности. РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

Лабораторная диагностика

Рекомендуется исследовать уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови (Ig A, M, G, E) [1–5, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств A**).

Рекомендуется микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты, трахеального аспирата) для идентификации патогена (патогенов) и определения чувствительности выделенной микрофлоры [1–5, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств C**).

Рекомендуется проведение лабораторных тестов для подтверждения/исключения муковисцидоза (потовый тест, копрология — определение нейтрального жира в кале, эластаза кала) [1–5, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств C**).

Комментарий. Всем пациентам с бронхоэктазами следует проводить потовый тест, а также его повторное исследование в сомнительных случаях. При необходимости (в случае положительного потового теста или при отрицательном потовом тесте у детей с высокой вероятностью

муковисцидоза по клиническим данным) проводится молекулярно-генетическое исследование гена муковисцидоза (*CFTR*), обязательно при наличии мальабсорбции, эпизодов жирного стула, персистенции *S. aureus* и/или *P. aeruginosa* в мокроте — см. *Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом)*.

Рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении лабораторных исследований на аллергический бронхолегочный аспергиллез [6, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий. Уровень общего IgE, специфические IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus*, возможно проведение кожного тестирования с антигеном *A. fumigatus*.

Не рекомендуется рутинное исследование на выявление дефицита α_1 -антитрипсина при отсутствии признаков базальной эмфиземы по компьютерной томографии (КТ) [7] (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С**).

Инструментальная диагностика

Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки [1–5, 7] (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий. Рентгенография органов грудной клетки может выявить косвенные признаки обструктивного синдрома, усиление и деформацию легочного рисунка, однако данный метод недостаточно информативен при бронхоэктазах.

Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости [4, 5, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий. В настоящее время КТ является основным методом диагностики бронхоэктазов: этот метод способен выявить все структурные изменения легочной паренхимы, перестройку сосудисто-бронхиальной архитектоники, оценить состояние легочной ткани вокруг измененных бронхов.

Левое легкое при бронхоэктазах поражается в 1,5–2 раза чаще правого, почти у 1/3 больных патологический процесс является двусторонним. Обычно поражаются одна или две доли легкого. Наиболее частая локализация изменений — базальные сегменты нижних долей, особенно слева, средняя доля и язычковые сегменты. Бронхоэктазы при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе обычно располагаются в области корней легких, а, например, при туберкулезе — в верхушечных сегментах.

Принято выделять прямые и косвенные признаки бронхоэктазов. К прямым относят расширение просвета бронхов, отсутствие нормального уменьшения диаметра бронхов по направлению к периферии, видимость просветов бронхов в кортикальных отделах легких (в норме мелкие бронхи не видны на расстоянии менее 1–2 см от плевры). Бронх считается расширенным, если его внутренний просвет значительно превышает диаметр сопутствующей ему парной ветви легочной артерии (симптом «перстня» или «кольца с камнем»).

Косвенные признаки включают утолщение или неровность стенок бронхов, наличие мукоцеля, неравномерную воздушность легочной ткани в зоне расположения измененных бронхов.

На аксиальных срезах бронхоэктазы обычно локализируются в центре легочных полей, исключения составляют ателектатические бронхоэктазы, при которых безвоздушная доля смещена и прилежит к средостению. Изображение бронха в продольном сечении представля-

ет собой две параллельные линии, между которыми располагается полоска воздуха, в поперечном сечении такой бронх имеет кольцевидную форму.

Мешотчатые бронхоэктазы имеют вид тонкостенных полостей. Измененные бронхи могут быть заполнены воздухом или содержать жидкостный субстрат: в этих случаях на аксиальных срезах расширенные бронхи изображаются как трубчатые или веретенообразные структуры с четкими выпуклыми контурами мягкотканной или жидкостной плотности, располагающиеся в проекции соответствующих бронхов.

С помощью КТ можно установить или предположить этиологию бронхоэктазов: например, диагностировать врожденные пороки развития бронхов.

Помимо КТ в последнее время появились данные о достаточно высокой информативности в диагностике бронхоэктазов магнитно-резонансной томографии.

Рекомендовано у всех детей с бронхоэктазами исследовать функцию внешнего дыхания [1–5, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий. Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия) возможно у детей с 4–5 лет, в том случае если пациент может выполнить маневр форсированного выдоха. При спирометрическом исследовании следует проводить пробу с бронхолитическим препаратом, т.к. у ряда детей с бронхоэктазами одним из компонентов патогенеза бронхиальной обструкции может быть бронхоспазм. У детей с 6 лет возможно проведение бодиплетизмографии. Наиболее часто у пациентов с бронхоэктазами выявляются обструктивные или комбинированные нарушения вентиляции (в зависимости от объема и характера поражения бронхиального дерева).

Рекомендуется исследование газов крови и/или сатурации для подтверждения/исключения гипоксемии [1–5] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Рекомендуется проведение трахеобронхоскопии при необходимости исключения/подтверждения аспирации инородного тела и его удаления пациентам с тяжелым бронхолегочным процессом и торпидностью к терапии для идентификации возможного возбудителя в бронхоальвеолярном лаваже, пациентам с подозрением на микобактериоз по данным КТ грудной полости и отрицательным микробиологическим исследованием мокроты. При проведении исследования по показаниям проводят взятие биопсии бронха для последующей световой фазово-контрастной и электронной микроскопии для исключения первичной цилиарной дискинезии. У пациентов с вероятной хронической аспирацией исследование проводят для подтверждения/исключения диагноза (в т.ч. проводится цитологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа) [1–5, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Рекомендуется регулярное периодическое эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с доплеровским анализом (измерение градиента давления на легочной артерии) у пациентов с бронхоэктазами, т.к. при этой патологии, особенно при распространенном поражении, возможно развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца [1–3] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Пациентам с бронхоэктазами для исключения/подтверждения туберкулезной инфекции рекомендуется проведение пробы Манту (если не была проведена в декретированные сроки), при необходимости — Диаскинтест, квантифероновый тест) [1–5, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Дифференциальный диагноз

Наиболее частые нозологические формы для дифференциального диагноза при бронхоэктазах:

- инородное тело бронха (КТ, трахеобронхоскопия);
- врожденные аномалии бронхиального дерева (КТ, трахеобронхоскопия);
- муковисцидоз (потовый тест, эластаза кала, молекулярно-генетическое исследование, микробиологическое исследование мокроты с определением чувствительности к антибактериальным препаратам) — см. *Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом)*;
- туберкулезная инфекция (консультация фтизиатра, проба Манту, при необходимости Диаскинтест, квантифероновый тест);
- иммунодефицитное состояние (необходимы консультация врача-иммунолога — аллерголога-иммунолога; определение уровней иммуноглобулинов основных классов — G, M, A, E, а также по показаниям — субклассов иммуноглобулинов, уровня и функции Т-клеток, В-клеток, фагоцитоза, компонентов комплемента, естественных киллеров; тесты на ВИЧ);
- первичная цилиарная дискинезия: характерные клинические проявления (триада Картагенера у половины больных первичной цилиарной дискинезией: хронический бронхит, хронический синусит, обратное расположение внутренних органов); световая и электронная микроскопия биоптата слизистой оболочки носа и/или бронха; как скрининг-метод может быть использовано исследование уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (снижен у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией) — см. *Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с первичной цилиарной дискинезией*;
- аспирационные процессы (аускультация до и после кормления; консультация гастроэнтеролога, а также трахеобронхоскопия и эзофагогастродуоденоскопия с красителем);
- аллергический бронхолегочный аспергиллез (высокий уровень общего IgE, а также значительное повышение (в 2 раза) специфических IgE и IgG к *A. fumigatus*, возможно проведение кожного тестирования с антигеном *A. fumigatus*).

ЛЕЧЕНИЕ

Целью терапии при бронхоэктазах является улучшение состояния пациента и предотвращение/замедление прогрессирования болезни.

В настоящее время нет единого мнения о ведении пациентов с бронхоэктазами в разных странах [14].

При бронхоэктазах рекомендуется проводить лечение согласно установленной этиологии заболевания (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Консервативное лечение

Рекомендуется проведение системной антибактериальной терапии при обострении хронического бронхо-

легочного процесса или при выявлении возбудителя респираторной инфекции в количестве более 10^{3-4} колониеобразующих единиц при плановом микробиологическом исследовании [1–5, 7] (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий. Противопоказания к проведению антибактериальной терапии определяются у каждого конкретного больного и зависят от индивидуальной непереносимости (в т.ч. аллергических реакций), характера сопутствующих заболеваний (главным образом заболевания печени и почек) и возраста больного.

Выбор лекарственных средств определяется видом возбудителя, выявленного у больного, чувствительностью возбудителя (*in vitro*) к данному антибактериальному препарату, фазой заболевания (обострение/ремиссия), продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция/впервые выявленный возбудитель). Как правило, у большинства пациентов с бронхоэктазами препаратом выбора является амоксициллин + клавулановая кислота^{жк, вк}, далее по предпочтительности следуют цефалоспорины 2–3-го поколения [1–5, 7].

Выбор пути введения определяется видом возбудителя, выявленного у больного, фазой заболевания (обострение/ремиссия), продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция/впервые выявленный возбудитель), местом оказания медицинской помощи (амбулаторная/стационарная), эффективностью предшествующей антибактериальной терапии. Возможно применение ступенчатого метода антибактериальной терапии. Пациентам с частыми обострениями и/или прогрессирующим ухудшением легочной функции рекомендуются длительные курсы антимикробной терапии [3–5, 7].

Оценка эффективности лечения: клинически (симптомы инфекционного процесса — лихорадка, хрипы в легких) и по данным микробиологического исследования (эрадикация возбудителя, персистенция, суперинфекция, снижение выделения возбудителя $< 10^4$ колониеобразующих единиц и т.д.).

Оценка безопасности лечения зависит от применяемого лекарственного средства и проводится с учетом возможных нежелательных лекарственных реакций.

При хронической колонизации *P. aeruginosa* у больных с бронхоэктазами различной этиологии рекомендуется придерживаться принципов терапии, аналогичных таковым при муковисцидозе [4, 5, 7] (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий: см. *Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом)*.

Рекомендовано применение муколитических препаратов с целью улучшения отхождения мокроты [1–5, 7] (**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий. Пациентам с бронхоэктазами назначаются:

- **ацетилцистеин^{жк, вк}**: используется внутрь; выпускается в виде гранул, таблеток, порошков, растворов; применяется по 100 мг 3 раза/сут у детей в возрасте 2–6 лет, по 200 мг 2 раза/сут у детей старшего возраста;

^{жк} Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

^{вк} Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в т.ч. лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

- **амброксол^{жк, вк}**: используется внутрь по 1–2 мг/кг в сутки в 2–3 приема; выпускается в виде сиропа, таблеток, растворов для внутривенного введения.

Рекомендована ингаляционная терапия стерильной водой или изотоническим раствором натрия хлорида перед кинезитерапией [7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств В**).

Комментарий. Кинезитерапия определяется как применение научно обоснованных принципов тренировки, адаптированных для повышения силы, выносливости и мобильности лиц с функциональными ограничениями или тех, кому требуется расширение физических возможностей. При первом ингаляционном применении гипертонического раствора натрия хлорида следует провести спирометрию до ингаляции и через 5 мин после в связи с возможным развитием бронхоспазма у некоторых пациентов.

Не рекомендовано применение дорназы альфа^{жк, 7н} детям с бронхоэктазами немуковисцидозной этиологии [4, 5, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий. В настоящее время также нет доказательств эффективности применения у детей с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, карбоцистеина, маннитола [4].

Не рекомендовано назначение антагонистов антилейкотриеновых рецепторов, противовоспалительных препаратов и метилксантинов [4, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении ингаляционных бронхоспазмолитических препаратов (β_2 -агонистов) у детей с бронхоэктазами при положительной пробе с бронхоспазмолитиком при исследовании функции внешнего дыхания и при клинической эффективности, а также по необходимости перед проведением кинезитерапии [1, 3–5, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств В**).

Комментарий. Могут применяться **сальбутамол^{жк, вк}**, для длительной терапии — пролонгированные препараты **салметерол**, **формотерол^{жк, вк}**. Также могут быть использованы **ипратропия бромид^{жк, вк}** или **ипратропия бромид + фенотерол^{жк, вк}**. Все препараты назначаются в возрастных дозировках.

Хирургическое лечение

Рекомендовано проведение хирургического лечения бронхоэктазов (резекция части легкого):

- при локализованных бронхоэктазах (распространенность не более чем на одну долю — ограниченный процесс), являющихся источником частых обострений инфекций нижних дыхательных путей, существенно ухудшающих качество жизни пациента;
- опасных (более 200 мл/сут) кровотечений или кровохарканья (неконтролируемых консервативной терапией) из локальной зоны поражения. Альтернативой резекции в последнем случае является эмболизация бронхиальной артерии [1–5, 7, 15] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**).

Комментарий. Хирургическое лечение проводят крайне редко у больных с локальными бронхоэктазами,

упорной рецидивирующей пневмонией одной и той же локализации, частыми кровотечениями, инфицированием или длительным сегментарным коллапсом легкого, обычно только в тех случаях, когда исчерпаны возможности консервативной терапии. Решение об операции зависит от ряда факторов — частоты и тяжести кровохарканья, локализации кровотечения (из зоны бронхоэктазов), наличия локальных или диффузных бронхоэктазов. Их рецидивы возникают у 20% больных после операции.

Иное лечение

Рекомендовано проведение кинезитерапии [1–5, 7] (**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А**).

Комментарий. Кинезитерапия — один из важных компонентов комплексного лечения при бронхоэктазах. Главная цель проведения кинезитерапии — очищение бронхиального дерева от скоплений мокроты, предрасполагающих к развитию инфекционных заболеваний бронхолегочной системы. Наиболее часто используют такие методики кинезитерапии, как постуральный дренаж, перкуссионный массаж грудной клетки, активный цикл дыхания, контролируемое откашливание.

Эффективность тех или иных методов варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов. Чем младше ребенок, тем более пассивные методики дренирования следует использовать. Новорожденным выполняют только перкуссию и компрессию грудной клетки. По мере роста ребенка следует постепенно вводить более активные методики, обучая пациентов технике контролируемого откашливания.

Регулярные занятия лечебной физкультурой позволяют:

- эффективно лечить и предупреждать обострения хронического бронхолегочного процесса;
- формировать правильное дыхание;
- тренировать дыхательную мускулатуру;
- улучшать вентиляцию легких;
- повышать эмоциональный статус ребенка.

С раннего детства необходимо поощрять желание пациентов заниматься любыми динамическими видами спорта, связанными с длительными нагрузками средней интенсивности, особенно сопряженными с пребыванием на свежем воздухе. Физические упражнения облегчают очищение бронхов от вязкой мокроты и развивают дыхательную мускулатуру. Некоторые упражнения укрепляют грудную клетку и исправляют осанку. Регулярные физические нагрузки улучшают самочувствие больных детей и облегчают общение со сверстниками. В редких случаях тяжесть состояния больного полностью исключает возможность занятия физическими упражнениями.

В связи с возможным развитием гипотрофии пациентам с бронхоэктазами рекомендуется индивидуальная коррекция рациона на основе оценки нутритивного статуса [1–3, 5, 7].

Комментарий. Диета должна обеспечивать адекватное количество энергетических и питательных компонентов.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Пациентам рекомендуется проведение реабилитационных мероприятий, нацеленных на поддержание легочной функции.

^{7н} Лекарственный препарат, входящий в перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и/или тканей (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Профилактика заключается в предупреждении и лечении тяжелых инфекций бронхов и пневмоний у детей. Вакцинация против коклюша, кори в декретированные сроки, рациональное использование антибактериальных препаратов при легочных бактериальных инфекциях способствует снижению распространенности бронхоэктазов.

Для улучшения общего состояния пациента следует соблюдать меры профилактики обострений, а лечебные мероприятия должны проводиться комплексно и в полном объеме.

Пациентам с бронхоэктазами целесообразны вакцинации против пневмококковой и гемофильной инфекции, а также ежегодная вакцинация от гриппа. Следует помнить об особенностях вакцинопрофилактики у детей с иммунодефицитными состояниями.

Ведение пациентов

Первичная диагностика и подбор терапии осуществляется в условиях специализированного пульмонологического стационара или отделения (пациенты с нетяжелым течением, особенно при катamnестическом наблюдении, могут быть госпитализированы и в дневной стационар). Длительность пребывания — 14–21 день.

В амбулаторно-поликлинических условиях при подозрении или в случае выявления бронхолегочных заболеваний участковые врачи-педиатры должны направлять больных на консультацию к врачу-пульмонологу.

Частота визитов пациента с бронхоэктазами устанавливается индивидуально в зависимости от тяжести течения и этиологии заболевания. В среднем контрольные осмотры пациентов с бронхоэктазами должны проводиться не реже 1 раза в год (по показаниям — чаще), с ежегодным исследованием функции внешнего дыхания, сатурации, ЭхоКГ с доплеровским анализом и периодическим контролем КТ органов грудной полости (в среднем 1 раз в 2 года).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ/СИНДРОМА

Исходы и прогноз

При наличии ограниченных поражений бронхиально-го дерева, ранней диагностике и своевременной терапии прогноз в целом благоприятный. У пациентов с прогрессирующим усилением симптоматики и кровохарканьем прогноз ухудшается и зависит от наличия или отсутствия других фоновых заболеваний, степени поражения и распространенности бронхоэктазов. При распространенных процессах уже в детском возрасте у пациентов могут развиваться симптомы легочной гипертензии. При наличии муковисцидоза или тяжелых иммунодефицитных состояниях исход болезни зависит не только от морфологических изменений бронхов, но и обуславливается течением основной патологии.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (табл. 2, 3)

Таблица 2. Организационно-технические условия оказания медицинской помощи

Table 2. Organizational and technical conditions for healthcare delivery

Вид медицинской помощи	Специализированная, в т.ч. высокотехнологичная, медицинская помощь
Возрастная группа	Дети
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая
Фаза заболевания, другие характеристики (при наличии)	-

Таблица 3. Критерии качества оказания медицинской помощи

Table 3. Quality criteria for healthcare delivery

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Консультация врача-пульмонолога	C	1
2	Бронхоэктазы диагностированы на основании результатов компьютерной томографии органов грудной полости	C	1
3	Микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты, трахеального аспирата), если не было проведено в течение предшествующего 1 года (минимум)	C	1
4	Дополнительные исследования для уточнения этиологии бронхоэктазов по показаниям	C	1
5	Исследование функции внешнего дыхания (при отсутствии противопоказаний)	C	1
6	Исследование газов крови/пульсоксиметрия	C	1
7	Трахеобронхоскопия (по показаниям: при необходимости исследования бронхоальвеолярного лаважа и/или взятия биоптата слизистой оболочки бронха и/или диагностики/удаления инородного тела бронха)	C	1
8	Эхокардиография с доплеровским анализом (измерение градиента давления на легочной артерии), если не была проведена в течение предшествующего 1 года	C	1
9	Антибактериальная терапия при обострении хронического воспалительного бронхолегочного процесса согласно чувствительности выявленного возбудителя/anamnestическим данным о возбудителе и его чувствительности	C	2
10	Бронхоспазмолитическая терапия при наличии обратимой обструкции нижних дыхательных путей	C	1
11	Проведение кинезотерапии (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний)	A	1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В детской популяции бронхоэктазы встречаются не столь часто, однако точные цифры распространенности неизвестны. Выявляемость бронхоэктазов в условиях отсутствия специфических симптомов при данной нозологии должна обеспечиваться проведением диагностических мероприятий с визуализацией хорошего качества и высокой профессиональной осведомленностью специалистов о данной проблеме. Современный дифференциально-диагностический подход и принципы ведения таких пациентов должны быть мультидисциплинарными, что обеспечит своевременность установления диагноза и улучшение прогноза у детей с такой патологией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ORCID

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

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

О.И. Симонова <http://orcid.org/0000-0002-3236-6942>

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

Л.Р. Селимзянова <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

Е.Н. Цыгина <http://orcid.org/0000-0002-0336-5449>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Болезни органов дыхания у детей* / Под ред. Рачинского С.В., Таточенко В.К. — М.: Медицина; 1987. — 496 с. [*Bolezni organov dykhaniya u detei*. Ed by Rachinskii S.V., Tatochenko V.K. Moscow: Meditsina; 1987. 496 p. (In Russ).]
2. *Хронические заболевания легких у детей* / Под ред. Розиной Н.Н., Мизерницкого Ю.Л. — М.: Практика; 2011. — 224 с. [*Khronicheskie zabolevaniya legkikh u detei*. Ed by Rozinova N.N., Mizernitskii Yu.L. Moscow: Praktika; 2011. 224 p. (In Russ).]
3. Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство*. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 480 с. [Tatochenko V.K. *Bolezni organov dykhaniya u detei. Prakticheskoe rukovodstvo*. Moscow: PeditrЪ; 2012. 480 p. (In Russ).]
4. Eber E, Midulla F, editors. *ERS Handbook of paediatric respiratory medicine*. 1st ed. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2013. 719 p.
5. Floto RA, Haworth CS, editors. *Bronchiectasis*. European Respiratory Society Monograph, Vol. 52. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2011. 261 p. doi: 10.1183/1025448x.erm5210.
6. uptodate.com [Internet]. UpToDate Evidence-based, physician-authored clinical decision support resource [cited 2017 Feb 9]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
7. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65 Suppl 1:i1–58. doi: 10.1136/thx.2010.136119.
8. Hassan JA, Saadiah S, Roslan H, Zainudin BM. Bronchodilator response to inhaled beta-2 agonist and anticholinergic drugs in patients with bronchiectasis. *Respirology*. 1999;4(4):423–426. doi: 10.1046/j.1440-1843.1999.00215.x.
9. Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, et al. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1805–1807. doi: 10.1183/13993003.00954-2015.
10. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med*. 2005;12(4):205–209. doi: 10.1097/01.cpm.0000171422.98696.ed.
11. Quint JK, Millett ER, Joshi M, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2016;47(1):186–193. doi: 10.1183/13993003.01033-2015.
12. Chang AB, Masel JP, Boyce NC, et al. Non-CF bronchiectasis: clinical and HRCT evaluation. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(6):477–483. doi: 10.1002/ppul.10289.
13. Remy-Jardin M, Amara A, Campistron P, et al. Diagnosis of bronchiectasis with multislice spiral CT: accuracy of 3-mm-thick structured sections. *Eur Radiol*. 2003;13(5):1165–1171. doi: 10.1007/s00330-003-1821-z.
14. Chalmers J, Polverino E, De Soyza A, et al. Heterogeneity in bronchiectasis service provision in Europe: Baseline data from the European bronchiectasis registry (EMBARC). *Eur Respir J*. 2015;46 Suppl 59:PA374. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA374.
15. Fujimoto T, Hillejan L, Stamatis G. Current strategy for surgical management of bronchiectasis. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(5):1711–1715. doi: 10.1016/S0003-4975(01)03085-5.

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}, О.И. Симонова^{1, 3},
Е.В. Середа¹, Н.Н. Розина², Е.Н. Цыгина¹, Л.К. Катосова¹, А.В. Лазарева¹, Ю.В. Горинова¹,
О.В. Кустова¹

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

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

Современные подходы к диагностике и ведению детей с первичной цилиарной дискинезией

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 15.02.2017 г., принята к печати: 27.02.2017 г.

В статье представлены самые современные позиции оказания медицинской помощи детям с первичной цилиарной дискинезией. Симптомы данной патологии в клинической практике варьируют, что обусловлено генетической неоднородностью заболевания. Наиболее распространенное проявление болезни у детей — частые воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, которые регистрируются у большинства пациентов, особенно у детей раннего возраста, а при невысокой осведомленности специалистов о данной нозологии диагноз зачастую устанавливается несвоевременно. Подробно изложен дифференциальный диагностический подход, указаны особенности лечения и ведения пациентов детского возраста с данной нозологией. Материал основан на клинических рекомендациях, разработанных и утвержденных профессиональной ассоциацией «Союз педиатров России».

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, дети.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова О.И., Розина Н.Н., Цыгина Е.Н., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Кустова О.В. Современные подходы к диагностике и ведению детей с первичной цилиарной дискинезией. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (1): 43–48. doi: 10.15690/pf.v14i1.1700)

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Определение

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое генетически детерминированное заболевание, при котором поражаются подвижные структуры клеток (рес-

нички и жгутики). Наиболее часто проявляется рецидивирующими и хроническими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей и в 40–50% случаев — зеркальным расположением внутренних органов или гетеротаксией [1].

Alexander A. Baranov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹, Liliya R. Selimzyanova^{1, 3},
Olga I. Simonova^{1, 3}, Elena V. Sereda¹, Nadezhda N. Rozinova², Elena N. Tzygina¹, Lubov K. Katosova¹,
Anna V. Lazareva¹, Yulia V. Gorinova¹, Olga V. Kustova¹

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Modern Approaches to the Diagnosis and Management of Children With Primary Ciliary Dyskinesia

The article presents the most modern positions of healthcare delivery for children with primary ciliary dyskinesia. Symptoms of this pathology in clinical practice vary that is conditioned by genetic heterogeneity of the disease. The most common disease manifestation in children is frequent inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract. They are recorded in most patients, especially in young children, and the diagnosis is often determined untimely due to a low awareness of specialists about this nosology. Differential diagnostic approach is described in detail, peculiarities of treatment and management of children with this nosology are specified. The material is based on clinical guidelines developed and approved by the professional association «Union of Pediatricians of Russia».

Key words: Primary ciliary dyskinesia, children.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Selimzyanova Liliya R., Simonova Olga I., Sereda Elena V., Rozinova Nadezhda N., Tzygina Elena N., Katosova Lubov K., Lazareva Anna V., Gorinova Yulia V., Kustova Olga V. Modern Approaches to the Diagnosis and Management of Children With Primary Ciliary Dyskinesia. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (1): 43–48. doi: 10.15690/pf.v14i1.1700)

Синонимы: синдром Картагенера (Kartagener syndrome; Siewert syndrome; Зиверта–Картагенера); синдром неподвижных ресничек (Immotile cilia syndrome), двигательная цилиопатия (The motile ciliopathy) [2].

Методология

Данные клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных первичной цилиарной дискинезией.

Первичная цилиарная дискинезия относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований, поэтому для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Этиология и патогенез

Заболевание отличается генетической гетерогенностью. Тип наследования: чаще аутосомно-рецессивный, однако описаны и более редкие X-сцепленные формы заболевания [1–3].

Наиболее часто заболевание обусловлено отсутствием или дефектами строения внутренних и наружных динеиновых ручек в структуре ресничек и жгутиков. Могут обнаруживаться дефекты радиальных спиц и микротрубочек (в т.ч. их транспозиция), а также отмечены случаи полного отсутствия ресничек. У некоторых больных наблюдается сочетание нескольких дефектов [1, 3].

Реснички и жгутики могут иметь и нормальную ультраструктуру, однако при этом, как правило, определяется аномалия белка тяжелой цепи аксонемального динеина [1].

Нормальное ультраструктурное строение реснички (жгутика) представлено на рис. 1.

В организме человека реснички и жгутики присутствуют во многих органах и системах: это и мерцательный эпителий респираторного тракта, и клетки Кортиева органа уха, и жгутики сперматозоидов, и реснитчатые клетки эпендимы желудочков головного мозга, фоторецепторы сетчатки глаза, клетки, выстилающие желчевыводящие пути, клетки почечных канальцев, клетки, выстилающие фаллопиевы трубы. Кроме того, существуют реснички, расположенные на эмбриональном узле, которые обеспечивают поворот внутренних органов в период внутриутробного развития, вследствие чего у половины больных наблюдается обратное расположение внутренних органов.

Полная неподвижность или неадекватная активность ресничек мерцательного эпителия респираторного

тракта приводит к нарушению нормальной очищающей функции дыхательной системы, секрет застаивается, а затем инфицируется. Формируются рецидивирующие респираторные инфекции, а впоследствии — хронический бронхит, хронический синусит, назальный полипоз; из-за постоянного воспаления слуховой трубы — нередко и хронический средний отит со снижением слуха [1, 2].

Неподвижность (дефектная подвижность) сперматозоидов у лиц мужского пола, больных ПЦД, в репродуктивном периоде часто обуславливает бесплодие. Фимбрии фаллопиевых труб у женщин также имеют аномальное строение, хотя при этом случаи женского бесплодия у больных с ПЦД единичны, однако нередко наблюдается внематочная беременность [2].

Аномальное функционирование ресничек, расположенных в других органах и системах, ведет к формированию таких крайне редких проявлений, как пигментная ретинопатия, билиарный цирроз печени, внутренняя гидроцефалия, поликистоз почек [2].

Эпидемиология

Распространенность болезни — от 1 на 2265 до 1 на 40 000 населения [2]. Среди пациентов с бронхоэктазами — 13%, среди больных с обратным расположением внутренних органов — 25% [2].

Кодирование по МКБ-10

Q33.8 Другие врожденные аномалии легкого.

Q89.3 *Situs inversus* (полное обратное расположение внутренних органов).

J98.0 Болезни бронхов, неклассифицированные в других рубриках.

Примеры диагнозов

Первичная цилиарная дискинезия: синдром Картагенера. Полное обратное расположение внутренних органов. Хронический бронхит. Пневмосклероз 4-го и 5-го сегментов левого легкого. Двусторонний гнойный эндобронхит. Двусторонний хронический синусит. Назальный полипоз. Двусторонний хронический экссудативный средний отит. Гипертрофия аденоидов 2–3-й степени. Двусторонняя кондуктивная тугоухость 1-й степени.

Классификация

Общепринятой классификации первичной цилиарной дискинезии не существует.

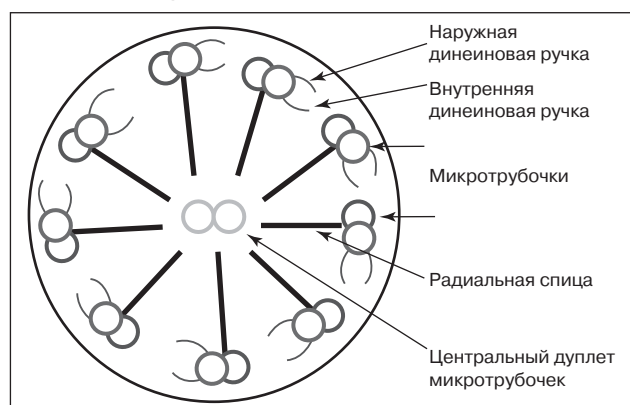
ДИАГНОСТИКА

В настоящее время нет единого метода — «золотого стандарта» — диагностики ПЦД. При установлении диагноза учитываются:

- характерная клиническая картина;
- результаты скрининга: исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов с ПЦД он снижен);
- анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии;
- электронная микроскопия (обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха).

Для подтверждения диагноза рекомендовано исследование паттерна и частоты биения ресничек в сочетании с электронной микроскопией у пациентов с поражением верхних и нижних дыхательных путей в состоянии ремиссии длительностью не менее 4–6 нед.

Рис. 1. Ультраструктура реснички (жгутика), поперечный разрез
Fig. 1. Cilium (flagellum) ultrastructure, transverse section



Жалобы и анамнез

Ведущим проявлением болезни у детей с ПЦД являются частые воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, которые регистрируются у достаточно большой когорты детей, особенно в раннем возрасте. Однако, осведомленность врачей о ПЦД крайне невысока, в связи с чем диагностика данной патологии в большинстве случаев несвоевременна.

Согласно данным зарубежных исследований, значение медианы возраста установления диагноза ПЦД в странах Западной и Восточной Европы составляет 5,3 года, при этом при наличии *situs inversus* диагноз устанавливается раньше (медиана 3,5 года), чем при нормальном расположении внутренних органов (5,8 года) [4]. По нашим данным, в России медиана возраста установления диагноза ПЦД у детей с обратным расположением органов приблизительно соответствует европейской (4 года), тогда как диагностика ПЦД у пациентов без *situs inversus* производится позже (медиана возраста 7,6 года).

При сборе анамнеза следует обратить внимание на типичные клинические проявления ПЦД: для этих больных практически с рождения характерны торпидные к терапии риниты, инфекции нижних дыхательных путей, сопровождаемые хроническим кашлем нередко уже в неонатальном периоде, или рецидивирующие бронхиты в раннем возрасте. Кроме того, у многих больных отмечаются рецидивирующие экссудативные отиты со снижением слуха. Сочетание хронического (рецидивирующего) синусита с хроническим (рецидивирующим) бронхитом служит основанием для углубленного обследования ребенка. В семейном анамнезе иногда удается обнаружить случаи мужского бесплодия, хронических бронхитов или синуситов, аномальное расположение внутренних органов, нередки случаи ПЦД у сибсов.

Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, физического развития ребенка, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, осмотр верхних дыхательных путей и зева, осмотр, пальпацию и перкуссию грудной клетки, аускультацию легких, пальпацию живота.

Проявления ПЦД значительно варьируют в связи с выраженной генетической неоднородностью.

В антенатальном периоде можно обнаружить обратное расположение внутренних органов (*situs inversus*) или гетеротаксию (*situs ambiguus*) примерно в 40–50% случаев, реже — церебральную вентрикуломегалию по данным ультразвукового исследования. У детей с гетеротаксией отмечается неполное аномальное расположение внутренних органов (декстрогастрия, декстрокardia, аномально расположенная печень), иногда в сочетании с врожденными пороками сердца. Описаны случаи полисплении, асплении, гипоплазии поджелудочной железы, мальротации кишечника.

В периоде новорожденности более 75% доношенных с ПЦД развивают респираторный дистресс-синдром с потребностью в кислороде от 1 дня до 1 нед. Практически с первого дня жизни характерны торпидные к терапии риниты. Редко — внутренняя гидроцефалия.

В старшем возрасте — персистирующие риниты, хронические синуситы, назальный полипоз. Хронический продуктивный кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой, могут наблюдаться рецидивирующие бронхиты, пневмонии или ателектазы. У отдельных детей обнаруживаются бронхоэктазы. При аускультации в легких выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы, как правило, двусторонней локализации, у некоторых пациентов — сухие свистящие хрипы на фоне удлиненного выдоха.

Характерны также отиты с выпотом жидкости в полость среднего уха и кондуктивной тугоухостью.

В подростковом периоде также наблюдаются описанные выше клинические проявления. Чаще встречаются бронхоэктазы и назальный полипоз.

При выраженной тяжести течения могут отмечаться косвенные признаки хронической гипоксии — деформация концевых фаланг пальцев по типу «барабанных пальцев» и ногтевых пластинок по типу «часовых стекол».

Лабораторная диагностика

Рекомендуется проведение микробиологического исследования (посева) мокроты или трахеального аспирата в период обострения заболевания.

Комментарий. Исследование проводят для идентификации микробных патогенов и определения их чувствительности к антибиотикам [3].

Инструментальная диагностика

Для уточнения объема поражения бронхиального дерева и динамического контроля рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости, рентгенографии или КТ придаточных пазух носа.

Комментарий. При рентгенографии органов грудной клетки находят признаки хронического бронхита, иногда ателектазы, декстракардию (рис. 2). При КТ органов грудной полости могут выявляться пневмосклероз, почти в половине случаев — бронхоэктазы различной локализации (рис. 3–6). При лучевом исследовании придаточных пазух носа выявляется пансинусит (рис. 7), нередко — недоразвитие лобных пазух (рис. 8). В последние годы как альтернатива КТ рассматривается магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной полости, особенно для мониторингирования состояния легких, т.к. исследование не несет лучевой нагрузки. Недостатком МРТ является большая длительность проведения исследования [3].

Рекомендовано проведение исследования функции внешнего дыхания [3].

Комментарий. Проведение спирометрии возможно у детей с 4–5 лет в том случае, если пациент может выполнить маневр форсированного выдоха. При спирометрическом исследовании следует проводить пробу с бронхолитическим препаратом, т.к. у ряда пациентов с ПЦД одним из компонентов патогенеза бронхиальной обструкции может быть бронхоспазм. У детей с 6 лет возможно проведение бодиплетизмографии. При исследовании функции внешнего дыхания наиболее характерны обструктивные, реже комбинированные нарушения вентиляции, у некоторых больных параметры функции внешнего дыхания остаются нормальными. Обструкция у ряда пациентов носит обратимый или частично обратимый характер: проба с бронхолитиком положительна у 50%.

Рекомендуется исследование газов крови и/или сатурации.

Комментарий: для подтверждения/исключения гипоксемии [1].

Рекомендуется диагностическая и/или лечебная трахеобронхоскопия.

Комментарий. Проводится для получения бронхоальвеолярного лаважа с целью идентификации микробного возбудителя, а также для проведения биопсии слизистой оболочки бронха с последующей световой фазово-контрастной и электронной микроскопией [1, 2, 4, 5]. С целью изучения паттерна биения ресничек мерцательного эпителия также может быть исследован биоптат слизистой оболочки носа [1–5].

Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки: бронхитические изменения, декстракардия (снимок при описании перевернут на «правильную» сторону)
Fig. 2. Chest X-ray pattern: bronchial changes, dextrocardia (the image is reversed to the «right» side)



Рис. 3. Компьютерная томография легких: полное обратное расположение внутренних органов, пневмосклероз 4-го и 5-го сегментов левого легкого, признаки хронического бронхита (тот же пациент)
Fig. 3. Computer tomography of the lungs: complete situs inversus, pneumosclerosis of the 4th and 5th segments of the left lung, signs of chronic bronchitis (the same patient)



Рис. 4. Пневмосклероз и цилиндрические бронхоэктазы при первичной цилиарной дискинезии (обычное расположение внутренних органов)
Fig. 4. Pneumosclerosis and cylindrical bronchiectases with primary ciliary dyskinesia (normal arrangement of internal organs)



Рис. 5. Пневмосклероз и бронхоэктазы при первичной цилиарной дискинезии (синдром Картагенера)
Fig. 5. Pneumosclerosis and bronchiectases in primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome)

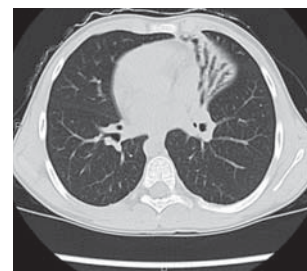


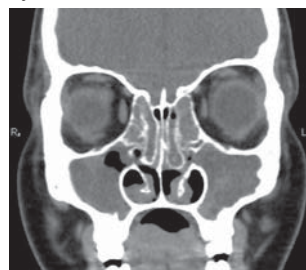
Рис. 6. Пневмосклероз и смешанные, в т.ч. ателектастические, бронхоэктазы (синдром Картагенера)
Fig. 6. Pneumosclerosis and mixed (including atelectatic) bronchiectases (Kartagener's syndrome)



Рис. 7. Пансинусит у пациента с первичной цилиарной дискинезией
Fig. 7. Pansinusitis in a patient with primary ciliary dyskinesia



Рис. 8. Пансинусит и неразвитые фронтальные пазухи у пациента с первичной цилиарной дискинезией
Fig. 8. Pansinusitis and undeveloped frontal sinuses in a patient with primary ciliary dyskinesia



Рекомендуется проведение эхокардиографии с доплеровским анализом (измерение градиента давления на легочной артерии).

Комментарий. Должна контролироваться у пациентов с ПЦД, т.к. при этой патологии, особенно при распространенном поражении легких, возможно развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца.

Рекомендуется мониторинг состояния слуховой функции с помощью аудиологических тестов [3].

Иная диагностика

Генетический анализ у пациентов с ПЦД возможен, но не рекомендован как рутинный метод для установления диагноза [3].

Дифференциальный диагноз

Дифференциально-диагностический поиск включает муковисцидоз — см. *Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом)*; первичные иммунодефицитные состояния, врожденные аномалии строения бронхиального дерева, бронхоэктазы другого происхождения — см. *Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхоэктазами*; бронхиальную астму, ряд врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы — транспозицию магистральных сосудов и т.п.

Цилиарная дисфункция может также быть причиной других состояний, таких как поликистоз печени и/или почек, атрезия желчных путей, ретинопатия, которые могут протекать без респираторных проявлений и неред-

ко расцениваются как самостоятельные генетические синдромы (Сениора–Локена, Альстрёма, Барде–Бидля).

ЛЕЧЕНИЕ

Подход к терапии пациента с ПЦД должен быть мультидисциплинарным в связи с полиорганностью поражений.

Основными целями терапии являются максимально возможное предупреждение прогрессирования и/или развития бронхоэктазов и восстановление/сохранение нормальной легочной функции, а также носового дыхания и слуха.

Консервативное лечение

Рекомендовано использование различных методик, способствующих очистке дыхательных путей. Кинезитерапия является основным лечебно-реабилитационным мероприятием для детей с ПЦД [1, 3–5].

Рекомендуются промывание носовых ходов гипертоническим раствором натрия хлорида, назальный душ.

Комментарий. Ирригационная терапия оказывает положительное влияние при назальных симптомах (заложенность носа, постоянное выделение слизи) [1, 3–5].

При обострении хронического бронхолегочного процесса рекомендуется назначение антибактериальных препаратов в соответствии с чувствительностью выделенных возбудителей [3]. Антибактериальная терапия применяется также при обострениях синусита в случае отсутствия эффекта от ирригационного лечения [3].

Комментарий. Наиболее характерными микробными патогенами при ПЦД являются *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, реже *Moraxella catarrhalis*,

Staphylococcus aureus. *Pseudomonas aeruginosa* у детей высевается редко, однако с возрастом значение этого патогена у больных с ПЦД постепенно возрастает [1, 3]. Препараты в соответствии с чувствительностью выделенных возбудителей назначают в максимально допустимых для данного возраста дозах и используют парентерально или внутрь (в зависимости от состояния пациента), также используется ступенчатый метод введения. Длительность курса лечения — от 1 до 3 нед. При высевае *P. aeruginosa* терапия проводится аналогично протоколам лечения больных муковисцидозом.

Противомикробная терапия проводится в соответствии с результатами микробиологического исследования. Препаратом выбора в большинстве случаев является амоксициллин + клавулановая кислота^{ж, вк}, могут быть использованы цефалоспорины 2–3-го поколения.

Рекомендуется рассмотреть назначение ингаляционной бронхоспазмолитической терапии (ипратропия бромид + фенотерол^{ж, вк}, сальбутамол^{ж, вк}, салметерол, формотерол^{ж, вк}) при наличии бронхообструктивного синдрома [3].

Рекомендуется проведение курсового лечения пероральными муколитическими препаратами (наиболее часто используют амброксол^{ж, вк}, ацетилцистеин^{ж, вк}, карбоцистеин).

Комментарий. Есть данные об эффективности ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида [3].

Не рекомендовано ингаляторное применение дорназы альфа^{ж, 7н} и ацетилцистеина.

Комментарий. Эффективность ингаляторного применения дорназы альфа^{ж, 7н} до настоящего времени не доказана, а ацетилцистеина — низкая [1, 3].

Хирургическое лечение

Оперативное лечение нижних дыхательных путей рекомендуется крайне редко.

Комментарий. Резекции легких в настоящее время практически не производятся. Описаны случаи пациентов с ПЦД, которым проводилась трансплантация легких, однако они касаются взрослых больных [1–5].

Полипэктомия рекомендуется проводить только в случаях тяжелой назальной обструкции [3].

Комментарий. Хирургическое вмешательство при назальном полипозе оказывает лишь временный эффект, т.к. полипы у пациентов с ПЦД быстро рецидивируют. Терапия топическими интраназальными стероидами может быть рекомендована пациентам с сопутствующим аллергическим ринитом.

Не рекомендуется рутинное установление тимпаностомической трубки в связи с противоречивыми данными об эффективности данного метода лечения [1, 3].

При частых обострениях хронического синусита рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении операции с целью улучшения аэрации и дренажа параназальных синусов [1, 3].

Иное лечение

В связи с возможным развитием гипотрофии у некоторых пациентов с ПЦД рекомендуется индивидуальная коррекция рациона на основе оценки нутритивного статуса.

Комментарий. Диета должна обеспечивать адекватное количество энергетических и питательных компонентов.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Пациентам с ПЦД рекомендуется проведение реабилитационных мероприятий, нацеленных на поддержание легочной функции.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Рекомендуется генетическое консультирование родителей детей с ПЦД при планировании последующих беременностей с целью минимизации риска рождения больного ребенка.

Для улучшения общего состояния пациента следует соблюдать меры профилактики обострений, а лечебные мероприятия должны проводиться комплексно и в полном объеме, включать регулярные курсы реабилитации.

Вакцинация пациентов с ПЦД проводится в соответствии с Национальным календарем прививок. Рекомендована активная иммунизация против пневмококка и гемофильной инфекции, а также ежегодная вакцинация от гриппа.

Ведение пациентов

Первичная диагностика и подбор терапии осуществляются в условиях специализированного пульмонологического стационара или отделения (пациенты с нетяжелым течением, особенно при катamnестическом наблюдении, могут быть госпитализированы в дневной стационар); ведение пациентов совместно со специалистом-оториноларингологом и, по показаниям, с сурдологом, при наличии признаков легочной гипертензии — с детским кардиологом. Срок пребывания в стационаре в среднем может составить 14–21 день.

В амбулаторно-поликлинических учреждениях при подозрении на ПЦД участковые врачи-педиатры направляют больных на консультацию к врачу-пульмонологу.

Частота визитов пациента с первичной цилиарной дискинезией устанавливается индивидуально в зависимости от тяжести течения. В среднем контрольные осмотры пациентов с ПЦД должны проводиться не реже 1 раза в год (по показаниям чаще), с ежегодным исследованием функции внешнего дыхания, сатурации, эхокардиографии с доплеровским анализом и периодическим контролем КТ органов грудной полости (в среднем 1 раз в 2 года).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ/СИНДРОМА

Исходы и прогноз

Определяющими факторами являются своевременное установление диагноза и адекватная терапия.

Прогноз зависит от объема и характера поражения легких и, как правило, при правильном систематическом лечении и регулярном проведении реабилитационных мероприятий относительно благоприятный.

^ж Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

^{вк} Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в т.ч. лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

^{7н} Лекарственный препарат, входящий в перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и/или тканей (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

Для взрослых пациентов мужского пола характерна сниженная фертильность вследствие недостаточности (отсутствия) подвижности сперматозоидов. Женщины могут обладать нормальной фертильностью, однако в некоторых случаях способность к деторождению снижена, при этом

вероятность развития внематочной беременности более высока по сравнению со средними значениями в популяции.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (табл. 1, 2)

Таблица 1. Организационно-технические условия оказания медицинской помощи
Table 1. Organizational and technical conditions for healthcare delivery

Вид медицинской помощи	Специализированная, в т.ч. высокотехнологичная, медицинская помощь
Возрастная группа	Дети
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 2. Критерии качества оказания медицинской помощи
Table 2. Quality criteria for healthcare delivery

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций — низкий (консенсус экспертов)
1	Выполнена консультация врача-пульмонолога	D
2	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости при установлении диагноза, далее по показаниям	D
3	Выполнено исследование паттерна и частоты биения ресничек с электронной микроскопией при установлении диагноза в состоянии ремиссии не менее 4–6 нед	D
4	Выполнено микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты, трахеального аспирата), в случае если не проведено в течение предшествующего 1 года (минимум): анализ взят до начала стартовой терапии антибактериальным(и) препаратами	D
5	Выполнено исследование функции внешнего дыхания (при отсутствии противопоказаний)	D
6	Выполнена консультация ЛОР-врача при подозрении на назальные полипы, при тяжелом обострении хронического риносинусита	D
7	Выполнена консультация ЛОР-врача или сурдолога при снижении слуха	D
8	Выполнено исследование газов крови или пульсоксиметрия	D
9	Выполнена терапия антибактериальным(и) препаратами при обострении хронического воспалительного бронхолегочного процесса согласно чувствительности выявленного возбудителя или анамнестическим данным о возбудителе и его чувствительности	D
10	Выполнена терапия лекарственными препаратами из группы короткодействующих селективных β_2 -адреномиметиков, или комбинацией лекарственных препаратов группы селективных β_2 -адреномиметиков и группы холинолитиков, или группы пролонгированных селективных β_2 -адреномиметиков при наличии обратимой обструкции нижних дыхательных путей и отсутствии медицинских противопоказаний	D

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный мультидисциплинарный диагностический подход и профессиональная осведомленность специалистов являются определяющими для своевременного установления диагноза, проведения адекватной систематической терапии, регулярных реабилитационных мероприятий, а также для дальнейшего прогноза у детей с данной нозологией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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>

Л.Р. Селимзянова <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Eber E, Midulla F, editors. *ERS Handbook of paediatric respiratory medicine*. 1st ed. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2013. 719 p.
- Lucas JSA, Walker WT, Kuehni CE, Lazor R. *Primary ciliary dyskinesia*. In: Cordier J-F, editor. *Orphan Lung Diseases*. European Respiratory Society Monograph, Vol. 54. UK: European Respiratory Society; 2011. p. 201–217. doi: 10.1183/1025448x.erm5410.
- Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation

- consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2015;51(2):115–132. doi: 10.1002/ppul.23304.
- Strippoli MP, Frischer T, Barbato A, et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1482–1491. doi: 10.1183/09031936.00073911.
- Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia*. 2015;4(1):2. doi: 10.1186/s13630-014-0011-8.

А.В. Тупыленко, М.М. Лохматов, Н.Н. Мурашкин, Е.Ю. Дьяконова, И.В. Филинов, С.А. Максимова, Р.В. Епишев, И.А. Суркова, Т.Н. Будкина, В.И. Олдаковский

Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Баллонная дилатация стриктур пищевода у детей с буллезным эпидермолизом: описание серии случаев

Контактная информация:

Тупыленко Артём Викторович, аспирант ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России по специальности «детская хирургия»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-12, e-mail: tupylenkoav@mail.ru

Статья поступила: 22.12.2016 г., принята к печати: 27.02.2017 г.

Стриктуры пищевода — наиболее часто встречающиеся осложнения буллезного эпидермолиза у детей. Стриктуры являются причиной развития дисфагии, препятствующей пероральному питанию и поступлению адекватного количества питательных веществ, что сопровождается нарушением нутритивного статуса, потерей веса и задержкой физического развития ребенка. Нарушенный акт глотания также может стать причиной аспирационного синдрома, пневмонии и обструкции дыхательных путей. Для устранения дисфагии и снижения риска возникновения осложнений требуется восстановление проходимости пищевода. В статье представлено описание результатов рентгенассистированной баллонной дилатации у 19 детей с буллезным эпидермолизом и дисфагией. Показано, что этот метод реканализации пищевода позволяет эффективно и безопасно возобновить пероральное кормление детей уже в первые сутки после вмешательства с постепенным расширением рациона питания.

Ключевые слова: дети, буллезный эпидермолиз, осложнения, стриктура, пищевод, дисфагия, баллонная дилатация.

(Для цитирования: Тупыленко А. В., Лохматов М. М., Мурашкин Н. Н., Дьяконова Е. Ю., Филинов И. В., Максимова С. А., Епишев Р. В., Суркова И. А., Будкина Т. Н., Олдаковский В. И. Баллонная дилатация стриктур пищевода у детей с буллезным эпидермолизом: описание серии случаев. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (1): 49–54. doi: 10.15690/pf.v14i1.1701)

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

Наследственный буллезный эпидермолиз (БЭ) — это группа редких генетически и клинически гетерогенных заболеваний, характеризующихся образованием пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках в результате минимальной травмы [1].

Согласно рекомендациям Третьего международного согласительного совещания по диагностике и классификации БЭ (2008) [2] и их пересмотру (2014) [3] различают

простой, пограничный, дистрофический БЭ и синдром Киндлера. Кроме того, выделяют более 30 подтипов болезни [3]. Тип БЭ определяет уровень формирования патологического процесса. При простом БЭ формирование пузыря происходит на уровне базальных клеток вследствие дефектного белка — кератина, при пограничном — на уровне светлой пластинки (lamina lucida) базальной мембраны, при дистрофическом — между дермой и эпидермисом (на уровне дермо-эпидермального соединения) [4].

Artem V. Tupylenko, Maksim M. Lohmatov, Nikolaj N. Murashkin, Elena Y. Dyakonova, Ilia V. Filinov, Svetlana A. Maksimova, Roman V. Epishev, Irina A. Surkova, Tatiana N. Budkina, Vladislav I. Oldakovsky

National Scientific and Practical Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Balloon Dilatation of Esophageal Strictures in Children With Bullous Epidermolysis: Description of Case Series

Esophageal strictures are the most common complications of bullous epidermolysis in children. Strictures cause the development of dysphagia that prevents oral alimentation and receipt of an adequate amount of nutrients that is accompanied by a violation of nutritional status, weight loss, and delayed physical development of a child. Disturbed swallowing can also cause aspiration syndrome, pneumonia, and airway obstruction. To eliminate dysphagia and reduce the risk of complications, it is necessary to restore esophageal patency. The article describes the results of X-ray with assisted balloon dilatation in 19 children with bullous epidermolysis and dysphagia. It is shown that this method of esophagus recanalization allows to effectively and safely restore oral alimentation of children already in the first day after intervention with a gradual expansion of the diet.

Key words: Children, bullous epidermolysis, complications, stricture, esophagus, dysphagia, balloon dilatation.

(For citation: Tupylenko Artem V., Lohmatov Maksim M., Murashkin Nikolaj N., Dyakonova Elena Y., Filinov Ilia V., Maksimova Svetlana A., Epishev Roman V., Surkova Irina A., Budkina Tatiana N., Oldakovsky Vladislav I. Balloon Dilatation of Esophageal Strictures in Children With Bullous Epidermolysis: Description of Case Series. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (1): 49–54. doi: 10.15690/pf.v14i1.1701)

Возникновение дистрофического БЭ связано с мутацией гена *COL7A1*, который кодирует структуру альфа-цепи коллагена VII типа, входящего в состав якорных фибрилл, формирующих в свою очередь структурный каркас соединения эпидермиса и дермы [5]. Мутация может иметь как доминантный, так и рецессивный путь наследования [1]. Дефект этого гена является причиной возникновения пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках в результате минимальной механической травмы.

Наиболее достоверные данные о распространенности и заболеваемости получены из Национального регистра БЭ (National Epidermolysis Bullosa Registry, NEBR, США), в котором в период с 1986 по 2002 г. было зарегистрировано более 3 тыс. пациентов [6]. Согласно этим данным, распространенность БЭ составила 1,1 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 2,0 случая на 100 тыс. живых новорожденных [6]. За тот же период показатели заболеваемости БЭ по подтипам составили: простой БЭ — 0,8, пограничный — 0,3, доминантный дистрофический — 0,2, рецессивный дистрофический — 0,3 случая на 100 тыс. живых новорожденных. Распространенность в Австралии, по данным Австралийского регистра БЭ, составила 1 случай на 100 тыс. живых новорожденных [7]. В Великобритании в период 2002–2010 гг. заболеваемость составляла 6,6 случаев на 100 тыс. живых новорожденных, а распространенность — 1,5 на 100 тыс. населения [8–10]. По данным Национального регистра БЭ [11], распространенность заболевания (на 100 тыс. родившихся живыми) в Норвегии составляет 5,4 случая, в Японии — 0,78, в Италии — 1,54, в Австралии — 1,03, в Хорватии — 0,96.

В Российской Федерации на территории 70 субъектов из 85 распространенность врожденного БЭ в среднем составила 0,04 случая на 100 тыс. населения [12]. Популяционная частота врожденного БЭ в России, по некоторым оценкам, составляет 1:50 000–300 000, а прогнозируемое ежегодное количество больных врожденным БЭ — от 14 до 34 случаев на 1,7 млн новорожденных [13]. В 2012 г. в благотворительном фонде «Б.Э.Л.А. Дети-бабочки» зарегистрировано более 200 детей с БЭ [14].

Различные формы БЭ могут сопровождаться разнообразными внекожными осложнениями. Формирование пузырей может возникать практически на любой слизистой поверхности, включая желудочно-кишечный тракт, верхние дыхательные пути, мочеполовую систему, а также органы чувств, такие как глаз и ухо [10]. Поскольку дефектный коллаген VII типа присутствует в базальной мембране эпителия пищевода, минимальная травма слизистой оболочки ведет к образованию дефектов стенки пищевода (пузырей и эрозий) с последующим формированием рубцовой стриктуры [15]. Клинически это проявляется симптомами дисфагии.

Лечение

Заживление язв и эрозий на коже и слизистых оболочках, а также предупреждение развития вторичной инфекции не может быть достигнуто без поддержания адекватного нутритивного статуса [16]. Однако, прогрессирующая микростомия (к 12-летнему возрасту более

чем у 50% пациентов с рецессивным дистрофическим БЭ развиваются выраженная микростомия и анкилоглоссия [17]) и стриктуры пищевода препятствуют нормальному питанию, что негативно сказывается на соматическом статусе и качестве жизни ребенка [15, 18]. В **медикаментозном лечении** детей с БЭ применялись ингибиторы коллагеназы (фенитоина) и глюкокортикостероиды, но они оказались неэффективными [18, 19]. При длительном применении топического перорального будесонида показано достижение стойкой ремиссии (отсутствие симптомов дисфагии) и улучшение качества жизни пациентов [20–22]. Однако применение будесонида не является радикальным методом лечения, а используется в качестве поддерживающей терапии.

В лечении стриктур пищевода при БЭ используется **множество различных оперативных методик**: колоэзофагопластика, резекция стенозированного участка, гастростомия, бужирование, баллонная дилатация [1]. В прошлом для внутрисветовой реканализации пищевода применялся метод слепого бужирования резиновыми бужами типа Maloney или бужами Tucker через гастростому по струне-проводнику. Различные модификации бужирования включали использование эндоскопа для визуализации стеноза и последующего выполнения процедуры нитевидными дилататорами под контролем зрения. Однако описанные техники сопровождалась значительным постоперационным болевым синдромом и обширным ятрогенным повреждением слизистой оболочки пищевода. Это удлиняло период восстановления после операции, увеличивало риски возникновения осложнений (отслоение эпителия или перфорация), делало невозможным адекватное пероральное кормление ранее 7–10-х сут после вмешательства [17]. В настоящее время бужирование не рассматривается как метод лечения стриктур пищевода у пациентов с БЭ [1, 17, 23].

Распространение получила менее травматичная методика хирургического лечения стриктур пищевода при БЭ — гидростатическая баллонная дилатация. Существуют различные модификации баллонной дилатации: с использованием эндоскопа, без эндоскопического контроля с использованием рентгенассистенции и совмещение данных техник. Однако, нет единого мнения относительно выбора модификации баллонной дилатации у пациентов с БЭ. В Германии для лечения детей с тяжелой генерализованной формой рецессивного дистрофического БЭ, с рецидивирующими стриктурами пищевода, выраженной задержкой развития и низким индексом массы тела применяется методика двухэтапного мультидисциплинарного подхода: 1-й этап включает проведение ортоградной эндоскопической баллонной дилатации и последующую постановку эндоскопически-ассистированной чрескожной гастростомы; на 2-м этапе проводится ретроградная баллонная дилатация при возникновении повторного стеноза пищевода под короткой седацией (не прибегая к общему обезболиванию) и гипералиментация через гастростому [24]. А. Mortell и соавт. из госпиталя Цинциннати (штат Огайо, США) описывают похожую методику ведения тяжелого течения рецессивного дистрофического БЭ с выраженной задержкой

физического развития. Однако, баллонная дилатация и постановка гастростомы осуществляются без использования эндоскопической ассистенции и проводятся только под рентгеноскопическим контролем. По мнению авторов, ятрогенное повреждение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осуществляемое под воздействием эндоскопа, усугубляет прогноз в лечении, определяет риск возникновения новых пузырей и рецидива стриктуры пищевода [17].

Сведения в отношении рентгенассистированной баллонной дилатации для лечения эзофагеального стеноза при БЭ немногочисленны. Вероятно, это связано с редкостью самого заболевания [16]. Однако, полученные результаты говорят о преимуществах баллонной дилатации в сравнении с остальными методиками ввиду простоты исполнения, безопасности, эффективности и низкого риска возникновения осложнений [25]. В течение последних двух десятилетий в лечении стенозов пищевода различной этиологии баллонная дилатация заменила инвазивные методы лечения и стала методом выбора [18].

ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

За период с июля 2015 по октябрь 2016 г. в отделении дерматологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» (в настоящее время Национальный научно-практический центр здоровья детей, ННПЦЗД) было пролечено 90 детей с БЭ, из них 19 (21%; 10 мальчиков и 9 девочек в возрасте от 4 до 17 лет, средний возраст $7,8 \pm 3,1$ года) имели симптомы дисфагии, вызванные стриктурой пищевода. Для устранения нарушения глотания и восстановления проходимости пищевода им была выполнена рентгенассистированная баллонная дилатация.

Рентгенассистированная баллонная дилатация

Все процедуры баллонной дилатации выполнены в условиях операционной, оборудованной рентгеноскопической аппаратурой, под ингаляционным масочным наркозом на самостоятельном дыхании. В связи со спецификой основного заболевания для исключения возникновения пузырей и эрозий на слизистой оболочке

ротовой полости и глотки интубация не проводилась. В предоперационный комплекс обследования данных пациентов входило рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с водорастворимым контрастным веществом, с помощью которого диагностировались наличие, локализация и степень сужения пищевода (рис. 1).

Показаниями к проведению баллонной дилатации являлись:

- 1) наличие дисфагии I–IV степени;
- 2) стриктура пищевода, подтвержденная рентгеноконтрастным исследованием.

Противопоказание: декомпенсированный стеноз пищевода (отсутствие просвета в суженном участке).

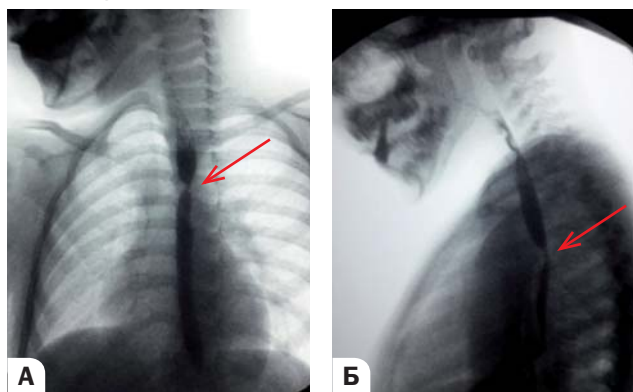
Для минимизации травмирующего воздействия при осуществлении анестезиологического пособия и эндоскопических манипуляций использовалась неадгезивная губчатая повязка, с помощью которой укрывался кожный покров лицевой области в месте прилегания анестезиологической маски и обклеивался загубник для исключения травматизации десен. Кроме того, губчатая повязка использовалась в качестве фиксирующего материала при постановке периферического доступа, для фиксации пульсоксиметра и электродов электрокардиографа (рис. 2).

В связи с характерными для дистрофического БЭ осложнениями — микростомией и анкилоглоссией — размер загубника определялся с учетом степени выраженности микростомии, возраста и физического развития ребенка. Через эндоскопическую маску вводился смазанный электродным гелем (для уменьшения контакта со слизистой оболочкой) эндоскоп наименьшего диаметра с целью подтверждения наличия стеноза и последующего введения через рабочий канал эндоскопа рентгенпозитивной струны-проводника с мягким атравматичным кончиком (рис. 3).

Под рентгеноскопическим контролем струна-проводник проводилась за дистальный край стеноза пищевода и далее располагалась по большой кривизне желудка. Затем эндоскоп постепенно извлекался с аккуратным продвижением проводника по рабочему каналу на

Рис. 1. Пациент Г., 5 лет: рентгенограммы с водорастворимым контрастным веществом

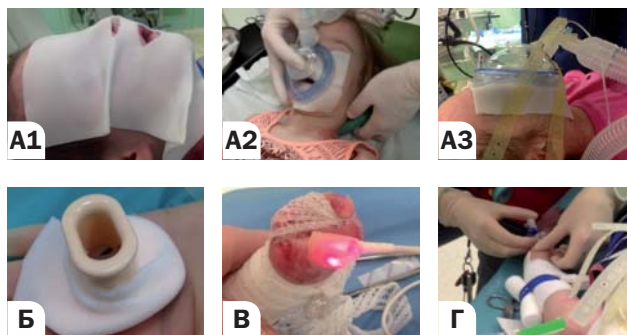
Fig. 1. Patient G., 5 years old: X-ray patterns with water-soluble contrast agent



Примечание. Красной стрелкой отмечена зона сужения с престенотическим расширением: прямая (А) и боковая (Б) проекции.

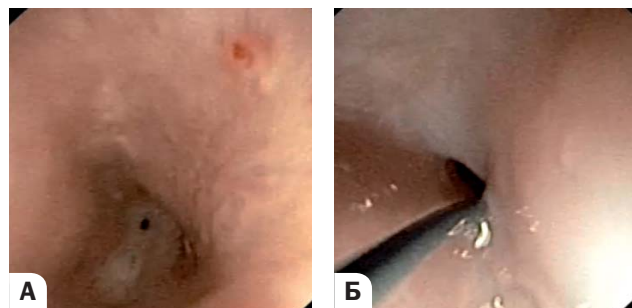
Рис. 2. Меры по защите кожи и слизистой оболочки от механического воздействия при анестезиологическом обеспечении

Fig. 2. Measures to protect skin and mucous membrane from mechanical effects during anesthesia



Примечание. А1–3 — защита кожи лицевой области неадгезивной губчатой повязкой; Б — загубник обернут неадгезивной губчатой повязкой; В — фиксация пульсоксиметра; Г — постановка периферического венозного доступа.

Рис. 3. Проведение атравматичной струны-проводника
Fig. 3. Conduction of an atraumatic core wire



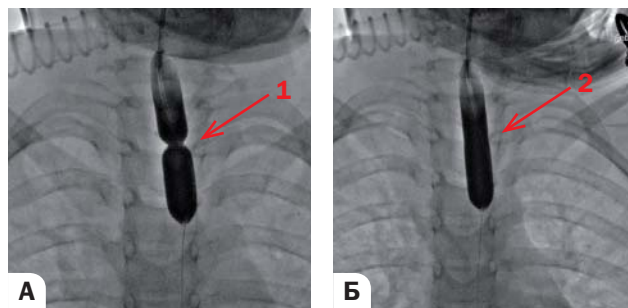
Примечание. Эндоскопическая визуализация стеноза (А), проведение струны-проводника за зону сужения в желудок (Б).

расстояние извлекаемого эндоскопа. Подбор баллона нужного диаметра осуществлялся с учетом возрастных особенностей диаметра пищевода ребенка и выраженности стенозированного участка. Обязательным условием является наличие рентгеноконтрастных меток на баллоне, что позволяет расположить его строго посередине сужения. Перед использованием баллонного дилатора производилось смазывание баллона преднизолоновой мазью с целью уменьшения механического воздействия на слизистую оболочку пищевода во время проведения баллона в зону стеноза, а также для уменьшения воспалительных изменений на слизистой оболочке пищевода после выполнения процедуры. По направляющей струне баллон проводился к зоне стеноза и располагался таким образом, чтобы «тали» стриктуры находилась посередине его длины. Под рентгеноскопическим контролем производилось раздувание баллона путем нагнетания в него дистиллированной воды с водорастворимым контрастным веществом (в пропорции 1:1) при помощи нагнетающего устройства, позволяющего контролировать и дозированно увеличивать давление в баллоне (рис. 4, А). С началом расправления «тали» стриктуры увеличение давления в баллоне прекращалось: обычно давления в 1–2 атмосферы было достаточно для полного расправления «тали» стриктуры (рис. 4, Б). В указанном состоянии выдерживалась экспозиция от 60 до 120 с, баллон сдувался и максимально осторожно извлекался из просвета пищевода.

Далее выполнялась контрольная рентгенография органов грудной полости для исключения наличия осложнений. С целью уменьшения травматического воздействия на слизистые оболочки полости рта и пищевода контрольного эндоскопического осмотра не проводилось. По окончании процедуры под контролем анестезиолога пациент просыпался на операционном столе и доставлялся в палату профильного отделения.

В послеоперационном периоде основной акцент ставился на постепенное увеличение энтеральной нагрузки с расширением рациона питания. В первые сутки после вмешательства разрешались свободный питьевой режим и введение в рацион жидкой холодной пищи (йогурты, жидкая молочная смесь). На вторые сутки после проведения процедуры энтеральная нагрузка увеличивалась,

Рис. 4. Рентгенограмма пациента С., 8 лет: наполнение баллона (А) и расправление «тали» стриктуры (Б)
Fig. 4. X-ray pattern of the patient S., 8 years: balloon filling (А) and stricture waist restoration (Б)



Примечание. 1 — «тали» стриктуры; 2 — полное расправление «тали» стриктуры.

и рацион расширялся до полужидкой, а затем и до твердой пищи.

Для улучшения процесса регенерации и эпителизации слизистой оболочки пищевода перед каждым приемом пищи в течение 4–5 сут с момента вмешательства перорально принимались антисептические и обволакивающие препараты на основе гидроксида магния и поливинилпирролидона. С целью профилактики желудочно-пищеводного рефлюкса все пациенты получали ингибиторы протонной помпы.

В большинстве случаев стриктуры были локализованы в верхней (у 10/19; 52,6%) и средней (у 8/19; 42,1%) трети пищевода, у 1 (5,3%) больного — в нижней трети. Длина стриктур у всех больных составляла менее 3 см (III–IV степень стенозирования по эндоскопической классификации Ю. И. Галлингера и Э. А. Годжелло, 2000), средний диаметр сужения по данным рентгенограмм составил $2,8 \pm 1,8$ мм. У 1 (5,3%) пациента были обнаружены множественные стриктуры (1 — в верхней, 1 — в средней трети пищевода), еще у 1 (5,3%) — инвертированная форма дистрофического БЭ с протяженной (> 5 см) стриктурой, что потребовало проведения 2 баллонных дилатаций за 1 сеанс. Через 1 год у пациента с инвертированной формой БЭ симптомы дисфагии возобновились, и ему было проведено повторное лечение с восстановлением проходимости пищевода и устранением симптомов дисфагии. В остальных случаях рецидивов не возникло.

Диаметр используемых баллонов составил от 8 до 12 мм, длина — 55 мм. Баллонную дилатацию удалось провести всем больным. Серьезных осложнений после проведения процедуры не отмечено. В 5 (26,3%) случаях в день операции отмечался подъем температуры тела до фебрильных значений, который купировался самостоятельно или приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Практически у всех пациентов в течение 3–4 сут отмечались незначительный болевой синдром и дискомфорт при глотании, которые не являлись препятствием к адекватному пероральному кормлению и постепенному увеличению энтеральной нагрузки с расширением рациона.

Дисфагия оценивалась по шкале Bown (от 0 до 4 баллов). Относительно базового значения уровень дисфагии

после процедуры стал значительно ниже (рис. 5). При проведении баллонной дилатации было достигнуто полное расправление «тали» стриктуры.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным зарубежной литературы, у 70–80% пациентов с рецессивным БЭ к 25 годам возникает такое осложнение, как стриктура пищевода [4, 14]. За время нашего наблюдения в условиях ННПЦЗД было пролечено 90 детей, из них 19 (21%) на момент лечения имели стриктуру пищевода. У младших пациентов с БЭ в силу преобладающего количества анатомических и физиологических сужений наиболее часто повреждение слизистой оболочки пищевода и последующее формирование стриктуры происходит в шейном или верхнегрудном отделе [2], что подтвердилось при анализе наших результатов исследования. Частота встречаемости микростомии у детей с БЭ, по данным литературы, составляет около 50% [1, 14]. В нашем исследовании микростомия разной степени выраженности была выявлена у всех больных. По данным литературы, такое осложнение, как перфорация пищевода, после проведения баллонной дилатации стриктур пищевода у детей с БЭ либо не наблюдалось вовсе [2–4], либо встречалось не более чем в 6% случаев [8]. Также встречались единичные случаи внутристеночного разрыва пищевода или аспирации контрастного вещества, которые в короткие сроки лечились консервативно [5]. В нашем исследовании серьезных осложнений после выполнения процедуры не отмечалось.

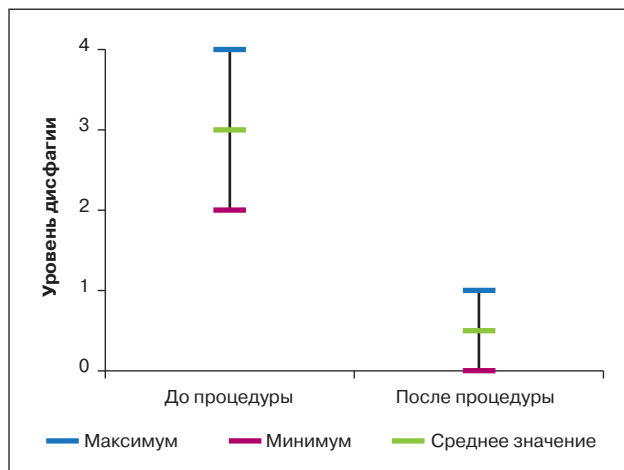
По данным зарубежных коллег, баллонная дилатация стеноза пищевода у детей с БЭ в большинстве случаев выполнялась под интубационным наркозом для исключения возникновения жизнеугрожающих состояний, таких как аспирация и бронхоспазм [2, 6, 9]. Однако, для пациентов с БЭ интубация является травматичной манипуляцией, которая может спровоцировать возникновение новых пузырей в ротовой полости и глотке. В связи с этим было принято решение избегать интубации, и все манипуляции проводились под ингаляционным масочным наркозом на самостоятельном дыхании в сочетании с анальгетиками. Для уменьшения риска возникновения аспирационного синдрома контрастирование пищевода путем введения водорастворимого контраста через рабочий канал эндоскопа не проводилось. Также была резко ограничена инфузия воды для чистки камеры эндоскопа. Угрожающих жизни состояний во время проведения анестезиологического пособия не возникло.

К числу проявлений БЭ, как было отмечено ранее, также относится поражение мягких и твердых тканей полости рта. Санация полости рта у пациентов данной категории затруднена из-за наличия микростомии и риска травматизации слизистой оболочки. Кроме того, у детей с БЭ имеются аномалии формирования эмали (генерализованная гипоплазия эмали, незрелость и гипокальцификация), в связи с чем зубная эмаль подвержена образованию кариеса [26]. Пользуясь проводимым анестезиологическим обеспечением, после баллонной дилатации может выполняться симультанное лечение дентальных проблем.

Общее время проведения процедуры в среднем составило около 30–40 мин. Несмотря на то, что баллон-

Рис. 5. Изменение уровня дисфагии (по шкале Bown) до и после проведения баллонной дилатации

Fig. 5. Change in dysphagia level (Bown scale) before and after balloon dilatation



ная дилатация производится под рентгеноскопической ассистенцией, риск превысить максимально допустимый лимит ионизирующего облучения маловероятен. Также рентгенассистенция позволяет минимизировать механическое воздействие эндоскопа и обеспечить достаточный контроль при использовании баллонного дилататора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ результатов баллонной дилатации стриктур пищевода у детей с БЭ и дисфагией показал, что применение рентгенассистированной техники является эффективным и безопасным методом лечения стриктур пищевода. Баллонная дилатация позволила устранить симптомы дисфагии без возникновения серьезных осложнений и в кратчайшие сроки вернуть пациентам возможность адекватного перорального питания. Однако, для проведения этой манипуляции и последующего восстановительного периода требуется мультидисциплинарный подход специалистов, работающих в сфере хирургии, анестезиологии, эндоскопии, рентгенологии, дерматологии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ORCID

А.В. Тупыленко <http://orcid.org/0000-0003-4299-3269>
М.М. Лохматов <http://orcid.org/0000-0002-8305-7592>
Е.Ю. Дьяконова <http://orcid.org/0000-0002-8563-6002>
Н.Н. Мурашкин <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>
Р.В. Епишев <http://orcid.org/0000-0002-4107-4642>
Т.Н. Будкина <http://orcid.org/0000-0002-7379-7298>
В.И. Олдаковский <http://orcid.org/0000-0002-8805-8164>
С.А. Максимова <http://orcid.org/0000-0003-2820-3099>
И.В. Филинов <http://orcid.org/0000-0003-2948-9228>
И.А. Суркова <http://orcid.org/0000-0002-5483-0128>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fine JD, Hintner H, editors. *Life with Epidermolysis Bullosa (EB): etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy*. Wien: Springer; 2009. p. 358. doi: 10.1007/978-3-211-79271-1.
2. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):931–950. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.004.
3. 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.
4. Shimizu H. *Shimizu's textbook of dermatology*. Hokkaido University Press, Nakayama Shoten; 2007. p. 547.
5. Anderson SH, Meenan J, Williams KN, et al. Efficacy and safety of endoscopic dilation of esophageal strictures in epidermolysis bullosa. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(1):28–32. doi: 10.1016/S0016-5107(03)02379-4.
6. Fine JD. Epidemiology of inherited Epidermolysis Bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1231–1238. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473.
7. Kho YC, Rhodes LM, Robertson SJ, et al. Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian Epidermolysis Bullosa Registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 2010;146(6):635–640. doi: 10.1001/archdermatol.2010.109.
8. McKenna KE, Walsh MY, Bingham EA. Epidermolysis bullosa in Northern Ireland. *Br J Dermatol*. 1992;127(4):318–321. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00448.x.
9. Horn HM, Priestley GC, Eady RA, Tidman MJ. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *Br J Dermatol*. 1997;136(4):560–564. doi: 10.1111/j.1365-2133.1997.tb02141.x.
10. Browne F, Heagerty AHM, Martinez A, et al. The epidemiology of epidermolysis bullosa in the U.K.: A 9-year study. *Br J Dermatol*. 2011;165 Suppl 1:8.
11. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:12. doi: 10.1186/1750-1172-5-12.
12. Uitto J, Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: genetic classification and clinical implications. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004;131C(1):61–74. doi: 10.1002/ajmg.c.30035.
13. Di Salvio M, Piccinini E, Di Zenzo G, et al. Diverse TGF-beta signaling in fibroblasts from phenotypically discordant monozygotic twins with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2012;132:S90.
14. Коталевская Ю.Ю., Кропачева В.В., Марычева Н.М. Буллезный эпидермолиз: состояние проблемы в России. / I Евразийская конференция по редким заболеваниям и редким лекарствам; Июнь, 2012; Москва. [Kotalevskaya YuYu, Kropacheva VV, Marycheva NM. Bulleznii epidermoliz: sostoyanie problemy v Rossii. (Conference proceedings) I Evraziiskaya konferentsiya po redkim zabolevaniyam i redkim lekarstvam; 2012 jun; Moscow. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.slideshare.net/deti-bela/ss-13473608>. Ссылка активна на 02.02.2017.
15. Inal M, Soyupak S, Akgul E, et al. Fluoroscopically guided endoluminal balloon dilatation of esophageal stricture due to epidermolysis bullosa dystrophica. *Dysphagia*. 2002;17(3):242–245. doi: 10.1007/s00455-002-0065-4.
16. Spiliopoulos S, Sabharwal T, Krokidis M, et al. Fluoroscopically guided dilation of esophageal strictures in patients with dystrophic epidermolysis bullosa: long-term results. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(1):208–212. doi: 10.2214/AJR.11.8159.
17. Mortell AE, Azizkhan RG. Epidermolysis bullosa: management of esophageal strictures and enteric access by gastrostomy. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):311–318. doi: 10.1016/j.det.2010.01.012.
18. Gollu G, Ergun E, Ates U, et al. Balloon dilatation in esophageal strictures in epidermolysis bullosa and the role of anesthesia. *Dis Esophagus*. 2017;30(3):1–6. doi: 10.1111/dote.12503.
19. Feurle GE, Weidauer H, Baldauf G, et al. Management of esophageal stenosis in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Gastroenterology*. 1984;87(6):1376–1380.
20. Caldwell-Brown D, Stern RS, Lin AN, Carter DM. Lack of efficacy of phenytoin in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Epidermolysis Bullosa Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327(3):163–167. doi: 10.1056/NEJM199207163270305.
21. Dohil R, Aceves SS, Dohil MA. Oral viscous budesonide therapy in children with epidermolysis bullosa and proximal esophageal strictures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):776–777. doi: 10.1097/MPG.0b013e31820a9310.
22. Zanini A, Guez S, Salera S, et al. Oral viscous budesonide as a first-line approach to esophageal stenosis in epidermolysis bullosa: an open-label trial in six children. *Paediatr Drugs*. 2014;16(5):391–395. doi: 10.1007/s40272-014-0086-0.
23. Castillo RO, Davies YK, Lin YC, et al. Management of esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(5):535–541. doi: 10.1097/00005176-200205000-00012.
24. Vowinkel T, Laukoetter M, Mennigen R, et al. A two-step multidisciplinary approach to treat recurrent esophageal strictures in children with epidermolysis bullosa dystrophica. *Endoscopy*. 2015;47(6):541–544. doi: 10.1055/s-0034-1391308.
25. De Angelis P, Caldaro T, Torroni F, et al. Esophageal stenosis in epidermolysis bullosa: a challenge for the endoscopist. *J Pediatr Surg*. 2011;46(5):842–847. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.02.017.
26. Azizkhan RG, Denyer JE, Mellerio JE, et al. Surgical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the II International Symposium on Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005. *Int J Dermatol*. 2007;46(8):801–808. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03313.x.

Е.А. Романова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.Ю. Дьяконова¹, А.Ю. Романов⁴, К.С. Межидов⁵, Ж.И. Дохшукаева¹

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

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

⁴ Энгельсская станция скорой медицинской помощи, Энгельс, Российская Федерация

⁵ Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки, Грозный, Российская Федерация

Острая боль в животе у детей: причины и механизмы формирования

Контактная информация:

Романова Екатерина Алексеевна, аспирант ННПЦЗД, врач детский хирург отделения неотложной и плановой хирургии ННПЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-90, e-mail: bnm13@yandex.ru

Статья поступила: 27.01.2017 г., принята к печати: 27.02.2017 г.

В настоящее время дифференциальная диагностика синдрома острой боли в животе на догоспитальном этапе у детей продолжает быть актуальной и не до конца решенной проблемой. К сожалению, по-прежнему допускаются досадные ошибки, приводящие к несвоевременному или неадекватному лечению и осложнениям в дальнейшем. Требуется не только настороженность медицинских кадров в отношении острой боли в животе у детей, но также пересмотр и доработка диагностического алгоритма. Острой необходимостью является улучшение технической оснащенности и доступности инструментальных методов диагностики вне стационаров. В статье приведены классификация, подробное описание патогенеза и клинической картины острой боли в животе у детей при различных хирургических и терапевтических нозологиях; рассмотрена проблема адекватной дифференциальной диагностики острой боли в животе у детей врачами первичного звена и службы скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе.

Ключевые слова: боль в животе, дети, причины формирования боли, механизмы формирования боли.

(Для цитирования: Романова Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Дьяконова Е.Ю., Романов А.Ю., Межидов К.С., Дохшукаева Ж.И. Острая боль в животе у детей: причины и механизмы формирования. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (1): 55–59. doi: 10.15690/pf.v14i1.1702)

ВВЕДЕНИЕ

Абдоминальный болевой синдром, сопровождающий множество разнообразных заболеваний в детском возрасте, представляет собой симптомокомплекс, в котором ведущим является боль или ощущение дискомфорта в животе.

Целесообразно любые состояния, сопровождаемые внезапными болями в животе на фоне перитонеальных

симптомов, считать urgentными и объединять в понятие «острого живота» до тех пор, пока не будет полностью исключена острая хирургическая патология [1].

Острый живот — симптомокомплекс, который развивается при острых заболеваниях, повреждении, травме органов брюшной полости и забрюшинного пространства, характеризуется резкой болью в животе и напряжением мышц брюшной стенки, требует оказа-

Ekaterina A. Romanova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Elena Yu. Dyakonova¹, Aleksey Yu. Romanov⁴, Kazbek S. Mezhdov⁵, Zharadat I. Dokhshukaeva¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

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

⁴ Engels emergency medical ward, Engels, Russian Federation

⁵ Republican Children's Clinical Hospital n.a. E.P. Glinka, Grozny, Moscow, Russian Federation

Acute Abdominal Pain in Children: Causes and Development Factors

Currently differential diagnosis of acute abdominal pain syndrome in children at prehospital care units is vital and urgent problem which requires solution. Unfortunately, embarrassing mistakes are still followed by late or inadequate treatment and complications as a result. The problem solution requires both medical staff alert and diagnosis algorithm revision and improvement. Improvement of technical equipment and availability of instrumental diagnostic methods at the out-hospital settings is a pressing need. The article provides a classification, detailed pathogenesis, and clinical presentation of acute abdominal pain in children under different nosologies (therapeutic and surgical). We considered the problem of adequate differential diagnosis of acute abdominal pain in children when the diagnostics is performed by primary care physicians and specialists of emergency medical services at the prehospital stage.

Key words: abdominal pain, children, pain causes, mechanisms of pain development.

(For citation: Romanova Ekaterina A., Namazova-Baranova Leyla S., Dyakonova Elena Yu., Romanov Aleksey Yu., Mezhdov Kazbek S., Dokhshukaeva Zharadat I. Acute Abdominal Pain in Children: Causes and Development Factors. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (1): 55–59. doi: 10.15690/pf.v14i1.1702)

ния экстренной медицинской помощи. Несмотря на многочисленные монографии, публикации в медицинской периодике и создание клинических рекомендаций, при ведении таких пациентов по-прежнему высока частота диагностических и тактических ошибок, которые приводят не только к более тяжелому течению болезни с развитием осложнений, но и к летальным исходам [2].

Наибольшие проблемы возникают с детьми младше 3 лет вследствие особенностей болевых ощущений или из-за невозможности объяснить ими свое состояние. Кроме того, традиционно считается, что для детей в возрасте от 3 до 7 лет наиболее характерна желудочно-кишечная этиология возникновения болей в животе, в связи с чем данная категория больных зачастую направляется к педиатрам, и хирургическая патология таким образом пропускается.

Острая боль в животе у детей — также один из самых частых поводов вызова бригады скорой медицинской помощи и одна из основных причин экстренной госпитализации.

Верная оценка абдоминального болевого синдрома определяет вектор диагностического поиска, своевременную госпитализацию пациента в профильную медицинскую организацию, адекватность лечебных меропри-

ятий, в т.ч. оперативное врачебное вмешательство, что в конечном итоге обуславливает исход острого хирургического заболевания [3].

Зачастую на догоспитальном этапе бывает трудно верифицировать диагноз при острой абдоминальной симптоматике, поскольку большинство медиков могут воспользоваться лишь анамнестическими и физикальными данными. Отсутствие в их распоряжении высокоэффективных экспресс-тестов лишь усугубляет ситуацию.

В данной статье освещена проблема ошибок реализации диагностического алгоритма при синдроме острого живота у детей врачами первичного звена и службы скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе.

СИНДРОМ ОСТРОГО ЖИВОТА

Классификация

Значительное число заболеваний, протекающих с острым животом, имеет интраабдоминальные и экстраабдоминальные причины возникновения болевого синдрома (табл. 1) [2, 4–6].

Только повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, не имеющей ноцицепторов, как правило, не вызывает болевых ощущений. Любое повреждение (например, воспаление или ишемия) органов брюшной

Таблица 1. Частые причины боли в животе у детей (цитируется по [2])

Table 1. Frequent causes of abdominal pain in children (cited according to [2])

Интраабдоминальные		Экстраабдоминальные
Хирургические	Гастроэнтерологические	
Органы пищеварения		
Острый аппендицит Острый холецистит Кишечная непроходимость Острый панкреатит Перфоративная язва Заворот, ущемление кишок Желудочно-кишечное кровотечение Инвагинация кишок Спаечно-кишечная непроходимость Опухоли брюшной полости Острый мезаденит Перитонит любой этиологии Тромбоз мезентериальных сосудов	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки Гепатиты различной этиологии и цирроз печени Гастриты Энтериты и колиты Дискинезии кишечника и желчевыводящих путей Болезнь Крона Хронический панкреатит Атония желудка и хронические нарушения дуоденальной проходимости Кишечные инфекции и кишечные токсикоинфекции	-
Органы дыхания		
Деструктивная пневмония Плеврит Спонтанный пневмоторакс	-	Пневмония Базальный плеврит
Мочеполовая система		
Разрыв овариальной кисты Внематочная беременность Перекрут яичка Абсцесс почки Карбункул почки Почечная колика	-	Острый пиелонефрит Цистит
Опорно-двигательный аппарат		
-	-	Заболевания позвоночника и тазобедренного сустава
Метаболические и эндокринные заболевания		
-	-	Диабетический кетоацидоз Синдром ацетонемической рвоты Надпочечниковая недостаточность
Кроветворная система		
-	-	Лейкоз Периодическая болезнь Кризы при серповидно-клеточной анемии

полости посредством выделения медиаторов воспаления (брадикинин, серотонин, гистамин, простагландины и др.) способствует снижению порога чувствительности сенсорных рецепторов или же напрямую активирует ноцицепторы мышечной стенки полого органа, капсул паренхиматозных органов, брыжейки и перитонеальной выстилки задней стенки брюшной полости, что вызывает ощущение боли [7–9].

Боль в брюшной полости подразделяют на висцеральную, париетальную (соматическую), отраженную (иррадирующую) и психогенную [5].

Развитие наиболее часто встречающейся **висцеральной боли** патогенетически связано с повышением давления, быстрым растяжением или сильными сокращениями гладкой мускулатуры полых органов (например, растяжение капсулы в результате увеличения объема паренхиматозного органа либо нарушения кровообращения во внутренних органах). Висцеральная боль может быть следствием органических или функциональных заболеваний [4, 10–12]. Нервные окончания чревных нервов в полых органах локализуются в гладкомышечном слое, паренхиматозных органах (в соединительнотканной капсуле) и иннервируют непосредственно органы брюшной полости и их висцеральную брюшину [5, 7, 13].

При спазме гладкой мускулатуры полых органов (пищевода, желудка, кишечника и др.) появляется приступообразная боль, которая наблюдается, как правило, при функциональных нарушениях (например, перистальтики) и интоксикациях (дискинезия желчных путей, синдром раздраженной кишки, «свинцовая» колика и др.). Однако, приступообразная боль может быть обусловлена хирургической патологией желчного пузыря, поджелудочной железы, кишки и требует оперативного лечения [7, 14, 15].

Висцеральная боль может возникать при изменении кровотока в том или ином органе брюшной полости в результате функциональных или органических поражений сердечно-сосудистой системы и системы крови, которые приводят к гипоксии и ишемии органов либо нарушению венозного оттока и микроциркуляции (табл. 2) [4, 5, 7, 16].

Соматическая, или париетальная, боль — очень сильная, локализуется строго в области патологического процесса и усиливается при кашле и движении, сопровождаясь ограничением экскурсии грудной клетки. Возникает, когда рецепторы соматических афферентных волокон, иннервирующих париетальную брюшину, активируются в ответ на различные воспалительные, механические и химические раздражители [7, 14, 16]. Проявляется боль напряжением (ригидностью) соответствующих мышц передней брюшной стенки, чаще при язвенно-деструктивных процессах с перфорацией полого органа, воспалительных заболеваниях органов желудоч-

но-кишечного тракта, а также в случаях травматического или трансмурального повреждения стенки органа (аппендицит, холецистит, перфоративная язва желудка, перитонит) (см. табл. 2) [4, 7].

Иррадирующая боль, в основу которой заложена двойная иннервация вследствие большого количества синапсов между нейронами, ощущается не в месте поражения, а в удаленных от патологического очага областях [4, 5, 7]. Под иррадиацией понимают отражение болевых ощущений при значительно выраженном висцеральном импульсе в области зон повышенной кожной чувствительности, в месте проекции других органов, иннервируемых тем же сегментом спинного мозга, что и вовлеченный орган (зоны Захарьина–Геда) [3, 7, 17].

Париетальная брюшина и мышцы передней и задней стенок брюшной полости иннервируются межреберными нервами: Th₅–Th₁₂ — *n. iliohypogastricus*, *n. ilioinguinalis*, а диафрагма — *n. phrenicus* (C₃–C₅), что имеет существенное значение при анализе локализации и распространении болей в области живота [3, 18].

На практике нередко встречается и так называемый псевдоабдоминальный синдром (картина ложного острого живота): например, при патологии органов грудной клетки, что обусловлено общей с брюшной полостью иннервацией симпатическими, блуждающими и диафрагмальными нервами. При этом зоны сегментарной иннервации сердца, легких и диафрагмы, а также верхних отделов желудочно-кишечного тракта могут совпадать. Кроме этого, спинальные нервы (D₁₀–L₁), иннервирующие париетальную брюшину, проходят сначала в грудной стенке, распространяясь затем в переднюю брюшную, а межреберные нервы связаны с симпатическими нервами, которые иннервируют органы брюшной полости [3, 4, 7].

В результате иррадиации может возникать и обратная проблема — развитие экстраабдоминальной боли при патологии органов брюшной полости: боль в области правого плеча при патологии желчных путей, в области спины — при поражениях двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы, в области грудной клетки, шеи и челюсти — при болезнях нижней части пищевода и кардиального отдела желудка. Боль в области иррадиации может быть значительно более интенсивной, что замедляет выявление очага поражения, где боль менее выражена или отсутствует, установку правильного диагноза или может привести к диагностической ошибке и назначению неверного лечения [3, 7].

Боль считается **психогенной**, когда у пациента отсутствуют соматические причины для ее развития. Причиной считают дефицит ингибирующих факторов и/или усиление нормальных входящих афферентных сигналов вследствие поражения центральных контролирующих механизмов и/или снижения синтеза биологически активных

Таблица 2. Висцеральная и соматическая абдоминальная боль (по [3])

Table 2. Visceral and somatic abdominal pain (cited according to [3])

Боль	Характер	Локализация	Длительность	Иррадиация	Болезненность при пальпации	Сопутствующие вегетативные расстройства
Висцеральная	Спастический	Нелокализованная, разлитая, по средней линии	От минут до нескольких месяцев	Имеется в большинстве случаев	В месте локализации боли	Рвота, тахикардия, бледность кожных покровов, потливость
Соматическая	Острая, интенсивная, постоянная, усиливающаяся при движении	Локальная в проекции патологического процесса	Постоянная	Возникает при интенсивном характере и соответствует пораженному органу	В месте локализации больного органа	-

субстанций. Психогенная боль, как правило, имеет постоянный характер, резко снижает качество жизни пациента, однако при обследовании никакие патологические изменения не выявляются.

При функциональных нарушениях того или иного органа механизмы возникновения боли многообразны. Важно отметить, что висцеральная боль может сочетаться с иррадиирующей и/или психогенной. Боль при этом возникает в основном в период бодрствования (днем), реже во время сна [4, 6].

Патогенез

В ряде исследований последних лет показано влияние генетических факторов на восприятие боли, в частности полиморфизма гена, кодирующего фермент катехол-О-метилтрансферазу (catechol-O-methyl transferase, COMT). COMT, модулируя нейротрансмиссию боли, участвует в метаболизме энкефалинов и катехоламинов. Более постоянный характер боли наблюдается у носителей редкого аллеля *met158 COMT*: активность данного фермента у них, по сравнению с гомо- или гетерозиготами варианта аллеля *158 (val/val)*, снижена в 11 раз. Полиморфизм опиоидных рецепторов $\mu 1$ (opioid receptor *Mu 1*, *OPRM1*) определяет интенсивность ощущаемой индивидом боли, а также развитие зависимости и/или побочных эффектов при использовании опиоидных анальгетиков. Некоторые аллели COMT и *OPRM1* действуют синергично и предрасполагают к разным вариантам ответа на болевой раздражитель. Было также показано, что экспрессия опиоидных рецепторов может быть модифицирована генами-трансферами афферентных нейронов. Характеристики болевого синдрома и реакций мышечной клетки в ответ на разные раздражающие стимулы зависят также от полиморфизма генов *SCN9A* натриевых каналов, *CNA1B* каналов кальция, *KCNQ2* и *KCNQ339* калиевых каналов [7].

Клиническая картина

При жалобе пациента на боль, какой бы характер она ни носила, для определения правильной тактики ведения нужно провести тщательный анализ имеющихся данных, необходимо подробно изучить анамнез и оценить результаты объективного осмотра больного. Особое внимание необходимо уделить интенсивности боли, ее локализации, иррадиации, постоянству, наличию/отсутствию лихорадки и/или других симптомов.

Одним из ключевых факторов, помогающих установлению причины острой абдоминальной боли, является возраст ребенка. Симптомы той или иной болезни у детей

разного возраста одинаковы, но характеризуются различной степенью выраженности — в этом одна из причин многочисленных вариантов клинической картины заболеваний.

Проведению первичной дифференциальной диагностики и определению очага поражения способствует локализация боли в животе (табл. 3) [2].

Для картины острого живота, кроме болевых ощущений, характерны напряжение мышц брюшной стенки, нарушение моторики кишечника и другие второстепенные проявления, обусловленные непроходимостью кишечника, кровотечением в брюшную полость либо местными нарушениями кровотока, а также острым воспалительным процессом в брюшной полости [10].

Интерпретация причин висцеральной боли осложняется разнообразием клинических характеристик: интенсивность широко варьирует от чувства легкого дискомфорта до острой коликообразной боли, и, как правило, пациенты не могут четко локализовать боль [6].

Соматическая боль характеризуется четкой локализацией, она, как правило, постоянная, а интенсивность имеет тенденцию к нарастанию. Диафрагмальная боль, которая является разновидностью париетальной боли и связана с раздражением брюшины, характеризуется иррадиацией в область надплечья и плеча, а также усилением при дыхании. При раздражении париетальной брюшины боль может возникать как внезапно, так и постепенно; имеет четкую локализацию, постепенное увеличение интенсивности при повышении внутрибрюшного давления или механическом давлении на участки живота. Перитонеальные боли чаще всего не купируются самостоятельно, однако при прогрессировании перитонита интенсивность их может уменьшаться в связи с истощением механизмов формирования боли и повреждением ноцицепторов [4, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной задачей врача первичного звена или службы скорой медицинской помощи является правильная оценка абдоминального болевого синдрома, так как именно от этого зависит направление диагностического поиска, своевременность, а также адекватность последующих лечебных мероприятий.

Патологический процесс, характеризующий абдоминальным болевым синдромом, по своему происхождению может быть хирургическим и терапевтическим. При возникновении первого требуется неотложная госпитализация в хирургический стационар, а при развитии

Таблица 3. Наиболее вероятная причина боли в животе в зависимости от ее локализации (по [2])

Table 3. The most likely cause of abdominal pain depending on its location (cited according to [2])

Локализация	Причина
Правый эпигастрий и мезогастрий	Заболевания печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, двенадцатиперстной кишки, головки поджелудочной железы, печеночного угла ободочной кишки, правой почки
Левый эпигастрий и мезогастрий	Заболевания желудка, поджелудочной железы, селезенки, селезеночного угла ободочной кишки, левой почки, при грыже пищевого отверстия диафрагмы
Правый гипогастрий	Аппендицит, терминальный илеит, поражение слепой и восходящей ободочной кишки, правой почки и правых придатков матки
Левый гипогастрий	Заболевания нисходящей ободочной и сигмовидной кишки, левой почки и мочеточника, левых придатков матки
Опоясывающие боли	Поражения поджелудочной железы
Параумбиликальная область	Заболевания двенадцатиперстной и тонкой кишки, брыжеечных лимфатических узлов, сальника
Разлитые боли в животе	Перитонит, кишечная непроходимость, абдоминальная форма геморрагического васкулита, разрыв паренхиматозных органов, спаечный процесс. Иногда такие боли наблюдаются при выраженном асците и метеоризме

терапевтического варианта (например, при инфекционных заболеваниях) необходимы госпитализация в инфекционное отделение либо амбулаторное динамическое наблюдение.

Острые хирургические заболевания органов брюшной полости, характеризующиеся различной этиологией и патогенезом, при несвоевременном выявлении приводят к быстрому фатальному нарушению жизненно важных функций организма, обуславливая неблагоприятный прогноз. При первичном осмотре врач оказывается один на один с заболевшим ребенком и родителями, и именно от его точной и своевременной оценки состояния больного и избранной тактики зависит судьба пациента.

Вот почему так важен поиск дополнительных биомаркеров тяжести болезни, которые помогают врачу на любом этапе ведения пациента диагностировать опасную для жизни хирургическую причину боли в животе и направить его для дальнейшего лечения в профильную медицинскую организацию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Осипенко М.Ф., Холин С.И., Рыжичкина А.Н. Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника // *Лечащий врач*. — 2011. — № 2 — С. 30–34. [Osipenko MF, Kholin SI, Ryzhichkina AN. Khronicheskaya abdominal'naya bol' i sindrom razdrazhennogo kishechnika. *Practitioner*. 2011;(2): 30–34. (In Russ).]
- Феськов А.Э. Дифференциальная диагностика хирургической абдоминальной патологии на догоспитальном этапе // *Медицина неотложных состояний*. — 2006. — № 6. [Fes'kov AE. Differentsial'naya diagnostika khirurgicheskoi abdominal'noi patologii na dogospital'nom etape. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2006;(6). (In Russ).] Доступно по: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1122>. Ссылка активна на 25.02.2017.
- Абаев Ю.К. Острая боль в животе у детей. Учебно-методическое пособие. — Минск: БГМУ; 2007. — 96 с. [Abaev YuK. *Ostraya bol' v zhivote u detei. Uchebno-metodicheskoe posobie*. Minsk: BGMU; 2007. 96 p. (In Russ).]
- Карасева О.В. Острый живот в практике педиатра // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 5 — С. 21–27. [Karaseva OV. Acute abdominal pain in pediatric practice. *Pediatric pharmacology*. 2011;(5):21–27. (In Russ).]
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2015. — Т. 25. — № 4 — С. 71–80. [Ivashkin VT, Mayev IV, Kucheryavy YuA, et al. Management of abdominal pain: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2015;(4):71–80. (In Russ).]
- Clouse RE, Mayer EA, Aziz Q, et al. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1492–1497. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.062.
- Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения // *Врач*. — 2008. — № 9 — С. 12–15. [Shul'pekova YuO, Ivashkin VT. Simptom vistseral'noi boli pri patologii organov pishchevareniya. *Vrach*. 2008;(9):12–15. (In Russ).]
- Жученко В.К., Полтарин В.П., Романенко В.А. Неотложная помощь детям на догоспитальном этапе / Под ред. Романенко В.А. — Челябинск; 2008. — 123 с. [Zhuchenko VK, Poltarin VP, Romanenko VA. *Neotlozhnaya pomoshch' detyam na dogospital'nom etape*. Ed by Romanenko V.A. Chelyabinsk; 2008. 123 p. (In Russ).]
- Вольный И.Ф., Постернак Г.И., Пешков Ю.В., Ткачева М.Ю. Экстренная медицинская помощь на догоспитальном этапе. Практическое руководство / Под ред. Никоновой В.В., Белебеевой Г.И. 3-е изд., перераб. и доп. — Луганск; 2006. — 224 с. [Vol'nyi IF, Posternak GI, Peshkov YuV, Tkacheva MYu. *Ekstrennaya meditsinskaya pomoshch' na dogospital'nom etape. Prakticheskoe rukovodstvo*. Ed by Nikonovoi V.V., Belebez'evoi G.I. 3rd ed. Lugansk; 2006. 224 p. (In Russ).]

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра Зенека 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

Е. А. Романова <http://orcid.org/0000-0003-1260-180X>

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

Е. Ю. Дьяконова <http://orcid.org/0000-0002-8563-6002>

А. Ю. Романов <http://orcid.org/0000-0001-7999-0470>

- Тепав Р.Ф., Обедин А.Н. Синдром боли у детей: диагностика и лечение // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 6 — С. 86–91. [Tepaev RF, Obedin AN. Pain syndrome in children: diagnostics and treatment (with commentary by R.F. Tepaev). *Pediatric pharmacology*. 2014;11(6):86–91. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i6.1222.

- Кушнир И.Э. Острый живот в практике семейного врача // *Острые и неотложные состояния в практике врача*. — 2014. — № 2–3. [Kushnir IE. Ostryi zhivot v praktike semeinogo vracha. *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*. 2014;(2–3). (In Russ).] Доступно по: <http://urgent.com.ua/ru-issue-article-492#Ostryi-zhivot-v-praktike-semeynogo-vracha>. Ссылка активна на 25.02.2017.

- Найхус Л.М., Вителло Д.М., Конден Р.Э. *Боль в животе*. — М.: Бином; 2000. — 287 с. [Naikhus LM, Vitello DM, Konden RE. *Bol' v zhivote*. Moscow: Binom; 2000. 287 p. (In Russ).]

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. *Боли в животе*. — М.; 2012. [Ivashkin VT, Sheptulin AA. *Boli v zhivote*. Moscow; 2012. (In Russ).] Доступно по: http://03book.ru/upload/iblock/379/482_Boli_v_zhivoteulvashkinu.jpg.pdf. Ссылка активна на 25.02.2017.

- Воротынцева Н.С., Михайлов М.В., Авдеева Т.Г., Воротынцев С.Г. *Боль в животе и диспепсия у детей. Дифференциальная диагностика*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 176 с. [Vorotyntseva NS, Mikhailov MV, Avdeeva TG, Vorotyntsev SG. *Bol' v zhivote i dispepsiya u detei. Differentsial'naya diagnostika*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 176 p. (In Russ).]

- Давиденко В.Б. Синдром «Острого живота» у детей // *Медицина неотложных состояний*. — 2006. — № 6 — С.109–111. [Davidenko VB. Sindrom «Ostrogo zhivota» u detei. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2006;(6):109–111. (In Russ).]

- Разумовский А.Ю., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н., Голованев М.Г. Острый аппендицит у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2013. — Т. 3. — № 4 — С. 125–132. [Razumovsky AY, Dronov AF, Smirnov AN, Golovaney MA. Acute appendicitis in children. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2013;(3(4): 125–132. (In Russ).]

- Ивашкин В.Т., Маев И.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2014. — Т. 24. — № 4 — С. 70–97. [Ivashkin VT, Mayev IV. Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014;24(4):70–97. (In Russ).]

- Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи населению Свердловской области. Екатеринбург; 2013. [Klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi naseleniyu Sverdlovskoi oblasti. Ekaterinburg; 2013. (In Russ).] Доступно по: <http://liga7.ru/data/2013-2.pdf>. Ссылка активна на 25.02.2017.

XVIII Съезд педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

17–19 февраля 2017 г. прошел XVIII Съезд педиатров России, в рамках которого проведены V Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология», VI Евразийский форум по редким болезням, X Международный форум детских хирургов и VII Форум детских медицинских сестер.

В работе Съезда, посвященного 90-летию Союза педиатров России, участвовало более 8300 делегатов из 158 городов Российской Федерации: руководители органов управления и учреждений здравоохранения, научные работники, детские специалисты амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений всех уровней здравоохранения. В мероприятиях Съезда приняли участие 155 иностранных делегатов из 20 государств: 7 стран ближнего (Украина, Беларусь, Казахстан, Молдова, Армения, Азербайджан, Узбекистан) и 13 стран дальнего зарубежья (Австралия, Великобритания, Германия, Дания, Израиль, Индия, Испания, Италия, Монголия, Нидерланды, Турция, Финляндия, Швейцария).

Трансляцию симпозиумов в сети Интернет посмотрели 15 491 человек из 30 стран, таким образом, общее количество участников Съезда составило более 23 800.

В работе VI Форума детских медицинских сестер участвовали 223 человека из 56 субъектов Российской Федерации.

Приветствия участникам Съезда прислали Председатель Правительства Российской Федерации Д.А. Медведев и Министр здравоохранения России В.И. Скворцова, президент Российского союза промышленников и предпринимателей А.Н. Шохин. Лично поздравить педиатров приехали руководитель Росздравнадзора М.А. Мурашко, заместитель председателя Комитета Совета Федерации РФ по социальной политике Л.В. Козлова, президент Национальной медицинской палаты Л.М. Рошаль. По поручению Патриарха Московского и Всея Руси Кирилла с пожеланиями крепо-

сти сил и помощи Божией в трудах от Его имени выступил священник Фёдор Лукьянов — консультант пресс-службы Патриарха Московского и Всея Руси по биоэтике.

Итоговый отчет Союза педиатров России был представлен фильмом «СПР: 1927–2017», кратко и емко продемонстрировавшим основные вехи славного пути и самые важные достижения профессиональной ассоциации детских врачей за этот период.

Настоящим сюрпризом для присутствовавших на Церемонии открытия XVIII Съезда педиатров России стало поздравление от космонавтов с борта российского сегмента Международной космической станции и музыкальные подарки от народного артиста России Олега Газманова и Дианы Гурцкой, выступившей вместе с солистами музыкального театра «Домисолька» (художественные руководители Ольга Юдахина и Иван Жиганов).

Продолжая развивать свою программу в области IT-технологий, Союз педиатров представил новую версию мобильного приложения XVIII Съезда педиатров России для Android и iOS.

Почетной наградой Союза педиатров России — **медалью «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей»**, посвященной выдающемуся российскому детскому врачу академику Георгию Несторовичу Сперанскому, — награжден ученый, общественный деятель, известный детский хирург Леонид Михайлович Рошаль.

Дипломов «Почетный член Союза педиатров России» были удостоены детские врачи, стоявшие у истоков возрождения профессиональной ассоциации в 1994 г.: Станислав Викторович Мальцев, Галина Андреевна Самсыгина, Александр Григорьевич Румянцев,



Леонид Михайлович Рошаль, награжденный медалью «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей»



Почетные члены Союза педиатров России. Слева направо профессора Н.Н. Ваганов, Г.А. Самсыгина, А.М. Запруднов, Е.В. Карпунин, С.В. Мальцев

Анатолий Михайлович Запруднов, Евгений Васильевич Карпухин, Николай Николаевич Ваганов.

Лауреатами ежегодного **Конкурса Союза педиатров России «Лучший детский врач» по итогам 2016 г.** стали:

- 1) в номинации «Участковый педиатр» — Анатолий Иванович Табаков, врач-педиатр городской поликлиники № 11 (Омск);
- 2) в номинации «Врач стационара — новатор» — Наталья Александровна Аверина, заведующая детским отделением Республиканской клинической больницы им. Ремишевской (Абакан);
- 3) в номинации «За верность профессии» — Гадили Зиннатулловна Зигангареева, врач-педиатр педиатрического отделения Детской городской больницы с перинатальным центром (Нижнекамск).

В **Конкурсе Союза педиатров России «Детская медицинская сестра 2016 года»** победили:

- 1) в номинации «Участковая медсестра» — Наталья Николаевна Белякова, участковая медицинская сестра педиатрического отделения № 3 Детской поликлиники № 4 (Уфа);
- 2) в номинации «Лучший рентгенлаборант» — Наталья Егоровна Хрыкина, рентгенлаборант отделения лучевой диагностики Детской городской клинической больницы № 5 (Кемерово);
- 3) в номинации «Наставник молодежи» — Марина Юрьевна Горбачёва, старшая медицинская сестра отделения реабилитации для детей, рожденных с экстремальной и очень низкой массой тела, Детской городской клинической больницы № 3 (Новокузнецк);
- 4) в номинации «Медицинская сестра — организатор здравоохранения» — Александра Сергеевна Кучковская, заместитель главного врача по работе с сестринским персоналом Братской детской городской больницы (Братск);
- 5) в номинации «За верность профессии» — Соня Алексеевна Сидорова, медицинская сестра поликлинического отделения Городской детской больницы № 1 (Казань).

Впервые проведен **Конкурс Союза педиатров России «Лучшее лечебно-профилактическое учреждение педиатрического профиля 2016»**, победу в котором одержал специализированный Дом ребенка для детей

с поражением ЦНС и нарушением психики г. Архангельска (главный врач — Ирина Сергеевна Кравцова).

Подведены итоги **Конкурса «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии»**.

Диплом I степени получил Гаригин Ашотович Тарханов за очерк социальной журналистики «Черный квадрат» (Екатеринбург).

Диплом II степени вручен Юлии Евгеньевне Константиновой за работу «Доктор, а Вы не боитесь? Или субъективный взгляд студента-медика на историю создания великого научного труда «Педиатрика» заслуженного профессора, академика С. Ф. Хотовицкого» (Курск).

Диплома III степени удостоена Людмила Васильевна Лукьянцева за работу «Сердце, отданное детям», посвященную Валентине Александровне Жеребцовой, заслуженному врачу РСФСР, Почетному гражданину города Райчихинска, врачу-педиатру высшей квалификационной категории, заведующей детской поликлиникой Райчихинской центральной городской больницы Амурской области (Райчихинск, Амурская область).

Накануне Съезда на базе ведущего педиатрического учреждения страны ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России (далее ННПЦЗД) проведены мастер-классы «Детская аллергология и иммунология» и «Школа молодых ученых» с участием ведущих российских и зарубежных специалистов.

Съезд начал свою работу с пленарного заседания, на котором проф. В. Ю. Альбицкий выступил с историческим обзором «Союзу педиатров России — 90 лет»; директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России Е. Н. Байбарина дала оценку состояния здоровья детей в Российской Федерации; президент Европейской педиатрической ассоциации, академик РАН Л. С. Намазова-Баранова осветила вклад российских педиатров в мировое детское здравоохранение; проф. М. Луна, президент Союза европейских обществ неонатологов и перинатологов (Мадрид, Испания), рассказал, как помочь недоношенному ребенку достичь показателей здоровья доношенного.

На этот раз научная программа была сформирована и структурирована крупными блоками по основным вопросам научных и практических аспектов развития



Победители конкурсов Детский врач, Детская медсестра 2016 года и призы конкурса на лучший исторический очерк



Профессор С.А. Валиуллина читает доклад «Позвоночно-спинномозговая травма у детей в России: эпидемиология, проблемы, пути решения»



Во время отчетно-перевыборной конференции

педиатрии, аудита качества оказания медицинской помощи детям, в т.ч. в образовательных организациях, питания здорового и больного ребенка, семейной вакцинопрофилактики, перинатальной медицины и неонатальной хирургии, неотложных состояний в педиатрии и детской хирургии; а также проблемам детской инвалидности и ее профилактики; вопросам педиатрического образования, роли медицинских сестер в оказании медицинской помощи детям, истории отечественной педиатрии и международного сотрудничества в области детского здравоохранения. В ходе работы XVIII Съезда педиатров России было проведено 148 научных и научно-практических симпозиумов, включая круглые столы, лекции и мастер-классы, выступления известных профессоров.

Одним из ключевых событий XVIII Съезда педиатров России стало совещание главных педиатров, главных детских специалистов по профилактической медицине, главных специалистов по гигиене детей и подростков, главных детских ревматологов, а также руководителей службы охраны материнства и детства органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации с участием директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России Е. Н. Байбариной, директора Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России Т.В. Семёновой, заместителя председателя Комитета Совета Федерации РФ по социальной политике Л.В. Козловой, помощника Министра здравоохранения РФ В.О. Флека, главного специалиста педиатра Минздрава России академика РАН А.А. Баранова, главного детского специалиста по профилактической медицине Минздрава России академика РАН Л.С. Намазовой-Барановой, главного специалиста по гигиене детей и подростков Минздрава России члена-корреспондента РАН В.Р. Кучмы, главного специалиста детского ревматолога Минздрава России члена-корреспондента РАН Е.И. Алексеевой.

Проведено широкое обсуждение критериев допуска врачей к профессиональной деятельности на современном этапе, роли клинических рекомендаций в повышении качества медицинской помощи детям, аккредитации врачей, критериев оценки работы медицинских вузов, роли профессионального стандарта «Врач-педиатр участковый» и соответствие ему федерального государственного образовательного стандарта, а также зарубежного опыта вне-

дрения интегрированного ведения болезней детского возраста в учебные программы медицинских вузов.

Кроме того, в рамках совещания рассмотрены основные подходы к оценке качества медицинской помощи детям как критерия эффективности медицинского образования, освещены результаты проведенного совместно с местными органами здравоохранения аудита стационарной помощи в ряде регионов Российской Федерации (Ростовская обл., Тюменская обл., Ханты-Мансийский АО — Югра, Калужская обл. и Чеченская Республика).

V Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология» под председательством проф. Л.М. Рошаля была посвящена работе с трудными пациентами в неотложной хирургии, обсуждению клинических рекомендаций, вопросам борьбы с раневой инфекцией, политравмой и спортивной травмой у детей, а также реабилитации таких больных.

XVIII Съезд педиатров России «Актуальные вопросы педиатрии» впервые аккредитован Координационным советом по непрерывному медицинскому образованию Минздрава России, и члены профессиональной ассоциации получили соответствующие свидетельства, а также международные сертификаты Европейской аккредитационной организации непрерывного медицинского образования.

Настоящей интригой стал **розыгрыш путевок на 8-й Европейский конгресс педиатров** (7–10 июня 2017 г., Бухарест, Румыния). По условиям лотереи, путевку получает номинант из числа членов Союза педиатров России, опустивший в дни Съезда заполненный талон для участия в специальный ящик и присутствующий в зале на Церемонии закрытия во время проведения розыгрыша. Пять раз Председатель Исполкома Союза педиатров академик А.А. Баранов вытаскивал «счастливые билеты», и только пятый (!) названный детский врач оказался в зале — Наталия Викторовна Почтовая, заместитель главного врача по охране материнства и детства ОГБУЗ «Шарьинская окружная больница имени Каверина В.Ф.» (г. Шарья, Костромская обл.). И тогда главный педиатр России решил дать шанс принять участие в 8-м Европейском конгрессе детских врачей еще одному человеку. Так, со второй попытки определился следующий счастливчик: постоянный участник конгрессов Союза педиатров России Александр Николаевич Данилов, канд. мед. наук, доцент, главный врач КГБУЗ «Детская городская больница № 1 г. Барнаула», в июне 2017 г. вместе с делегацией Союза педиатров России поедет в Бухарест.

В заключительный день работы **Конгресса были подведены итоги Конкурса научных работ молодых ученых.**

- 1-е место: Екатерина Юрьевна Леонова, ординатор (Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь).
- 2-е место: Дина Маратовна Волкова, Элина Сергеевна Сидельникова, Анна Валерьевна Афрюткина — коллектив студентов Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Минздрава России.
- 3-е место: Елена Анатольевна Кулебина, ординатор ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (Москва).

Специальных призов удостоены представители Пермского государственного медицинского университета им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России: врач-педиатр Нина Олеговна Постановова и коллектив студентов (Юлия Викторовна Бородулина, Мария Александровна Быкова, Юлия Файрузатовна Мусина, Артемий Антонович Силаев, Елизавета Анджеевна Селянкина, Вильяна Раифовна Губайдулина).

Победителями **постерной сессии научных работ детских медицинских сестер** стали:

- 1-е место: Дарья Геннадьевна Коренная (Областной перинатальный центр, Екатеринбург);
- 2-е место: Павел Анатольевич Зотов, Мария Геннадьевна Семикина, Маргарита Леонидовна Орешина (ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, Москва);
- 3-е место поделили Людмила Викторовна Кулагина (ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, Москва); Ольга Сергеевна Трубина и Оксана Геннадьевна Опина (Краевая детская больница, Забайкальский край).

В рамках работы Съезда 19 февраля 2017 г. состоялась **отчетно-выборная конференция Союза педиатров России**, которая в соответствии с уставом организации собирается каждые 4 года.

В повестке для конференции были следующие вопросы:

1. Об утверждении годового отчета Общественной организации «Союз педиатров России» за 2013–2016 годы.
2. Об избрании Исполнительного комитета Общественной организации «Союз педиатров России».
3. Об избрании Председателя Исполнительного комитета Общественной организации «Союз педиатров России».
4. Об избрании заместителей Председателя Исполнительного комитета Общественной организации «Союз педиатров России».

На конференции был высоко оценен и единогласно принят отчет Председателя Исполкома Союза педиатров России академика РАН А.А. Баранова о работе профессиональной ассоциации за 4 года. Во время выборной сессии был избран новый состав Исполкома:

1. Альбицкий Валерий Юрьевич;
2. Антонова Елена Вадимовна, пресс-секретарь СПР;
3. Балаболкин Иван Иванович*;
4. Баранов Александр Александрович;
5. Богомильский Михаил Рафаилович*;
6. Булатова Елена Марковна;
7. Ваганов Николай Николаевич*;
8. Володин Николай Николаевич;
9. Захарова Ирина Николаевна;
10. Ковтун Ольга Петровна;
11. Комарова Ольга Викторовна, ответственный секретарь СПР;
12. Кучма Владислав Ремирович;
13. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна;
14. Новик Геннадий Айзикович;
15. Поляков Владимир Георгиевич*;
16. Рошаль Леонид Михайлович;



Академик РАН, Председатель Исполкома Союза педиатров России Л.С. Намазова-Баранова

17. Румянцев Александр Григорьевич;
18. Учайкин Василий Фёдорович*;
19. Школьникова Мария Александровна*.

Председателем Исполкома единогласно избран известный ученый, педиатр, академик РАН, президент Европейской педиатрической ассоциации Л.С. Намазова-Баранова.

Заместителями Председателя Исполкома Конференция избрала профессоров О.П. Ковтун (Екатеринбург) и Г.А. Новика (Санкт-Петербург).

Директор ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, главный специалист педиатр Минздрава России, академик РАН А.А. Баранов единогласно избран почетным Председателем Исполкома Союза педиатров России.

Съезд подвел итоги развития педиатрии за последние годы, наметил программные направления деятельности профессиональной ассоциации детских врачей, определил первоочередные задачи.

По итогам работы XVIII Съезда педиатров России принята резолюция.

РЕЗОЛЮЦИЯ XVIII СЪЕЗДА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

По результатам работы делегаты и участники XVIII Съезда педиатров России считают необходимым:

1. Просить Союз педиатров России обратиться
 - 1.1. В Государственную Думу Федерального Собрания Российской Федерации с предложением:
 - 1.1.1. Разработать и принять Федеральный закон «О профилактике среди населения Российской Федерации состояний, обусловленных природным дефицитом йода».
 - 1.1.2. Привести федеральное законодательство в отношении охраны здоровья детей в соответствие с Конвенциями ООН «О правах ребенка» и «О правах инвалидов».
 - 1.1.3. Внести дополнения и изменения в федеральное законодательство по пересмотру порядка установления статуса «ребенок-инвалид»:

* Руководители общественных организаций — ассоциированных членов Союза педиатров России.

- для детей с хроническими болезнями, нуждающихся в постоянном дорогостоящем медикаментозном лечении, при снятии инвалидности в связи с улучшением их состояния, предусмотреть обеспечение продолжения лечения за счет средств федерального бюджета;
- 1.1.4. Внести изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», предусмотрев расширение возможности проведения клинических исследований с участием детей.
 - 1.1.5. Внести существенные изменения и дополнения в Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».
 - 1.2. В Правительство Российской Федерации с предложением:
 - 1.2.1. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 35% от консолидированного регионального бюджета здравоохранения.
 - 1.2.2. Принять меры к организации отечественного производства современных лекарственных препаратов для детей, включая иммунобиологические, в том числе комбинированные вакцины.
 - 1.2.3. Включить в перечень индикаторов эффективности деятельности исполнительной власти субъектов Российской Федерации показатель смертности детей в возрасте до 5 лет и смертности детей всех возрастов от внешних и инфекционных причин.
 - 1.2.4. Принять решение о полном переходе Российской Федерации при установлении инвалидности детям на Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ).
 - 1.2.5. Рассмотреть вопрос о передаче в систему здравоохранения функции установления инвалидности детям.
 - 1.2.6. Рассмотреть вопрос о включении ювенильного артрита, тирозинемии, цистиноза, фенилкетонурии, несовершенного остеогенеза, болезней Помпе, Фабри, Ниманна–Пика и других редких болезней в Программу «Организация обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей лекарственными препаратами по перечню, утверждаемому Правительством Российской Федерации и сформированному в установленном им порядке» («7 нозологий»).
 - 1.3. К органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации и муниципальных образований:
 - 1.3.1. Разработать и реализовывать региональные программы по снижению младенческой и детской смертности (с учетом их уровня, структуры, социально-экономической, экологической ситуации и др.).
 - 1.3.2. Не допускать введения системы медицинского обеспечения детей врачом общей практики (за исключением труднодоступных и отдаленных территорий при отсутствии врача-педиатра).
 - 1.3.3. Создать условия и принять меры к расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих помощь по комплексной медицинской реабилитации детям всех возрастов (строительство и оснащение реабилитационных центров, оснащение амбулаторно-поликлинических учреждений, специализированных стационаров круглосуточного и дневного пребывания, домов ребенка, ЦРБ, современными реабилитационными технологиями).
 - 1.3.4. Предусмотреть выделение дополнительных финансовых средств на обеспечение детей-инвалидов, являющихся сиротами, дополнительными услугами и техническими средствами реабилитации, не предусмотренными «Федеральным перечнем реабилитационных мероприятий, технических средств и услуг, предоставляемых инвалиду».
 2. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации:
 - 2.1. Продолжить работу по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации:
 - расширить Национальный календарь профилактических прививок за счет введения вакцинации против инфекций, вызванных ротавирусом, папилломавирусом, вирусом ветряной оспы, гепатита А, менингококком, дополнительных ревакцинаций против коклюша в дошкольном и подростковом возрасте, а также прописать в нем значимое место использования многокомпонентных (5 и более) вакцин.
 - 2.2. Повысить доступность и качество комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детям-инвалидам, создать условия (подготовить и утвердить нормативную правовую базу) для развития системы и сети учреждений по оказанию помощи в комплексной медицинской реабилитации детей в соответствии с Перечнем поручений Президента Российской Федерации по итогам заседания Координационного совета при Президенте Российской Федерации по реализации Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы (от 21.06.2014 г. № Пр-1464).

- 2.2.1. Укомплектовать федеральные и межрегиональные учреждения и подразделения комплексной медицинской реабилитации современным реабилитационным оборудованием.
- 2.3. Разработать, согласовать и подать на утверждение в установленном порядке проект Государственной программы «Профилактика инвалидности среди детей в Российской Федерации».
- 2.4. Разработать и утвердить приказами Минздрава России порядки и стандарты оказания медицинской помощи детям.
 - 2.4.1. Порядок и стандарты диспансерного наблюдения за детьми с факторами риска, функциональными расстройствами, хроническими болезнями с учетом возраста и нозологической формы.
 - 2.4.2. Новый порядок оказания педиатрической помощи (вместо устаревшего, утвержденного приказом Минздравсоцразвития России от 14.04.2012 г. № 366-н).
- 2.5. Разработать и принять изменения и дополнения в нормативную правовую базу, определяющую содержание медицинской помощи детям-инвалидам.
 - 2.5.1. Внести изменения и дополнения в приказ Минздравсоцразвития России от 04.08.2008 г. № 37н «О разработке индивидуальных программ реабилитации инвалидов» в части разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации ребенку-инвалиду и контроля за ее эффективностью и качеством.
 - 2.5.2. Внести изменения и дополнения в приказ Минтруда России от 17.12.2015 г. № 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» в части установления статуса «ребенок-инвалид».
- 2.6. Ввести в список главных специалистов главного внештатного детского специалиста дерматолога.
- 2.7. Принять меры по расширению программы неонатального скрининга (болезни Вильсона, Гоше, тирозинемия, болезни Помпе, Фабри, мукополисахаридозы, аминокислотопатии и др.).
- 2.8. Создать условия для развития сети учреждений и внедрения современных технологий фетальной терапии и неонатальной хирургии.
- 2.9. Разработать программы преподавания социальной педиатрии на до- и последипломном этапах педиатрического образования.
- 2.10. Предусмотреть в медицинских организациях, входящих в систему оказания профилактической помощи, должности заместителя главного врача по профилактической медицине.
3. Просить Министерство связи и массовых коммуникаций Российской Федерации обеспечить возможность широкой пропаганды в средствах массовой информации сведений по вопросам формирования у подрастающего поколения устойчивых стереотипов здорового образа жизни.
4. Просить Министерство образования и науки Российской Федерации.
 - 4.1. Принять все возможные меры по повышению доступности и обеспечению качества питания детей в образовательных организациях.
 - 4.2. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных Программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся (воспитанников).
5. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации и Министерство образования и науки Российской Федерации.
 - 5.1. Продолжить совершенствование педиатрического образования на до- и последипломном этапах в рамках существующих организационных систем (педиатрические образовательные организации и факультеты) с постоянным совершенствованием специальных образовательных программ.
 - 5.2. Разработать новый ФГОС по педиатрии с включением интегрированного ведения болезней детского возраста и карманного справочника ВОЗ.
6. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:
 - 6.1. Создать условия для расширения сети и организации работы отделений медико-социальной помощи.
 - 6.2. Принять меры по расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих комплексную реабилитационную помощь детям на региональном и муниципальном уровнях.
 - 6.3. Широко внедрять современные принципы питания детей всех возрастных групп, в том числе раннего возраста; содействовать пропаганде грудного вскармливания, активизировать работу по восстановлению системы полноценного питания детей в образовательных учреждениях; шире использовать специализированные продукты промышленного производства, в том числе отечественные, с целью профилактики и коррекции алиментарно-зависимых состояний.
- 6.4. Провести работу по совершенствованию сестринской помощи в регионах и муниципальных образованиях.
 - 6.4.1. Продолжить работу по введению в структуру органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации должности главного специалиста по сестринскому делу в педиатрии.
 - 6.4.2. Предусмотреть активное привлечение среднего медицинского персонала к реализации мероприятий по формированию устойчивых стереотипов здорового образа жизни детей и подростков.
 - 6.4.3. Обеспечить процесс непрерывного профессионального образования детских медицинских сестер.

Принята единогласно 19 февраля 2017 г.

Профилактика тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом: пресс-релиз о проведении Междисциплинарного совета экспертов

В последние годы одним из приоритетов государственной политики Российской Федерации в области здравоохранения являются проблемы оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения граждан, страдающих редкими заболеваниями, к которым также относятся пароксизмальная ночная гемоглобинурия и атипичный гемолитико-уремический синдром. В России ведется регистр пациентов по 24 орфанным заболеваниям, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 403. В настоящее время продолжается работа по разработке клинических рекомендаций и порядков оказания медицинской помощи детям с редкими болезнями.

66

Профилактика инфекционных заболеваний является приоритетом в сфере охраны здоровья (Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (действующая редакция, 2016), однако на сегодняшний день охват прививками среди населения, а особенно среди групп риска, остается недостаточным.

Для таких заболеваний, как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) и атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), инфекция является не только фактором, существенно утяжеляющим течение заболевания. Инфекция также может быть триггером для манифестации заболевания и реализовывать каскад тяжелых клинических проявлений вплоть до летального исхода. Кроме того, у пациентов с аГУС и ПНГ, получающих жизне-спасающую терапию экулизумабом, риск развития ряда инфекций значительно выше, чем в здоровой популяции, и они должны быть обязательно вакцинированы для обеспечения лучшей защиты от инфекций.

24 декабря 2016 г. по инициативе Союза педиатров России и Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ), состоялся Междисциплинарный совет экспертов по вопросам профилактики тяжелых инфекций у пациентов с орфанными заболеваниями ПНГ и аГУС, получающих терапию экулизумабом. Совет экспертов состоялся на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный научно-практический центр здоровья детей» МЗ РФ (ННПЦЗД) — уникальной научно-клинической площадке по обмену опытом и знаниями в сфере охраны здоровья детей и взрослых для медицинских работников разного профиля.

В мероприятии приняли участие ведущие специалисты страны в области иммунопрофилактики, эпидемиологии и

инфекционных болезней, нефрологии и гематологии: главный эпидемиолог Минздрава России академик Н. И. Брико, главный внештатный специалист детский аллерголог-иммунолог и специалист по профилактической медицине Минздрава России академик РАН Л. С. Намазова-Баранова, доктора медицинских наук И. С. Королёва, О. В. Комарова, А. Д. Кулагин, В. К. Таточенко, С. М. Харит, А. Н. Цыгин, доктор биологических наук А. Е. Платонов, кандидаты медицинских наук М. А. Виноградова, Т. В. Маргиева, М. В. Федосеенко, Х. М. Эмирова.

Эксперты обсуждали вопросы профилактики развития управляемых инфекций у пациентов с орфанными заболеваниями, в частности ПНГ и аГУС.

аГУС и ПНГ — крайне редкие системные прогрессирующие заболевания, связанные с генетическими нарушениями в регуляторных белках системы комплемента и имеющие жизнеугрожающие последствия для пациентов.

Атипичный гемолитико-уремический синдром — хроническое системное генетически обусловленное заболевание, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла. Болезнь имеет крайне неблагоприятный прогноз для пациентов: 33–40% из них умирают или развивают терминальную стадию почечной недостаточности при первом клиническом проявлении аГУС, несмотря на проводимую плазматерапию [1]; 79% нуждаются в диализе, у них возникает хроническое повреждение почек, или они погибают в течение 3 лет от начала манифестации заболевания [1, 2]; у 48% развиваются неврологические осложнения (судороги, энцефалопатии, инсульт, кома), у 43% — осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность

и др.); более 35% имеют нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (панкреатит, некроз печени, колиты и др.), также отмечаются осложнения со стороны органов дыхания (легочное кровотечение, одышка, отек легких), зрительного органа (боль в глазах, кровоизлияния), гангрена пальцев рук [3–5].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — это редкое приобретенное заболевание, которое характеризуется хроническим внутрисосудистым гемолизом, развитием артериальных и венозных тромбозов, поражением внутренних органов, вследствие чего значительно снижается качество жизни пациентов, и повышенным риском смерти. По данным крупнейших эпидемиологических исследований, до 35% пациентов с классической формой заболевания погибают в течение первых 5 лет после установления диагноза, несмотря на все современные меры сопроводительной терапии, а через 10 лет летальность достигает 50% [6, 7], при этом доля летальных исходов, обусловленных тромботическими осложнениями, составляет от 40 до 67% [7–10]. Другими тяжелыми осложнениями ПНГ являются почечная недостаточность, легочная гипертензия, боли в грудной клетке и животе, выраженная общая слабость, дисфагия, эректильная дисфункция [10–12].

Единственным на сегодняшний день препаратом для патогенетической терапии ПНГ и аГУС является экулизумаб (Солирис, Алексисон Фарма Интернешнл Карл, Швейцария). Это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело обладает высокой аффинностью к C5-компоненту, вследствие чего подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, и компонент C5 не расщепляется на C5a и C5b, полностью блокируется образование мембраноатакующего комплекса (МАК) и терминальных компонентов комплемента C5b-9. В результате экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает не только внутрисосудистый гемолиз у больных ПНГ, но и избыточную активность МАК у пациентов с аГУС, у которых причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. Необходимо отметить, что при дефиците МАК повышается риск развития инфекций, вызванных инкапсулированными микроорганизмами, в частности менингококками. В то же время ранние продукты активации комплемента, необходимые для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов, остаются на прежнем уровне.

До начала терапии экулизумабом всем пациентам ПНГ и аГУС целесообразно выполнить вакцинацию в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Кроме того, в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата, за 2 нед до начала лечения экулизумабом всем больным в обязательном порядке должна быть проведена профилактика менингококковой инфекции. Рекомендованы вакцины против серотипов А, С, Y, W₁₃₅, а также В (если доступна).

Согласно международным рекомендациям по иммунопрофилактике пациентов групп риска (CDC, Green book), пациенты, получающие терапию экулизумабом, выделены в отдельную группу риска развития менин-

гококковой инфекции, однако подходы к вакцинации несколько отличаются [13–15]. На сегодняшний день в России нет официальных рекомендаций по вакцинации пациентов с дефицитом терминальных компонентов системы комплемента, учитывающих возраст пациента, тяжесть основного заболевания, особенности ревакцинации, что и обусловило необходимость проведения указанного мероприятия.

Открывая заседание, председатель Совета экспертов академик РАН Л. С. Намазова-Баранова обратила внимание аудитории на то, что участие в Междисциплинарном экспертном совете осуществляется на принципах добровольности, гласности, самостоятельности в принятии компетентных решений в области защиты пациентов с ПНГ и аГУС от инфекционных заболеваний, и назвала междисциплинарный/межассоциативный подход при разработке мер защиты пациентов с ПНГ и аГУС парадигмой, или *best practice*, для врачебного сообщества, поскольку только такой подход и сплоченная командная работа экспертов различных специальностей позволит пациентам с ПНГ и аГУС быть защищенными от инфекций. Был сделан акцент на том, что в ННПЦЗД и некоторых других лечебных учреждениях страны на сегодняшний день накоплен значительный уникальный и, безусловно, требующий обобщения опыт вакцинации пациентов с орфанными заболеваниями, в том числе получающих терапию биологическими препаратами. В недалеком прошлом во всем мире таких пациентов активно вакцинировали, в то время как в нашей стране для них был широко распространен медотвод. Именно поэтому невозможно было определить, кто несет ответственность за то, что ребенок, переболев «той самой инфекцией, от которой его могли защитить, но не защитили», остался инвалидом или умер от менингококковой инфекции. Пока люди будут бояться проводить вакцинацию, мы будем продолжать терять пациентов от инфекционных заболеваний, а мы никак не можем себе этого позволить ни с общегуманитарных позиций, ни с учетом той сложной демографической ситуации, которая сложилась в нашей стране».

В заключение Л. С. Намазова-Баранова особо подчеркнула, что проведенная работа и единое мнение независимых экспертов разных специальностей позволят сделать тот «продукт», который принесет реальную пользу врачам и защитит пациентов с ПНГ и аГУС от инфекций.

Академик РАН Н. И. Брико также указал на высокую актуальность и своевременность проведения Совета экспертов: «Пациенты с ПНГ и аГУС, как и с другими орфанными заболеваниями, ускользают от нашего внимания и остаются незащищенными от тяжелых инфекций, а последствия этого могут быть самыми катастрофическими. Особенности вакцинопрофилактики у таких пациентов не отражены ни в одном документе в нашей стране, в то время как в ведущих мировых рекомендациях пациенты с ПНГ и аГУС на терапии экулизумабом выделены в отдельную группу риска». Доклад Н. И. Брико был посвящен эпидемиологической ситуации в России и эффективности программ вакцинации.

Профессор И. С. Королёва еще раз обратила внимание собравшихся на уникальность работы Совета экспертов: «Защита пациентов с ПНГ и аГУС, получающих

терапию экулизумабом, с помощью вакцинации обсуждается сегодня впервые». Докладчик подчеркнула необходимость включения данных пациентов в группу повышенного риска по развитию менингококковой инфекции в санитарные правила «Профилактика менингококковой инфекции».

В своем докладе Х. М. Эмирова рассказала о клинических особенностях и патогенезе аГУС, роли комплемент-активирующих состояний при манифестации аГУС и возможностях терапии экулизумабом. На сегодняшний день на базе Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДКБ св. Владимира накоплен огромный опыт ведения педиатрических пациентов с аГУС (89 человек), из которых около половины получают экулизумаб. Таким образом, врачи-нефрологи и реаниматологи постоянно сталкиваются с вопросами вакцинации данной группы пациентов, и зачастую существующие в стране рекомендации не содержат ответов на все эти вопросы.

Профессор А. Е. Платонов в своем докладе остановился на особенностях иммунного ответа после вакцинации против менингококковой инфекции у пациентов с дефицитом терминальных компонентов комплемента и результатах исследований среди российских пациентов: «За 6 лет наблюдений в невакцинированной группе заболела половина пациентов, а в вакцинированной — намного меньше. У пациентов с дефицитом терминальных компонентов комплемента заблокирована не только патологическая активация комплемента, но и защита от менингококковой инфекции, поэтому их необходимо вакцинировать».

Профессор А. Н. Цыгин отметил, что пациенты с аГУС в большинстве случаев находятся в тяжелом состоянии, и назначение экулизумаба для этих пациентов является жизнеподдерживающим, в связи с чем вакцинация не должна отодвигать сроки начала терапии экулизумабом.

В своем докладе профессор А. Д. Кулагин подчеркнул актуальность вакцинации пациентов с ПНГ, которые наряду с таргетной ингибцией комплемента имеют дополнительные факторы риска развития тяжелых инфекций. В первую очередь, это нейтропения, присущая ПНГ, особенно развивающаяся в регионах апластической анемии. Кроме этого, значительная часть больных имеет ятрогенные факторы риска, такие как неадекватная предлеченность глюкокортикостероидными гормонами и ошибочная спленэктомия.

М. А. Виноградова рассказала об опыте НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова по вакцинации беременных пациенток с ПНГ: «Вакцинация против менингококковой инфекции у беременных нами проводится и происходит без осложнений. Вопрос о том, что это не показано, не стоит, так как риск осложнений от инфекции несопоставимо выше. Но если есть возможность, то лучше проводить вакцинацию до беременности».

В ходе дискуссии эксперты обсудили практические аспекты иммунопрофилактики пациентов групп риска, в том числе находящихся на терапии экулизумабом; актуальность профилактики менингококковой, пневмококковой, гемофильной инфекции типа b и гриппа у детей и взрослых, а также у беременных женщин; особенно-

сти иммунного ответа, характеристики вакцин и обзор международных рекомендаций по профилактике тяжелых инфекций, развивающихся вследствие дефицита терминальных компонентов комплемента.

РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ПРОФИЛАКТИКА ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ЭКУЛИЗУМАБОМ»

Целью работы Междисциплинарного совета экспертов является оказание экспертного содействия медицинскому сообществу в научно-информационной и иных видах деятельности в вопросе защиты пациентов с орфанными заболеваниями (ПНГ и аГУС) от управляемых инфекционных заболеваний.

Перед экспертами впервые стояла задача сформировать междисциплинарный экспертный консенсус по вопросам совершенствования первичной и вторичной профилактики тяжелых инфекций у пациентов с ПНГ и аГУС, получающих терапию экулизумабом, а также восполнить недостаток информации об особенностях иммунопрофилактики пациентов групп риска среди специалистов гематологов, нефрологов, реаниматологов, акушеров-гинекологов, которые занимаются лечением пациентов с ПНГ и аГУС.

Участники Междисциплинарного совета экспертов в ходе дискуссии и обсуждений отметили:

- ПНГ и аГУС — ультраредкие орфанные заболевания, встречающиеся как в детской, так и во взрослой популяции и имеющие угрожающие жизни последствия;
- экулизумаб — единственный на сегодняшний день препарат для патогенетической терапии обоих орфанных заболеваний, который предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с ПНГ и патологические последствия неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента при аГУС;
- механизм действия экулизумаба предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции, в связи с чем все пациенты, получающие экулизумаб, должны быть привиты против данной инфекции, желательно до старта терапии экулизумабом. Кроме того, пациенты с ПНГ и аГУС также должны быть вакцинированы против пневмококковой и гемофильной инфекции типа b, а также гриппа, но отсутствие данных прививок не служит препятствием для начала терапии экулизумабом.

В ходе обсуждения эксперты выработали практические рекомендации по вакцинации пациентов с ПНГ и аГУС, получающих терапию экулизумабом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Всем пациентам до старта терапии экулизумабом показана вакцинация против менингококковой инфекции на фоне стабильного состояния. Первичная серия вакцинации при применении конъюгированной четырех-

валентной менингококковой вакцины предусматривает введение двух доз с интервалом 3 мес, при этом вторая доза вакцины не влияет на начало терапии экулизумабом. Если доступна вакцина против менингококка группы B, она может одновременно вводиться с вакциной против серогрупп A, C, W₁₃₅, Y.

Пациентам в критическом состоянии терапия экулизумабом начинается по жизненным показаниям на фоне профилактической антибактериальной терапии. Отсутствие вакцинации не должно отодвигать сроки начала терапии.

Схема вакцинации

За 2 нед до старта терапии экулизумабом

- Детям в возрасте 9–23 мес вводится 2 дозы конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины с интервалом 3 мес.
- Детям старше 23 мес и взрослым, не получившим первичную серию вакцинации от менингококковой инфекции, вводятся 2 дозы менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакцины с интервалом 3 мес или одна доза менингококковой полисахаридной вакцины.
- Детям старше 23 мес и взрослым, привитым более 2 лет назад одной дозой полисахаридной двух- или четырехвалентной менингококковой вакцины или более 5 лет назад одной дозой конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины, назначается 1 доза конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины.

Менее 2 нед до старта терапии экулизумабом

- Детям в возрасте 9–23 мес вводят первую дозу конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины (вторая доза — через 3 мес) на фоне профилактической антибактериальной терапии в течение 2 нед после начала терапии экулизумабом.
- Детям старше 23 мес и взрослым, не привитым по завершенной схеме против менингококковой инфекции, вводят первую дозу менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакцины (вторая доза — через 3 мес) или одну дозу менингококковой полисахаридной вакцины с присоединением профилактической антибактериальной терапии в течение 2 нед, начиная от старта терапии экулизумабом.
- Детям старше 23 мес и взрослым, получившим более 2 лет назад одну дозу полисахаридной двух- или четырехвалентной менингококковой вакцины или более 5 лет назад одну дозу конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины, вводится 1 доза конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины с назначением профилактической антибактериальной терапии в течение 2 нед после старта терапии экулизумабом.

Препараты, рекомендуемые для профилактической антибактериальной терапии:

- амоксициллин: детям до 12 лет в дозе 50 мг/кг в сутки в 2 приема, старше 12 лет и взрослым — 2 г/сут;
- ципрофлоксацин: взрослым — по 500 мг дважды в день;

- рифампицин: взрослым — по 450 мг/сут, детям от 12 мес — по 10 мг/кг в сутки в 1 прием в течение 2 дней.

При нарушении функции почек дозу антибиотика следует уменьшить в зависимости от значений клиренса креатинина.

Вакцинация после старта терапии экулизумабом проводится сразу же после стабилизации состояния пациента по вышеуказанным схемам.

Вакцинация при различных клинических ситуациях

Пациентам, получившим первичную серию вакцинации против менингококковой инфекции, следует назначать каждые пять лет дополнительную дозу конъюгированной менингококковой вакцины для обеспечения наиболее эффективной защиты.

Эксперты считают возможным в ситуации жизненной необходимости терапии экулизумабом перед началом лечения вакцинировать конъюгированной менингококковой вакциной пациентов в возрасте младше 9 мес и старше 55 лет (последних — в случае отсутствия полисахаридной менингококковой вакцины).

Пациентам старше 55 лет рекомендуется однократная вакцинация полисахаридной менингококковой вакциной с однократной ревакцинацией через 2 года (последующие ревакцинации полисахаридными вакцинами не допускаются).

Пациентам, прервавшим терапию экулизумабом и возобновившим лечение через определенное время, рекомендуется повторная вакцинация против менингококковой инфекции, если с момента первой дозы вакцины прошло более 2 лет для полисахаридной менингококковой вакцины и более 5 лет для конъюгированной менингококковой вакцины.

Если пациент с аГУС не был вакцинирован ранее, то в порядке подготовки к трансплантации почки и профилактическому применению экулизумаба и детям, и взрослым необходима вакцинация против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции типа *b*.

Допускается одновременная вакцинация против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции типа *b*. Вакцины можно вводить одновременно в разных шприцах в разные части тела.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Вакцинация против пневмококковой инфекции осуществляется в соответствии со схемами для групп риска. Процедура вакцинации не должна отодвигать сроки начала терапии экулизумабом, и может проводиться у пациентов, уже получающих терапию.

Схема вакцинации:

- дети с 2 мес жизни: 2 дозы пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ) по схеме 2 и 4,5 мес жизни с последующей ревакцинацией в 15 мес;
- дети от 12 до 24 мес жизни, ранее не привитые: 2 дозы ПКВ с интервалом 2 мес (допускается через

3 мес, если можно совместить со второй дозой менингококковой конъюгированной вакцины);

- дети от 2 до 18 лет, не получившие ранее ни одной дозы ПКВ13, вакцинируются ПКВ однократно;
- пациенты в возрасте 19 лет и старше: 1 доза ПКВ, затем с интервалом не менее 8 нед может вводиться ППВ23. Если пациент уже привит ППВ23, то вакцинация ПКВ проводится не ранее чем через 1 год.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА *b*

Вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* пациентам, получающим экулизумаб, проводится в соответствии со схемами для групп риска.

Схема вакцинации:

- дети до 6 мес жизни: 3 дозы с интервалом 1,5 мес (например, в 3–4,5–6 мес жизни) с последующей ревакцинацией в 18 мес;
- дети от 6 до 12 мес жизни: 2 дозы с последующей ревакцинацией в 18 мес;
- дети старше 12 мес жизни и взрослые: однократная вакцинация; ревакцинации не требуется.

В настоящий момент назначение *Hib*-вакцин детям старше 2 лет и взрослым в РФ регламентировано методическими рекомендациями МР 3.3.1.0001-10 от 31 марта 2010 г. и позицией ВОЗ в отношении конъюгированной вакцины против *Hib*-инфекции: детей и взрослых следует вакцинировать в случае повышенного риска заболевания инвазивной формой инфекции при наличии соответствующих ресурсов [16].

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГРИППА

Пациентов, получающих терапию экулизумабом, необходимо вакцинировать против гриппа однократно ежегодно с использованием инаktivированных вакцин, не содержащих иммуноадьюванта. В первый год терапии экулизумабом рекомендуется двукратная схема вакцинации с интервалом минимум 1 мес между дозами. Такая же схема применяется у детей первого года жизни, ранее не болевших и не вакцинированных от гриппа.

ВАКЦИНАЦИЯ БЕРЕМЕННЫХ

Беременным женщинам рекомендуется вакцинация против менингококковой инфекции и гриппа; вакцинация против пневмококковой инфекции и гемофильной инфекции типа *b* должна быть отложена на послеродовой период.

Вакцинация против менингококковой инфекции у беременных женщин должна проводиться за 2 нед до старта терапии экулизумабом, если позволяет состояние пациентки. В противном случае лечение экулизумабом начинается с профилактической антибиотикотерапии, а вакцинация против менингококковой инфекции проводится после стабилизации состояния пациентки.

Вакцинация против гриппа не должна влиять на сроки начала терапии экулизумабом.

Изучение безопасности вакцинации против менингококковой инфекции при использовании тетравалентных менингококковых вакцин среди беременных женщин

не проводилось. Однако, вакцинация в периоды беременности или лактации (как полисахаридными, так и конъюгированными менингококковыми вакцинами) не является категорически противопоказанной и может выполняться в случаях высокого риска инфицирования (например, в период эпидемии) или когда польза от вакцинации превышает возможные риски для матери и плода.

ВАКЦИНАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ДО 18 ЛЕТ В СООТВЕТСТВИИ С НАЦИОНАЛЬНЫМ КАЛЕНДАРЕМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Дети до 18 лет должны быть привиты в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок РФ.

Если на момент постановки диагноза аГУС или ПНГ пациент уже привит по полной схеме от пневмококковой инфекции и гемофильной инфекции типа *b*, то повторная вакцинация не требуется.

Пациентов, получающих экулизумаб, следует прививать с использованием инаktivированных вакцин против полиомиелита, гриппа, гемофильной инфекции типа *b*, конъюгированных вакцин (пневмококковой, менингококковой) и вакцин, включающих бесклеточный коклюшный компонент (АаКДС). Наиболее предпочтительными являются комбинированные вакцины.

Использование живых вакцин противопоказано. По экстренным показаниям возможно применение иммуноглобулинов.

Вакцинация выполняется в плановом порядке и не служит основанием для отсрочки терапии экулизумабом.

Участники Междисциплинарного совета экспертов рекомендовали:

1. Руководителям и членам профессиональных ассоциаций врачей, председателям региональных обществ (педиатров, нефрологов, акушеров-гинекологов, гематологов, анестезиологов-реаниматологов):
 - a. Активизировать проведение образовательно-информационных программ и практических семинаров для специалистов-гематологов, нефрологов, анестезиологов-реаниматологов, акушеров-гинекологов, а также для терапевтов и педиатров с целью повышения осведомленности о ПНГ и аГУС, расширения и совершенствования теоретических знаний, а также приобретения практических навыков по оказанию высококвалифицированной медицинской помощи пациентам и неотъемлемой профилактике инфекционных заболеваний, вызванных инкапсулированными бактериями (менингококк, пневмококк, гемофильная инфекция типа *b*).
 - b. Разработать образовательные материалы, повышающие информированность пациентов, получающих экулизумаб, о риске развития менингококковой инфекции, с перечислением всех симптомов данной инфекции и указанием незамедлительных действий при их обнаружении. Обеспечить всех пациентов, получающих экулизумаб, такими материалами.



Участники Совета экспертов

- с. Разработать информационные материалы, адресованные врачам поликлиник и стационаров, работникам скорой медицинской помощи, о высоком риске развития менингококковой инфекции у пациентов, получающих экулизумаб, с целью повышения настороженности врачей в отношении симптомов менингококковой инфекции; предоставить соответствующие информационные карты всем пациентам, получающим экулизумаб, для предъявления врачам поликлиник и стационаров, работникам скорой медицинской помощи.
2. Союзу педиатров России и НАСКИ при поддержке других профессиональных сообществ и ассоциаций разработать клинические рекомендации (в соответствии с необходимыми требованиями Минздрава России) по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом.
3. Опубликовать в специализированных научных журналах, на интернет-сайтах ассоциаций/обществ резолюцию Междисциплинарного совета экспертов «Профилактика тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом».
4. Выделить пациентов, получающих терапию экулизумабом, в отдельную группу риска развития менингококковой инфекции в федеральных клинических рекоменда-

циях по вакцинопрофилактике менингококковой инфекции, санитарных правилах Роспотребнадзора «Профилактика менингококковой инфекции».

Резолюция принята единогласно

Брико Николай Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный внештатный эпидемиолог Минздрава России (Москва).

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе — директор НИИ педиатрии ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России, заместитель председателя Исполкома Союза педиатров России, Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог и специалист по профилактической медицине Минздрава России (Москва).

Королёва Ирина Станиславовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, руководитель референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами (Москва).

Виноградова Мария Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» (Москва).

Комарова Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, заместитель директора ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России по международным связям, ведущий научный сотрудник нефрологического отделения (Москва).

Костинов Михаил Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и специфической иммунотерапии ФГБУН «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» (Москва).

Кулагин Александр Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по гематологии, онкогематологии и ревматологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» (Санкт-Петербург).

Маргиева Теа Валикоевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями ФГАУ «ННПЦЗД», научный сотрудник нефрологического отделения ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (Москва).

Платонов Александр Евгеньевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией природноочаговых инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва).

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (Москва).

Федосеев Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (Москва).

Харит Сусанна Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России.

Цыгин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий нефрологическим отделением НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (Москва).

Эмирова Хадижа Маратовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова», врач-нефролог Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ св. Владимира Департамента здравоохранения Москвы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108(4):1267–1279. doi: 10.1182/blood-2005-10-007252.
- Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2392–2400. doi: 10.1681/ASN.2006080811.
- Ohanian M, Cable C, Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Pharmacol*. 2011;3:5–12. doi: 10.2147/CPAA.S17904.
- Ardissino G, Tel F, Testa S, et al. Skin involvement in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(4):652–655. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.09.020.
- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253–1258. doi: 10.1056/NEJM199511093331904.
- Socie G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet*. 1996;348(9027):573–577. doi: 10.1016/S0140-6736(95)12360-1.
- Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:911–921. doi: 10.2147/TCRM.S3334.
- McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Drugs*. 2011;71(17):2327–2345. doi: 10.2165/11208300-000000000-00000.
- Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123–4128. doi: 10.1182/blood-2007-06-095646.
- Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007;137(3):181–192. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06554.x.
- Lee J, Jun Ho J, Sung Soo Y, et al. High prevalence and mortality associated with thromboembolism in Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). In: *Haematologica. Supplement 2*. 15th Congress of The European Hematology Association, Spain, Barcelona, June 10–13, 2010. Pavia: Società italiana di ematologia; 2010. p. 205–206.
- CDC. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR* 2011;60:72–6.
- www.gov.uk [Internet]. Public Health England. Immunisation of individuals with underlying medical conditions: the green book, chapter 7 [updated 2016 Sep 29; cited 2017 Jan 15]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-of-individuals-with-underlying-medical-conditions-the-green-book-chapter-7>.
- Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;86(47):521–540.
- www.who.int [интернет]. Документ по позиции ВОЗ в отношении вакцинации против гемофильной инфекции типа b (Hib) — июль 2013 года. [WHO position paper on H. influenzae type b (Hib) Vaccination — July 2013] [доступ от 21.01.2017]. Доступ по ссылке http://www.who.int/immunization/Hib_Rus.pdf