

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

Сайгитов Р.Т., д.м.н.;

Рахманина Н., д.м.н., проф.;

Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Макинтош Д., проф.;

Петтоэлло-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

Богомилский М.Р. (Москва), д.м.н., проф.,

член-корр. РАН

Боронбаева Э.К. (Бишкек, Киргизия), д.м.н., проф.

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

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

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Караулов А.В. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

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

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., член-корр. РАН

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.

Ладоко 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

Петтоэлло-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.

Решетько 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.

Чюлю-Кокуграш Ф. (Стамбул, Турция)

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 «Полиграфист и издатель»

119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48.

Тел. +7 (499) 737-78-04.

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 15/ № 1/ 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 8 Л.С. Намазова-Баранова

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

- Е.Ю. Дьяконова, А.Ю. Разумовский, А.Б. Алхасов, А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, А.С. Бекин, А.А. Гусев, Е.А. Романова
9 **ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В НЕОТЛОЖНОЙ ДЕТСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова, М.Д. Бакрадзе, Е.Н. Цыгина, А.В. Лазарева, Л.К. Катосова, Ю.В. Горинова, О.В. Кустова
20 **ПЕРВИЧНАЯ ЦИЛИАРНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ У ДЕТЕЙ**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, Ж.И. Дохшукаева, А.А. Алексеева, К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина, Е.А. Добрынина, Е.Ю. Дьяконова, Е.А. Романова, К.С. Межидов, А.Ю. Романов
32 **ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ И ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПАХ ДЕТЯМ С ОСТРОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**
К.А. Казакова, Л.С. Намазова-Баранова, И.В. Давыдова, Ю.С. Акоев, М.В. Федосеенко, Н.Е. Ткаченко, Е.Г. Филянская, В.Н. Лубов
43 **ПЕРВИЧНЫЙ СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* И *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* ТИПА В У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
Т.В. Турти, А.А. Горбачёва, О.Л. Лукоянова
50 **СОСТОЯНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА, ФИЗИЧЕСКОГО И ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова, Д.С. Чемакина
58 **ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И РЕАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ: ОБЗОР МАТЕРИАЛОВ ПО ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В МИРЕ**
С.В. Ильина
75 **СЕЗОН ПРОСТУД В РАЗГАРЕ: ЛЕЧИМ КАШЕЛЬ**

ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

- Л.С. Намазова-Баранова, Д.С. Чемакина, Е.А. Вишнёва, М.В. Федосеенко, Л.Р. Селимзянова
80 **ОБЗОР ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В МИРЕ**

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

- Н.Н. Мурашкин, Л.С. Круглова, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев
86 **ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕЛЕНОЧНОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**
Е.Ю. Дьяконова, А.А. Гусев, А.С. Бекин, Е.А. Романова
90 **ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ КАК МЕТОД «ЗОЛОТОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО СТАНДАРТА» В ЛЕЧЕНИИ УЩЕМЛЕННЫХ ПАХОВЫХ ГРЫЖ У ДЕТЕЙ**
Н.Д. Рагимова, Г.М. Гурбанова
95 **НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**
Г.С. Китарова, Т.Т. Мамырбаева, А. Суванбеков, В.К. Шукурова
101 **ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- 107 **МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ: «НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОФОСФАТАЗИИ. НАКОПЛЕННЫЙ ОПЫТ И ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ»**

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

- 110 **ПАМЯТИ ЮРИЯ СОЛОМОНОВИЧА АКOEBA**
111 **ПАМЯТИ АНДРЕЯ НИКОЛАЕВИЧА ГЕТМАНА**
112 **ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРА ГЕННАДЬЕВИЧА ИЛЬИНА**

Защитите Ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ*

Рак шейки матки

Рак вульвы

Рак влагалища

Анальный рак

Генитальные

кондиломы

вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов



ГАРДАСИЛ®



Каждый
на счету



Девочки и женщины 9-45 лет

Мальчики и мужчины 9-26 лет

Ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Гардасил® регистрационный номер ЛП-002293

Название препарата: Гардасил®

Группировочное название: вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18). Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) quadrivalent recombinant vaccine.

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины; нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются *относительным* противопоказанием к внутримышечному введению вакцины; острое тяжелое лихорадочное заболевание.

Особые указания: как и при введении любой вакцины, в лечебно-профилактическом кабинете всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины и средства неотложной и протившоковой терапии. Непосредственно после введения вакцины в течение 30 мин за пациентом осуществляется медицинское наблюдение с целью своевременного выявления поствакцинальных реакций и осложнений и оказания экстренной медицинской помощи. При проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин; у лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие

применения иммуносупрессантной терапии (системные кортикостероиды, цитотоксические препараты, антиметаболиты, алкилирующие препараты), генетического дефекта, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и других причин защитный эффект может быть снижен; вакцину следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение.

Побочное действие: наиболее частые нежелательные явления: боль в конечностях, покраснение, зуд, гематома; нежелательные реакции, о которых сообщалось во время пострегистрационного применения вакцины, достоверно оценить частоту которых и связь с прививкой не представляется возможным: флегмона, лимфаденопатия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, головокружение, головная боль, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, обморок, иногда сопровождаемый тоническо-клоническими судорогами, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения, усталость, озноб, дискомфорт, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, бронхоспазм и крапивницу.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916 71 00,
факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru
VACC-1199060-0010 (04.2017)



ГАРДАСИЛ®

[Квадριвалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]

* ВПЧ – вирус папилломы человека

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

Boronbaeva E.K. (Bishkek, the Kyrgyz Republic),
PhD, prof.

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

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

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

Cullu-Cokugras F. (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,
academician of RAS

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

Polyakov 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 «PRINTER & PUBLISHER» Ltd, 22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501. Tel. +7 (499) 737-78-04.

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

Тонзиллиты? Частые простуды?

Лекарственный растительный препарат

Тонзилгон® Н

Для детей
от 1 года
и взрослых*



Рег. уд. П № 014245/01; П № 014245/02

- Устраняет воспаление и боль в горле
- Сокращает число рецидивов
- Повышает иммунитет

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru



Трава хвощ



Кора дуба



Корень алтея



Трава одуванчика



Листья грецкого ореха



Трава тысячелистника



Цветки ромашки

РЕКЛАМА

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

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

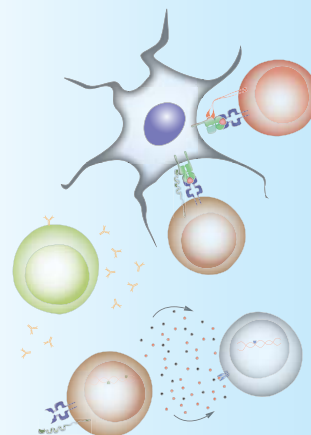
В учебном пособии подробно освещены основы общей иммунологии: структура и функции иммунной системы, формирование иммунного ответа в норме и при патологии, врожденный и приобретенный иммунитет. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, описанию различных антигенов, маркеров и рецепторов,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

По вопросам приобретения можно обращаться в издательство «ПедиатрЪ»
e-mail: sales@nczd.ru,
тел. +7 (499) 132-72-04.
Саакян Вильма

Основы общей иммунологии

Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов

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



Москва
ПедиатрЪ
2014

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

*Тонзилгон® Н капли - для взрослых и детей от 1 года
Тонзилгон® Н драже - для взрослых и детей старше 6 лет

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2018 volume 15 № 1

CONTENT

	EDITOR'S NOTE
8	Leyla S. Namazova-Baranova
	EDITORIALS
	Elena Yu. D'yakonova, Aleksandr Yu. Razumovskii, Abdumanap B. Alkhasov, Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Aleksandr S. Bekin, Aleksei A. Gusev, Ekaterina A. Romanova
9	LAPAROSCOPIC SURGERIES IN PEDIATRIC ABDOMINAL SURGICAL EMERGENCIES
	CLINICAL RECOMMENDATIONS
	Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Liliya R. Selimzyanova, Maiya D. Bakradze, Elena N. Tsygina, Anna V. Lazareva, Lyudmila K. Katosova, Yuliya V. Gorinova, Olga V. Kustova
20	PRIMARY CILIARY DYSKINESIA IN CHILDREN
	ORIGINAL ARTICLES
	Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Zharadat I. Dokhshukaeva, Anna A. Alekseeva, Kamilla E. Efendieva, Julia G. Levina, Elena A. Dobrynina, Elena Yu. Dyakonova, Ekaterina A. Romanova, Kazbek S. Mezhidov, Aleksey Yu. Romanov
32	FIRST RESULTS OF ASSESSING THE QUALITY OF MEDICAL CARE AT PRE-HOSPITAL AND HOSPITAL STAGES FOR CHILDREN WITH ACUTE ALLERGIC PATHOLOGY
	Klavdiia A. Kazakova, Leyla S. Namazova-Baranova, Irina V. Davidova, Yrii S. Akoev, Marina V. Fedoseenko, Natalya E. Tkachenko, Elena G. Filyanskaya, Vasilii N. Lubov
43	PRIMARY SEROLOGICAL STATUS AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF VACCINATION AGAINST STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE AND HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: A COHORT STUDY
	Tatiana V. Turti, Anna A. Gorbacheva, Olga L. Lukoyanova
50	NUTRITIONAL STATUS, PHYSICAL AND PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF PREMATURE INFANTS: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL COMPARATIVE STUDY
	LITERATURE REVIEW
	Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Elena A. Vishneva, Lilia R. Selimzyanova, Daria S. Chemakina
58	THEORETICAL BACKGROUND AND REAL RESULTS: A DATA REVIEW ON VACCINE PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN THE WORLD
	Svetlana V. Ilyina
75	SEASON OF COLDS AND FLU IS IN FULL SWING: TREATING COUGH
	VACCINATION
	Leyla S. Namazova-Baranova, Daria S. Chemakina, Elena A. Vishneva, Marina V. Fedoseenko, Lilia R. Selimzyanova
80	OVERVIEW OF THE GLOBAL VACCINATION AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS
	FOR PEDIATRICIAN'S PRACTICE
	Nikolay N. Murashkin, Larisa S. Kruglova, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev
86	PROBLEMS OF PREVENTION AND TREATMENT OF DIAPER DERMATITIS IN CHILDREN WITHIN THE CURRENT CONCEPTS OF THE DISEASE PATHOGENESIS
	Elena Yu. Dyakonova, Alexey A. Gusev, Aleksandr S. Bekin, Ekaterina A. Romanova
90	LAPOROSCOPIC SURGERY AS THE GOLD STANDARD SURGERY FOR INGUINAL HERNIA IN CHILDREN
	Nailya J. Rahimova, Gyul'syum M. Gurbanova
95	NEUROIMMUNOLOGICAL DISTURBANCE FEATURES IN PREMATURE INFANTS WITH PERINATAL INFECTIONS
	Gulzhan S. Kitarova, T.T. Mamyrbayeva, A. Suvanbekov, V.K. Shukurova
101	VACCINATION OF CHILDREN IN THE KYRGYZ REPUBLIC
	PRESS RELEASE
107	INTERDISCIPLINARY EXPERT COUNCIL: «NEUROLOGICAL ASPECTS OF HYPOPHOSPHASIA. EXPERIENCE AND PENDING ISSUES»
	IN MEMORY OF
110	IN MEMORY OF YURI SOLOMONOVICH AKOEV
111	IN MEMORY OF ANDREI NIKOLAEVICH GETMAN
112	IN MEMORY OF ALEKSANDR GENNAD'EVICH IL'IN

Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н



Рег. уд. П № 014244/01; П № 014244/02

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

www.mastopatiaforum.ru

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

РЕКЛАМА



Карманный справочник ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

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

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

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

ИЗДАНИЕ 2013 ГОДА

**КАРМАНЫЙ
СПРАВОЧНИК**

ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ



РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ
НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ
БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ



**World Health
Organization**

Цена без учета доставки 500 руб.



Дорогие друзья, коллеги!

С началом вас замечательного нового 2018 года — года 100-летия советской системы охраны материнства и детства, 255-летия Национального центра здоровья детей, 20 лет во главе которого стоит наш всеми любимый главный Педиатр страны академик Александр Александрович Баранов!

Я уверена, что этот год станет для нас временем новых побед и свершений, направленных на достижение главной цели жизни и работы любого педиатра нашей бескрайней страны — здоровья и счастья детей России! До встречи на конгрессе педиатров в феврале!

**С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заместитель директора НМИЦ здоровья детей по научной работе —
директор НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей,
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, colleagues!

Congratulate you with the beginning of a new wonderful 2018 — the year of the 100th anniversary of the Soviet maternity and child welfare system, the 255th anniversary of the National Children's Health Center which has been headed by our beloved chief pediatrician, academician Alexander Aleksandrovich Baranov, for 20 years!

I am sure that this year will bring us new victories and success aimed at achieving the main goal in life and work of any pediatrician of our boundless country — the health and happiness of the children of Russia! See you at the Congress of Pediatricians in February!

**Sincerely,
Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Deputy Director for Science of National Medical Research Center of Children's Health
Director of the Research Institute of Pediatrics of NMRCCH,
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**

Е.Ю. Дьяконова¹, А.Ю. Разумовский^{1,2}, А.Б. Алхасов^{1,2}, А.А. Баранов¹,
Л.С. Намазова-Баранова^{1,3}, А.С. Бекин¹, А.А. Гусев¹, Е.А. Романова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Городская детская клиническая больница №13 имени Н.Ф. Филатова, Москва, Российская Федерация

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

Лапароскопические операции в неотложной детской абдоминальной хирургии

Контактная информация:

Дьяконова Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, руководитель отделения неотложной и плановой хирургии, заместитель главного врача по хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-06-12, e-mail: dyakonova@nczd.ru

Статья поступила: 27.11.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

В статье представлен обзор литературы по теме неотложной детской абдоминальной хирургии в Российской Федерации. Освещены вопросы развития лапароскопической хирургии в педиатрии, современное состояние данной проблемы в хирургических стационарах, сложности, связанные с переходом на выполнение малоинвазивных хирургических вмешательств, при оказании экстренной хирургической помощи детям. Проанализированы варианты возможных рисков при использовании лапароскопического доступа и способы их уменьшения, отмечены преимущества данной методики по сравнению с открытыми оперативными вмешательствами, продемонстрирована ее достоверная экономическая эффективность. Анализ литературных источников показал, что единого мнения по вопросам лапароскопического лечения при осложненных заболеваниях органов брюшной полости после ранее выполненных открытых вмешательств у хирургов не сложилось, также нет четких алгоритмов полного перехода клиницистов к хирургическому лечению детей лапароскопическим методом; недостаточно представлены экономические исследования эффективности лапароскопических вмешательств.

Ключевые слова: лапароскопические операции, дети, неотложная хирургия, риски.

(Для цитирования: Дьяконова Е.Ю., Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Бекин А.С., Гусев А.А., Романова Е.А. Лапароскопические операции в неотложной детской абдоминальной хирургии. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (1): 9–19. doi: 10.15690/pf.v15i1.1839)

ВВЕДЕНИЕ

Неотъемлемым этапом развития хирургии, в том числе и в педиатрии, является широкое внедрение разнообразных минимально инвазивных эндохирurgical технологий в повседневную практику лече-

ния пациентов с экстренной и плановой хирургической патологией.

Первые лапароскопические холецистэктомии были проведены в 1985 и 1987 гг. [1, 2]. Учитывая успех проведенных оперативных вмешательств, минимальная инва-

Elena Yu. D'yakonova¹, Aleksandr Yu. Razumovskii^{1,2}, Abdumanap B. Alkhasov^{1,2}, Alexander A. Baranov¹,
Leyla S. Namazova-Baranova^{1,3}, Aleksandr S. Bekin¹, Aleksei A. Gusev¹, Ekaterina A. Romanova¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² N.F. Filatov Children's Municipal Clinical Hospital №13 Moscow, Russian Federation

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

Laparoscopic Surgeries in Pediatric Abdominal Surgical Emergencies

The article presents a literature review of pediatric abdominal surgical emergencies in the Russian Federation. The article considers the issues of the development of laparoscopic surgery in pediatrics, the current state of this problem in surgical hospitals, the difficulties associated with transition to minimally invasive surgical interventions, in providing emergency surgical care for children. The possible risks of laparoscopic access and methods for their reduction were analyzed. The advantages of this technique were specified in comparison with open surgical interventions. The reliable economic efficiency of the offered technique was demonstrated. The analysis of the literature sources showed that there was no consensus on laparoscopic treatment for complicated abdominal diseases after previous open repair; and there were also no clear algorithms in clinical practice for complete transition to laparoscopic surgery in children. The analysis revealed very few economic studies on the efficacy of laparoscopic interventions.

Key words: laparoscopic surgeries, children, emergency surgery, risks.

(For citation: Elena Yu. D'yakonova, Aleksandr Yu. Razumovskii, Abdumanap B. Alkhasov, Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Aleksandr S. Bekin, Aleksei A. Gusev, Ekaterina A. Romanova. Laparoscopic Surgeries in Pediatric Abdominal Surgical Emergencies. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 9–19. doi: 10.15690/pf.v15i1.1839)

живная хирургия быстро развивалась, и в настоящее время объем лапароскопических операций значительно повысился. Всеми признаны следующие преимущества эндохирургических методов лечения:

- меньшая травматичность при выполнении операционного доступа и манипуляций;
- хороший обзор и визуальный контроль всех этапов операции;
- уменьшение длительности болевого синдрома после операции;
- раннее восстановление физической активности пациента и функций организма;
- уменьшение числа интра- и послеоперационных осложнений, как ранних, так и поздних; снижение частоты развития пареза кишечника и спаечной болезни;
- сокращение сроков пребывания в стационаре;
- отличный косметический результат [3].

Перечисленные преимущества отвечают основным принципам современной детской хирургии, что делает применение эндоскопической хирургии в детской хирургической практике наиболее целесообразным [4].

В нашей стране, несмотря на многолетний и успешный опыт применения лапароскопии при отдельных хирургических состояниях, до сих пор отсутствуют комплексные исследования, отражающие современное место лапароскопических подходов в детской хирургии, особенно в стационаре, специализирующемся на оказании неотложной хирургической и гинекологической помощи.

Отдельные эндохирургические методики, прежде всего, лапароскопическая аппендэктомия, получили широкое распространение в практике детской хирургии, доказали свою эффективность [4–7], однако даже в этом случае далеко не всеми авторами лапароскопическая аппендэктомия признается безусловным методом выбора при лечении детей с деструктивным аппендицитом и аппендикулярным перитонитом [8].

Лапароскопическое лечение других распространенных и более редких видов ургентной патологии — кишечной инвагинации, острой спаечной непроходимости кишечника, патологии дивертикула Меккеля, ущемленной паховой грыжи, перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, острого холецистита, острого панкреатита и панкреонекроза, осложнений воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита и болезни Крона) и др. — до настоящего времени в большей степени остается исключением, чем правилом, в детской хирургии [4, 9].

В условиях все большего распространения лапароскопической хирургии, выполнения эндохирургических операций врачами с разной степенью общехирургической и специальной подготовки, несомненно, важным является современный подход к повышению безопасности лапароскопических операций, который включает в себя широкий комплекс мер — технических, технологических и организационных [10, 11].

В современных условиях не менее важным представляется вопрос экономической обоснованности не только внедрения отдельных новых методик, но и экономической эффективности и обоснованности полного перехода экстренных хирургических служб хирургического стационара на новые эндохирургические технологии.

Цель данной публикации — осветить имеющуюся на данный момент литературу по вопросам неотложной детской абдоминальной хирургии, а именно — о развитии лапароскопической хирургии в педиатрии в Российской Федерации, о современном состоянии данной проблемы

в хирургических стационарах, о сложностях, связанных с переходом на выполнение малоинвазивных хирургических вмешательств, при оказании экстренной хирургической помощи детям. Источники поиска — научные электронные библиотеки Pubmed и e-Library. При поиске использовались следующие ключевые слова: неотложная хирургия в педиатрии, лапароскопия в педиатрии. В результате поиска найдено более 1000 статей, но в конечный обзор включены те, которые в большей степени соответствовали нашим критериям отбора и отражали тему статьи полно и более детально.

ЛАПАРОСКОПИЯ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Лапароскопическая хирургия у детей развивалась поэтапно. Вначале в педиатрической практике проводилась адаптация таких распространенных лапароскопических операций у взрослых, как холецистэктомия; затем малоинвазивные методы стали использовать в торакокопии для проведения специфических операций у детей, например реконструкции атрезии пищевода [12, 13].

Важно отметить вклад в развитие педиатрической лапароскопии отечественных детских хирургов. В 1969 г. в журнале «Вестник хирургии имени И.И. Грекова» была опубликована первая работа о применении лапароскопии у детей учеными Н. Куц и А. Тимченко, в которой авторы представили результаты лапароскопического оперативного лечения 106 детей с различными заболеваниями органов брюшной полости и забрюшинного пространства [14]. Авторами было показано, что, благодаря методу с такими широкими диагностическими возможностями, удалось верифицировать заболевание и получить хорошие результаты у пациентов с неясным диагнозом. В 1971 г. аналогичная работа была опубликована американскими детскими хирургами L. Gans и G. Bersi [15].

В 1982 г. появилось сообщение В. Manegold и Н. Schlicker о проведении операции по рассечению спаек брюшной полости у новорожденного [16]. В этом же году в клинике детской хирургии Российского государственного медицинского университета (ныне РНИМУ им. Н.И. Пирогова) использован лапароскопический подход к расправлению инвагинаций [17].

В 1991 г. J. Valla с соавт. описана первая лапароскопическая аппендэктомия у детей [18], J. Alain с соавт. — лапароскопическое лечение врожденного гипертрофического пилоростеноза [19].

В 1992 г. М. Koyle с колл. выполнили лапароскопическую нефрэктомия у грудного ребенка [20]. В 1995 г. D. van der Zee с колл. использовали лапароскопический подход при диафрагмальной грыже, мальротации, кисте яичников [21]. К 1996 г. уже накопился достаточный опыт лапароскопического лечения болезни Гиршпрунга: операции по Свенсону, Соаве, Дюамелю [22, 23]. R. Powell в том же году сообщил о лапароскопическом наложении анастомозов у новорожденных с непроходимостью кишечника [24].

В 1993 г., спустя 2 года после выполнения аналогичной процедуры у взрослого [25], K. Georgeson и T. Lobe были выполнены лапароскопические фундопликации по Ниссену у детей [26, 27]. В российской практике данные операции выполняются с 2003 г. — после успешного опыта профессора А. Разумовского [28].

Основной рост числа миниинвазивных оперативных вмешательств у детей пришелся на начало XXI века. Так, согласно Н. Jen и S. Shew, применение лапароскопии при лечении острого аппендицита возросло за 7 лет

(с 1999 до 2006 г.) с 18,6 до 52% [29]. А по данным, полученным другими авторами, в США доля операций у детей, выполняемых лапароскопическим доступом, выросла с 10 до 95% в течение 1997–2005 гг. [30].

СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ ЛАПАРОСКОПИИ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

На сегодняшний момент выполнение операций из лапароскопического доступа возможно у детей любых возрастных групп, в том числе у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении [31]. Оперативные вмешательства могут быть как плановыми, так и экстренными.

Оперативные вмешательства в экстренной хирургии у детей выполняются при остром аппендиците (более чем в 70% случаев), дивертикуле Меккеля, спаечной кишечной непроходимости, кистах яичников и других патологиях [32–34].

На современном этапе оптимальным диагностическим методом у детей во всех случаях сомнительной диагностики острых хирургических заболеваний органов брюшной полости является лапароскопия. В кратчайшие сроки и с высокой точностью данный метод позволяет полностью решить диагностические проблемы. Во время проведения диагностической лапароскопии возможно выполнение многих манипуляций (таких как санация и дренирование брюшной полости, эндокоагуляция, биопсия и др.), что является несомненным достоинством метода [4, 34–36].

На разных этапах становления лапароскопической хирургии при ургентных состояниях у детей были разработаны алгоритмы применения эндовидеохирургических методик. Наиболее разработаны алгоритмы ведения детей с острым аппендицитом [4, 7, 34]; А. Дроновым и соавт. [4] разработаны алгоритмы применения лапароскопии при большинстве экстренных состояний (таких как острый аппендицит, кишечная инвагинация, спаечная болезнь, дивертикул Меккеля), предложена хирургическая тактика при ургентных заболеваниях органов малого таза у девочек, описан алгоритм эндоскопического и лапароскопического этапа при кишечной инвагинации у детей. Достаточно широко представлены публикации по тактике ведения детей с острой травмой живота [4, 36], детей с абдоминальным болевым синдромом неясной этиологии, в том числе при сочетанной патологии у девочек [4, 37].

Важно отметить, что многие исследования показали преимущества лапароскопических методов у пациентов с травматическим повреждением поджелудочной железы, однако отметили и недостатки [36, 38–42] (табл. 1).

Таблица 1. Преимущества и недостатки лапароскопии при травме у детей

Table 1. Advantages and disadvantages of laparoscopy in children with trauma

Преимущества	Недостатки
Обоснованность выбора метода — лапароскопический или открытое вмешательство	Повышение риска дислокации (ложноотрицательная постановка в 16–20%)
Малое расширение пупочного разреза (мини-лапаротомия)	Повреждение троакарном
Меньшая травматизация тканей кишечника	Воздушная эмболия
Снижение интенсивности послеоперационного болевого синдрома	Повреждение окружающих структур (сосуды, капсула селезенки)
Уменьшение срока пребывания в стационаре	Увеличение времени предоперационной подготовки
Потенциальное уменьшение риска образования спаечного процесса	-

Получены обнадеживающие результаты лапароскопического лечения по сравнению с открытыми операциями у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника — болезнью Крона и язвенным колитом. Удалось сократить время операции, число послеоперационных осложнений, сроки госпитализации, время парентеральной терапии наркотическими анальгетиками, быстрее вернуться к энтеральной нагрузке кишечника и регулярному питанию [43–46].

Ключом к дальнейшему успеху малоинвазивной хирургии является приверженность инновациям и конструктивному сравнению со стандартными методиками. В течение последнего десятилетия появилось несколько новых, разработанных специально для использования у детей хирургических подходов.

Дальнейшее развитие лапароскопической хирургии у детей приобрело направленность в сторону еще меньшей инвазивности и технологичности. Так, благодаря зарубежному опыту, в период с 2002 по 2015 г. стало известно о применении однопортового доступа и робот-ассистированной хирургии [47–54].

Появление однопортовой лапароскопической хирургии обусловлено желанием ограничить видимые шрамы. Таким методом выполняли холецист- и аппендэктомию у взрослых в 2008 и 2009 гг. [47–50]. Вскоре после успеха однопортовых операций эти процедуры были приняты и у детей [47, 51, 52], а в 2010 г. О. Muensterer и колл. впервые сообщили о подобных процедурах у младенцев [54].

В 2011 г. Е. Hansen и колл. [55] сообщили о самом большом количестве однопортовых лапароскопических вмешательств, выполненных у детей, — 224 в течение 13 месяцев (табл. 2). В процессе лечения было зарегистрировано 5 осложнений, большинство из которых были термическими повреждениями кишечника или травмами, обусловленными тягой. Все осложнения, кроме одного, были устранены при введении 2 или 3 портов, и ни одно из них не привело к лапаротомии. В дополнение к своим результатам, исследователи прокомментировали то, что они считают наиболее сложным при проведении однопортовой лапароскопической операции: скудность инструментов, внутрибрюшное давление, уменьшение степени свободы, наложение швов и просмотр в режиме 1 эндоскопа. Хотя в данном исследовании, как и в других, обсуждались целесообразность и безопасность этих процедур в педиатрической популяции, была подчеркнута необходимость проведения большего числа исследований для определения долгосрочного результата, а также дальнейшее совершенствование технологии, прежде чем предложенный метод найдет широкое применение в педиатрической хирургии.

Таблица 2. Виды оперативных вмешательств [55]**Table 2.** Types of surgical interventions [55]

Вид операции	Число пациентов
Аппендэктомия	130
Пилоромия	32
Холецистэктомия	32
Операции по поводу паховой грыжи	11
Фундопликация по Нильсону	6
Лапароскопическое низведение толстой кишки	1
Спленэктомия	2
Резекция илеоцекального угла	2
Колэктомия	1
Биопсия легких	1
Удаление кисты яичника	1
Диагностическая лапароскопия	1
Перитонеальный диализный катетер	1

Другим перспективным направлением малоинвазивной хирургии является роботизированная хирургия — технология, которая предлагает трехмерную визуализацию, бесконтактное управление инструментом. Впервые данная методика была использована в педиатрической урологии [56–59]. В 2008 г. J. Meehan и A. Sandler [60] опубликовали первый всеобъемлющий отчет о роботизированной хирургии у 100 детей с различной хирургической патологией. Пациентам были выполнены 24 различные процедуры (89% абдоминальных, 11% торакальных), при этом 13% оперативных вмешательств были преобразованы в открытые. Осложнений от использования роботизированных инструментов не зарегистрировано. Значительная стоимость считается ограничивающим фактором для активного внедрения и распространения педиатрической роботизированной хирургии.

В 2010 г. A. Albassam и его колл. [61] сообщили о проведении фундопликации по Нильсону у 50 детей. Лапароскопические операции были проведены 25 пациентам, другим 25 — роботизированная фундопликация. Результаты сравнительного анализа не показали существенных различий в сроках госпитализации, числе послеоперационных осложнений или послеоперационной анальгезии. Таким образом, ученые подтвердили, что роботизированная хирургия у педиатрических пациентов возможна, но значительная ее стоимость ограничивает применение.

В целом, роботизированная хирургия — безопасный и эффективный хирургический метод терапии у детей. Однако необходимо проведение долгосрочных исследований, а также разработка стратегии сокращения затрат, чтобы реально изменить влияние этой технологии на педиатрическую хирургию. Кроме того, развитие техники, совершенствование анестезиологического обеспечения позволили выполнять сложные реконструктивно-пластические операции при врожденных пороках развития у детей (болезни Гиршпрунга, атрезии желчевыводящих путей, кистах холедоха, дуоденальной непроходимости и др.) с использованием мини-инвазивных технологий [9].

Таким образом, анализируя исторические аспекты развития лапароскопической хирургии, в частности ургентной абдоминальной хирургии у детей, следует отметить, что на современном этапе широко представлены данные практически по всем заболеваниям органов брюшной полости детского возраста. Тем не менее, анализ публикаций показал, что авторы чаще сосредоточены на конкретной проблеме, не ставя перед собой задачи комплексной оценки лапароскопических методик с анализом сплошной выборки больных; единичные публикации освещают такую проблему, как воспалительные заболевания кишечника у детей [9]. Осложнения болезни Крона и язвенного колита, такие как тяжелое некупирующееся кишечное кровотечение, кишечная непроходимость на фоне стриктуры, перфорация, токсическая дилатация толстой кишки, перитонит на фоне выраженного трансмурального воспаления кишечной стенки, иногда с формированием внутренних свищей и др., нередко требуют проведения хирургических вмешательств, в том числе и по экстренным показаниям [9]. Следует сделать вывод, что лапароскопические хирургические методики, применяемые у детей с ургентными заболеваниями органов брюшной полости, требуют дальнейшего совершенствования.

РИСКИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ

Эндовидеохирургия не является абсолютно безопасной и не может не иметь осложнений. При выполнении эндоскопических вмешательств важно не пренебрегать мелочами в дооперационном обследовании и подготовке пациента к операции, а также подготовке и настройке аппаратуры. Очень важно наличие алгоритма действий в случаях возникновения тех или иных осложнений. Это основополагающий момент, который позволяет вначале предупредить, а затем быстро и безопасно ликвидировать возникшее осложнение при лапароскопической операции. Частота осложнений во время выполнения лапароскопических манипуляций у детей колеблется от 4 до 5%, в большинстве случаев с ними получается справиться лапароскопически [61–63]. Причины осложнений могут быть обусловлены минимальным доступом по сравнению с открытыми оперативными вмешательствами. Однако результаты последних исследований подтверждают безопасность малоинвазивной хирургии в педиатрии, что послужило основанием для включения данных методик в стандарты оказания хирургической помощи детям [64–67].

В настоящее время все возможные осложнения лапароскопических операций хорошо изучены и описаны, так же как и меры по их предотвращению [4, 68].

Осложнения имеют условное разделение на группы.

1. **Анестезиологические**, связанные с нарушением сердечно-легочной деятельности при повышении внутрибрюшного давления и в связи с наложением карбоксиперитонеума [68].

Современное развитие анестезиологии обусловило проведение длительных лапароскопических операций без риска для пациента. К особенностям анестезиологического обеспечения лапароскопических операций у детей следует отнести обязательное проведение эндо-трахеальной анестезии. Лапароскопические хирургические методики, особенно применяемые по экстренным показаниям у тяжелых или необследованных пациентов, предъявляют большие требования к интраоперационному мониторингу пациента и адекватному анестезиологическому пособию:

- при проведении любого лапароскопического диагностического исследования и лапароскопической операции необходимо выполнение общей анестезии с искусственной вентиляции легких;
 - в течение лапароскопической операции необходимым условием удобного оперирования, а также профилактики интраоперационных и послеоперационных осложнений является хорошая мышечная релаксация;
 - обязательным условием безопасности проведения анестезии и оперативного вмешательства является тщательный интраоперационный мониторинг [68].
2. *Осложнения, возникающие на этапе оперативного доступа*, связанные с травматизацией органов брюшной полости или крупных сосудов, а также внебрюшинного введения углекислого газа.

По данным различных авторов, частота повреждений большого сальника, желудка, кишечника, печени, крупных сосудов и других органов колеблется от 0,1 до 2% при проведении пункции брюшной полости [68]. Более половины осложнений связаны со спаечным процессом в брюшной полости — 6% [68]. С развитием новых технологий и совершенствованием технического обеспечения и инструментария многие противопоказания стали расцениваться как относительные. В том числе выяснилось, что безопасное выполнение лапароскопических вмешательств у большинства пациентов со спаечным процессом брюшной полости возможно при условии адекватной оценки распространенности спаечного процесса, правильного выбора хирургического доступа и использования специальных технических приемов [64]. В профилактике дальнейшего образования спаек ведущая роль при этом также отводится лапароскопическим технологиям [9].

Методика открытой лапароскопии, диагностическая лапароскопия с осмотром брюшной полости сразу после обеспечения оперативного доступа позволяет избежать подобных осложнений, либо своевременно устранить их.

3. *Интраоперационные осложнения*, которые также можно разделить на несколько групп: к одной из них относятся осложнения, связанные непосредственно с оперативным вмешательством (такие как кровотечение, перфорация полого органа и т.п.), к другой — осложнения, связанные с использованием электрокоагуляции [68], хотя последнее с современных позиций является весьма спорным сегодня.
4. *Инфекционные осложнения лапароскопических операций*.

По многочисленным литературным данным, инфекции троакарных ран — достаточно редкое осложнение, не превышает 1%. Для предотвращения инфекции необходимы бережное обращение с тканями, удаление органа в контейнер через разрез в области наименьшей толщины брюшной стенки, антибиотикопрофилактика [68], хотя последнее с современных позиций является весьма спорным сегодня..

Анализируя данные литературы, следует отметить, что с развитием современных технологий наблюдается снижение процента всех групп осложнений. Так, по данным исследований 2000–2005 гг. [69, 70], их число описывалось в пределах 2–5% для плановой и достигало 10–12% для экстренной абдоминальной хирургии, к 2012–2015 гг. отмечается снижение процента осложнений до 0,5% в плановой и не превышает 1–2% в экстренной лапароскопической абдоминальной хирургии у детей [71].

Изменения претерпели как показания, так и противопоказания к применению мини-инвазивных технологий.

На разных этапах использования метода лапароскопии показания и противопоказания к эндоскопическим вмешательствам значительно менялись в сторону максимального расширения показаний к малоинвазивным методам исследования и лечения.

Абсолютными противопоказаниями к лапароскопии ранее считались:

- наличие рубцов на передней брюшной стенке после ранее перенесенных лапаротомий;
- спаечная кишечная непроходимость с парезом кишечника;
- перитонит местный или разлитой;
- малый возраст пациентов (дети периода новорожденности, недоношенные и с дефицитом массы тела);
- наличие пальпируемого образования в брюшной полости.

В настоящее время эти противопоказания стали весьма относительными, а некоторые из перечисленных, наоборот, являются прямым показанием к проведению диагностической лапароскопии и лапароскопических операций [4, 9].

В медицинской литературе можно встретить множество определений хирургического риска. Во всемирно известном глобальном руководстве по хирургии **Sabiston Textbook of Surgery** понятие операционного риска в широком смысле трактуется как сумма всех рисков, связанных с проведением хирургического вмешательства. Основными распространенными факторами риска являются характер первичной хирургической патологии и ее влияние на гомеостаз, возраст пациента, характер и степень компенсации сопутствующих заболеваний, анестезиологическое обеспечение, объем предстоящей операции и возможность интенсивной терапии в послеоперационном периоде. У больных раннего возраста неблагоприятные исходы хирургических операций зависят в основном от осложнений сопутствующих заболеваний, а не только от развивающихся в результате оперативного вмешательства. Объем операции и техника ее выполнения являются факторами риска, которые поддаются коррекции [72]. Основные правила снижения риска операции — минимальная травма при максимальной защите пациента. Снижение операционной травмы, сокращение неизбежной потери крови, щадящее отношение к тканям зачастую уменьшают продолжительность операции и, возможно, ее объем.

Хирургические операции предлагают подразделять на вмешательства с низким, средним и высоким операционным риском [4].

По данным литературы, быстрая и объективная оценка хирургического риска на основании анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных в последние годы приобретает рутинное значение [68].

В современной литературе широко освещены основные риски и возможные осложнения оперативных вмешательств у детей с использованием эндовидеохирургических методов, имеются рекомендации по профилактике осложнений, тем не менее в проанализированном материале не отражено комплексного подхода ко всем фазам в лечении пациентов с учетом специфики заболевания. Считаю важным отметить, что только комплексный подход, включающий дооперационное обследование, интраоперационный мониторинг состояния пациента и соответствующее послеоперационное ведение больного, тесное взаимодействие анестезиологической, хирургической и диагностических служб, привлечение смежных специалистов, позволяет достичь оптимального результата. Таким образом, тема требует дальнейшего изучения.

ПОЛНЫЙ ПЕРЕХОД КЛИНИКИ НА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЙ МЕТОД В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Безопасность широкого применения лапароскопических технологий в клинике детской хирургии не вызывает сомнений. В современных экономических условиях все более актуальным становится вопрос о полном переходе клиник на лапароскопический метод лечения детей с хирургической патологией.

Интересным представляется мультицентровое исследование, проведенное в Европе и направленное на оценку современного состояния детской хирургии [73]. В исследование включены результаты опроса хирургов более чем 440 центров, расположенных в разных странах Европы. По данным анкетирования, более 75% медицинских стационаров имеют обучающие центры, причем больше половины из них относятся к университетским клиникам. Лапароскопическая хирургия используется в 90–100% медицинских центров (в зависимости от страны), участвовавших в исследовании. Роботизированная хирургия наиболее распространена во Франции — 35% медицинских центров, в остальных странах Европы и зоны Бенилюкс этот показатель колеблется от 12 до 20%.

Европейской ассоциацией эндоскопической хирургии получены иные данные при опросе хирургов, работающих с детьми [74]: 53% опрошенных высказывают мнение о необходимости начального обучения открытым хирургическим методикам, а потом лапароскопической технике; 57,2% — отмечают необходимость сочетания обучения двум методикам параллельно, из них 96% выражают мнение о необходимости обучения малоинвазивной хирургии; 81% — отметили, что нуждаются в базовом обучении лапароскопическим методикам, а 95% — в усовершенствовании своих навыков.

По данным публикаций и выступлений зарубежных авторов, многие современные клиники Европы и США уже осуществили полный переход на лапароскопические виды оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии у детей. Так, в докладах признанных мировых лидеров в лапароскопической детской хирургии (P. Lagausie, Z. Zacharia, G. Holcomb, K. Georgeson, S. Rothenberg и др.) на ежегодных конгрессах Европейской ассоциации детских хирургов, а также других международных конгрессах, посвященных проблемам современной детской хирургии (BAPS, IPEG WOFAPS), неоднократно сообщалось о выполнении оперативных вмешательств при различной абдоминальной патологии у детей с использованием эндовидеохирургических техник в 99–100% случаев. В ряде докладов даже звучала мысль о необходимости включения в программу обучающих центров тренингов по открытой хирургии, т.к. обучение в медицинских вузах подразумевает изначальную ориентированность хирургов на лапароскопические методы оперативных вмешательств.

Представляет интерес ретроспективное исследование внедрения малоинвазивных хирургических вмешательств в двух многопрофильных педиатрических стационарах [75]. В одном из них в штате был детский хирург, обученный методикам лапароскопических операций и имеющий опыт в этой области. Сравнительный анализ проведен за 10-летний период (с 2000 по 2009 г.). Выявлено, что изначально стационары существенно отличались по объему лапароскопических операций ($p < 0,001$). За период наблюдения увеличение числа малоинвазивных оперативных вмешательств наблюдалось в стационаре с опытным хирургом по всем видам

хирургической патологии ($p < 0,001$). Согласно результатам исследования, наличие опытного хирурга является важным моментом для фактической реализации и более широкого использования и внедрения методов малоинвазивной хирургии в стационаре. Наличие хирурга с опытом позволяет другим специалистам чувствовать себя более комфортно, особенно в сложных ситуациях. Обмен опытом является неотъемлемой частью хирургического обучения.

В отечественных источниках встречаются лишь единичные исследования, касающиеся освоения современных хирургических технологий и возможных схем полного перехода работы клиник на лапароскопическую хирургию [76, 77].

В своей работе Э. Галлямов показал [77], что для совершенствования и внедрения малоинвазивных вмешательств в клиническую практику, а также для совершенствования организации эндохирurgicalической службы в хирургическом стационаре необходимы постоянное повышение уровня диагностического, анестезиолого-реанимационного и технологического обеспечения, разработка стандартов эндохирurgicalических операций, многоэтапное повышение уровня практикующих специалистов, внедрение комплексной программы обучения хирургов. По результатам исследования, 38,5% респондентов заявили, что в их лечебных учреждениях диагностические лапароскопии производит врач, специально подготовленный по специальности «эндоскопия», 1/4 (24,1%) — что операции проводит гинеколог, большинство (72,8%) указали хирурга, меньшинство (4,9 и 3,3%) — уролога и разных специалистов соответственно. Диагностическая лапароскопическая служба была представлена самостоятельным подразделением более чем в 2/3 лечебных учреждений, поэтому перевод данной диагностической процедуры в лечебное хирургическое вмешательство был невозможен. Видеопротоколирование эндоскопических операций проводилось лишь в 43,1% клиник.

Важно отметить, что абсолютное большинство (91,8%) респондентов высказали желание продолжить обучение эндохирurgicalическому методу. Подготовка нового поколения специалистов-хирургов, владеющих новыми технологиями малоинвазивной хирургии, является одной из актуальных проблем, которую «обнажило» данное исследование. Было выявлено, что ни в одном из регионов не существует стройной, эффективной, строго продуманной организационной и учебно-методической системы. С другой стороны, освоение новых, сложных эндохирurgicalических технологий, приобретение «ювелирных» навыков могут быть сопряжены с повышенным риском возникновения осложнений из-за непредсказуемого течения операции. На этапе внедрения методики при любом методе подготовки эндохирурга опасность эндохирurgicalического вмешательства для пациента существенно выше.

Таким образом, ключевым фактором успешного решения проблемы может быть системная профессиональная подготовка специалистов в региональных масштабах. Повышение эффективности обучения эндохирurgicalическому методу выполнения сложных операций, совершенствование мастерства хирурга на всех этапах его деятельности — от освоения простых, элементарных навыков до самых сложных методик — является главной государственной проблемой.

Вполне очевидна запоздалая реакция (скорее, ее отсутствие) организаторов здравоохранения и медицинских вузов. Учитывая тот факт, что для опытных хирургов

процесс переучивания затруднен как с этической стороны, так и в связи с недостаточным знанием работы с эндоскопической техникой и отсутствием привычных операционных навыков, то необходима реорганизация процесса обучения в медицинских вузах, а именно внедрение обучения эндоскопическим и технологическим хирургическим приемам в рамках ординатуры, либо в виде ее продолжения.

На примере крупного многопрофильного педиатрического стационара в работе Ю. Соколова и соавт. [76] проанализирован опыт внедрения и развития круглосуточной экстренной лапароскопической службы в течение 6 лет. Результаты показали, что частота применения лапароскопической аппендэктомии у детей с острым аппендицитом повысилась до 94,5%.

Сложности с внедрением лапароскопических операций в повседневную работу хирургического стационара потребовали решения ряда организационных вопросов, таких как приобретение необходимого оборудования и обучение специалистов. Данная проблема представляет интерес как для детских хирургов, так и организаторов здравоохранения.

На начальном этапе в указанной клинике работали только 3 хирурга, владеющих методикой лапароскопии, а в наличии был единственный набор лапароскопических инструментов. В дневное время ежегодно выполнялось от 30 до 60 лапароскопических операций, или 12% общего числа хирургических вмешательств по поводу острого аппендицита.

На следующем этапе руководство стационара приняло решение о необходимости внедрения лапароскопических технологий для оказания медицинской помощи в круглосуточном режиме. Для решения этой задачи все старшие хирурги в течение года прошли обучение по специальности «эндоскопия», был приобретен необходимый набор лапароскопических инструментов и видеооборудования, что позволило обеспечить все дежурные бригады подготовленными специалистами и оборудованием. Таким образом, для круглосуточного выполнения диагностических и лечебных лапароскопий были созданы все условия.

Лапароскопические операции в стационаре в дневное время выполнялись всеми сертифицированными специалистами отделения экстренной хирургии, что было регламентировано внутренним приказом больницы. Таким образом, всем хирургам были обеспечены равные условия для освоения лапароскопических технологий на этапах внедрения нового метода.

Видеофиксация операции на записывающее устройство с последующей оценкой интраоперационных данных руководителями хирургической службы и сотрудниками кафедры явилась важным организационным фактором в подготовке специалистов. Подобный способ контроля — весьма эффективный метод контроля и хранения информации — успешно применяется во многих хирургических стационарах.

Результаты вышеуказанных мероприятий позволили увеличить число лапароскопических вмешательств за 6-летний период в 4 раза — со 106 до 438, что составило 94,5% всех выполненных аппендэктомий за год. При ежегодной нагрузке в 500 лапароскопических аппендэктомий благодаря работе 15 специалистов, в совершенстве владеющих оперативной техникой, полностью удалось обеспечить потребность детского хирургического стационара.

Представленная модель организации хирургической службы за относительно короткий временной проме-

жуток позволила внедрить оперативную лапароскопию в круглосуточном режиме в работу детского хирургического стационара.

Таким образом, в зарубежных источниках широко представлена информация о полном переходе клиник на эндовидеохирургические технологии оперативных вмешательств у детей, однако в большей степени она носит информационный характер и не содержит конкретных алгоритмов.

Отечественными авторами представлен более глубокий анализ проблем, возникающих при осуществлении полного перехода клиники на новые современные технологии; также предложены действенные схемы, которые, однако, эффективны при конкретной патологии (острый аппендицит) в отдельно взятом стационаре. В условиях крупного хирургического стационара в составе федерального центра, как правило, представлены практически все виды ургентной хирургической патологии: наиболее распространенная — острый аппендицит, в том числе осложненные его формы, а также патология, связанная с осложнениями дивертикула Меккеля, инвагинацией кишечника, острой спаечной кишечной непроходимостью, ущемленной паховой грыжей, врожденным пилоростенозом. Среди редких видов патологии — язвенный колит, болезнь Крона, острый холецистит и механическая желтуха у детей с желчнокаменной болезнью, деструктивные формы острого панкреатита, кровотечения у детей с выраженными нарушениями в свертывающей системе крови (тромбоцитопении, тромбоцитопатии и др.), а также осложнения после ранее выполненных экстренных и плановых хирургических операций.

До настоящего времени нет четких алгоритмов полного перехода клиники на лапароскопический метод хирургического лечения детей со всеми представленными видами ургентной абдоминальной патологии, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения и разработки проблемы.

ВОПРОСЫ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЭКСТРЕННОЙ ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ

Одной из основных целей совершенствования здравоохранения является обеспечение качества медицинских услуг. Один из параметров качества — эффективность. Различают медицинскую, экономическую и социальную эффективность здравоохранения. Эффективное движение отрасли вперед возможно лишь по интенсивному пути, учитывая реалии современного состояния экономики. Во всем мире разработаны меры для улучшения качества медицинской помощи и ее интенсификации. Они направлены на сокращение сроков госпитализации, повышение уровня госпитализации и т.д. В России продолжают оценивать эффективность и интенсивность деятельности стационаров по среднегодовой занятости койки. Критерием эффективности все чаще становятся качество оказания медицинской помощи и экономические аспекты. Методы, которые приводят к уменьшению числа осложнений, сокращению сроков лечения больных, снижению числа повторных госпитализаций, считаются экономически эффективными. Эти методы должны стать инструментом повышения уровня конкурентоспособности больничного учреждения. При анализе параметра затраты/эффективность результаты выражаются в натуральных единицах, например в послеоперационных койко-днях. Коэффициент результат/еди-

ница затрат является в данном случае показателем эффективности [78].

Более широко представлена оценка клинко-экономической эффективности мини-инвазивных технологий в экстренной хирургии у взрослых пациентов. Это связано с тем, что для оценки не только и не столько затрат на лечение пациента, но и клинко-социальных аспектов эффективности применяемых методик гораздо больше возможностей в проведении опросов и анкетирований. Кроме того, среди работающего населения для определения экономической эффективности используются методики по оценке продолжительности нетрудоспособности [79].

Результаты оценки эффективности мини-инвазивных эндоскопических и лапароскопических методик за 5 лет на большом клиническом материале (более 10 000 больных) на базе экстренного хирургического стационара [80] продемонстрировали следующее: у 2942 (23,6%) пациентов патологии со стороны органов брюшной полости не обнаружено, а у 5008 выявлена различная патология, не требующая оперативного вмешательства. Заболевания только 4490 (36,1%) из 12 450 больных, направленных на экстренную диагностическую лапароскопию с подозрением на острую абдоминальную патологию, требовали экстренной операции. Таким образом, удалось избежать напрасных лапаротомий в 63,9% случаев. Под видеолaparоскопическим контролем у 630 больных с панкреонекрозом произведено дренирование брюшной полости. Принятая методика (лапароскопическая санация брюшной полости, аспирация панкреатического сока, назоинтестинальная интубация) позволила сократить летальность с 28,4 до 18,6% при лечении больных с панкреонекрозом [80].

Новое вмешательство на практике позволяет добиться положительных лечебных эффектов за счет дополнительных затрат. В таком случае требуется более эффективный метод экономической оценки нового вида оперативного вмешательства — анализ эффективности затрат [81]. Под экономической эффективностью данного метода подразумевается получение дополнительных преимуществ при вложении дополнительных средств. Таким образом, экономически выгодным будет считаться либо более эффективный метод, требующий при этом больших затрат, однако полученные преимущества со временем оправдают дополнительные затраты; либо метод, требующий меньших затрат при той же клинической эффективности; либо менее эффективный метод, но требующий гораздо меньших затрат, при этом преимущества конкурирующего метода не должны оправдывать дополнительных затрат [82].

При анализе эффективности нового метода хирургической коррекции целесообразно использование следующих параметров: эффективность, инвазивность, экономичность, косметичность и качество жизни пациента после операции [83].

Наиболее изученным является вопрос сравнительной клинко-экономической эффективности лапароскопической аппендэктомии по сравнению с открытой методикой как у детей, так и у взрослых [83, 84]. Доказано достоверное снижение длительности болевого синдрома в 2–3 раза, а значит, и затрат на обезболивание; снижение количества осложнений на 70–75%, а значит, сокращение длительности пребывания пациента на койке, длительности послеоперационной инфузионной и антибактериальной терапии.

Представляет интерес исследование фармакоэкономического анализа лапароскопической аппендэктомии

в сравнении с открытой операцией при лечении перфорированного аппендицита [85]. Проведен ретроспективный обзор медицинских карт пациентов моложе 17 лет для лечения перфоративного аппендицита в течение 12,5 лет в медицинском центре. Характеристики пациента, предоперационные индексы и послеоперационные результаты были проанализированы для пациентов, перенесших лапароскопическую и открытую аппендэктомию. Из 289 пациентов, отвечавших критериям включения и разделенных на группы с эквивалентными демографическими характеристиками и предоперационными показателями, 86 (29,8%) была проведена лапароскопическая операция и 203 (70,2%) — открытая. Прямые расходы на проведение лапароскопических и открытых операций почти не различались. У пациентов первой группы была более низкая частота инфицирования раны (1,2 против 8,9%; $p=0,017$), реже использовалось парентеральное питание (23,3 против 50,7%; $p<0,0001$) и зарегистрирована меньшая продолжительность пребывания на койке ($5,56\pm 2,38$ против $7,25\pm 3,77$ дней; $p<0,0001$). Не выявлено существенной разницы в частоте возникновения послеоперационного абсцесса, потребности проведения повторного оперативного вмешательства или повторной госпитализации. Таким образом, у детей с перфоративным аппендицитом, которым была проведена лапароскопическая аппендэктомия, отмечалось меньше случаев инфекционных осложнений и более короткая продолжительность пребывания в стационаре по сравнению с пациентами, которым была проведена открытая аппендэктомия, без увеличения расходов на стационарные услуги.

Аналогичные показатели получены при оценке эффективности лапароскопических операций при наиболее распространенных заболеваниях органов брюшной полости у детей [86, 87].

Таким образом, можно считать доказанной социальную целесообразность и клинко-экономическую эффективность лапароскопических методов хирургических вмешательств при заболеваниях органов брюшной полости. Тем не менее, нет достоверных данных по вопросу экономических аспектов применения мини-инвазивных методик при сложной сочетанной экстренной абдоминальной патологии у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных, посвященных проблеме лапароскопических операций в неотложной детской абдоминальной хирургии, выявил ряд проблем, требующих дальнейшего изучения и доработки.

В современной литературе широко освещены основные риски и возможные осложнения оперативных вмешательств у детей с использованием эндовидеохирургических методов, имеются рекомендации по профилактике осложнений, тем не менее в проанализированном материале не отражено комплексного подхода ко всем фазам в лечении пациентов с учетом специфики заболевания.

До настоящего времени нет четких алгоритмов полного перехода клиники на лапароскопический подход к хирургическому лечению детей со всеми представленными видами ургентной абдоминальной патологии, нет достоверных данных по вопросу экономических аспектов применения мини-инвазивных методик при сложной сочетанной экстренной абдоминальной патологии у детей.

За последние несколько десятилетий хирургия резко изменилась. Появление малоинвазивных методов позволило детским хирургам справляться с критиче-

скими состояниями у новорожденных, детей и подростков, снизить интенсивность и продолжительность болевого синдрома в послеоперационном периоде, ускорить процесс реабилитации. Процедуры, которые раньше считались слишком сложными для применения у детей и даже были противопоказаны педиатрическим пациентам, в настоящее время стали стандартными процедурами. Новые методы, такие как лапароскопия с одним разрезом, хирургия в сочетании с эндоскопией, роботизированная хирургия и методы, которые еще предстоит разработать, открывают новые возможности для помощи детям с неотложными хирургическими состояниями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено без финансовой поддержки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muhe E. Long-term follow-up after laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy*. 1992;24(9):754–758. doi: 10.1055/s-2007-1009119.
2. Dubois F, Berthelot G, Levard H. [Cholecystectomy by coelioscopy. (In French).] *Presse Med*. 1989;18(19):980–982.
3. Georgeson KE, Robertson DJ. Minimally invasive surgery in the neonate: review of current evidence. *Semin Perinatol*. 2004;28(3):212–220.
4. Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Котлобовский В.И. Эндоскопическая хирургия у детей / Под ред. Исакова Ю.Ф., Дронова А.Ф. — М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002. — 440 с. [Dronov AF, Poddubnyi IV, Kotlobovskii VI. *Endoskopicheskaya khirurgiya u detei*. Ed by Isakov Yu.F., Dronov A.F. Moscow: GEOTAR-MED; 2002. 440 p. (In Russ).]
5. Ярцев П.А., Ермолов А.С., Пахомова Г.В. Лапароскопия в диагностике и лечении острого аппендицита // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2010. — №4 — С. 21–25. [Iartsev PA, Ermolov AS, Pakhomova GV, et al. Laparoscopy for the diagnostic and treatment of the acute appendicitis. *Khirurgiia (Mosk)*. 2010;(4):21–25. (In Russ).]
6. Врублевский С.Г., Поддубный И.В., Трунов В.О., и др. Неотложная абдоминальная патология у детей раннего возраста // *Детская хирургия*. — 2015. — Т.19. — №3 — С. 32–35. [Vrublevsky SG, Poddubnyi IV, Tunov VO, et al. Emergency abdominal pathology in young children. *Pediatric surgery*. 2015;19(3):32–35. (In Russ).]
7. Rentea RM, Peter SD, Snyder CL. Pediatric appendicitis: state of the art review. *Pediatr Surg Int*. 2017;33(3):269–283. doi: 10.1007/s00383-016-3990-2.
8. Seetahal SA, Bolorunduro OB, Sookdeo TC, et al. Negative appendectomy: a 10-year review of a nationally representative sample. *Am J Surg*. 2011;201(4):433–437. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.10.009.
9. Jackson HT, Kane TD. Advances in minimally invasive surgery in pediatric patients. *Adv Pediatr*. 2014;61(1):149–195. doi: 10.1016/j.yapd.2014.03.011.
10. Самойленко В.В., Бунина М.В., Головенко Е.Н. Предоперационный период. Предоперационная оценка. Подготовка к плановым хирургическим вмешательствам / Под ред. Самойленко В.В. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 119 с. [Samoilenko VV, Bunina MV, Golovenko EN. *Predoperatsionnyi period. Pred-operatsionnaya otsenka. Podgotovka k planovym khirurgicheskim vmeshatel'stvam*. Ed by Samoilenko V.V. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 119 p. (In Russ).]
11. Рагимов Г.С. Обоснование выбора способа гемостаза при повреждении паренхиматозных органов брюшной полости: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Махачкала; 2013. [Ragimov GS. *Obosnovanie vybora sposoba gemostaza pri povrezhdeniyakh parenkhi-matoznykh organov bryushnoi polosti*. [dissertation abstract] Makhachkala; 2013. (In Russ).]
12. Kane TD, Nwomeh BC, Nadler ER. Thoracoscopic-assisted esophagectomy and laparoscopic gastric pull-up for lye injury. *JSLs*. 2007;11(4):474–480.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Е.Ю. Дьяконова

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

А.А. Баранов

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

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

А.С. Бекин

<http://orcid.org/0000-0002-5900-1812>

Е.А. Романова

<http://orcid.org/0000-0003-1260-180x>

А.А. Гусев

<http://orcid.org/0000-0002-2029-7820>

13. Shalaby R, Shams A, Soliman SM, et al. Laparoscopically assisted transhiatal esophagectomy with esophagogastroplasty for post-corrosive esophageal stricture treatment in children. *Pediatr Surg Int*. 2007;23(6):545–549. doi: 10.1007/s00383-007-1888-8.
14. Куц Н.Л., Тимченко А.Д. Лапароскопия у детей // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. — 1969. — Т.102. — №5 — С. 92–94. [Kushch NL, Timchenko AD. Laparoscopiya u detei. *Vestn Khir Im I I Grek*. 1969;102(5):92–94. (In Russ).]
15. Gans SL, Berci G. Advances in endoscopy of infants and children. *J Pediatr Surg*. 1971;6(2):199–233.
16. Manegold BC, Schlicker H. [Endoscopy of the digestive tract in newborns. (In German).] *Fortschr Med*. 1982;100(8):328–331.
17. Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Блинные О.К. Лапароскопия в лечении кишечной инвагинации у детей // *Анналы хирургии*. — 1996. — №1 — С. 77–81. [Dronov AF, Poddubnyi IV, Blinnikov OK. Laparoscopiya v lechenii kishechnoi invaginatsii u detei. *Annals of surgery*. 1996;(1):77–81. (In Russ).]
18. Valla JS, Limonne B, Valla V, et al. [Appendectomy with intraoperative celioscopy in children. 465 cases. (In French).] *J Chir (Paris)*. 1991;128(6–7):306–312.
19. Alain JL, Grousseau D, Terrier G. Extramucosal pyloromyotomy by laparoscopy. *Surg Endosc*. 1991;5(4):174–175.
20. Koyle MA, Woo HH, Kavoussi LR. Laparoscopic nephrectomy in the first year of life. *J Pediatr Surg*. 1993;28(5):693–695. doi: 10.1016/0022-3468(93)90034-I.
21. van der Zee DC, van Seumeren IG, Bax KM, et al. Laparoscopic approach to surgical management of ovarian cysts in the newborn. *J Pediatr Surg*. 1995;30(1):42–43. doi: 10.1016/0022-3468(95)90606-1.
22. Curran TJ, Raffensperger JG. Laparoscopic Swenson pull-through: a comparison with the open procedure. *J Pediatr Surg*. 1996;31(8):1155–1157. doi: 10.1016/S0022-3468(96)90107-4.
23. Georgeson KE, Fuenfer MM, Hardin WD. Primary laparoscopic pull-through for Hirschsprung's disease in infants and children. *J Pediatr Surg*. 1995;30(7):1017–1022. doi: 10.1016/0022-3468(95)90333-X.
24. Powell RW. Stapled intestinal anastomosis in neonates and infants: use of the endoscopic intestinal stapler. *J Pediatr Surg*. 1995;30(2):195–197. doi: 10.1016/0022-3468(95)90559-6.
25. Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surg Laparosc Endosc*. 1991;1(3):138–143.
26. Georgeson KE. Laparoscopic gastrostomy and fundoplication. *Pediatr Ann*. 1993;22(11):675–677.
27. Lobe TE, Schropp KP, Lunsford K. Laparoscopic Nissen fundoplication in childhood. *J Pediatr Surg*. 1993;28(3):358–361. doi: 10.1016/0022-3468(93)90231-9.
28. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Разумовский А.Ю., и др. Искусственный пищевод у детей // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2003. — №7 — С. 6–16. [Isakov YuF,

- Stepanov EA, Razumovskii AYU, et al. Iskusstvennyi pishchevod u detei. *Khirurgiia (Mosk)*. 2003;(7):6–16. (In Russ).]
29. Jen HC, Shew SB. Laparoscopic versus open appendectomy in children: outcomes comparison based on a statewide analysis. *J Surg Res*. 2010;161(1):13–17. doi: 10.1016/j.jss.2009.06.033.
 30. Zitsman JL. Pediatric minimal-access surgery: update 2006. *Pediatrics*. 2006;118(1):304–308. doi: 10.1542/peds.2005-2736.
 31. Pastore V, Bartoli F. Neonatal laparoscopic inguinal hernia repair: a 3-year experience. *Hernia*. 2015;19(4):611–615. doi: 10.1007/s10029-014-1269-x.
 32. Abbas TO, Hayati A, Ali M. Role of laparoscopy in non-trauma emergency pediatric surgery: a 5-year, single center experience a retrospective descriptive study with literature review. *BMC Res Notes*. 2012;5:550. doi: 10.1186/1756-0500-5-550.
 33. Ilce Z, Yildiz T, Isleyen M. The role of laparoscopy in suspicious abdomen pain in children. *Pak J Med Sci*. 2013;29(4):1042–1045.
 34. Соколов Ю.Ю., Коровин С.А., Недумов Ю.Н., и др. Эффективность лапароскопии у детей с острым аппендицитом и перитонитом // *Детская больница*. — 2013. — №2 — С. 29–33. [Sokolov YuYu, Korovin SA, Nedumov YuN, et al. Laparoscopy efficacy in the children with acute appendicitis and peritonitis. *Children's hospital*. 2013;(2):29–33. (In Russ).]
 35. Bannister SL, Wong AL, Leung AK. Acute appendicitis in an incarcerated inguinal hernia. *J Natl Med Assoc*. 2001;93(12):487–489.
 36. Al-Qahtani AR, Almaramhi H. Minimal access surgery in neonates and infants. *J Pediatr Surg*. 2006;41(5):910–913. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.01.009.
 37. Pearson EG, Clifton MS. The role of minimally invasive surgery in pediatric trauma. *Surg Clin North Am*. 2017;97(1):75–84. doi: 10.1016/j.suc.2016.08.005.
 38. Casey J, Yunker A, Anderson T. Gynecologic surgery in the pediatric and adolescent populations: review of perioperative and operative considerations. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(7):1033–1039. doi: 10.1016/j.jmig.2016.07.005.
 39. Streck CJ, Lobe TE, Pietsch JB, Lovvorn HN. Laparoscopic repair of traumatic bowel injury in children. *J Pediatr Surg*. 2006;41(11):1864–1869. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.06.049.
 40. Rossi P, Mullins D, Thal E. Role of laparoscopy in the evaluation of abdominal trauma. *Am J Surg*. 1993;166(6):707–711.
 41. Ahmed N, Whelan J, Brownlee J, et al. The contribution of laparoscopy in evaluation of penetrating abdominal wounds. *J Am Coll Surg*. 2005;201(2):213–216. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.04.021.
 42. Villavicencio RT, Aucar JA. Analysis of laparoscopy in trauma. *J Am Coll Surg*. 1999;189(1):11–20.
 43. Hasegawa T, Miki Y, Yoshioka Y, et al. Laparoscopic diagnosis of blunt abdominal trauma in children. *Pediatr Surg Int*. 1997;12(2-3):132–136.
 44. Diamond IR, Langer JC. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for adolescent Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(5):543–547. doi: 10.1097/00005176-200111000-00006.
 45. von Allmen D, Markowitz JE, York A, et al. Laparoscopic-assisted bowel resection offers advantages over open surgery for treatment of segmental Crohn's disease in children. *J Pediatr Surg*. 2003;38(6):963–965.
 46. Fraser JD, Garey CL, Laituri CA, et al. Outcomes of laparoscopic and open total colectomy in the pediatric population. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2010;20(7):659–660. doi: 10.1089/lap.2010.0086.
 47. Mattioli G, Pini-Prato A, Barabino A, et al. Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(8):839–846. doi: 10.1007/s00383-011-2885-5.
 48. Ponsky TA, Diluciano J, Chwals W, et al. Early experience with single-port laparoscopic surgery in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009;19(4):551–553. doi: 10.1089/lap.2009.0092.
 49. Podolsky ER, Rottman SJ, Poblete H, et al. Single port access (SPA) cholecystectomy: a completely transumbilical approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009;19(2):219–222. doi: 10.1089/lap.2008.0275.
 50. Canes D, Desai MM, Aron M, et al. Transumbilical single-port surgery: evolution and current status. *Eur Urol*. 2008;54(5):1020–1029. doi: 10.1016/j.eururo.2008.07.009.
 51. Gumbs AA, Milone L, Sinha P, Bessler M. Totally transumbilical laparoscopic cholecystectomy. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(3):533–534. doi: 10.1007/s11605-008-0614-8.
 52. Dutta S. Early experience with single incision laparoscopic surgery: eliminating the scar from abdominal operations. *J Pediatr Surg*. 2009;44(9):1741–1745. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.12.024.
 53. Rothenberg SS, Shipman K, Yoder S. Experience with modified single-port laparoscopic procedures in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009;19(5):695–698. doi: 10.1089/lap.2009.0148.
 54. Muensterer OJ, Adibe OO, Harmon CM, et al. Single-incision laparoscopic pyloromyotomy: initial experience. *Surg Endosc*. 2010;24(7):1589–1593. doi: 10.1007/s00464-009-0816-5.
 55. Hansen EN, Muensterer OJ, Georgeson KE, Harmon CM. Single-incision pediatric endosurgery: lessons learned from our first 224 laparoendoscopic single-site procedures in children. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(6):643–648. doi: 10.1007/s00383-010-2735-x.
 56. Kutikov A, Nguyen M, Guzzo T, et al. Robot assisted pyeloplasty in the infant—lessons learned. *J Urol*. 2006;176(5):2237–2240. doi: 10.1016/j.juro.2006.07.059.
 57. Peters CA, Woo R. Intravesical robotically assisted bilateral ureteral reimplantation. *J Endourol*. 2005;19(6):618–622. doi: 10.1089/end.2005.19.618.
 58. Passerotti C, Peters CA. Robotic-assisted laparoscopy applied to reconstructive surgeries in children. *World J Urol*. 2006;24(2):193–197. doi: 10.1007/s00345-006-0084-0.
 59. Atug F, Woods M, Burgess SV, et al. Robotic assisted laparoscopic pyeloplasty in children. *J Urol*. 2005;174(4 Pt 1):1440–1442.
 60. Meehan JJ, Sandler A. Pediatric robotic surgery: a single-institutional review of the first 100 consecutive cases. *Surg Endosc*. 2008;22(1):177–182. doi: 10.1007/s00464-007-9418-2.
 61. Albassam AA, Mallick MS, Gado A, Shoukry M. Nissen fundoplication, robotic-assisted versus laparoscopic procedure: a comparative study in children. *Eur J Pediatr Surg*. 2009;19(5):316–319. doi: 10.1055/s-0029-1220680.
 62. Esposito C, Montupet P. Complications of laparoscopic minimally invasive surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2003;7(1):13–18. doi: 10.1089/10926410360560962.
 63. Chen MK, Schropp KP, Lobe TE. Complications of minimal-access surgery in children. *J Pediatr Surg*. 1996;31(8):1161–1165. doi: 10.1016/S0022-3468(96)90109-8.
 64. Bax NM, van der Zee DC. *Complications in laparoscopic surgery in children*. In: Bax NM, Najmaldin A, Valla JS, editors. *Endoscopic surgery in children*. Berlin: Springer-Verlag; 1999. pp. 357–368.
 65. Al-Qahtani AR, Almaramhi H. Minimal access surgery in neonates and infants. *J Pediatr Surg*. 2006;41(5):910–913. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.01.009.
 66. Olivares P, Tovar JA. [Laparoscopic surgery in children. (In Spanish).] *An Esp Pediatr*. 1998;48(6):620–624.
 67. Waldschmidt J, Schier F. Laparoscopic surgery in neonates and infants. *Eur J Pediatr Surg*. 1991;1(3):145–150. doi: 10.1055/s-2008-1042476.
 68. Ure BM, Bax NM, van der Zee DC. Laparoscopy in infants and children: a prospective study on feasibility and the impact on routine surgery. *J Pediatr Surg*. 2000;35(8):1170–1173. doi: 10.1053/jpsu.2000.8720.
 69. Linnaus ME, Ostlie DJ. Complications in common general pediatric surgery procedures. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25(6):404–411. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.10.002.
 70. Бычков С.А. Лапароскопическая субтотальная холецистэктомия при остром холецистите // *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия Медицина*. — 2005. — №11 — С. 47–53. [Bychkov SA. Laparoscopic subtotal cholecystectomy at acute cholecystitis. *Journal of V.N. Karazin's Kharkiv National University. Series "Medicine"*. 2005;(11):47–53. (In Russ).]
 71. Назаренко Д.П. Профилактика и лечение поздних осложнений панкреонекроза // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2006. — Т.13. — №1 — С. 74–76. [Nazarenko DP. Prophylaxis and treatment of puss complications of pancreonecrosis. *Journal of new medical technologies*. 2006;13(1):74–76. (In Russ).]
 72. Хатьков И.Е., Барсуков Ю.А., Атрощенко А.О., Гордеев С.С. Иммунологические особенности малоинвазивных лапароскопических операций // *Анналы хирургии*. — 2012. — №1 — С. 15–20. [Khat'kov IE, Barsukov YuA, Atroshchenko AO, Gordeev SS. Immunologic features of mini-invasive laparoscopic surgeries. *Annals of surgery*. 2012;(1):15–20. (In Russ).]
 73. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston textbook of surgery*. 19th ed. Saunders; 2012.

74. Parigi GB, Czauderna P, Rolle U, Zachariou Z. European census on pediatric surgery. *Eur J Pediatr Surg*. 2017. doi: 10.1055/s-0037-1600524.
75. Jackson HT, Shah SR, Hathaway E, et al. Evaluating the impact of a minimally invasive pediatric surgeon on hospital practice: comparison of two children's hospitals. *Surg Endosc*. 2016;30(6):2281–2287. doi: 10.1007/s00464-015-4227-5.
76. Соколов Ю.Ю., Недумов Ю.Н., Коровин С.А., и др. Опыт организации круглосуточной лапароскопической службы в детском хирургическом стационаре // *Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. — 2012. — №3 — С. 39. [Sokolov YuYu, Nedumov YuN, Korovin SA, et al. Opyt organizatsii kruglosutochnoi laparoskopicheskoi sluzhby v detskom khirurgicheskom statsionare. Rossiiskaya akademiya meditsinskikh nauk. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*. 2012;(3):39.(In Russ).]
77. Галлямов Э.А. Проблема совершенствования и внедрения высоких технологий эндохирургических вмешательств в клиническую практику: Автореф. канд. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2008. [Gallyamov EA. *Problema sovershenstvovaniya i vnedreniya vysokikh tekhnologii endokhirurgicheskikh vmeshatel'stv v klinicheskuyu praktiku*. [dissertation abstract] Moscow; 2008. (In Russ).]
78. Миллер А.М., Ярошенко В.П., Сорока П.В., Стахнев Е.Ю. Изучение эффективности применения препарата Витапрост форте у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // *Эффективная фармакотерапия*. — 2009. — №27 — С. 32–35. [Miller AM, Yaroshenko VP, Soroka PV, Stakhnev EYu. Izuchenie effektivnosti primeneniya preparata vitaprost forte u patsientov s dobrokachestvennoi giperplaziei predstatel'noi zhelezy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2009;(27):32–35. (In Russ).]
79. Кучеренко В.З., Ростовцева О.О. Организационно-медицинские технологии в аспекте экономической эффективности использования лапароскопических вмешательств в гинекологии // *Экономика здравоохранения*. — 2010. — №4 — С. 56–61. [Kucherenko VZ, Rostovtseva OO. Organizatsionno-meditsinskie tekhnologii v aspekte ekonomicheskoi effektivnosti ispol'zovaniya laparoskopicheskikh vmeshatel'stv v ginekologii. *Ekonomika zdravookhraneniya*. 2010;(4):56–61. (In Russ).]
80. laparoscopy.ru [интернет]. Ступин В.А., Михайлюсов С.В., Тронин Р.Ю., и др. Роль лечебной эндоскопии в urgentной абдоминальной хирургии. XIV Съезд Российского Общества Эндоскопических Хирургов [доступ от 21.10.2017]. [Stupin VA, Mikhailusov SV, Tronin RYu, et al. Rol' lechebnoi endoskopii v urgentnoi abdominal'noi khirurgii. XIV S'ezd Rossiiskogo Obshchestva Endoskopicheskikh Khirurgov (In Russ).] Доступ по ссылке http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?id=1959&event_id=9.
81. Thoma A, Haines T, Veltri K, et al. A methodological guide to performing a cost-utility study comparing surgical techniques. *Can J Plast Surg*. 2004;12(4):179–187. doi: 10.1177/229255030401200404.
82. Ketefian A, Hu J, Bartolucci AA, et al. Fifteen-year trend in the use of male reproductive surgery: analysis of the healthcare cost and utilization project data. *BJU Int*. 2011;107(7):1118–1123. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09632.x.
83. Michailidou M, Goldstein SD, Sacco Casamassima MG, et al. Laparoscopic versus open appendectomy in children: the effect of surgical technique on healthcare costs. *Am J Surg*. 2015;210(2):270–275. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.09.037.
84. Biondi A, Di Stefano C, Ferrara F, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: a retrospective cohort study assessing outcomes and cost-effectiveness. *World J Emerg Surg*. 2016;11(1):44. doi: 10.1186/s13017-016-0102-5.
85. Groves LB, Ladd MR, Gallaher JR, et al. Comparing the cost and outcomes of laparoscopic versus open appendectomy for perforated appendicitis in children. *Am Surg*. 2013;79(9):861–864.
86. Cundy TP, Harling L, Marcus HJ, et al. Meta analysis of robot-assisted versus conventional laparoscopic fundoplication in children. *J Pediatr Surg*. 2014;49(4):646–652. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.12.014.
87. Carrington EV, Hall NJ, Pacilli M, et al. Cost-effectiveness of laparoscopic versus open pyloromyotomy. *J Surg Res*. 2012;178(1):315–320. doi: 10.1016/j.jss.2012.01.031.

DOI: 10.15690/pf.v15i1.1840

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 3},
М.Д.Бакрадзе¹, Е.Н. Цыгина¹, А.В. Лазарева¹, Л.К. Катосова¹, Ю.В. Горинова¹, О.В. Кустова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский 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 (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Первичная цилиарная дискинезия у детей*

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 стационарозамещающих технологий НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» 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: 18.01.2018 г., принята к печати: 12.12.2018 г.

Авторами представлены актуальные подходы к оказанию медицинской помощи детям с первичной цилиарной дискинезией. Генетическая неоднородность данного заболевания обуславливает вариабельность патологических симптомов в клинической практике. Наиболее распространенное проявление болезни у детей — частые воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, которые регистрируются у большинства пациентов, особенно у детей раннего возраста. При этом диагноз болезни зачастую устанавливается несвоевременно вследствие невысокой осведомленности специалистов о данной нозологии. В статье подробно изложен алгоритм дифференциально-диагностического поиска, представлены подходы к лечению и ведению пациентов детского возраста с первичной цилиарной дискинезией. Материал основан на клинических рекомендациях, ранее разработанных и утвержденных профессиональной ассоциацией «Союз педиатров России», актуализированных и обновленных в 2018 году.

Ключевые слова: situs inversus, болезни бронхов, не классифицированные в других рубриках, бронхоэктазы, декстрокардия, дети, другие врожденные аномалии легкого, педиатрия, первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера, хронический бронхит, хронический синусит, хронический средний отит.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Цыгина Е.Н., Катосова Л.К., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Катунина О.Р., Савостьянов К.В., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Кустова О.В. Первичная цилиарная дискинезия у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 20–31. doi: 10.15690/pf.v15i1.1840)

ВВЕДЕНИЕ

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

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Определение

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

Alexander A. Baranov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹,
Liliya R. Selimzyanova^{1, 3}, Maiya D. Bakradze¹, Elena N. Tsygina¹,
Anna V. Lazareva¹, Lyudmila K. Katosova¹, Yuliya V. Gorinova¹, Olga V. Kustova¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

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

Primary Ciliary Dyskinesia in Children

The article presents current approaches to medical care delivery in children with primary ciliary dyskinesia. The genetic heterogeneity of the disease causes the variability of pathological symptoms in clinical practice. The most common clinical manifestation in children is the frequent inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract which are registered in the majority of patients, especially in young children. However, the diagnosis is often untimely due to the low disease awareness among medical specialists. The article describes the algorithm for differential diagnostic search in detail, presents approaches to the treatment and management of pediatric patients with primary ciliary dyskinesia. The material is based on clinical recommendations developed and approved by the professional association «Union of Pediatricians of Russia»; recommendations were updated in 2018.

Key words: situs inversus, bronchitis, not classified elsewhere, bronchiectasis, dextrocardia, children, other congenital lung malformations, pediatrics, primary ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome, chronic bronchitis, chronic sinusitis, chronic otitis media.

(For citation: Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Liliya R. Selimzyanova, Maiya D. Bakradze, Elena N. Tsygina, Anna V. Lazareva, Lyudmila K. Katosova, Yuliya V. Gorinova, Olga V. Kustova. Primary Ciliary Dyskinesia in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 20–31. doi: 10.15690/pf.v15i1.1840)

* В этом номере публикуется обновленная и дополненная версия клинических рекомендаций по первичной цилиарной дискинезии у детей. Предыдущий вариант был опубликован в журнале «Педиатрическая фармакология» (2017; 14 (1): 43–48. doi: 10.15690/pf.v14i1.1700)

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].

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

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 том числе их транспозиция), а также отмечены случаи полного отсутствия ресничек. У некоторых больных имеются сочетания нескольких дефектов [1, 3, 4].

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 эпандимы желудочков головного мозга, фоторецепторы сетчатки глаза, а также 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 периоде внутриутробного развития, соответственно вследствие их отсутствия или неправильного функционирования у половины больных первичной цилиарной дискинезией 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, впоследствии — хронический бронхит, хронический синусит, назальный полипоз, а из-за постоянного воспаления слуховой трубы — нередко и хронический средний отит со снижением слуха [1, 2, 4, 6].

Рис. 1. Ультраструктура реснички (жгутика): поперечный разрез [5]

Fig. 1. Ultrastructure of cilia (flagellum): transverse section [5]



Неподвижность (дефектная подвижность) сперматозоидов у больных ПЦД лиц мужского пола в репродуктивном периоде часто обуславливает бесплодие. Фимбрии фаллопиевых труб у женщин также имеют аномальное строение, при этом случаи женского бесплодия у больных с ПЦД единичны, но 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

Частота встречаемости — от 1/2265 до 1/40 000 населения [2, 4]. Первичная цилиарная дискинезия обнаруживается в 13% случаев среди пациентов с бронхоэктазами [1].

Кодирование по МКБ-10

Q33.8 Другие врожденные аномалии легкого.

Q89.3 *Situs inversus*.

J98.0 Болезни бронхов, не классифицированные в других рубриках.

Пример формулировки диагноза

- 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** (см. ниже) и **оценка по предиктивной шкале PICADAR¹** для выявления признаков первичной цилиарной дискинезии у пациентов, имеющих хронические респираторные симптомы с раннего детского возраста >5 баллов (табл. 1) [7];
- **результаты скрининга:** исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе (у подавляющего большинства пациентов с ПЦД он снижен [8]), при этом до настоящего времени нет единого мнения о референсных положительных и отрицательных значениях данного показателя у пациентов с ПЦД. При отсутствии возможности измерения оксида азота в назальном выдыхаемом воздухе допустимо в качестве ориентировочного скрининга использовать методики определения оксида азота в выдыхаемом воздухе, в т.ч. с помощью портативных приборов [9];
- **анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии** [1–4]: для минимизации ошибок (получение поврежденного эпителия или обнаружение

¹ PICADAR (PrImary CiliArY Dyskinesia Rule) — предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии у пациентов, имеющих хронические респираторные симптомы с раннего детского возраста.

Таблица 1. Прогностическая шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии PICADAR [7]**Table 1.** Diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia symptoms detection, PICADAR [7]

Имеется ли у пациента ежедневный влажный кашель с раннего детского возраста?	ДА: продолжить заполнение шкалы PICADAR НЕТ: пациент не удовлетворяет условиям шкалы PICADAR	
Вопрос	Ответ	Балл
Родился пациент доношенным или недоношенным?	Доношенным	2
Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноз, кашель, пневмония)?	Да	2
Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии недоношенных?	Да	2
Имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов (<i>situs inversus</i> или гетеротаксия)?	Да	4
Имеется ли у пациента врожденный дефект сердца?	Да	2
Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?	Да	1
Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки?	Да	1
Сумма баллов*		

Примечание. * — чувствительность и специфичность суммы баллов >5: 0,90 и 0,75 соответственно.

Note. * — sensitivity and specificity of the sum of points >5: 0,90 and 0,75 respectively.

вторичной цилиарной недостаточности) биопсию следует брать не ранее чем через 4–6 нед после острой респираторной инфекции [1];

- **трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ):** обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха [1, 2, 4, 10];
- **генетическое тестирование:** к настоящему времени генетическое подтверждение возможно у 50–75% пациентов с ПЦД [11, 12].

С целью стандартизации подходов к диагностике первичной цилиарной дискинезии разработан согласительный документ Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS), основанный на анализе имеющихся к настоящему времени данных и согласованном мнении экспертов (табл. 2) [10].

Несмотря на достаточно широкий арсенал исследований, используемых для подтверждения диагноза ПЦД, необязательно проведение абсолютно всех методов кон-

кретному пациенту. При этом в настоящее время ни один из тестов или их комбинации не могут полностью исключить данный диагноз.

Критерии подтвержденного диагноза ПЦД, высоковероятного диагноза ПЦД и высоковероятного исключения диагноза ПЦД (по [10] с изменениями)

- **Подтвержденный диагноз ПЦД**
Дети с явными клинико-анамнестическими признаками ПЦД и следующими нарушениями:
1) характерные для ПЦД дефекты строения ресничек (отсутствие наружных динеиновых ручек; одновременное отсутствие и наружных, и внутренних динеиновых ручек; отсутствие внутренних динеиновых ручек в сочетании с нарушениями со стороны микротрубочек), обнаруженные при помощи ТЭМ;
2) биаллельная мутация генов, патогномичных для ПЦД.

Таблица 2. Рекомендации по использованию диагностических тестов при диагностике первичной цилиарной дискинезии (по [10] с изменениями и дополнениями)**Table 2.** Recommendations on the diagnostic tests application in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (according to [10] amended and revised)

Какие пациенты должны быть направлены для диагностики первичной цилиарной дискинезии (ПЦД)?
1. Рекомендовано обследовать пациентов на наличие ПЦД, если у них присутствует несколько из перечисленных проявлений: • персистирующий влажный кашель • аномалии расположения внутренних органов • врожденные дефекты со стороны сердца • персистирующие риниты • хронические средние отиты со снижением слуха (или без такового) • наличие респираторных симптомов с локализацией в верхних или нижних дыхательных путях • госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных (<i>сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств B²</i>) 2. Пациенты с нормальным расположением внутренних органов, но имеющие другие симптомы, предполагающие наличие ПЦД (см. п. 1), должны быть направлены на обследование для диагностики данной патологии (<i>сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств B</i>) 3. Сиблинги пациента с ПЦД должны быть обследованы на наличие этого заболевания, особенно если у них имеются симптомы, характерные для данной патологии (см. п. 1) (<i>сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств B</i>) 4. Рекомендуется при решении вопроса о необходимости направления на диагностику ПЦД учитывать как комбинацию характерных для ПЦД симптомов, так и прогностическую шкалу, например PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule (см. табл. 1)

² Здесь и далее: степень достоверности рекомендаций представлены в табл. 3 (Схема для оценки уровня рекомендаций).

Таблица 2. Рекомендации по использованию диагностических тестов при диагностике первичной цилиарной дискинезии (по [10] с изменениями и дополнениями) (Продолжение)

Table 2. Recommendations on the diagnostic tests application in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (according to [10] amended and revised)

Следует ли использовать измерение уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (nNO) у пациентов с подозрением на ПЦД? 1. Измерение nNO рекомендуется использовать в качестве этапа диагностического поиска у пациентов в возрасте старше 6 лет с подозрением на ПЦД. Предпочтительнее использовать хемилюминесцентный анализатор с возможностью применения техники ограничения потока, способствующего закрытию входа в носоглотку мягким небом (чувствительность и специфичность 0,90–1 и 0,75–0,97 соответственно) (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств В) 2. У детей младше 6 лет с подозрением на ПЦД возможно измерение уровня оксида азота в назальном выдыхаемом воздухе с использованием Tidal-теста (сила рекомендации 3, уровень достоверности доказательств В) Комментарий. Если у пациента имеется четкая клиническая картина ПЦД и характерный анамнез, даже при нормальном уровне оксида азота в выдыхаемом воздухе следует провести дальнейшее обследование для подтверждения/исключения ПЦД
Следует ли использовать исследование биоптата слизистой оболочки с помощью высокоскоростной видеомикроскопии для диагностики у пациентов с предполагаемым диагнозом ПЦД? 1. Высокоскоростную видеомикроскопию с оценкой частоты и паттерна биения ресничек следует использовать как этап диагностического поиска у пациентов с предполагаемым диагнозом ПЦД (сила рекомендации 3, уровень достоверности доказательств С) 2. Следует оценивать одновременно и частоту, и паттерн биения ресничек (чувствительность и специфичность одновременного исследования 0,95–1,00 и 0,93–0,95 соответственно). Не следует ограничиваться только исследованием частоты биения ресничек (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С) 3. С целью исключения ложноположительных результатов и для повышения достоверности результатов высокоскоростной видеомикроскопии, следует повторно исследовать оценку частоты и паттерна биения ресничек в культуре клеток (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С) Комментарии. - Исследование следует проводить незамедлительно после получения биоптата и после культивирования клеток - При некоторых генетических дефектах изменения биения и паттерна ресничек настолько малы, что могут быть практически неразличимы даже при высокоскоростной видеомикроскопии (например, мутация GAS8) - До настоящего времени не разработаны единые стандартизированные протоколы по данному исследованию у пациентов с ПЦД - При отсутствии возможности проведения высокоскоростной видеомикроскопии для оценки частоты и паттерна биения ресничек мерцательного эпителия возможно использование световой микроскопии
Следует ли использовать трансмиссионную электронную микроскопию (ТЭМ) биоптата ресничек в качестве диагностического теста у пациентов с предполагаемой ПЦД? 1. Ультраструктурный анализ ресничек следует использовать как этап диагностического поиска у пациентов с предполагаемой ПЦД (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С) 2. При обнаружении нормальной ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия у пациента с явными клиническими признаками ПЦД следует продолжить диагностический поиск в отношении данного заболевания (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С) 3. У пациента с диагностически значимыми для ПЦД дефектами ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия дальнейших исследований для подтверждения диагноза не требуется (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С) Комментарий. ТЭМ — высокоспецифичный метод исследования для диагностики ПЦД: 0,92–1,00 (чувствительность 0,71–1,00) с низкой частотой ложноположительных результатов, однако следует иметь в виду, что некоторые пациенты с ПЦД по данным ТЭМ имеют нормальное строение ресничек, что, возможно, связано с техникой ТЭМ, доступной в настоящее время
Следует ли включать в диагностику генетические исследования у пациентов с подозрением на ПЦД? В настоящее время нет окончательного ответа на данный вопрос, однако Рабочая группа по генетике сформировала ряд положений на основе согласованного мнения экспертов в этой области. 1. Генетическое тестирование для подтверждения диагноза может быть рекомендовано пациентам, продиагностированным другими методами (высокоскоростная видеомикроскопия, ТЭМ, иммунофлуоресценция), или пациентам с высоковероятным диагнозом ПЦД (типичными клиническими проявлениями, низким уровнем nNO) при условии недоступности других исследований (высокоскоростная видеомикроскопия, ТЭМ, иммунофлуоресценция). Отрицательный результат генетического тестирования не исключает наличие ПЦД у пациента в случае, если обследованы не все гены, мутации в которых описаны для ПЦД 2. Известны не все гены, определяющие развитие ПЦД 3. Генетическое тестирование также может быть применено для уточнения диагностики у пациентов с высокой вероятностью диагноза ПЦД и отрицательными результатами по данным высокоскоростной видеомикроскопии, ТЭМ, иммунофлуоресценции, что может быть в случаях наличия у пациентов мутаций в генах <i>DNAH11</i>, <i>CCNO</i>, <i>MCIDAS</i>, <i>RSPH</i> 4. Генетическое тестирование и его интерпретация должны соответствовать международным рекомендациям 5. Генетический диагноз должен согласовываться с клиническими и лабораторными (ТЭМ, световая микроскопия, иммунофлуоресцентная микроскопия) фенотипами, либо диагноз пересматривается в случае несовпадения картины 6. Анализ аллельной сегрегации (обязательное обследование обоих родителей) важен для подтверждения патогенности генотипа у пробанда (для дифференцировки между гомо-/ гетеро-/ гемизиготностью, а также в случае комплексных аллелей) 7. Генетическое тестирование пробандов и их родственников целесообразно для генетической консультации при планировании семьи 8. В перспективе генетическое тестирование может быть применимо для специфической генотипической терапии

Таблица 2. Рекомендации по использованию диагностических тестов при диагностике первичной цилиарной дискинезии (по [10] с изменениями и дополнениями) (Окончание)
Table 2. Recommendations on the diagnostic tests application in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (according to [10] amended and revised)

Следует ли использовать иммунофлуоресцентную микроскопию клеток респираторного эпителия в качестве диагностического метода у пациентов с предполагаемой ПЦД?
В настоящее время нет окончательного ответа на данный вопрос, однако Рабочая группа по иммунофлуоресцентной микроскопии сформировала ряд положений на основе согласованного мнения экспертов в этой области. - Иммунофлуоресцентная микроскопия клеток респираторного эпителия может подтвердить патогенез мутации (например, миссенс-мутации в генах, кодирующих белки радиальных спиц) - Иммунофлуоресцентная микроскопия клеток респираторного эпителия может выявить ПЦД в некоторых случаях у пациентов с нормальной ультраструктурой ресничек или тонкими ультраструктурными дефектами - Иммунофлуоресцентная микроскопия клеток респираторного эпителия может помочь установить диагноз ПЦД при дефектах наружных и внутренних динеиновых ручек, дезорганизации микротрубочек (мутации генов <i>CCDC39/CCDC40</i>), при дефектах генов, кодирующих белки радиальных спиц (мутации генов <i>RSPH1</i>, <i>RSPH3</i>, <i>RSPH4A</i>, <i>RSPH9</i>), центральной пары микротрубочек (мутации гена <i>HYDIN</i>) и дефектах, связанных с нексином Комментарий. Метод иммунофлуоресцентной микроскопии с мечеными антителами к различным белкам ресничек относительно дешев и более прост в выполнении по сравнению с другими диагностическими методиками, однако к настоящему времени недостаточно исследований по валидации данного метода в когортах пациентов с ПЦД и контрольных группах здоровых индивидуумов, чтобы его можно было рекомендовать к использованию в широкой практике

Таблица 3. Схема для оценки уровня рекомендаций
Table 3. Scheme for assessing the level of recommendations

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А 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
1В 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
1С 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
2А 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
2В 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

Таблица 3. Схема для оценки уровня рекомендаций (Окончание)
Table 3. Scheme for assessing the level of recommendations

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
2C Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

Примечание. В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное — уровню доказательности. РКИ — рандомизированное клиническое исследование.
Note. In the table, the digital value corresponds to the strength of the recommendations, the alphabetic value — to the level of evidence. РКИ — a randomized clinical trial (RCT).

- **Высокововероятный диагноз ПЦД**
Дети с симптомами, похожими на симптомы ПЦД, и со следующими результатами тестов:
1) очень низкий уровень оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе + положительный результат при световой микроскопии биоптата эпителия дыхательных путей (неподвижные реснички или циркулярное движение ресничек);
2) очень низкий уровень оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе + положительный результат при световой микроскопии культуры клеток биоптата эпителия дыхательных путей (неподвижные реснички или циркулярное движение ресничек).
- **Высокововероятное исключение диагноза ПЦД**
Дети с недостаточно четкими клинико-анамнестическими признаками ПЦД при нормальном/повышенном уровне оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе и отрицательным результатом световой микроскопии биоптата (культуры клеток) эпителия дыхательных путей.
При наличии синдрома Картагенера и суммарного балла по шкале PICADAR ≥ 10 диагноз правомочен даже при отрицательном результате всех остальных тестов.

Алгоритм диагностики ПЦД

- Рекомендовано применение следующего алгоритма диагностики ПЦД (сила рекомендации 2, уровень достоверности доказательств C) (по [10] с изменениями).
- **Ступень 1. Определение уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе и световая микроскопия:**
 - при нормальном уровне оксида азота и отсутствии изменений по данным световой микроскопии диагноз ПЦД крайне маловероятен, поэтому дальнейшее тестирование можно не проводить;
 - при низком уровне оксида азота и/или патологии частоты и паттерна биения ресничек, обнаруженной при световой микроскопии, а также характерной клинической картине ПЦД диагноз ПЦД можно считать подтвержденным, при сомнении следует повторить тесты ступени 1 и перейти к тестам ступени 2.
 - **Ступень 2. Трансмиссионная электронная микроскопия:**
 - при отсутствии патологии по данным ТЭМ рассмотреть возможность проведения генетического тестирования на предмет поиска генов, ассоции-

- ированных с нормальным строением ресничек или тонкими повреждениями цилиарного эпителия;
 - при обнаружении патологии по данным ТЭМ рассмотреть возможность проведения генетического тестирования при необходимости;
 - при отсутствии возможности проведения ТЭМ рассмотреть возможность генетического тестирования.
- **Ступень 3. Генетическое тестирование и повторная световая микроскопия ($\pm$ клеточная культура).**

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*³ диагноз устанавливается раньше (медиана 3,5 года), чем без обратного расположения внутренних органов (5,8 года) [13]. 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) [14].

При сборе анамнеза следует обратить внимание на типичные клинические проявления ПЦД: для этих больных характерны торпидные к терапии риниты практически с рождения; инфекции нижних дыхательных путей, сопровождающиеся 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 является основанием для углубленного обследования ребенка. В семейном анамнезе иногда удается обнаружить случаи мужского бесплодия, хронических бронхитов или синуситов, аномальное расположение внутренних органов; нередко случаи ПЦД у сибсов [1, 2, 4, 6, 7].

³ *Situs inversus* — полное обратное расположение внутренних органов.

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 примерно в 40–50% случаев можно обнаружить обратное расположение внутренних органов (*situs inversus*) или гетеротаксию (*situs ambiguus*⁴), реже — церебральную вентрикуломегалию (по данным ультразвукового исследования). У детей с гетеротаксией отмечается неполное anomальное расположение внутренних органов (декстрогастрия, декстрокардия, аномально расположенная печень), иногда в сочетании с врожденными пороками сердца. Описаны случаи полисплении, асплении, гипоплазии поджелудочной железы, мальротации кишечника.

В период новорожденности более чем у 75% доношенных новорожденных с ПЦД развивается респираторный дистресс-синдром с потребностью в кислороде от 1 дня до 1 нед. Характерны торпидные к терапии риниты практически с первого дня жизни. Редко встречается внутренняя гидроцефалия.

В старшем возрасте наблюдают персистирующие риниты, хронические синуситы, назальный полипоз. Продуктивный кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой приобретает хронический характер; отмечаются рецидивирующие бронхиты, пневмонии или ателектазы. У отдельных детей обнаруживаются бронхоэктазы. При аускультации в легких выслушивают разнокалиберные влажные хрипы, как правило, двусторонней локализации; у некоторых детей — сухие свистящие хрипы на фоне удлинённого выдоха. Характерны также отиты с выпотом жидкости в полость среднего уха и кондуктивная тугоухость.

В подростковом периоде отмечают клинические проявления, описанные выше. 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») [1, 2, 4, 6, 13, 15].

Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение микробиологического исследования (посева) мокроты или трахеального аспирата в период обострения заболевания (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств C) [3, 4, 6].

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

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 (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств C) [3, 4, 6].

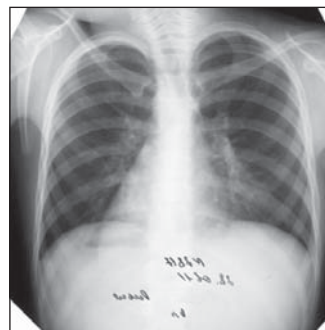
Комментарий. При рентгенографии органов грудной клетки находят признаки хронического бронхита, иногда — ателектазы, декстрокардию (рис. 2). При КТ органов грудной полости может выявляться пневмосклероз, почти в половине случаев обнаруживаются бронхоэктазы различной локализации (рис. 3–6). При лучевом 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, так как исследование не несет лучевой нагрузки. Недостатком МРТ является большая длительность проведения исследования.

- Рекомендовано проведение исследования функции внешнего дыхания (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств C) [3, 4, 6].

Комментарий. У детей младше 6 лет возможно изменение уровня оксида азота в назальном выдыхаемом воздухе с применением Tidal-теста (см. табл.2) Проведение спирометрии возможно с 6 лет (для некоторых детей возрастной диагностический диапазон может быть

Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки: бронхитические изменения, декстрокардия

Fig. 2. Chest X-ray: bronchial changes, dextrocardia



Примечание. Снимок при описании перевернут на «правильную» сторону.

Note. The snapshot in the description is turned 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

Fig. 3. Computed tomography of the lungs: complete reverse arrangement of internal organs, pneumosclerosis of the 4th and 5th segments of the left lung, signs of chronic bronchitis



Примечание. На рис. 2 и 3 приведены снимки одного и того же ребенка.

Note. Figures 2 and 3 show pictures of the same child.

⁴ *Situs ambiguus* (гетеротаксия) — неполное anomальное расположение внутренних органов (декстрогастрия, декстрокардия, аномально расположенная печень и т.д.).

Рис. 4. Пневмосклероз и цилиндрические бронхоэктазы при первичной цилиарной дискинезии (обычное расположение внутренних органов)

Fig. 4. Pneumosclerosis and cylindrical bronchiectasis in primary ciliary dyskinesia (normal arrangement of internal organs)



Рис. 5. Пневмосклероз и бронхоэктазы при первичной цилиарной дискинезии (синдром Картагенера)

Fig. 5. Pneumosclerosis and bronchiectasis in primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome)

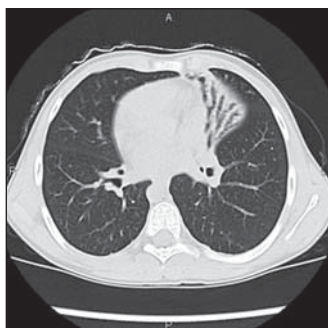


Рис. 6. Пневмосклероз и смешанные, в т.ч. ателектатические, бронхоэктазы (синдром Картагенера)

Fig. 6. Pneumosclerosis and mixed (including atelectatic) bronchiectasis (Kartagener's syndrome)

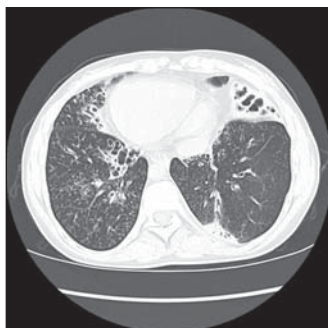


Рис. 7. Пансинусит у пациента с первичной цилиарной дискинезией

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



изменен — исследование функции внешнего дыхания может быть проведено 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 ПЦД одним из компонентов патогенеза бронхиальной обструкции может быть бронхоспазм. У детей с возраста 6 лет возможно проведение бодиплетизмографии. При исследовании функции внешнего дыхания наиболее характерны обструктивные, реже — комбинированные нарушения вентилизации; у некоторых больных параметры процедуры 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 (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств C) [1].

Комментарий. Для подтверждения/исключения гипоксемии.

- Рекомендуется диагностическая и/или лечебная трахеобронхоскопия (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств C).

Комментарий. Проводится с целью получения бронхоальвеолярного лаважа для идентификации микробного возбудителя, а также с целью проведения биопсии слизистой оболочки бронха для последующей световой фазово-контрастной и электронной микроскопии [1–3, 6, 13, 15]. С целью изучения паттерна биения ресничек мерцательного эпителия также может быть исследован биоптат слизистой оболочки носа [1–3, 6, 13, 15].

- Рекомендуется проведение эхокардиографии (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств C) [4].

Комментарий. Показана при диагностике с целью исключения/подтверждения аномалий строения сердца; также должна контролироваться у пациентов с ПЦД, так как 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 (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств C) [3].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциально-диагностический поиск включает муковисцидоз (см. клинические рекомендации по ока-

занию 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 (транспозиция магистральных сосудов и т.п.).

Цилиарная дисфункция может также быть причиной таких состояний, как поликистоз печени и/или почек, атрезия желчных путей, ретинопатия, которые могут протекать без респираторных проявлений и нередко расцениваются как самостоятельные генетические синдромы (Сениора–Локена, Альстрёма, Барде–Бидля) [1, 4, 6, 15].

ЛЕЧЕНИЕ

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

Основными целями терапии является 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 методов, способствующих очистке дыхательных путей. Кинезитерапия является основным лечебно-реабилитационным мероприятием для детей с ПЦД (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*) [1, 3, 4, 6, 13, 15].
- Рекомендуется промывание носовых ходов гипертоническим раствором натрия хлорида, применение назального душа [1, 3, 4, 6, 13, 15] (*сила рекомендации 2, уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Ирригационная терапия оказывает положительное влияние при назальных симптомах (заложенность носа, постоянное выделение слизи).

- При обострении хронического бронхолегочного процесса рекомендуется назначение антибактериальных препаратов в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры [3, 6]. Антибактериальная терапия применяется также при обострениях синусита, в случае отсутствия эффекта от ирригационного лечения [3, 6] (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*).

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 ПЦД постепенно возрастает, также в редких случаях возможно обнаружение нетуберкулезных микобактерий [1, 3, 4]. У взрослых пациентов описан высев *Klebsiella pneumoniae* [16]. Препараты в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры

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 высевах *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^{жк, вк}; могут быть использованы цефалоспорины 2-го и 3-го поколения [1, 4, 6, 13]. Данные о возможности проведения длительной терапии макролидами у пациентов с ПЦД в настоящее время изучаются [4].

- Рекомендуется рассмотреть назначение ингаляционной бронхоспазмолитической терапии (ипратропия бромид + фенотерол^{жк, вк}, сальбутамол^{жк, вк}, салметерол, формотерол^{жк, вк} курсами продолжительностью 2–3 недели) при наличии бронхообструктивного синдрома (*сила рекомендации 3, уровень достоверности доказательств С*) [4, 6].
- Не рекомендовано ингаляторное применение дорназы альфа^{жк, 7н} и ацетилцистеина (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Эффективность ингаляторного применения дорназы альфа^{жк, 7н} до настоящего времени не доказана, а ацетилцистеина — низкая [1, 3]. Существуют данные об эффективности ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида [17, 18], однако опубликованы и противоположные результаты [19].

Хирургическое лечение

Оперативное лечение нижних дыхательных путей рекомендуется крайне редко (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Резекции легких в настоящее время практически не производятся. Описаны случаи трансплантации легких у пациентов с ПЦД, однако они касаются взрослых больных [1–3, 6, 13, 15].

- Полипэктомия рекомендуется проводить только в случаях тяжелой назальной обструкции (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*) [3].

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

- Не рекомендуется рутинного установления тимпаностомической трубки в связи с противоречивыми данными об эффективности данного метода лечения (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*) [1, 3].
- При частом обострении хронического синусита рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении операции с целью улучшения аэрации и дренажа пара-

^{жк} Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год (Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р).

^{вк} Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-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 23 октября 2017 г. № 2323-р).

назальных синусов (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С) [1, 3].

Иное лечение

- В связи с возможным развитием гипотрофии у некоторых пациентов с ПЦД рекомендуется индивидуальная коррекция рациона на основе оценки нутритивного статуса (сила рекомендации 2, уровень достоверности доказательств С) [4].

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

Организационно-технические условия и критерии качества оценки медицинской помощи представлены в табл. 4, 5.

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

Таблица 4. Организационно-технические условия оказания медицинской помощи⁵

Table 4. Management and technical conditions for medical care delivery

Вид медицинской помощи	Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
Возрастная группа	Дети
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 5. Критерии качества оказания медицинской помощи⁶

Table 5. Criteria for the quality of medical care delivery

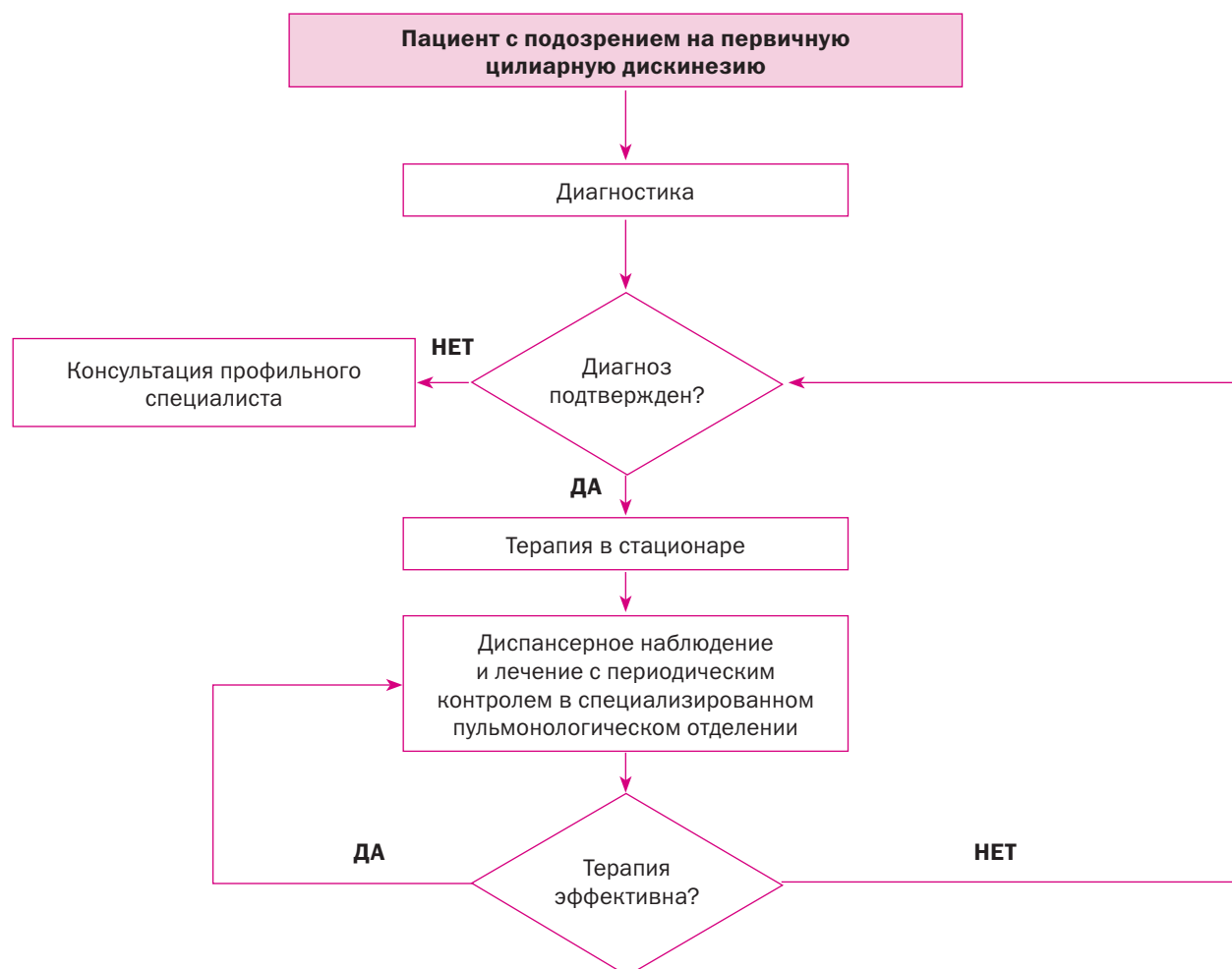
№	Критерий	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнена консультация врача-пульмонолога	1	С
2	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости при установлении диагноза, далее — по показаниям	1	С
3	Выполнено исследование паттерна и частоты биения ресничек и/или электронная микроскопия при установлении диагноза (при отсутствии противопоказаний)	1	С
4	Выполнено микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты, трахеального аспирата), если не было проведено в течение предшествующего года (минимум) — анализ взят до начала стартовой терапии антибактериальным(и) препаратом(ами)	1	С
5	Выполнено исследование функции внешнего дыхания (при отсутствии противопоказаний)	1	С
6	Выполнена консультация ЛОР-врача при подозрении на назальные полипы, при тяжелом обострении хронического риносинусита	1	С
7	Выполнена консультация ЛОР-врача или сурдолога при снижении слуха	1	С
8	Выполнено исследование газов крови или пульсоксиметрия	1	С
9	Выполнена терапия антибактериальным(и) препаратом(ами) при обострении хронического воспалительного бронхолегочного процесса согласно чувствительности выявленного возбудителя или анамнестическим данным о возбудителе и его чувствительности	1	С
10	Выполнена терапия лекарственными препаратами из группы короткодействующих селективных β2-адреномиметиков или комбинацией лекарственных препаратов группы селективных β2-адреномиметиков и группы холинолитиков или группы пролонгированных селективных β2-адреномиметиков при наличии обратимой обструкции нижних дыхательных путей при отсутствии медицинских противопоказаний	3	С

⁵ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»; Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 917н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».

⁶ см. те же документы.

Рис. 9. Алгоритм ведения пациента

Fig. 9. Patient management algorithm



и в полном объеме, включать регулярные курсы реабилитации.

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

Ведение пациентов

Первичная диагностика и подбор терапии осуществляется в условиях специализированного пульмонологического стационара или отделения референсных федеральных центров (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 среднем может составить от 14 до 21 дня.

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, результатов эхокардиографии с доплеровским анали-

зом и периодическим контролем КТ органов грудной полости (в среднем 1 раз в 2 года).

Алгоритм ведения пациента с симптомами ПЦД представлен на рис. 9.

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.

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профессиональная осведомленность специалистов и комплексный мультидисциплинарный подход являются определяющими факторами, обеспечивающими высокий уровень качества оказания медицинской помощи детям с первичной цилиарной дискинезией. Своевременное установление диагноза и назначение адекватной систематической терапии, регулярные реабилитационные

мероприятия — ключевые условия дальнейшего прогноза у детей с данной нозологией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнаружить.

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

1. Eber E, Midulla F, editors. *Paediatric respiratory medicine*. ERS Handbook. 1st ed. European Respiratory Society; 2013. 719 p.
2. Lucas JS, Walker WT, Kuehni CE, Lazor R. *Primary ciliary dyskinesia*. Chapter 12. In: Cordier J-F, editor. *Orphan lung diseases*. European Respiratory Society Monographs. Vol. 54. 2011. pp. 201–217.
3. 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*. 2016;51(2):115–132. doi: 10.1002/ppul.23304.
4. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front Pediatr*. 2017;5:135. doi: 10.3389/fped.2017.00135.
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова О.И., Середя Е.В., 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 [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Simonova O.I., Sereda E.V., Rozinova N.N., Tzygina E.N., Katosova L.K., Lazareva A.V., Gorinova Y.V., Kustova O.V. Modern Approaches to the Diagnosis and Management of Children With Primary Ciliary Dyskinesia. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(1):43–48. DOI:10.15690/pf.v14i1.1700 (In Russ).]
6. Атлас редких болезней / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. 2-е изд., испр. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 420 с. [Atlas redkikh boleznei. Ed by A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova. 2nd ed. Moscow: Peditr; 2016. 420 p. (In Russ).]
7. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1103–1112. doi: 10.1183/13993003.01551-2015.
8. Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M, et al. Accuracy of nasal nitric oxide measurement as a diagnostic test for primary ciliary dyskinesia. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(7):1184–1196. doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-062SR.
9. Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Selimzyanova LR, et al. P340 Exhaled nitric oxide level evaluation as an additory screening method for differential diagnosis asthma and other lung diseases in children. *Arch Dis Childhood*. 2017;102(Suppl 2):A164–165.
10. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601090. doi: 10.1183/13993003.01090-2016.
11. Marshall CR, Scherer SW, Zariwala MA, et al. Whole-exome sequencing and targeted copy number analysis in primary ciliary dyskinesia. *G3 (Bethesda)*. 2015;5(8):1775–1781. doi: 10.1534/g3.115.019851.
12. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):316–324. doi: 10.1164/rccm.201409-1672OC.
13. 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.
14. Selimzyanova L, Sereda E. Age at diagnosis in children with primary ciliary dyskinesia (PCD) in Russian Federation (RF). *Eur Respir J*. 2011;38(Suppl 55):1183.
15. 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.
16. Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(12):e1091–1097. doi: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
17. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105(12):1831–1835. doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
18. Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, et al. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2012;106(5):661–667. doi: 10.1016/j.rmed.2011.12.021.
19. Paff T, Daniels JM, Weersink EJ, et al. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601770. doi: 10.1183/13993003.01770-2016.

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, Ж.И. Дохшукаева¹,
А.А. Алексеева¹, К.Е. Эфендиева¹, Ю.Г. Левина¹, Е.А. Добрынина¹, Е.Ю. Дьяконова¹,
Е.А. Романова¹, К.С. Межидов³, А.Ю. Романов⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

³ Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки, Грозный, Российская Федерация

⁴ Энгельсская станция скорой медицинской помощи, Энгельс, Российская Федерация

Первые результаты оценки качества медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах детям с острой аллергической патологией

Контактная информация:

Дохшукаева Жарадат Имрановна, аспирант ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
отделения стационарозамещающих технологий

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

Статья поступила: 27.11.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Дифференциальная диагностика обострений аллергических заболеваний у детей на догоспитальном и госпитальном этапах оказания скорой медицинской помощи (СМП) остается актуальной проблемой. Одна из причин в том, что медицинская помощь не всегда проводится в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Цель исследования — проанализировать качество оказания скорой и неотложной медицинской помощи детям с острой аллергической патологией. **Методы.** Проведено ретроспективное исследование с ретроспективным анализом и выкопировкой данных из медицинской документации (в 2 этапа). **Результаты.** В исследовании проанализированы данные 595 детей с острой аллергической патологией, обратившихся за скорой медицинской помощью (девочек — 215; 36,13%). Средний возраст пациентов — 43,12±41,09 мес, из них 455 (76,47%) — в возрасте до 5 лет. Первично за медицинской помощью обратились 513 (86,22%) детей, повторно — 24 (4,03%); в 58 (9,75%) картах вызова бригады СМП заполнение данной графы отсутствовало. На основании указанных в медицинской документации жалоб и выставленных диагнозов дети разделены на 3 группы: «Круп», «Кожные проявления аллергии» и «Бронхолегочные проявления». Проанализированы достоверность и обоснованность уточненных диагнозов, выставленных на догоспитальном и госпитальном этапах, оценена адекватность проведенной фармакотерапии.

Заключение. По данным нашего исследования, оказание медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах не всегда соответствует современным стандартам, алгоритмам и имеющимся клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: дети, острая аллергическая патология, скорая помощь, клинические рекомендации, догоспитальная помощь, стационарная помощь.

(Для цитирования): Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Дохшукаева Ж.И., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Добрынина Е.А., Дьяконова Е.Ю., Романова Е.А., Межидов К.С., Романов А.Ю. Первые результаты оценки качества медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах детям с острой аллергической патологией. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (1): 32–42. doi: 10.15690/pf.v15i1.1841)

ОБОСНОВАНИЕ

Острое аллергическое состояние может носить жизнеугрожающий характер, сопровождаться различной выраженности клиническими симптомами и признаками и развиваться при различных аллергических заболеваниях — бронхиальной астме, крапивнице, пищевой, лекарственной и инсектной аллергии [1, 2]. Наиболее тяжелым состоянием является анафилаксия с вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой (головокружение, гипотония, обморок), пищеварительной и нервной систем [3, 4]. При тяжелых (фатальных) быстро прогрессирующих состояниях (отек Квинке, отек гортани — обструкция верхних дыхательных путей), бронхоспазме (обструкция нижних дыхательных путей) могут наступить полная обструкция дыхательных путей, анафилактический шок и, как следствие, смерть [5].

Распространенность острой крапивницы среди детского населения составляет 2,1–6,7% [6]. Результаты 11 европейских исследований демонстрируют увеличение числа госпитализаций с анафилаксией за последние два десятилетия — 1,5–7,9 на 100 тыс. человек в год [7]. Так, в США неотложная помощь в связи с обострением бронхиальной астмы потребовалась ~640 тыс. детей в возрасте до 15,5 лет [8], а в Канаде ежегодно регистрируется порядка 146 тыс. обращений к врачам скорой помощи [9].

На первом месте среди причин обращений за скорой медицинской помощью (СМП) при острых аллергических состояниях является анафилаксия (пищевая аллергия на арахис, орехи, рыбу, молоко, яйца и моллюски) [10], на втором месте — инсектная аллергия (укус перепончатокрылых), на третьем — лекарственная аллергия [5].

Наличие симптомов острых аллергических состояний требует незамедлительного оказания медицинской помощи. На сегодняшний день оказание догоспитальной медицинской помощи регламентируется утвержденным Порядком оказания скорой медицинской помощи [11], а также Стандартами оказания скорой медицинской помощи детям по соответствующим нозологиям [12]. Учитывая дефицит времени в режиме работы врача экстренной службы и необходимость концентрации внимания на последовательности действий при оказании скорой медицинской помощи, в повседневной практике специалистами и фельдшерами используются утвержденные приказами местных департаментов здравоохранения алгоритмы действий врача службы скорой медицинской помощи при различных жизнеугрожающих состояниях [13]. Оказание госпитальной помощи — специализированной помощи в режиме дневного и круглосуточного стационара — регламентируется соответствующими порядками оказания медицинской помощи, стандартами и клиническими рекомендациями (протоколами лечения) при соответствующих аллергических нозологиях. Союзом педиатров России — профессиональной ассоциацией детских специалистов — совместно с Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов были разработаны клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям [2]. Однако, в условиях реальной практики медицинская помощь не всегда оказывается в соответствии с современными регулирующими документами и имеющимися алгоритмами и рекомендациями [14].

Целью настоящего исследования было проанализировать соответствие медицинской помощи при острых аллергических состояниях у детей на разных этапах оказания утвержденным стандартам, имеющимся алгоритмам и клиническим рекомендациям; проанализировать достоверность и обоснованность уточненных диагнозов, выставленных на догоспитальном и госпитальном этапах; оценить адекватность проведенной фармакотерапии.

зировать достоверность и обоснованность уточненных диагнозов, выставленных на догоспитальном и госпитальном этапах; оценить адекватность проведенной фармакотерапии.

МЕТОДЫ

Исследование проведено в одном из региональных центров России с населением около 300000 жителей: произведена выкопировка данных из медицинской документации станции скорой медицинской помощи (учетная форма № 110/у) и из историй болезни пациентов трех детских стационаров (форма 003/у). Проанализированы случаи оказания медицинской помощи детям с острыми аллергическими состояниями и заболеваниями, с которыми проводилась дифференциальная диагностика при подозрении на наличие аллергической этиологии болезни, в соответствии с утвержденными стандартами [12], имеющимися алгоритмами [13] и клиническими рекомендациями [2] на дату осуществления оказания медицинской помощи.

Дизайн исследования

Осуществлено ретроспективное исследование: на 1-м этапе проанализированы карты вызовов СМП (учетная форма № 110/у), на 2-м этапе изучена маршрутизация пациентов, эвакуированных бригадами СМП в три стационара города для оказания специализированной медицинской помощи.

Критерии соответствия

Для проведения данного исследования были выбраны нозологические диагнозы как аллергических болезней, так и заболеваний, с которыми проводится дифференциальная диагностика при подозрении на острое аллергическое состояние.

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹, Zharadat I. Dokhshukaeva¹, Anna A. Alekseeva¹, Kamilla E. Efendieva¹, Julia G. Levina¹, Elena A. Dobrynina¹, Elena Yu. Dyakonova¹, Ekaterina A. Romanova¹, Kazbek S. Mezhdov³, Aleksey Yu. Romanov⁴

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

³ E.P. Glinka Republican Children's Clinical Hospital, Grozny, Russian Federation

⁴ Engels Ambulance Station, Engels, Russian Federation

First Results of Assessing the Quality of Medical Care at Pre-Hospital and Hospital Stages for Children with Acute Allergic Pathology

Background. Differential diagnosis of exacerbations of allergic diseases in children at pre-hospital and hospital stages of rendering emergency medical care (EMC) remains a relevant issue. One of the reasons is that medical care does not always comply with current clinical guidelines. **Objective.** Our aim was to analyze the quality of emergency medical care for children with acute allergic pathology. **Methods.** A retrospective study with a retrospective analysis and extraction of data from medical records (in 2 stages) was conducted. **Results.** The study analyzed the data of 595 children with acute allergic pathology who applied for emergency medical care (girls — 215; 36.13%). The average age of patients was 43.12 ± 41.09 months, 455 (76.47%) were under 5 years of age. 513 (86.22%) children applied for medical care for the first time, 24 (4.03%) children — for the second time; in 58 (9.75%) emergency team call records, this column was not filled. Based on the complaints and diagnoses indicated in the medical documentation, the children were divided into 3 groups: Croup, Cutaneous Manifestations of Allergy, and Bronchopulmonary Manifestations. We analyzed the reliability and validity of final diagnoses made at pre-hospital and hospital stages and assessed the adequacy of the carried out pharmacotherapy. **Conclusion.** According to our study, the quality of medical care at pre-hospital and hospital stages does not always correspond to current standards, algorithms, and available clinical guidelines.

Key words: children, acute allergic pathology, first aid, clinical guidelines, pre-hospital care, inpatient care.

(For citation): Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Zharadat I. Dokhshukaeva, Anna A. Alekseeva, Kamilla E. Efendieva, Julia G. Levina, Elena A. Dobrynina, Elena Yu. Dyakonova, Ekaterina A. Romanova, Kazbek S. Mezhdov, Aleksey Yu. Romanov. First Results of Assessing the Quality of Medical Care at Pre-Hospital and Hospital Stages for Children with Acute Allergic Pathology. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 32–42. doi: 10.15690/pf.v15i1.1841

Выбор указанных в критериях включения диагнозов обусловлен тем, что врачи и фельдшеры бригад СМП используют при заполнении медицинской документации и описании статуса пациента характерные для острых аллергических состояний симптомы, однако при кодировании конкретных случаев используется широкий спектр диагнозов Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Критерии включения:

- возраст пациентов до 17 лет 11 мес;
- перечисленные ниже диагнозы:
 - D84.1 Дефект в системе комплемента;
 - J04 Острый ларингит и трахеит;
 - J04.0 Острый ларингит;
 - J04.1 Острый трахеит;
 - J04.2 Острый ларинготрахеит;
 - J05 Острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит;
 - J05.0 Острый обструктивный ларингит (круп);
 - J20 Острый бронхит;
 - J21 Острый бронхиолит;
 - J21.9 Острый бронхиолит неуточненный;
 - J30 Вазомоторный и аллергический риниты;
 - J30.0 Вазомоторный ринит;
 - J30.1 Аллергический ринит, вызванный пылью растений;
 - J30.2 Другие сезонные аллергические риниты;
 - J30.3 Другие аллергические риниты;
 - J30.4 Аллергический ринит неуточненный;
 - J38.4 Отек гортани;
 - J38.5 Спазм гортани;
 - J38.6 Стеноз гортани;
 - J45 Астма;
 - J45.0 Астма с преобладанием аллергического компонента;
 - J45.1 Неаллергическая астма;
 - J45.8 Смешанная астма;
 - J45.9 Астма неуточненная;
 - J46 Астматический статус [status asthmaticus];
 - L20 Атопический дерматит;
 - L20.8 Другие атопические дерматиты;
 - L20.9 Атопический дерматит неуточненный;
 - L23 Аллергический контактный дерматит;
 - L24 Простой ирритантный [irritant] контактный дерматит;
 - L25 Контактный дерматит неуточненный;
 - L27 Дерматит, вызванный веществами, принятыми внутрь;
 - L27.0 Генерализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами;
 - L27.1 Локализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами;
 - L27.2 Дерматит, вызванный съеденной пищей;
 - L27.8 Дерматит, вызванный другими веществами, принятыми внутрь;
 - L27.9 Дерматит, вызванный неуточненными веществами, принятыми внутрь;
 - L50 Крапивница;
 - L50.0 Аллергическая крапивница;
 - L50.1 Идиопатическая крапивница;
 - L50.2 Крапивница, вызванная воздействием низкой или высокой температуры;
 - L50.3 Дерматографическая крапивница;
 - L50.4 Вибрационная крапивница;
 - L50.5 Холинергическая крапивница;
 - L50.6 Контактная крапивница;
 - L50.8 Другая крапивница;

- L50.9 Крапивница неуточненная;
- R60 Отек, не классифицированный в других рубриках;
- R60.0 Локализованный отек;
- R60.1 Генерализованный отек;
- R60.9 Отек неуточненный;
- T78.0 Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу;
- T78.1 Другие проявления патологической реакции на пищу;
- T78.2 Анафилактический шок неуточненный;
- T78.3 Ангioneвротический отек;
- T78.4 Аллергия неуточненная;
- T78.8 Другие неблагоприятные реакции, не классифицированные в других рубриках;
- T78.9 Неблагоприятная реакция неуточненная.

Критерии исключения:

- острая инфекционная патология;
- острая хирургическая патология;
- хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта;
- хронические заболевания органов малого таза.

С целью проведения более детального анализа дети, обратившиеся за СМП и затем, по показаниям, эвакуированные в стационары, на основании предъявленных жалоб и выставленных диагнозов были распределены на 3 группы: «Круп», «Кожные проявления аллергии» и «Бронхолегочные проявления».

Источники данных

В исследование включены сведения о детях, обратившихся за экстренной медицинской помощью на станцию СМП и эвакуированных врачами СМП для дальнейшего лечения в три разных стационара города. Сведения извлекали из карт вызовов СМП (учетная форма № 110/у) и выписных эпикризов пациентов, госпитализированных в период с января по декабрь 2015 г. (в данной статье представлен анализ сведений за 2013 год).

Статистический анализ

Статистический анализ результатов был проведен на персональном компьютере с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2013 и IBM SPSS Statistics v21. Расчет проводился для качественных и количественных величин. Для количественных показателей были рассчитаны минимальные и максимальные значения, среднее значение, ошибка среднего; для качественных показателей — созданы таблицы сопряженности. В работе использованы следующие статистические методы: χ^2 Пирсона — для сравнения качественных показателей, t -критерий Стьюдента — для сравнения количественных показателей. Статистически значимыми считали различия между показателями при уровне вероятности (p) $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

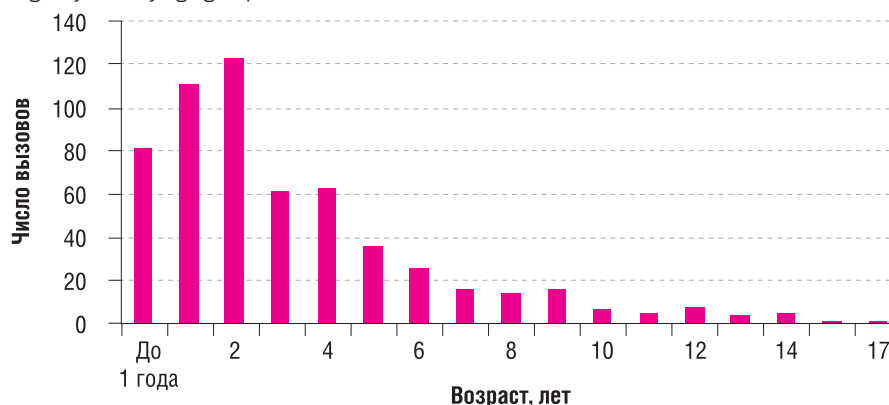
Характеристика выборки

Проанализированы данные 595 детей, средний возраст $43,12 \pm 41,09$ года, гендерное распределение составило 2:1, из них 215 (36,13%) девочек. Количество вызовов к разным возрастным группам представлен на рис. 1. Из рис. 1 очевидно, что в 74% случаев вызовы СМП осуществлялись к детям в возрасте до 5 лет, 21% вызовов пришелся на детей в возрасте 2 лет.

Из них первично за медицинской помощью обратились 513 (86,22%) пациентов, повторно — 24 (4,03%), в 58 (9,75%) картах вызова бригады СМП данная графа не была заполнена.

Рис. 1. Анализ вызовов скорой медицинской помощи по возрастным группам

Fig. 1. Analysis of emergency calls by age groups



Распределение вызовов СМП по нозологиям МКБ-10 было следующим:

- аллергическая реакция — 193 (32,44%) пациента;
- острый ларинготрахеит — 154 (25,88%);
- ларинготрахеит со стенозом гортани и ложным крупом — 62 (10,42%);
- острый бронхит — 60 (10,08%);
- обструктивный бронхит — 33 (5,55%);
- инсектная аллергия — 29 (4,87%);
- бронхиальная астма — 15 (2,52%);
- пневмония — 13 (2,18%);
- хронический бронхит — 11 (1,85%);
- атопический дерматит — 11 (1,85%);
- острый ларингит — 11 (1,85%);
- хронический ларинготрахеит — 3 (0,5%).

Всем пациентам была оказана СМП, результаты которой определили дальнейшую тактику ведения пациентов (рис. 2).

Среди оставленных «на месте» были дети, состояние которых на момент осмотра врачами СМП не расценено как требующее экстренной эвакуации в стационар для дальнейшего лечения, а также в связи с отказом родителей от госпитализации. Достаточно большое число отказов от стационарного лечения можно связать с тем, что после купирования острых симптомов и достижения видимого улучшения состояния ребенка родители предпочитают продолжать лечение в домашних условиях, нежели в клинике.

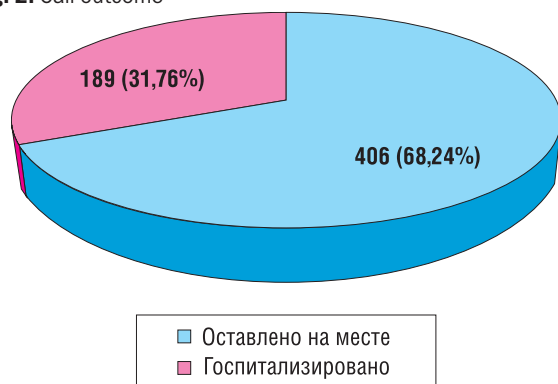
Медицинская помощь, оказанная врачами СМП

Врачами СМП после оказания экстренной помощи рекомендованы консультации:

- педиатра — 35 (5,88%);
- аллерголога — 29 (4,87%);
- инфекциониста — 2 (0,34%);

Рис. 2. Исход вызова

Fig. 2. Call outcome



- аллерголога и педиатра — 1 (0,17%);
- дерматолога — 1 (0,17%).

В 356 (59,83%) случаях бригадой СМП применялись антигистаминные препараты (АГП) I поколения (рис. 3). Согласно имеющимся данным, АГП I поколения обладают неблагоприятным терапевтическим профилем, имеют выраженный седативный и антихолинергический побочные эффекты; у детей первых двух лет жизни вызывает остановку дыхания. Препараты данной группы нарушают когнитивные функции — концентрацию внимания, память и способность к обучению [15]. Широкое применение данных препаратов, вероятнее всего, связано с тем, что АГП I поколения с учетом их низкой стоимости, а также удобной парентеральной формы введения продолжают оставаться популярными антигистаминными препаратами в настоящее время, в том числе среди персонала СМП. Наиболее часто применялись хлоропирамин и дифенгидрамин. В 9 случаях использовались комбинации АГП I поколения однонаправленного действия (хлоропирамин и дифенгидрамин; хлоропирамин и мебгидролин; хлоропирамин и клемастин), в 1 случае — АГП I и II поколения (хлоропирамин и цетиризин).

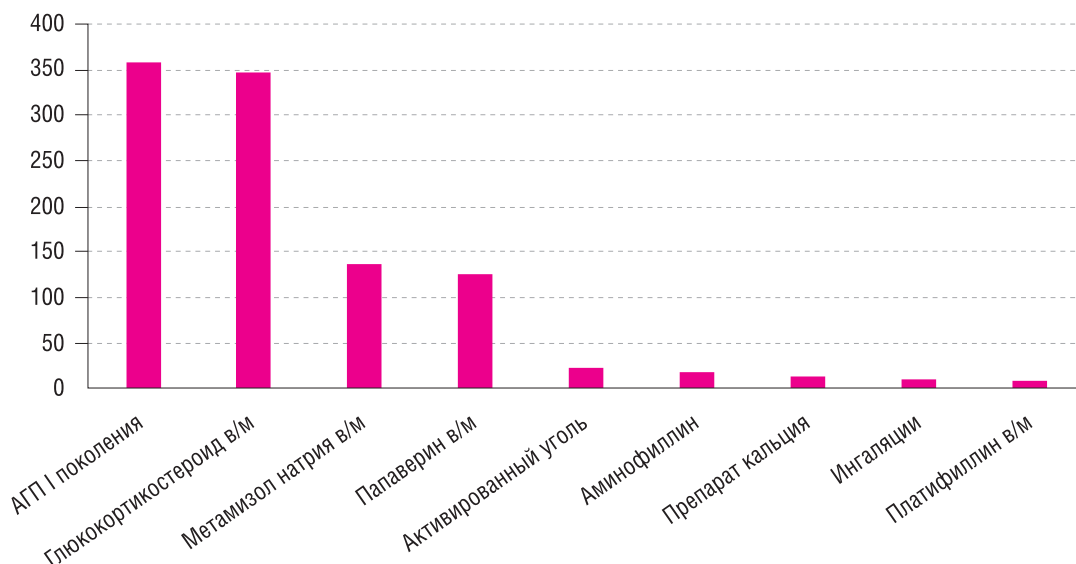
Кроме того, анализ доступной медицинской документации (учетная форма № 110/у) показал использование АГП I поколения до приезда СМП в режиме самолечения (11 случаев).

Гормональную терапию внутримышечным способом введения получили 345 (57,98%) детей (см. рис. 3), что также можно объяснить, с одной стороны, стоимостью препаратов, а с другой (для пациентов с бронхолегочными проявлениями) — отсутствием современного средства доставки ингаляционного глюкокортикостероида — небулайзера (считается первым прибором для ингаляционной терапии, использующим сверхмалое дисперсное распыление лекарственного вещества) [16].

В 135 (22,69%) случаях был использован метамизол натрия внутримышечно в составе литической смеси (см. рис. 3). Применение данного препарата допускается в исключительных случаях «клиническими рекомендациями для педиатров при лихорадочных синдромах у детей» [17], однако хотелось бы акцентировать внимание на крайне высоком риске развития нежелательных явлений — агранулоцитоза (1:1700), лейкопении, тромбоцитопении, аллергических реакций (ангионевротический отек, крапивница), транзиторных нарушений функций почек (олигурия, анурия, интерстициальный нефрит), а также вероятности развития анафилактического шока, синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла [18]. В ходе проведенного ранее рандомизированного исследования опровергнуто бытовавшее мнение о менее сильном дей-

Рис. 3. Анализ фармакотерапии, проведенной при оказании скорой медицинской помощи

Fig. 3. Analysis of pharmacotherapy performed in the delivery of emergency medical care



Примечание. АГП — антигистаминные препараты, в/м — внутримышечный способ введения препарата.

Note. АГП — antihistamines, в/м — intramuscular administration route.

ствии пероральных жаропонижающих, чем метамизола натрия, что было обусловлено использованием неэквивалентных доз препаратов [19]. Необходимо также отметить, что метамизол натрия строго запрещен к применению и выведен с фармацевтического рынка более чем в 70 странах мира [18].

В 124 (20,84%) случаях был использован папаверин, который также применялся в составе литической смеси (см. рис. 3). К сожалению, в 15 случаях возраст детей не достигал 1 года. Аминофиллин применялся в 17 (2,86%) случаях (см. рис. 3), из них в 3 — ингаляционно через небулайзер. Аминофиллин состоит на 80% из теофиллина (1,3-диметилксантин) и на 20% из этилендиамина. Препарат показан к применению при бронхиальной астме с целью купирования приступа в случае отсутствия ингаляционных бронхолитических средств или в качестве дополнительной терапии при тяжелой или жизнеугрожающей бронхообструкции, поэтому не должен назначаться как препарат первого ряда [2, 20], тем более недопустимо его использование через ингалятор. Среди нежелательных явлений аминофиллина выделяют ряд реакций со стороны различных систем организма: головокружение, тремор, судороги, нарушение ритма сердца, при быстром внутривенном введении — возникновение болей в сердце, снижение давления, тахикардия, кардиалгия, гастроэзофагеальный рефлюкс, обострение язвенной болезни, гематурия, альбуминурия, тахипноэ, боль в груди и пр. Форма препарата не предназначена для ингаляционного способа введения [21].

Положительный эффект от проведенной терапии был отмечен в 358 (60,2%) картах вызова СМП, в 110 картах данная графа не была заполнена.

Для более детального анализа качества скорой и неотложной специализированной медицинской помощи больным, которым была оказана СМП, распределены на 3 группы:

- «Круп» (n=234): в эту группу объединены все вызовы с жалобами на «лающий» кашель, осиплость голоса;
- «Кожные проявления аллергии» (n=227): дети с жалобами на высыпания на теле, зуд кожи, отек, укусы различных перепончатокрылых насекомых и пр.;

- «Бронхолегочные проявления» (n=134): дети с жалобами на кашель, одышку, удушье, затрудненное дыхание.

Группа «Круп»

Группу «Круп» составили 234 (39,33%) пациента. Девочек — 57 (24,36%), мальчиков — 177 (75,64%).

Первично за СМП обратились в данной группе 211 (90,17%) пациентов, повторно — 7 (2,99%); в 16 (6,84%) проанализированных нами картах вызова данная графа не была заполнена.

По результатам оказания СМП направлено на госпитализацию 77 детей, однако найдено только 12 историй болезни, то есть, вероятнее всего, доехав до больницы, родители пациентов из стационара вернулись домой.

Пациентам группы «Круп» врачами СМП рекомендованы консультации:

- педиатра — в 10 (4,27%) случаях;
- аллерголога — в 3 (1,28%);
- инфекциониста — в 2 (0,85%).

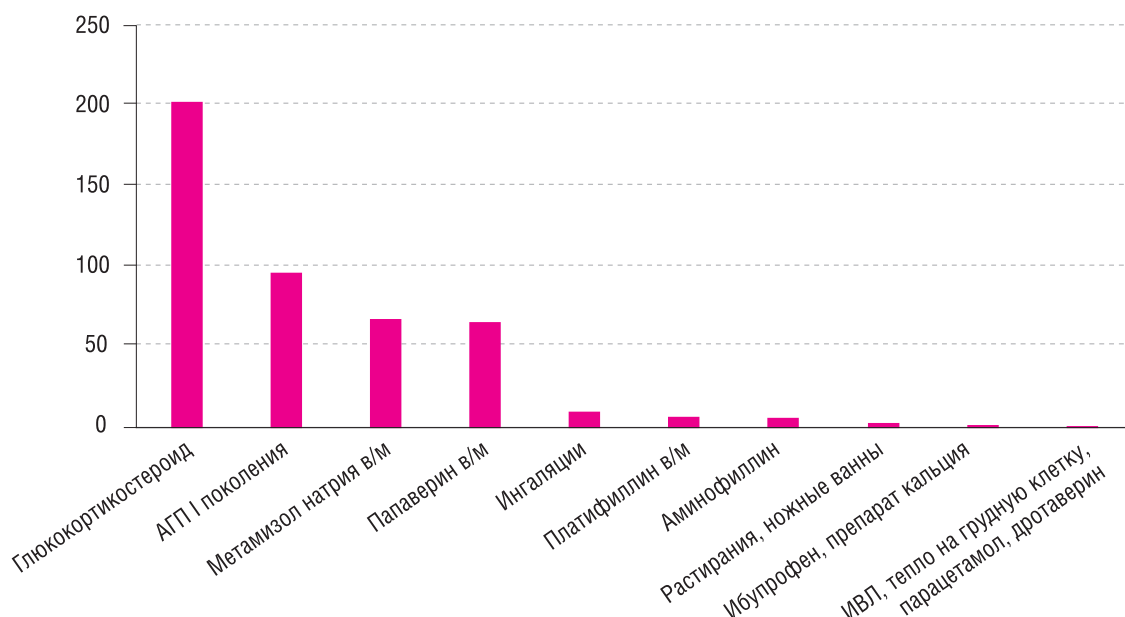
Анализ фармакотерапии, проведенной при СМП в данной группе, представлен на рис. 4.

Необходимо отметить, что, согласно Стандартам оказания СМП, детям со стенозом гортани необходимо проводить оксигенотерапию и ингаляцию суспензии будесонида, однако, к сожалению, в проанализированных картах данные методы терапии не нашли широкого применения [22]. Для купирования приступа ларинготрахеита врачами СМП использовался внутримышечно гормональный препарат, вероятно, в связи с отсутствием небулайзеров для проведения ингаляции и самого препарата для ингаляционной терапии. Стоит отметить, что на этапе оказания СМП ингаляции получили 10 (4,27%) детей: с аминофиллином — 2, в 8 случаях, к сожалению, название препарата в карте вызова не указано, что недопустимо в XXI веке.

При лихорадке пациентам данной группы рекомендован парацетамол в дозе 10–15 мг/кг внутрь или ректально или ибупрофен в разовой дозе 5–10 мг/кг детям старше 1 года [19]. В данной группе парацетамол применялся в 1 случае, ибупрофен — в 2, до приезда СМП — в 1 случае, ибупрофен и метамизол внутримышечно — в 1. В 65 (27,78%) случаях использована литическая смесь — метамизол и дифенгидрамин внутримышечно, в 52 (22,22%)

Рис. 4. Анализ фармакотерапии, проведенной при оказании скорой медицинской помощи в группе «Круп»

Fig. 4. Analysis of pharmacotherapy performed in the delivery of emergency medical care in the Croup group



Примечание. АГП — антигистаминные препараты, в/м — внутримышечный способ введения препарата, ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Note. АГП — antihistamines, в/м — intramuscular administration route, ИВЛ — artificial lung ventilation.

случаях — метамизол, дифенгидрамин и папаверин внутримышечно, что также можно объяснить невысокой стоимостью перечисленных препаратов, но что абсолютно не соответствует современным протоколам.

Эффект от проведенного лечения в данной группе:

- положительный — в 139 (59,4%) случаях;
- отсутствие эффекта — в 45 (19,2%);
- в 50 (21,4%) проанализированных картах данная графа не была заполнена.

Высокий процент отказов от госпитализации в данной группе можно объяснить быстрым положительным эффектом от проведенной терапии врачами СМП (гормональный препарат внутримышечно) и далее в приемном отделении клиники.

Группа «Кожные проявления аллергии»

Группу «Кожные проявления аллергии» составили 227 детей, из них мальчиков — 119 (52,42%). Наиболее часто вызовы врача СМП осуществлялись к детям в возрасте до 2 лет.

Первично за скорой медицинской помощью в этой группе обратились 194 (85,46%) пациента, повторно — 8 (3,52%), в 25 (11,01%) проанализированных нами картах данный пункт не был заполнен.

Пациентам с кожными проявлениями аллергии были рекомендованы консультации следующих специалистов:

- аллерголога — в 26 (11,45%) случаях;
- педиатра — в 17 (7,49%);
- дерматолога — в 1 (0,44%).

Анализ фармакотерапии, проведенной пациентам группы «Кожные проявления аллергии», показал наиболее частое применение лекарственных препаратов, представленных на рис. 5, а также частоту использования:

- АГП I поколения до приезда СМП в режиме самолечения у 3: клемастин и хлоропирамин внутримышечно, хлоропирамин в таблетках, мебгидролин в таблетках;
- комбинации из двух препаратов АГП у 9 (3,96%) пациентов: в 5 случаях — хлоропирамин и дифенгидрамин, в 2 — хлоропирамин и мебгидролин, в 1 — хлоропирамин и клемастин, в 1 — хлоропирамин и цетиризин;

ибупрофен у 2, из них у 1 — до приезда СМП в режиме самолечения;

- папаверин у 11 (4,85%): возраст детей — 10–11 мес, двое детей в возрасте 1 года, трое — в возрасте 2 лет;
- растирания спиртом при диагнозе «Аллергическая реакция на укус осы».

Эффект от проведенной терапии для пациентов данной группы:

- положительный — в 164 (72,25%) случаях;
- отсутствие эффекта — в 33 (14,54%);
- в 30 (13,22%) проанализированных картах графа оставлена незаполненной.

После оказания СМП на госпитализацию направлено 44 пациента, однако на втором этапе нашего исследования найдены всего три истории болезни из данной группы.

Группа «Бронхолегочные проявления»

Группу «Бронхолегочные проявления» составили 134 пациента, из них 85 (63,43%) мальчиков.

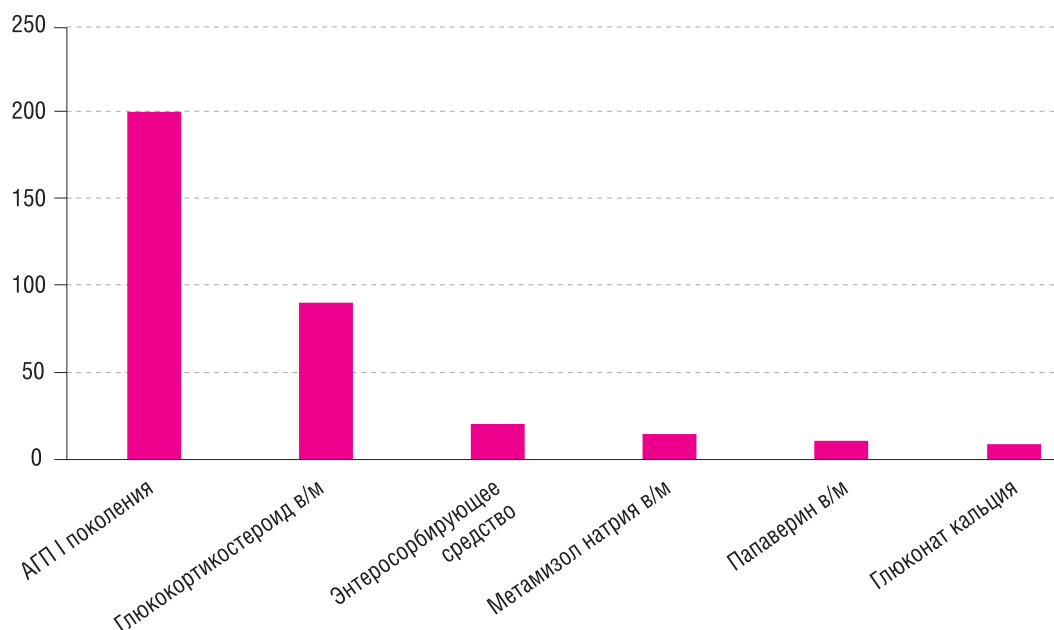
Первично в данной группе за СМП обратились 107 (79,85%) детей, повторно — 9 (6,72%), в 18 (13,43%) проанализированных картах данная графа не была заполнена.

По результатам оказания СМП направлено на госпитализацию 68 пациентов: к сожалению, анализируя медицинскую документацию, в стационарах удалось найти лишь 19 историй болезней данной группы.

Детям с бронхолегочными проявлениями были рекомендованы консультации следующих узких специалистов:

- педиатра — в 8 (5,97%) случаях;
- аллерголога — в 1 (0,75%).

Рис. 5. Анализ фармакотерапии, проведенной при оказании скорой медицинской помощи в группе «Кожные проявления аллергии»
Fig. 5. Analysis of pharmacotherapy performed in the delivery of emergency medical care in the group of Cutaneous Manifestations of Allergy



Примечание. АГП — антигистаминные препараты, в/м — внутримышечный способ введения препарата.

Note. AGP — antihistamines, в/м — intramuscular administration route.

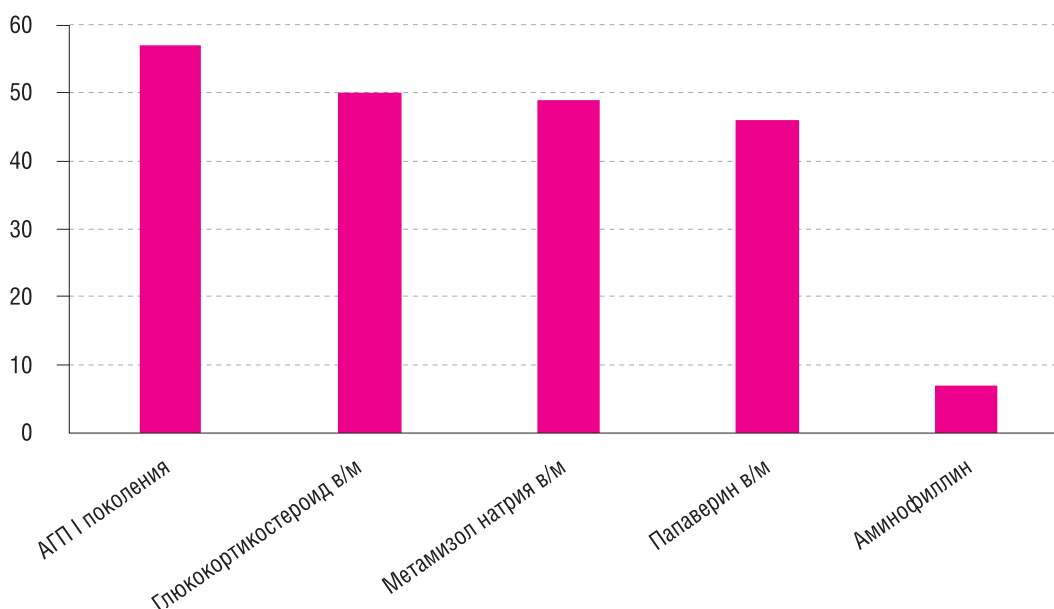
Проведенный нами анализ показал, что в данной группе наиболее часто (рис. 6) врачами СМП применялись литическая смесь (метамизол натрия, дифенгидрамин и папаверин внутримышечным способом введения) и гормональный препарат внутримышечно. Метамизол натрия традиционно используют в службе СМП в виде 50% раствора внутримышечно (по 0,1 мл на год жизни ребенка). Однако, как показал ряд исследований, применение парацетамола и ибупрофена внутрь дает не меньший жаропонижающий эффект. Метамизол натрия исключен из списка жаропонижающих препаратов не только ряда развитых, но и многих развивающихся стран [19]. Хочется отметить, что помимо отраженных

в таблице часто назначаемых препаратов применялись парацетамол (3 случая), ингаляции с фенотеролом и ипратропия бромидом (2 случая); в единичных случаях — метамизол натрия и парацетамол одновременно, метамизол натрия и свечи с парацетамолом, ибупрофен, глюконат кальция, дротаверин, кислород через маску.

Эффект от проведенной терапии в группе «Бронхолегочные проявления» пациентов:

- положительный — 55 (41,1%) случаев;
- отсутствие эффекта — 48 (35,8%);
- в 30 (22,4%) проанализированных картах данная графа не заполнена.

Рис. 6. Анализ фармакотерапии, проведенной при оказании скорой медицинской помощи в группе «Бронхолегочные проявления»
Fig. 6. Analysis of pharmacotherapy performed in the delivery of emergency medical care in the group of Bronchopulmonary Manifestations



Примечание. АГП — антигистаминные препараты, в/м — внутримышечный способ введения препарата.

Note. AGP — antihistamines, в/м — intramuscular administration route.

Стационарная помощь детям, госпитализированным бригадой СМП для дальнейшего лечения

В исследовании мы проанализировали стационарную помощь, оказанную детям, госпитализированным бригадой СМП для дальнейшего лечения.

Группа «Круп»

В группе «Круп» выявлено 100% соответствие диагнозов врачей СМП с выписными диагнозами стационаров.

В 11 (91,67%) случаях в терапии (рис. 7) использован глюкокортикостероид внутримышечно, из них преднизолон — у 9 (81,82%), дексаметазон — у 1 (9,09%), дексаметазон и преднизолон — у 1 (9,09%). Антибактериальная терапия проведена у 9 (75%) пациентов, во всех случаях (100%) парентерально. В 8 (66,67%) случаях применялся аминофиллин (что не соответствует алгоритмам ведения); препараты от кашля (внутрь и внутривенно) — у 8 (66,67%). Витаминотерапия выполнена в 8 (66,67%) случаях: витамин С (внутривенно капельно) — у 4, витамины В₁ и В₆ (внутримышечно) — у 3, поливитамины — у 1. Ингаляции проведены в 8 (66,67%) случаях, из них в 4 — с гидрокортизоном, в 2 — с аминофиллином (что категорически недопустимо!), по одному — с физиологическим раствором и фенотеролом + ипратропия бромид. АГП I поколения получили 6 (50%) пациентов. Комбинация сульфата натрия применялась в 4 (33,33%) случаях: гепарин натрий; натрия ацетат + натрия хлорид + калия хлорид; натрия хлорида раствор сложный; меглюмина натрия сукцинат (по 1 случаю).

Группа «Бронхолегочные проявления»

В группе «Бронхолегочные проявления» диагноз врачей СМП соответствовал выписному диагнозу клиники в 5 (26,32%) случаях из 19, в 1 случае диагноз СМП «Острый бронхит. Острая бронхопневмония» в стационаре верифицирован как «Острый обструктивный бронхит», в 1 случае «Острый бронхит» врачи клиники расценили как «Острый обструктивный бронхит».

В этой группе 10 детей были госпитализированы с направляющим диагнозом СМП «Бронхопневмония», однако в 7 случаях в клинике был установлен диагноз «Обструктивный бронхит», в 2 случаях — «Острый бронхит», в 1 — «Острая респираторная вирусная инфекция средней тяжести».

Один пациент с диагнозом «Острый обструктивный бронхит» перенаправлен из стационара на консультацию к инфекционисту для исключения диагноза «Коклюш».

В группе «Бронхолегочные проявления» проведено следующее лечение, не соответствующее современным протоколам (рис. 8):

- антибактериальная терапия — в 100%, из них в 5 случаях использованы комбинации из 2 антибактериальных препаратов, в 1 случае — из 3;
- глюкокортикостероиды внутримышечно использованы в лечении 12 (63,16%) детей, из них дексаметазон — у 7, преднизолон — у 3, дексаметазон и преднизолон — у 2;
- препараты от кашля получили 18 (94,74%) больных, в том числе в 1 случае внутривенно капельно и внутрь был использован препарат амброксол;
- ингаляционную терапию получили 13 (68,42%) детей: фенотерол + ипратропия бромид (4), фенотерол + ипратропия бромид и будесонид (2), сальбутамол и будесонид (2), с физиологическим раствором (3), гидрокортизон и щелочной раствор (по 1 случаю);
- витаминотерапия (витамин В₁ и В₆ внутримышечно) — у 9 (47,37%);
- отмечались единичные случаи симптоматической терапии препаратами натрия хлорида раствор сложный, фуразолидон, интерферон альфа-2b и пр.

Группа «Кожные проявления аллергии»

В группе «Кожные проявления аллергии» диагнозы, выставленные врачами СМП, соответствовали диагнозам стационаров, не совпадали лишь их формулировки:

- в СМП: «Аллергическая реакция на укус осы»,
- в стационаре: «Крапивница. Отек Квинке»;
- в СМП: «Аллергическая реакция на укус пчелы»,
- в стационаре: «Инсектная аллергия. Отек Квинке»;
- в СМП: «Аллергия»,
- в стационаре: «Медикаментозное отравление (нафтизином)».

На стационарном этапе в данной группе применялась следующая терапия:

- хлоропирамин *per os* и парентеральным способом введения, а также глюконат кальция *per os* и парентерально — в 1 (33,33%) случае;
- одному больному оказана терапия препаратами хлоропирамин, глюконат кальция, лоратадин, смектит

Рис. 7. Анализ фармакотерапии, проведенной на стационарном этапе лечения в группе «Круп»

Fig. 7. Analysis of pharmacotherapy carried out during treatment in the hospital in the Croup group

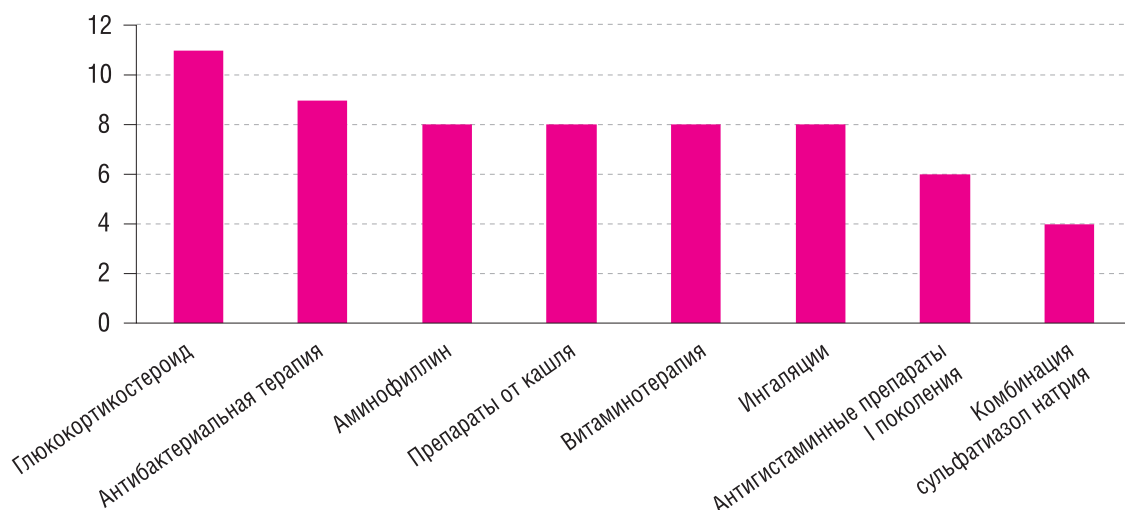
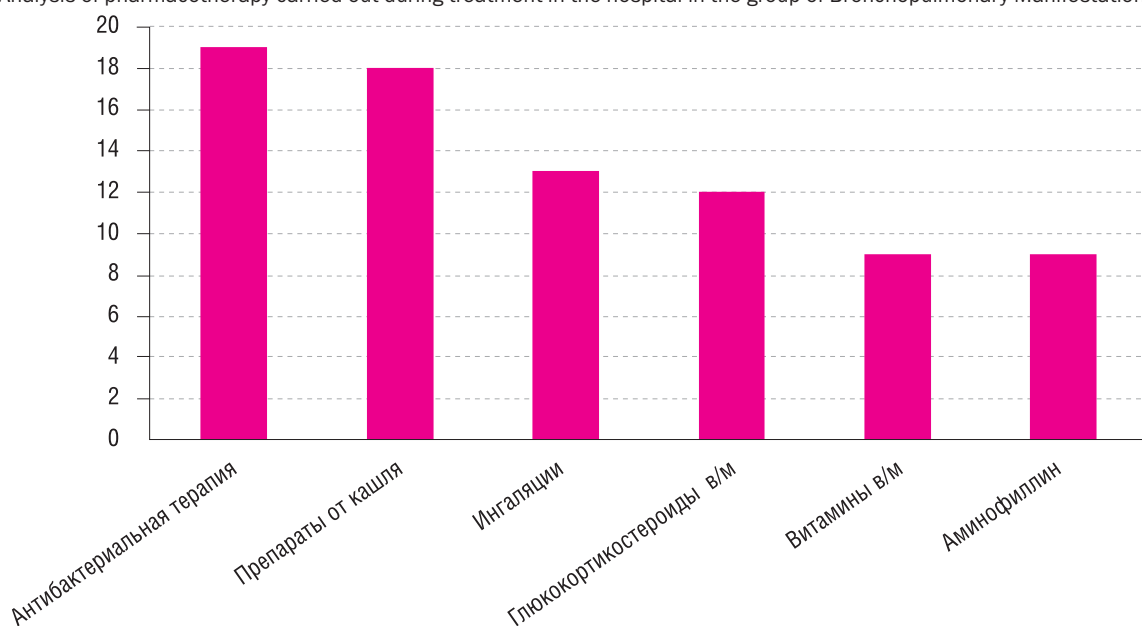


Рис. 8. Анализ фармакотерапии, проведенной на стационарном этапе лечения в группе «Бронхолегочные проявления»

Fig. 8. Analysis of pharmacotherapy carried out during treatment in the hospital in the group of Bronchopulmonary Manifestations



Примечание. в/м — внутримышечный способ введения препарата.

Note. в/м — intramuscular administration route.

диоктаэдрический, дексаметазон и преднизолон, аминофенилмасляная кислота;

- у пациента с диагнозом «Медикаментозное отравление» в лечении применялись следующие препараты: активированный уголь, фуросемид, натрия хлорид раствор сложный, физиологический раствор внутривенно капельно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате нашего исследования было выявлено несоответствие выставленных диагнозов в картах вызова СМП описанному статусу больного, а также указанному коду МКБ-10. В большинстве случаев кодировка выставленного диагноза не соответствовала номенклатуре, и один и тот же диагноз кодировался несоответствующим образом. Выявленные расхождения, вероятнее всего, связаны со схожестью предъявляемых жалоб и клинической картины заболевания.

При анализе качества оказанной медицинской помощи выявлено несоответствие назначенной фармакотерапии современным протоколам клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи.

В большом проценте случаев для купирования острой аллергической патологии назначались антигистаминные препараты I поколения, наиболее часто — хлоропирамин. Выбор данного препарата можно объяснить низкой стоимостью по сравнению с антигистаминными препаратами II поколения, которые назначались врачами СМП и стационаров крайне редко.

Не меньшую тревогу вызывает использование лекарственных препаратов с широким спектром нежелательных явлений (метамизол натрия, аминофиллин, папаверин), которых нет в современных протоколах. В большом проценте случаев для купирования повышенной температуры тела назначались разные комбинации литических смесей. При явлениях бронхообструкции небулайзерная терапия проводилась в единичных случаях, а степень насыщения крови кислородом не измерялась.

При анализе качества медицинской помощи в стационарах также выявлена низкая приверженность современ-

ным клиническим рекомендациям по оказанию помощи больным с симптомами острой аллергической патологии.

В большинстве случаев была зафиксирована полипрагмазия (назначались более 5–6 препаратов), и причинялась необоснованная боль детям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение качества медицинской помощи и приверженности современным клиническим рекомендациям по оказанию помощи больным с симптомами острой аллергической патологии является одним из актуальных вопросов здравоохранения.

Данные, полученные в нашем исследовании, сопоставимы с результатами современных мировых исследований по лечению острых аллергических заболеваний.

Так, в 2004 г. опубликованы результаты ретроспективного анализа 150 историй болезни пациентов, обратившихся в отделение СМП с приступом бронхиальной астмы [23]. Оценивалось качество оказанной медицинской помощи с использованием национального руководства на основании соответствия тяжести состояния проводимой терапии и рекомендациям при выписке. Выявлены значительные различия/несоответствия проведенной терапии больным с приступом бронхиальной астмы и предписаний согласно утвержденным клиническим рекомендациям [23].

В исследовании, выполненном в США, приведены данные по соответствию оказанной медицинской помощи клиническим рекомендациям среди пациентов в возрасте младше 21 года с анафилаксией в условиях приемного отделения [24]. При оценке проводимой терапии выявлено, что в 56% случаев введен эпинефрин (Адреналин) внутримышечно на догоспитальном этапе или в условиях приемного отделения, 79% пациентов назначены глюкокортикостероиды, 93% — АГП, 30% — ингаляции с Альбутеролом. Среди пациентов, получивших инъекции с эпинефрином, только в 33% была рекомендована консультация аллерголога, а 63% — выписан автоинжектор с эпинефрином.

Данное исследование подтверждает низкий уровень приверженности врачей соблюдению современных протоколов в условиях реальной клинической практики [24].

Схожие результаты были получены при анализе эффективности внедрения новых клинических рекомендаций по ведению пациентов с анафилаксией, проведенном в Испании [25]. Проанализированы истории болезней по качеству оказания медицинской помощи детям в возрасте до 14 лет с диагнозами «Крапивница», «Острая крапивница», «Ангioneвротический отек», «Ангиоотек», «Аллергия неясной этиологии» и «Анафилактический шок» до обновления нового протокола и после. Оценивались такие параметры, как проведенная терапия, процент назначения эпинефрина, рекомендации по назначению шприц-ручек с эпинефрином, длительность пребывания в отделении неотложной помощи, процент госпитализаций в аллергологическое отделение, а также безопасность использования эпинефрина. После внедрения новых клинических рекомендаций в 2 раза увеличилось назначение эпинефрина (до 57,6%; $p=0,012$), в 8 раз — предписание шприц-ручек с эпинефрином (до 54,5%; $p=0,005$); достоверно сократились число госпитализаций и их продолжительность ($p=0,005$). При анализе терапии назначение глюкокортикостероидов в качестве монотерапии сократилось в 9,6 раз ($p=0,005$). При использовании эпинефрина не выявлено серьезных побочных явлений на введение препарата. Данное исследование подтверждает, что активное внедрение и соблюдение современных протоколов существенно улучшает качество оказания медицинской помощи и сокращает длительность госпитализаций [25].

В другом американском исследовании также проведена оценка качества оказанной медицинской помощи пациентам детского возраста, обратившимся в отделение неотложной помощи, с диагнозами «Анафилаксия» и «Анафилаксия, вызванная съеденной пищей» [26]. Проанализированы корреляции между назначением эпинефрина, клинической картиной, временем наблюдения, выпиской, а также побочными реакциями. Из 103 пациентов с диагнозом «Анафилаксия» только 64 соответствовали диагностическим критериям заболевания. В большинстве случаев назначались АГП и глюкокортикостероиды. Пациенты, соответствовавшие критериям анафилаксии, чаще получали эпинефрин, наблюдались в отделении неотложной помощи, по окончании периода госпитализации им были выписаны рецепты на получение эпинефрина и даны дальнейшие рекомендации в случае повторного развития анафилаксии. Данное исследование еще раз подтверждает, что закодированный диагноз в 1/2 случаев не соответствует клинической картине и назначенному лечению. Таким образом, оказанная медицинская помощь не всегда соответствует стандартам, утвержденным клиническими рекомендациями [26].

В исследовании, проведенном в 2017 г. Y. Mostmans и соавт., опубликованы результаты бельгийского пятилетнего анализа соответствия оказанной СМП рекомендациям Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) пациентам старше 18 лет с анафилаксией [27]. Первую медицинскую помощь спустя 30 мин от начала симптомов получили 64% пациентов. При анализе проводимой терапии выявлено, что в 67% назначен адреналин, в 85% — АГП *per os*, в 89% — глюкокортикостероиды. Пациентам, выписанным по результатам осмотра из приемного отделения, в 67% случаев назначены глюкокортикостероиды, в 83% — АГП, в 9% — адреналин внутримышечно; в 74% случаев рекомендована консультация аллерголога. Госпитализированы были 54% поступивших. Полученные результаты свидетельствуют, что большинству пациентов оказывалась медицинская помощь в соответствии с рекомендациями

ЕААСИ для лечения анафилаксии. Тем не менее выявлен низкий процент назначения автоинжекторов с эпинефрином в амбулаторных условиях [27].

Приведенные выше исследования подчеркивают необходимость подготовки врачей различного профиля в области профилактики и лечения острой аллергической патологии (анафилаксии) и их тесного сотрудничества с аллергологами.

Повышение качества знаний педиатров в вопросах дифференциальной диагностики острой аллергической патологии и приверженности существующим клиническим рекомендациям по лечению острой аллергопатологии — необходимый шаг в достижении эффективности лечения.

Внедрение клинических рекомендаций в повседневную практику врачей догоспитального и госпитального уровней — актуальная проблема во всем мире.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о несоответствии оказываемой медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах имеющимся клиническим рекомендациям. Комплексный подход позволит сократить количество неправильных назначений, необоснованных госпитализаций и причиняемой боли, а также повысит приверженность клиническим рекомендациям. Необходимо активное распространение и внедрение современных протоколов и федеральных клинических рекомендаций по ведению пациентов с острыми аллергическими заболеваниями. Для повышения качества оказания медицинской помощи необходимы обучение в рамках непрерывного медицинского образования, а также регулярные аудиты качества медицинской помощи на местах.

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», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc/ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.»/«Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнёва

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

Ж.И. Дохшукаева

<https://orcid.org/0000-0002-5182-7847>

А.А. Алексеева

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

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

Е.А. Добрынина

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

Е.Ю. Дьяконова

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

Е.А. Романова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sicherer SH, Simons FE; Section on Allergy and Immunology. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20164006. doi: 10.1542/peds.2016-4006.
2. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под общей ред. А.А. Баранова, Р.М. Хайтова. — М.; 2011. — 248 с. [Allergologiya i immunologiya. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. Ed by A.A. Baranov, R.M. Khaitov. Moscow; 2011. 248 p. (In Russ).]
3. Cheng A. Emergency treatment of anaphylaxis in infants and children. *Paediatr Child Health*. 2011;16(1):35–40. doi: 10.1093/pch/16.1.35.
4. emedicine. medscape.com [Internet] Jeffrey F Linzer. Pediatric Anaphylaxis [cited 2017 Jun 5]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/799744-overview>.
5. eaaci.org [Internet] EAACI. Food Allergy & Anaphylaxis Public Declaration [cited 2017 Jun 19]. Available from: <http://www.eaaci.org/452-resources/food-allergy-a-anaphylaxis-public-declaration-/2128-food-allergy-a-anaphylaxis-public-declaration.html>.
6. Pite H, Wedi B, Borrego LM, et al. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(5):500–508. doi: 10.2340/00015555-1573.
7. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):956–963.e951. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.021.
8. lung.org [Internet]. American lung association. Asthma & Children Fact Sheet [cited 2017 May 17]. Available from: <http://www.lung.org/lung-health-and-diseases/lung-disease-lookup/asthma/learn-about-asthma/asthma-children-facts-sheet.html>.
9. Ismaila AS, Sayani AP, Marin M, Su Z. Clinical, economic, and humanistic burden of asthma in Canada: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2013;13:70. doi: 10.1186/1471-2466-13-70.
10. Ewan P, Brathwaite N, Leech S, et al. BSACI guideline: prescribing an adrenaline auto-injector. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(10):1258–1280. doi: 10.1111/cea.12788.
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 июня 2013 г. №388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 20, 2013 №388n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya skoroi, v tom chisle skoroi spetsializirovannoi, meditsinskoj pomoshchi». (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9118-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-20-iyunya-2013-g-388n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-skoroy-v-tom-chisle-skoroy-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoshchi>. Ссылка активна на 25.09.2017.
12. Стандарты скорой медицинской помощи. Министерство здравоохранения РФ. — М.; 2014. [Standarty skoroi meditsinskoj pomoshchi. Ministry of Health. Moscow; 2014. (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983>. Ссылка активна на 22.09.2017.
13. Алгоритмы действий врача Службы скорой медицинской помощи Санкт-Петербурга. — СПб.; 2009. — 113 с. [Algoritmy deistvii vracha Sluzhby skoroi meditsinskoj pomoshchi Sankt-Peterburga. St. Petersburg; 2009. 113 p. (In Russ).]
14. Байбарина Е.Н., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., и др. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2016. — Т.71. — №3 — С. 214–223. [Baybarina EN, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. Pediatric health quality assessment in different regions of Russian Federation. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2016;71(3):214–223. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn688.
15. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., и др. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей // Педиатрическая фармакология. — 2014. — Т.11. — №1 — С. 6–14. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alexeyeva AA, et al. Modern principles of allergic rhinitis therapy in children. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(1):6–14. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i1.889.
16. Селимзянова Л.Р., Вишнёва Е.А., Промыслова Е.А. Средства доставки лекарственных препаратов при ингаляционной терапии у детей: критерии выбора // Педиатрическая фармакология. — 2014. — Т.11. — №5 — С. 40–44. [Selimzyanova LR, Vishneva EA, Promyslova EA. Means of drug delivery in the event of inhalation therapy in children: selection criteria. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(5):40–44. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i5.1163.
17. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению / Под ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Баκραдзе. — М.; 2011. — 228 с. [Likhoradochnye sindromy u detei. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu. Ed by A.A. Baranov, V.K. Tatochenko, M.D. Bakradze. Moscow; 2011. 228 p. (In Russ).]
18. Пушкарева А.С., Солонина А.В. Ассортимент лекарственных препаратов, применяемых для купирования болевого синдрома // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — №2–2 — С. 513. [Pushkareva AS, Solonina AV. The assortment of drugs used for relief of pain. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(2–2):513. (In Russ).]
19. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Жаропонижающие средства // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т.8. — №5 — С. 83–86. [Tatochenko VK, Bakradze MD. Antipyretics. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):83–86. (In Russ).]
20. Руководство по скорой медицинской помощи / Под ред. С.Ф. Багненко, А.Л. Верткина, А.Г. Мирошниченко, М.Ш. Хубутия. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. — 783 с. [Rukovodstvo po skoroi meditsinskoj pomoshchi. Ed by S.F. Bagnenko, A.L. Vertkin, A.G. Miroshnichenko, M.Sh. Khubutiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 783 p. (In Russ).]
21. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. (In Russ).] Доступно по: http://www.grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=fb9d5a3a-e12b-4487-8f96-84d216e31bf3&t=a4e12e2c-7a28-486b-ad2e-25d6e6628bf9. Ссылка активна на 20.09.2017.
22. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. №1281н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи детям при стенозе гортани». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 20, 2012 №1281n «Ob utverzhdenii standarta skoroi meditsinskoj pomoshchi detyam pri stenozе gortani». (In Russ).] Доступно по: <https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/025>. Ссылка активна на 23.09.2017.
23. Al-Jahdali HH, Al-Omar AM, Al-Moamary MS, et al. Implementation of the national asthma management guidelines in the emergency department. *Saudi Med J*. 2004;25(9):1208–1211.
24. Russell S, Monroe K, Losek JD. Anaphylaxis management in the pediatric emergency department: opportunities for improvement. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(2):71–76. doi: 10.1097/PEC.0b013e3181ce2e1c.
25. Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui I, Sarasqueta C, Munoz JA, Perez-Yarza EG. Improving anaphylaxis management in a pediatric emergency department. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22:708–714.
26. Hemler JA, Sharma HP. Management of children with anaphylaxis in an urban emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(3):381–383. doi: 10.1016/j.anai.2016.12.021.
27. Mostmans Y, Grosber M, Blykers M, et al. Adrenaline in anaphylaxis treatment and self-administration: experience from an inner city emergency department. *Allergy*. 2017;72(3):492–497. doi: 10.1111/all.13060.

К.А. Казакова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, И.В. Давыдова^{1, 2}, Ю.С. Акоев¹,
М.В. Федосеенко^{1, 2}, Н.Е. Ткаченко¹, Е.Г. Филянская¹, В.Н. Лубов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

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

Первичный серологический статус и иммунологическая эффективность вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа *b* у детей с бронхолегочной дисплазией: когортное исследование

Контактная информация:

Казакова Клавдия Александровна, врач отделения патологии раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-15-89, e-mail: Kazakova.KA@nczd.ru

Статья поступила: 02.10.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Обоснование. Первичный серологический статус детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД) в отношении респираторно значимых патогенов остается неизученным. При этом эффективность вакцинации детей с БЛД против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа *b* (Hib) изучалась в небольшом числе исследований, результаты которых противоречивы. **Цель исследования** — изучить довакцинальный серологический статус в отношении *S. pneumoniae* и Hib и иммунологическую эффективность вакцинации против этих инфекций у детей с БЛД. **Методы.** В исследование включали детей с БЛД, вне обострения. Иммунологическую эффективность конъюгированных вакцин — 13-валентной пневмококковой и против гемофильной инфекции типа *b* — оценивали по уровню IgG к *S. pneumoniae* и Hib методом ELISA. Уровень антител определяли до вакцинации и спустя 1 и 3–6 мес. **Результаты.** Включено 32 ребенка с БЛД средний возраст которых на момент определения первичного серологического статуса составил 13,3±1,3 мес, на момент вакцинации — 15,2±1,5 мес. Средний гестационный возраст — 28,7±0,8 нед, масса тела при рождении — 1225±180 г. У всех детей с БЛД до вакцинации отсутствовал защитный титр антител к *S. pneumoniae* и Hib, составив в среднем 0,2±0,034 и 0,13±0,0106 мг/л соответственно. Через 1 мес после вакцинации уровень антител к *S. pneumoniae* достигал 12,9±2,34 мг/л, к Hib — 3,34±0,769 мг/л. **Заключение.** После иммунизации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной и конъюгированной вакциной против гемофильной инфекции типа *b* концентрация IgG к *S. pneumoniae* превышала защитный уровень у всех обследованных пациентов (100%), концентрация к Hib — у 29 (90,6%).

Ключевые слова: недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, вакцинация, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа *b*.

(Для цитирования: Казакова К.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., Акоев Ю.С., Федосеенко М.В., Ткаченко Н.Е., Филянская Е.Г., Лубов В.Н. Первичный серологический статус и иммунологическая эффективность вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа *b* у детей с бронхолегочной дисплазией: когортное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 43–49. doi: 10.15690/pf.v15i1.1842)

ОБОСНОВАНИЕ

По современным представлениям, дети с бронхолегочной дисплазией (БЛД) относятся к группе высокого риска по респираторным заболеваниям [1, 2]. Более того, респираторные инфекции способствуют возникновению обострений БЛД, определяя таким образом тяжесть течения и исход основного заболевания [3]. В связи с отсутствием этиопатогенетической терапии БЛД усилия ученых и клиницистов направлены на профилактику обострений, в том числе на предупреждение респираторно значимых инфекций.

Streptococcus pneumoniae и *Haemophilus influenzae* типа *b* (Hib) — наиболее частые возбудители как

острых, так и хронических воспалительных заболеваний легких [4, 5]. Около 40% детей в возрасте до 5 лет являются носителями Hib. Среди детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями Hib выделяется в монокультуре 41% пациентов, в ассоциации с *S. pneumoniae* — у 30% [4]. Заболевания, вызванные гемофильной инфекцией и пневмококком, имеют затяжной характер и склонны к хроническому течению, формируя необратимые морфологические изменения бронхолегочной системы [4]. У пациентов младшего возраста в пяти педиатрических стационарах г. Москвы в когортном исследовании 2011–12 гг в 24% случаев в нозофарингеальных мазках был выделен *S. pneumoniae* [5, 6].

Инфицирование *Hib* ассоциировано не только с высокой частотой тяжелых заболеваний респираторного тракта, но и летальностью у детей в возрасте до 2 лет [6]. Факторами риска неблагоприятного исхода инфицирования являются хронические сердечно-легочные и нейромышечные заболевания, а также иммунокомпрометированные состояния [6]. Очевидно, что коморбидные состояния в том или ином сочетании присутствуют у детей с БЛД [7]. Около 80% случаев респираторной инфекции составляют пневмонии, преимущественно пневмококковой этиологии [2]. Дети с БЛД, особенно при хроническом течении респираторной инфекции, отличаются развитием тяжелых обострений основного заболевания, связанных с инфицированием пневмококком. По некоторым данным, исследования назофарингеальных мазков у детей с БЛД вне обострения заболевания микробиологическими методами и с помощью полимеразной цепной реакции демонстрируют инфицирование гемофильной палочкой в 10% случаях, пневмококком — в 11% [3].

Профилактические прививки против *S. pneumoniae* и *Hib* внесены в национальные календари многих стран, в том числе в Российской Федерации. В России зарегистрированы конъюгированные 10- и 13-валентные пневмококковые вакцины, две вакцины против гемофильной инфекции, а также две комбинированные вакцины, в состав которых входят антигены *Hib*. Профили безопасности пневмококковых вакцин и их эффективность изучены у недоношенных детей как с хроническими бронхолегочными заболеваниями, так и без таковых [6]. После введения вакцины против гемофильной инфекции недоношенным младенцам в течение года наблюдения отмечалось снижение частоты острых респираторных инфекций и обострений рецидивирующих бронхитов, хронической обструктивной болезни легких [8]. В ранее

проведенных исследованиях было также показано, что иммунизация недоношенных детей против гемофильной инфекции сопровождалась повышением уровня антител до протективного [6, 9–11]. Подтверждена безопасность и клиническая эффективность 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у пациентов групп риска — детей с БЛД и врожденными пороками сердца [12]. Иммуногенность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины продемонстрирована у недоношенных детей 27–36 нед гестации и у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями [13]. Исследования иммунологической эффективности одномоментного введения 13-валентной пневмококковой и гемофильной вакцин детям с БЛД ранее не проводились.

Цель исследования — изучить довакцинальный серологический статус в отношении *S. pneumoniae* и *Hib* и оценить иммунологическую эффективность вакцинации против этих инфекций у детей с БЛД.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное описательное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте до 2 лет (включительно) с БЛД вне обострения;
- отсутствие интеркуррентных заболеваний в течение последнего месяца.

Критерии не включения:

- врожденная патология легких.
- Согласно федеральным клиническим рекомендациям, в соответствии с которыми устанавливали диагноз

Klavdiia A. Kazakova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Irina V. Davidova^{1, 2}, Yrii S. Akoev¹, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Natalya E. Tkachenko¹, Elena G. Filyanskaya¹, Vasiliy N. Lubov¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

Primary Serological Status and Immunological Efficacy of Vaccination against *Streptococcus Pneumoniae* and *Haemophilus Influenzae* Type *b* in Children with Bronchopulmonary Dysplasia: a Cohort Study

Background. The primary serological status of children with bronchopulmonary dysplasia (BPD) with respect to respiratory significant pathogens remains unstudied. Wherein, the efficacy of vaccination of children with BPD against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type *b* (*Hib*) has been studied in a small number of studies which results are contradictory. **Objective.** Our aim was to study the pre-vaccinal serological status with regard to *S. pneumoniae* and *Hib* and the immunological efficacy of vaccination against these infections in children with BPD. **Methods.** The study included children with BPD without exacerbation. The immunological efficacy of conjugate vaccines — pneumococcal 13-valent and against *Haemophilus influenzae* type *b* — was assessed by the level of IgG against *S. pneumoniae* and *Hib* using the ELISA method. The level of antibodies was determined before vaccination and 1 or 3–6 months afterwards. **Results.** The study included 32 children with BPD, mean age at the time of determining primary serological status was 13.3±1.3 months, at the time of vaccination — 15.2±1.5 months. The mean gestational age was 28.7±0.8 weeks, the body weight at birth was 1225±180 g. Before vaccination, all children with BPD had no protective antibody titre against *S. pneumoniae* and *Hib* averaging 0.2±0.034 and 0.13±0.0106 mg/L, respectively. One month after vaccination, the level of antibodies to *S. pneumoniae* reached 12.9±2.34 mg/L to *Hib* — 3.34±0.769 mg/L. **Conclusion.** After immunization with a pneumococcal 13-valent conjugate vaccine and a conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae* type *b*, the concentration of IgG against *S. pneumoniae* exceeded the protective level in all examined patients (100%), the concentration to *Hib* — in 29 (90.6%).

Key words: premature infants, bronchopulmonary dysplasia, vaccination, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type *b*.

(For citation: Klavdiia A. Kazakova, Leyla S. Namazova-Baranova, Irina V. Davidova, Yrii S. Akoev, Marina V. Fedoseenko, Natalya E. Tkachenko, Elena G. Filyanskaya, Vasiliy N. Lubov. Primary Serological Status and Immunological Efficacy of Vaccination against *Streptococcus Pneumoniae* and *Haemophilus Influenzae* Type *b* in Children with Bronchopulmonary Dysplasia: a Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 43–49. doi: 10.15690/pf.v15i1.1842)

БЛД, бронхолегочная дисплазия (БЛД) — это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом, глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии; протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 сут жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка. Обострением считали возникновение или нарастание дыхательной недостаточности у пациента на фоне вирусного бронхопневмонита. Синонимом термина «новая» БЛД является «постсурфактантная». Следует учитывать, что после применения препаратов сурфактанта возможно развитие как новой, так и классической формы заболевания.

Условия проведения

Вакцинировались дети с БЛД, госпитализированные в период с 2014 по 2017 г. в круглосуточный стационар ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» и впоследствии наблюдавшиеся амбулаторно в течение 6 мес.

Описание медицинского вмешательства

Проводилась иммунизация вакцинами:

- ПКВ13 (Превенар 13, Pfizer, США) — 13-валентная пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная;
- АКТ-ХИБ (Sanofi Pasteur, Франция) — конъюгированная вакцина для профилактики *Hib*.

Схема вакцинации, подробно описанная в клинических рекомендациях по вакцинопрофилактике пневмококковой и гемофильной инфекции у детей, зависела от возраста ребенка на момент начала иммунизации [14, 15].

Исходы исследования

Основной исход исследования

Эффективность вакцинации оценивали по уровню антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* и *Hib* спустя 1, 3 и 6 мес, безопасность — по числу интеркуррентных заболеваний и госпитализаций, вызванных обострением бронхолегочной дисплазии, в течение 6 мес.

Дополнительные исходы исследования

Уровни антител к *S. pneumoniae* и *Hib* в зависимости от гестационного возраста детей с БЛД и массы тела при рождении.

Методы регистрации исходов

Определялся уровень специфических IgG к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* и *Hib* в сыворотке крови количественным иммуноферментным методом (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA). Защитным считали титр антител к антигенам *S. pneumoniae*, определяемый методом ELISA, $\geq 3,3$ мг/л. Согласно инструкции к применению тест-системы уровень специфических антител к полисахариду гемофильной палочки типа b ниже 0,15 мг/л должен считаться отрицательным, от 0,15 мг/л до 1 мг/л — сомнительным, выше 1 мг/л — положительным [16, 17].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом при НМИЦ здоровья детей (протокол № 11 от 23.12.2014). Информированное согласие законных представителей ребенка на участие в исследовании получено.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS v. 24.0 (IBM Corp., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием средней, стандартного отклонения, стандартной ошибки средней, при оценке различий средних использовался *t*-критерий Стьюдента, для категориальных переменных — критерий хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Первичный серологический статус в отношении *S. pneumoniae* и *Hib* исследован у 32 детей с БЛД (девочки — 3), которые в дальнейшем были вакцинированы против пневмококковой и гемофильной инфекции. Классическая форма БЛД диагностирована у 5 детей, новая — у 27. Легкое течение БЛД отмечалось у 5 пациентов, среднетяжелое — у 20, тяжелое — у 7. Гестационный возраст ≤ 28 нед был у 19 пациентов, > 28 нед — у 13. Средний возраст гестации составил $29 \pm 0,8$ нед. Масса тела при рождении ≤ 1000 г отмечена у 17 пациентов, > 1000 г — у 15. В среднем масса тела при рождении у наблюдаемых детей достигала 1225 ± 180 г. На первом году жизни до вакцинации у 12 детей отмечены пневмонии, у 5 — бронхиты, повторные острые респираторные инфекции переносили 20 пациентов. Вакцинация проводилась не ранее чем через 1 мес после перенесенного интеркуррентного заболевания. Средний возраст детей с БЛД на момент исследования первичного серологического статуса составил $13,3 \pm 1,3$ мес, на момент вакцинации — $15,2 \pm 1,5$ мес. Взятие крови для исследования уровня антител проводилось до вакцинации, через 1, 3 и 6 мес после вакцинации. В зависимости от вакцинального статуса ребенка выполнялась как моновакцинация, так и одновременная с другими препаратами, включенными в национальный календарь профилактических прививок [16, 17].

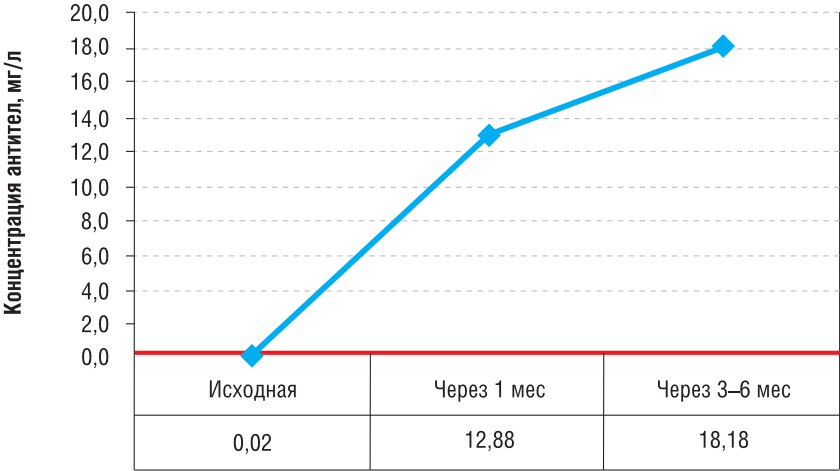
Основные результаты исследования

Оценка иммунологической эффективности вакцинации детей с БЛД против пневмококковой инфекции

Отрицательные титры антител к пневмококку до вакцинации были установлены у всех наблюдаемых детей ($n=32$), что свидетельствовало об отсутствии иммунного ответа к пневмококковой инфекции у пациентов с БЛД. Средний уровень IgG к капсульным пневмококковым полисахаридам до вакцинации составил $0,2 \pm 0,034$ мг/л ($\delta = 0,196$). Число исследований после вакцинации через 1 мес составило 22, через 3–6 мес — 20. Учитывая небольшое количество наблюдений, исследования через 3 и 6 мес объединены в одну группу.

Через 1 мес после вакцинации уровень противопневмококковых антител у 22 обследованных достиг протективного, составив в среднем $12,9 \pm 2,34$ мг/л ($\delta = 10,98$; $p < 0,01$ к исходному уровню). Максимальный уровень защитных титров специфических антител через 3–6 мес после вакцинации достиг в среднем $18,2 \pm 4,7$ мг/л ($p = 0,002$ к исходному уровню) у 20 пациентов (рис. 1).

Рис. 1. Уровень IgG к *S. pneumoniae* у детей с бронхолегочной дисплазией
Fig. 1. The level of IgG to *S. pneumoniae* in children with bronchopulmonary dysplasia



Примечание. $p_{1:2} < 0,010$, $p_{1:3} < 0,002$, $p_{2:3} = 0,003$ [нижние индексы означают периоды наблюдения — до вакцинации (1) и спустя 1 (2) и 3–6 (3) мес].
Note. $p_{1:2} < 0,010$, $p_{1:3} < 0,002$, $p_{2:3} = 0,003$ [lower indices mean follow-up periods — before vaccination (1) and after 1 (2) and 3–6 (3) months].

Оценка иммунологической эффективности вакцинации детей с БЛД против гемофильной инфекции типа b

Уровень специфических IgG антител к капсульным полисахаридам *Hib* до вакцинации составил в среднем $0,13 \pm 0,0106$ мг/л ($\delta=0,06$), не достигая защитного. Через 1 мес после вакцинации средний уровень антител к *Hib* достиг $3,34 \pm 0,769$ мг/л ($\delta=3,61$) у 22 пациентов, превышая уровень, необходимый для долгосрочной защиты от инфекции. Высокий уровень антител против *Hib* сохраняется и через 3–6 мес после вакцинации и составляет $6,87 \pm 0,979$ мг/л ($p=0,010$ к исходному уровню) ($n=20$) ($\delta=4,26$) (рис. 2).

Дополнительные результаты исследования

Кроме оценки общей иммуногенности ПКВ13 у детей с БЛД, нас интересовал анализ зависимости уровня иммунного ответа от гестационного возраста недоношенного и его массы тела при рождении (табл. 1).

При анализе полученных данных не выявлено значимых различий в уровне специфических антител к капсульным полисахаридам пневмококка до вакцинации и после вакцинации как между детьми с БЛД с гестаци-

онным возрастом ≤ 28 и > 28 нед ($p=0,125$), так и между детьми с БЛД с массой тела ≤ 1000 и > 1000 г ($p=0,068$).

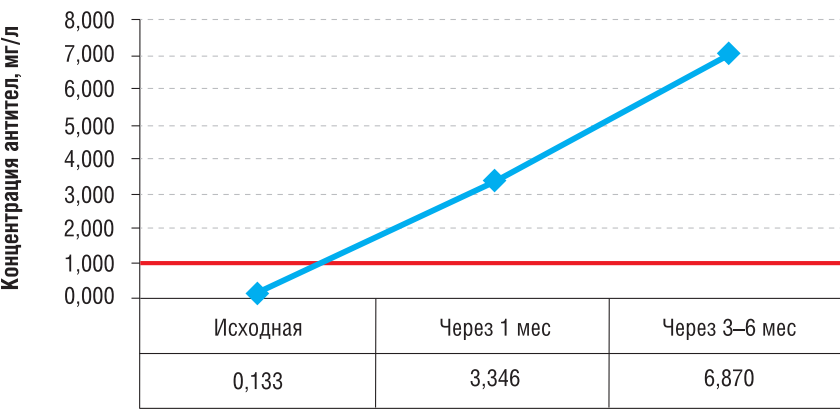
В табл. 2 представлены результаты исследования уровня специфических IgG к *Haemophilus influenzae* типа b у детей с БЛД в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении.

Значимых различий в уровне специфических IgG антител к *Hib* как до, так и после вакцинации не обнаружено ни между детьми с БЛД с гестационным возрастом меньше/больше 28 нед ($p=0,137$), ни между детьми с БЛД с массой тела меньше/больше 1000 г ($p=0,078$).

Оценка безопасности вакцинации

Ни у одного ребенка, иммунизированного против пневмококковой и гемофильной инфекции, не отмечено ни общих, ни местных реакций на введение вакцины. В течение 1 мес после вакцинации у пациентов с БЛД не зарегистрировано случаев обострения основной патологии на фоне присоединения острых интеркуррентных заболеваний. Частота ОРИ в поствакцинальном периоде уменьшилась на 35%. Не было случаев госпитализаций по поводу острых респираторных эпизодов в течение 6 мес наблюдения.

Рис. 2. Уровень IgG к *Hib* у детей с бронхолегочной дисплазией
Fig. 2. The level of IgG to *Hib* in children with bronchopulmonary dysplasia



Примечание. $p_{1:2} < 0,011$, $p_{1:3} < 0,010$ [нижние индексы означают периоды наблюдения — до вакцинации (1) и спустя 1 (2) и 3–6 (3) мес].
Note. $p_{1:2} < 0,011$, $p_{1:3} < 0,010$ [lower indices mean follow-up periods — before vaccination (1) and after 1 (2) and 3–6 (3) months].

Таблица 1. Уровень специфических IgG к *S. pneumoniae* у пациентов с бронхолегочной дисплазией в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении

Table 1. The level of specific IgG to *S. pneumonia* in patients with bronchopulmonary dysplasia, depending on gestational age and body weight at birth

До вакцинации (n=32)		Через 1 мес после вакцинации (n=22)		Через 3–6 мес после вакцинации (n=20)	
Уровень IgG к <i>S. pneumoniae</i> у детей с разными сроками гестации, мг/л					
<28 нед 0,03±0,01	>28 нед 0,022±0,00	<28 нед 13,92±3,74	>28 нед 11,72±5,24	<28 нед 13,50±3,39	>28 нед 14,86±4,03
Уровень IgG к <i>S. pneumoniae</i> у детей с разной массой тела при рождении, мг/л					
<1000 г 0,02±0,09	>1000 г 0,03±0,01	<1000 г 15,34±5,08	>1000 г 11,13±5,21	<1000 г 14,48±4,34	>1000 г 14,13±3,98

Таблица 2. Уровень специфических IgG к Hib у детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении

Table 2. The level of specific IgG to Hib in children with bronchopulmonary dysplasia, depending on gestational age and body weight at birth

До вакцинации (n=32)		Через 1 мес после вакцинации (n=22)	
Уровень IgG к Hib у детей с разными сроками гестации, мг/л			
<28 нед 0,25±0,14	>28 нед 0,13±0,02	<28 нед 5,01±1,58	>28 нед 1,58±0,98
Уровень IgG к Hib у детей с разной массой тела при рождении, мг/л			
<1000 г 0,14±0,03	>1000 г 0,14±0,03	<1000 г 4,80±1,69	>1000 г 1,43±1,16

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Глубоконедоношенные дети с БЛД не имеют протективного уровня антител к *S. pneumoniae* и Hib. Вакцинация конъюгированными вакцинами — 13-валентной пневмококковой и гемофильной — сопровождается через 1 мес увеличением уровня специфических IgG антител к капсульным полисахаридам пневмококка и гемофильной палочки до превышающего протективный.

Обсуждение основного результата исследования

Недоношенные дети с БЛД относятся к группе риска высокой частоты инфицирования респираторными патогенами и тяжелого течения этих инфекций, нередко с летальным исходом [2, 18]. Учитывая, что этиопатогенетической терапии БЛД на современном этапе не существует, единственным способом сократить частоту и тяжесть обострений БЛД является вакцинация против респираторно значимых инфекций. Однако, практически вакцинация детей с БЛД является трудно решаемой проблемой. Несмотря на введение вакцинации против пневмококка в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации [19], а также включение недоношенных детей с БЛД в группу риска, подлежащую вакцинации против гемофильной инфекции, доля иммунизированных против этих возбудителей пациентов с БЛД крайне мала [19, 20]. Подавляющее большинство детей с БЛД имеют отводы от профилактических прививок до 1,5–2 лет. Отводы от профилактических прививок связаны, наиболее часто, с течением основного заболевания, комплексом коморбидной патологии, а также с частыми острыми респираторными заболеваниями, являющимися причиной обострений БЛД, что обуславливает наличие «порочного круга». Результатами наших более ранних исследований продемонстрировано, что дети с БЛД вакцинируются достоверно позже, чем недоношенные дети без БЛД. Более того, возраст начала вакцинации среди пациентов с БЛД зависит от гестаци-

онного срока при рождении ребенка: наиболее поздно вакцинируются дети с гестационным возрастом меньше 28 нед [21]. Публикации о безопасности и эффективности противопневмококковых вакцин и вакцин против гемофильной инфекции у детей с БЛД единичные [9, 12, 21, 22]. Сведения о состоянии иммунной защиты и полноценности антительного ответа на введение вакцин у детей с БЛД немногочисленны и противоречивы [12]. В связи с изложенной ситуацией, целью наших исследований были анализ первоначального серологического статуса у детей с БЛД в отношении пневмококковой и гемофильной инфекции, а также оценка иммунологической эффективности конъюгированных вакцин против пневмококковой и гемофильной инфекций в данной группе пациентов.

Результаты наших исследований доказывают, что дети с БЛД без вакцинального анамнеза не имеют защитного титра антител против обеих пневмотропных инфекций. Кроме того, нам также впервые удалось продемонстрировать иммунологическую эффективность конъюгированных вакцин против гемофильной и пневмококковой инфекции у пациентов с БЛД, несмотря на малый гестационный возраст и низкую массу тела детей при рождении. В течение 6 мес наблюдения уровень антител у всех детей сохранялся высоким и оценивался как долгосрочная защита против обоих типов инфекций.

Обсуждение дополнительных результатов исследования

Не обнаружено зависимости уровня антител против пневмококковой и гемофильной инфекции ни от гестационного возраста, ни от массы тела при рождении. Данными ранее проведенных исследований было продемонстрировано, что у недоношенных детей вакцинация против гемофильной инфекции была протективной, однако ее эффективность зависела от схемы вакцинации, использованного белкового конъюгата в составе вакцины и от гестационного возраста [6, 9–11]. Полученные нами результаты об отсутствии зави-

симости уровня специфических пневмококковых анти-тел от гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении можно объяснить возрастом вакцинируемых пациентов старше 1 года, а также ограничениями самого исследования — небольшой выборкой наблюдаемых детей. Однако, обращая на себя внимание более высокие поствакцинальные уровни антител (при вакцинации конъюгированной пневмококковой и против гемофильной инфекции) как у глубоко недоношенных детей (с гестационным возрастом менее 28 нед), так и с экстремально низкой массой тела при рождении (см. табл. 1, 2), что может статистически подтверждаться путем увеличения числа наблюдений в дальнейшем. В работе D'Angio и соавт. [22] такая возможность обнаружена: средний геометрический титр антител к *H. influenzae* типа *b* в поствакцинальном периоде у недоношенных с гестационным возрастом меньше 30 нед и экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 г) был выше по сравнению с титром антител у вакцинированных доношенных детей [23]. На наш взгляд, это может быть обусловлено ранее имевшимся контактом пациентов с пневмококковой и гемофильной инфекцией при длительных и повторных госпитализациях вследствие основной патологии или ранее и неоднократно перенесенной инфекции данного типа до исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной научной литературе имеются сведения об иммунологической эффективности пневмококковых 7- и 23-валентных вакцин, а также вакцин против гемофильной инфекции у недоношенных детей. Проведенное нами исследование у недоношенных детей с БЛД серологического статуса обнаружило отсутствие защитного титра специфических IgG антител против ведущих возбудителей респираторных инфекций — *S. pneumoniae* и *Hib*. Доказана высокая иммуногенность 13-валентной конъюгированной вакцины против пневмококка и вакцины против гемофильной инфекции у всех недоношен-

ных детей с БЛД при их одномоментном введении. Кроме того, была продемонстрирована хорошая переносимость вакцинации, отсутствие выраженных поствакцинальных реакций и присоединения острых респираторных инфекций после вакцинации у всех пациентов данной группы. Полученные результаты обосновывают необходимость и целесообразность своевременной вакцинации детей с БЛД против пневмококковой и гемофильной инфекции.

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 Pharma ceuti cal products R&D, Inc. / ООО «ППД Деvelopмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

М.В. Федосеенко — получение гонораров от компании Sanofi, Pfizer за чтение лекций.

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

ORCID

К.А. Казакова

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

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

И.В. Давыдова

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

М.В. Федосеенко

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

Е.Г. Филянская

<http://orcid.org/0000-0002-8092-9324>

В.Н. Лубов

<http://orcid.org/0000-0001-6567-8638>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., Турти Т.В., и др. Современные возможности иммунопрофилактики тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с последствиями перинатальной патологии // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т.8. — №4 — С. 92–100. [Namazova-Baranova LS, Davydova IV, Turti TV, et al. Modern potentialities of immunoprophylaxis of severe course of the respiratory syncytial viral infection in children with the consequences of perinatal pathology. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(4):92–100. (In Russ).]
2. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Давыдовой И.В. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 176 с. [Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkhologichnoy displazii. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Davydova I.V. Moscow: Paediatrician Publishers; 2013. 176 p. (In Russ).]
3. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Г.В., и др. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т.11. — №2 — С. 34–40. [Davydova IV, Namazova-Baranova LS, Yatsyk GV, et al. Preventive strategies in the stages of formation and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(2):34–40. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i2.955.
4. Волков И.К. Хроническая обструктивная болезнь легких: взгляд педиатра // *Пульмонология и аллергология*. — 2006. — Т.21. — №2 — С. 2–5. [Volkov IK. Khronicheskaya obstruktivnaya

bolezni' legkikh: vzglyad peditra. *Pul'monologiya i allergologiya*. 2006;(2):2–5. (In Russ).]

5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., и др. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012гг // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №5 — С. 6–12. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Mayansky NA, et al. Role of *Streptococcus pneumoniae* in the structure of bacterial infections in the children hospitalized to inpatient hospitals in Moscow in 2011–2012. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(5):6–12. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i5.816.

6. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Маркелова Е.В., и др. Вакцинация детей с бронхолегочными заболеваниями. В кн.: Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья / Под ред. Костинова М.П. — М.: Мнпресс; 2013. — С. 199–205. [Andreeva NP, Petrova TI, Markelova EV, et al. Vaksinatziya detei s bronkhologichnymi zabolevaniyami. In: Vaksinatziya detei s narushennym sostoyaniem zdorov'ya. Ed by Kostinov M.P. Moscow: Mpress; 2013. pp. 199–205. (In Russ).]

7. Казакова К.А., Намазова-Баранова Л.С., Акоев Ю.С., и др. Экстрапульмональные состояния, сопутствующие бронхолегочной дисплазии, у детей первых 3 лет жизни: результаты ретроспективного одномоментного исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №5 — С. 431–435. [Kazakova KA, Namazova-Baranova LS, Akoev YuS, et al. Extrapulmonary conditions, concomitant of bronchopulmonary dysplasia, in babies of

the first 3 years of life: results of a retrospective cross-sectional study. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):431–435. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v13i5.1637.

8. Гайворонская А.Г., Намазова-Баранова Л.С., Галицкая М.Г., и др. Анализ эффективности и безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции детей с различными отклонениями в состоянии здоровья // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т.9. — №2 — С. 10–14. [Gaivoronskaya AG, Namazova-Baranova LS, Galitskaya MG, et al. Analysis of pneumococcal vaccination efficacy and safety in children with various disabilities of health. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(2):10–14. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v9i2.238.

9. D'Angio CT, Maniscalco WM, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, Haemophilus influenza, and polio immunizations. *Pediatrics*. 1995;96(1 Pt 1):18–22.

10. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, et al. Antibody response to Haemophilus influenza type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(6):525–529. doi: 10.1097/00006454-199606000-00010.

11. Heath PT, Booy R, McVernon J, et al. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child*. 2003;88(3):206–210. doi: 10.1136/ad.88.3.206.

12. Белецкая О.А., Горбатов Ю.Н., Шмаков А.Н., и др. Эффективность применения 7-валентной пневмококковой вакцины для профилактики пневмококковой инфекции у детей г. Новосибирска из групп риска // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т.12. — №2 — С. 123–126. [Beletskaya OA, Gorbatykh YuN, Shmakov AN, et al. Efficacy of usage of pneumococcal 7-valent vaccine in prophylaxis of pneumococcal infection in Novosibirsk children from risk groups. *Current pediatrics*. 2013;12(2):123–126. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v12i2.630.

13. Применение вакцин «ПНЕВМО 23» и «Акт-ХИБ» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей. Пособие для врачей / Под ред. Костинова М.П. — М.: Медицина для всех; 2004. — 48 с. [Primenenie vaktsin «PNEVMO 23» i «Akt-KhIB» v komplekse lechebno-profilakticheskikh meropriyatii pri khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniyakh legkikh u detei. Posobie dlya vrachei. Ed by Kostinov M.P. Moscow: Meditsina dlya vseh; 2004. 48 p. (In Russ.)]

14. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — С. 1–24. [Klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike pnevmokokkovoï infektsii u detei. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Moscow: Paediatrician Publishers; 2016. pp. 1–24. (In Russ.)]

15. Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b у детей / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 32 с. [Vaktsinoprofilaktika gemofil'noi infektsii tipa b u detei. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Moscow: Paediatrician Publishers; 2016. 32 p. (In Russ.)]

16. Jódar L, Butler J, Carlone G, et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formu-

lations for use in infants. *Vaccine*. 2003;21(23):3265–3272. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00230-5.

17. Икоев В.Н., Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., и др. Особенности изучения иммуногенности бактериальных вакцин в клинических исследованиях // *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. — 2013. — №1 — С. 6–11. [Ikoev VN, Nikityuk NF, Obukhov Yul, et al. Highlights of studying bacterial vaccines immunogenicity in clinical trials. *Biopreparaty*. 2013;(1):6–11. (In Russ.)]

18. Welliver RC, Chechina PA, Bauman JH, et al. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(9):2175–2181. doi: 10.1185/03007995.2010.505126.

19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 125n dated 21 March 2014 «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendar'ya profilakticheskikh privivok i kalendar'ya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam». (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/70647158/>. Ссылка активна на 12.11.2017.

20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 175н от 13 апреля 2017 г. «О внесении изменений в приложения № 1 и 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 175n dated 13 April 2017 «O vnesenii izmenenii v prilozheniya № 1 i 2 k prikazu Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii dated 21 March 2014. «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendar'ya profilakticheskikh privivok i kalendar'ya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam». (In Russ.)] Доступно по: <https://rg.ru/2017/05/18/minzdrav-prikaz175-site-dok.html>. Ссылка активна на 12.11.2017.

21. Казакова К.А. Особенности проведения вакцинации детей с бронхолегочной дисплазией // *Педиатрические чтения. II Конференция студентов и молодых ученых*. — М.; 2016. [Kazakova KA. Osobennosti provedeniya vaktsinatsii detei s bronkhologochnoi displaziei. *Pediatrichekie chteniya. II Konferentsiya studentov i molodykh uchenykh*. Moscow; 2016. (In Russ.)]

22. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья / Под ред. Костинова М.П. — М.: Мпресс; 2013. — 431 с. [Vaktsinatsiya detei s narushennym sostoyaniem zdorov'ya. Ed by Kostinov M.P. Moscow: Mpress; 2013. 431 p. (In Russ.)]

23. D'Angio CT, Heyne RJ, Duara S, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in extremely-low-birth-weight, premature versus term infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):570–574. doi: 10.1097/INF.0b013e31820ctdf.

Т.В. Турти^{1, 2}, А.А. Горбачёва², О.Л. Лукоянова¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Состояние нутритивного статуса, физического и психомоторного развития недоношенных детей: наблюдательное проспективное сравнительное исследование

Контактная информация:

Турти Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделом по клиническим исследованиям в педиатрии НМИЦ здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-45, e-mail: turti@nczd.ru

Статья поступила: 07.04.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

50

Развитие недоношенных детей происходит медленнее, чем у детей, родившихся в срок, часто по причине отклонений в нутритивном статусе недоношенных. **Цель исследования** — изучить состояние нутритивного статуса, физического и психомоторного развития детей первого года жизни. **Методы.** Нутритивный статус — состав (соотношение жировых и безжировых тканей) и значение безжировой массы тела (БЖМТ) — оценивали методами плетизмографии и денситометрии; физическое развитие — путем измерения массы и длины тела, окружности головы и груди, расчета индекса массы тела (ИМТ); психомоторное развитие — оценивая соответствие графику нервно-психического развития младенцев (ГНОМ). Обследование проводилось в 12–14 и 16–18 нед скорректированного возраста для недоношенных и фактического возраста для доношенных детей. Исходно оценивали рацион питания детей, определяя объем, содержание макронутриентов и энергии в потребляемом грудном молоке и/или молочной смеси и продуктах прикорма. Рацион считали сбалансированным при отклонении параметров рациона не более 10% от нормы. **Результаты.** В исследование были включены 23 недоношенных ребенка с экстремально низкой (ЭНМТ), 20 — с очень низкой (ОНМТ), 34 — с низкой массой тела (НМТ) и 33 доношенных ребенка. В 12–14 нед скорректированного возраста величина БЖМТ у детей с ЭНМТ — 3397 (3096; 3608) и ОНМТ — 3824 (3797; 3899) была ниже, чем у детей с НМТ — 4497 (4034; 4651) и доношенных — 4511 (3887; 4647) (тест Краскела-Уоллиса, $p=0,048$). Сбалансированный по белку рацион был у 2 (9%) детей с ЭНМТ, по энергии — у 1 (4%). Среди детей с ЭНМТ 17/23 (74%) относились к группе риска, 6/23 (26%) — к группе нарушения развития. По сравнению с детьми с ЭНМТ и ОНМТ, дети с НМТ и доношенные имели большую БЖМТ и, соответственно, большую массу тела и ИМТ. Улучшение нутритивного статуса через 4–6 нед за счет коррекции потребления белка и энергии сопровождалось у детей с ЭНМТ некоторым увеличением безжировой массы тела, при этом ее доля была значительно выше, а доля жировой массы — ниже, что сопровождалось улучшением психомоторного развития у отдельных детей: 5/23 (22%) стали соответствовать возрасту, а в группе риска нарушения развития доля детей сократилась с 17 (74%) до 13/23 (57%) человек. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии нутритивного статуса на физическое и психомоторное развитие детей. **Заключение.** Показана важность динамической оценки нутритивного статуса недоношенных детей с возможностью индивидуализированной коррекции их рациона для улучшения физического, психомоторного развития ребенка на протяжении первого года жизни.

Ключевые слова: дети первого года жизни, недоношенные дети, нутритивный статус, физическое развитие, психомоторное развитие, экстремально низкая масса тела, очень низкая масса тела, плетизмография, денситометрия, лечебное питание.

(Для цитирования: Турти Т.В., Горбачёва А.А., Лукоянова О.Л. Состояние нутритивного статуса, физического и психомоторного развития недоношенных детей: наблюдательное проспективное сравнительное исследование. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (1): 50–57. doi: 10.15690/pf.v15i1.1843)

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы придается большое значение изучению нутритивного статуса ребенка первого года жизни и его взаимосвязи с формирующимся состоянием здоровья [1–3].

Под нутритивным статусом мы понимаем состояние организма, его структуры (соотношение мышечной и жировой массы тела) и функций, сложившееся под влиянием количественных и качественных осо-

бенностей фактического питания. Особенно актуальной эта проблема является для детей, родившихся недоношенными, с тяжелой перинатальной патологией [4, 5]. Именно эта категория пациентов может быть на протяжении длительного периода времени ограничена в получении и усвоении энтерального питания с развитием белково-энергетической недостаточности, что приводит к необходимости продолжительного этапного выхаживания [6, 7]. Имеются данные, что несбалансированное

по белку и энергии вскармливание недоношенных детей может приводить к задержке их физического, психического и моторного развития [2, 8, 9].

Мониторинг нутритивного статуса детей первого года жизни, родившихся недоношенными, позволяет выявить его отклонения по мере роста и развития ребенка [10]. В ряде исследований показано, что недоношенные дети, родившиеся с низкой массой тела (НМТ), в первые месяцы жизни имеют более высокую долю жировой массы тела по сравнению с доношенными детьми [11–13], что может привести в дальнейшем к нарушению толерантности к глюкозе и развитию метаболического синдрома [14]. Вместе с тем имеется недостаточно научных данных о составе массы тела детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела (ЭНМТ/ОНМТ), и его влиянии на физическое и психомоторное развитие. Динамическое изучение состава массы тела детей, родившихся недоношенными, количества потребляемых ими нутриентов и энергии в зависимости от массы тела при рождении позволит выявить особенности их нутритивного статуса. Предполагается, что контролируемая коррекция состава массы тела позволит влиять на формирование состояния здоровья этих детей [15].

Цель настоящего исследования — изучить состояние нутритивного статуса, физического и психомоторного развития младенцев, родившихся недоношенными.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное, сравнительное, наблюдательное исследование.

Критерии соответствия

В исследование включали недоношенных детей с ЭНМТ, ОНМТ, НМТ в возрасте 12–14 нед скорректированного возраста, а также доношенных детей 12–14 нед фактического возраста. Корректированный возраст вычисляется как разница между фактическим возрастом ребенка и числом недостающих недель до срока доношенности.

Условия проведения

Исследование проведено в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (НМИЦ здоровья детей, Москва) на базе отделения восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией в период с 2013 по 2016 г.

Исходы исследования

Влияние нутритивного статуса младенцев, родившихся недоношенными, на их физическое развитие оценивали по связи состава массы тела (соотношение жировых и безжировых тканей, абсолютное значение безжировой массы тела) с показателями физического развития (масса тела, длина тела, окружность головы, окружность груди, индекс массы тела, толщина жировой складки над трицепсом).

Влияние нутритивного статуса на психомоторное развитие определяли посредством интегральной оценки соответствия графику нервно-психического обследования младенца (тест ГНОМ). Дополнительно оценивали количество потребляемых младенцем при кормлении нутриентов и энергии.

51

Tatiana V. Turti^{1,2}, Anna A. Gorbacheva², Olga L. Lukyanova¹

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

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

Nutritional Status, Physical and Psychomotor Development of Premature Infants: A Prospective Observational Comparative Study

Background. The development of premature infants is slower than that of term ones, often due to nutritional status disorders in preterm infants. **Objective.** Our aim was to study the nutritional status, physical, and psychomotor development of infants. **Methods.** Nutritional status — the composition (the ratio of fat and fat-free tissues) and the value of lean body mass (LBM) — was assessed by plethysmography and densitometry; physical development — by measuring the mass and length of the body, the circumference of the head and chest, calculating the body mass index (BMI); psychomotor development — assessing compliance with the schedule of neuropsychological development of infants (GNOM). The examination was carried out at 12–14 and 16–18 weeks of the corrected age for preterm and actual age for full-term infants. Initially, the diet of infants was assessed by determining the amount, content of macronutrients and energy in the breast milk and/or milk formula and complementary food consumed. The diet was considered to be balanced if the diet parameters diverged not more than 10% of the norm. **Results.** The study included 23 preterm infants with extremely low (ELBW), 20 — with very low (VLBW), 34 — with low body weight (LBW), and 33 full-term infants. At 12–14 weeks of the corrected age, the magnitude of LBM in infants with ELBW — 3,397 (3,096; 3,608) and with VLBW — 3,824 (3,797; 3,899) was lower than in infants with LBW — 4,497 (4,034; 4,651) and full-term infants — 4,511 (3,887; 4,647) (Kruskal–Wallis test, $p = 0.048$). Protein balanced diet was in 2 (9%) infants with ELBW, energy balanced diet — in 1 (4%) infant. Among infants with ELBW, 17/23 (74%) referred to the risk group, 6/23 (26%) — to the developmental disorder group. Compared with infants with ELBW and VLBW, infants with LBW and full-term infants had a higher LBM and, correspondingly, higher body weight and BMI. Improvement of the nutritional status after 4–6 weeks due to correction of protein and energy consumption in infants with ELBW was accompanied by some increase in lean body mass, while its proportion was much higher and the proportion of fat mass was lower, which was accompanied by an improvement in the psychomotor development in individual infants: 5/23 (22%) became age-appropriate, and in the risk group of developmental disorders, the proportion of infants decreased from 17 (74%) to 13/23 (57%). The obtained results testify to the influence of nutritional status on the physical and psychomotor development of infants. **Conclusion.** The importance of dynamic assessment of the nutritional status of premature infants with individualized correction of their diet for improving the physical and psychomotor development of the child during the first year of life is shown.

Key words: infants, premature infants, nutritional status, physical development, psychomotor development, extremely low body weight, very low body weight, plethysmography, densitometry, therapeutic nutrition.

(For citation): Tatiana V. Turti, Anna A. Gorbacheva, Olga L. Lukyanova. Nutritional Status, Physical and Psychomotor Development of Premature Infants: A Prospective Observational Comparative Study. *Pediatricskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 50–57. doi: 10.15690/pf.v15i1.1843

Таблица 1. Среднесуточные нормы физиологической потребности в пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни (на 1 кг массы тела) [1]

Table 1. The average daily physiological requirements for nutrient materials and energy for infants (per 1 kg of body weight) [1]

Возрастные группы, мес	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергия, ккал
<i>Доношенные дети</i>				
1–3	2,2	6,5	13	115
4–6	2,6	6,0	13	115
7–12	2,9	5,5	13	110
<i>Недоношенные дети</i>				
1–3	2,5–3,0	6,5	14	120–130
4–6	2,9–3,2	6,6–7,0	14	120–130
7–12	3,2	6,0	14	115–120

Методы регистрации исходов
Плетизмография и денситометрия

Методы плетизмографии и денситометрии (Pea Pod, COSMED USA, США) использовали для оценки нутритивного статуса детей — состава массы тела (соотношение жировых и безжировых тканей, абсолютное значение безжировой массы тела). Все измерения выполнены при включении детей в исследование: у недоношенных — в 12–14 нед скорректированного возраста, у доношенных — в 12–14 нед фактического возраста, затем повторно через 4–6 нед.

Диетологический метод

Рацион ребенка оценивали согласно химическому составу российских пищевых продуктов [16]. Учитывали данные о количестве потребляемого ребенком грудного молока и/или молочной смеси и продуктов прикорма в сутки (усредненные значения за последние 3 сут перед включением в исследование), а также о содержании в них макронутриентов и энергии. Полученные результаты интерпретировали согласно принятым в Российской Федерации нормам физиологической потребности для детей первого года жизни [17] и ориентировочной потребности в пищевых веществах и энергии для детей, родившихся недоношенными (табл. 1) [1, 18]. Рацион

считали несбалансированным при отклонении любого показателя на 10% в ту или другую сторону от нормативных величин.

Антропометрия, тест ГНОМ

Одновременно оценивали физическое развитие детей с помощью метода антропометрии (масса тела, длина тела, окружность головы, окружность груди), расчета индекса массы тела (ИМТ). Измеряли толщину жировой складки над трицепсом с помощью калипера. Для определения уровня психомоторного развития использовали данные, полученные при оценке соответствия развития ребенка графику нервно-психического обследования младенца (тест ГНОМ) [8].

Вскармливание детей в ходе исследования

При выявлении несбалансированного рациона проводилась коррекция по макронутриентам (белку) и/или энергии в расчете на 1 кг массы тела (табл. 2). При искусственном/смешанном вскармливании в случае недостаточности питания недоношенному ребенку после выписки домой из стационара второго этапа выхаживания назначался специализированный продукт «Инфатрини» с высоким содержанием энергии (100 Ккал/100 мл) и белка (2,6 г/100 мл), предназначенный для лечебного питания детей в возрасте от 0 до 18 мес (или с массой тела до 8 кг). Кроме того, детям проводилась коррекция вида и объема продуктов прикорма в рационе. Назначенный рацион пациенты получали на протяжении 4–6 нед.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом при НМИЦ здоровья детей, ранее ННПЦЗД (протокол № 10 от 21.12.2012).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). При описании количественных показателей указывали медиану (25-й; 75-й проценти-ли). Сравнение количественных показателей выполнено с помощью теста Краскела–Уоллиса, качественных пока-

Таблица 2. Содержание белка и энергии в рационе детей в группах на старте исследования и через 4–6 нед

Table 2. The content of protein and energy in the diet of infants in groups at the start of the study and after 4–6 weeks

Показатель	Количество	Недоношенные дети									Доношенные дети		
		ЭНМТ (n=23), абс. (%)			ОНМТ (n=20), абс. (%)			НМТ (n=34), абс. (%)			(n=33), абс. (%)		
		Исходно	Через 4–6 нед	p	Исходно	Через 4–6 нед	p	Исходно	Через 4–6 нед	p	Исходно	Через 4–6 нед	p
Белки, г/кг	Достаточное	2 (9)	7 (30)	0,0001	0	5 (25)	0,000	0	10 (29)	0,000	1 (3)	11 (30)	0,000
	Недостаточное	10 (43)	7 (30)	0,104	19 (95)	12 (60)	0,001	34 (100)	12 (40)	0,005	30 (91)	18 (55)	0,001
	Избыточное	11 (48)	9 (40)	0,461	1 (5)	3 (15)	0,000	0	11 (31)	0,000	2 (6)	4 (15)	0,001
Килокалории, ккал/кг	Достаточное	1 (4)	8 (31)	0,0001	0	8 (40)	0,000	1 (3)	12 (35)	0,000	1 (3)	12 (37)	0,001
	Недостаточное	11 (48)	6 (29)	0,104	19 (95)	9 (45)	0,017	23 (67)	12 (35)	0,903	26 (79)	18 (54)	0,009
	Избыточное	11 (48)	9 (40)	0,823	1 (5)	3 (15)	0,000	10 (30)	10 (30)	0,823	6 (18)	3 (9)	0,000

зателей — с помощью критерия Пирсона хи-квадрат, Мак-Немара. Связь независимых переменных определяли с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 77 недоношенных и 33 доношенных ребенка с скорректированным/фактическим возрастом 12–14 нед (табл. 3). Анализ акушерского анамнеза показал, что подавляющее большинство оперативных родов приходится на детей с ЭНМТ и ОНМТ. Среди этих детей отмечена наибольшая частота угрозы прерывания беременности, внутриутробной гипоксии плода, тяжелой/среднетяжелой асфиксии в родах (см. табл. 3). Анализ анамнеза болезни показал, что максимальная частота внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции зарегистрирована в группе детей с ЭНМТ, респираторный дистресс-синдром — у всех детей с ЭНМТ и ОНМТ. Замедленный рост и недостаточность питания во внутриутробном периоде была выявлена во всех группах, но наибольшая частота отмечена у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Оценка текущего состояния здоровья детей в группах показала, что последствия перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического и геморрагического генеза выявлены с высокой частотой во всех группах. Наибольшая частота бронхолегочной дисплазии зарегистрирована у детей с ЭНМТ, частота белково-энергетической недостаточности, ретинопатии

недоношенных — у детей с ЭНМТ и ОНМТ (см. табл. 3). Анализ вскармливания показал, что дети во всех группах в подавляющем большинстве получали искусственное вскармливание. Доля детей, получающих грудное молоко, была крайне низкой. Продукты прикорма в возрасте 12–14 нед скорректированного возраста чаще получали дети с ЭНМТ и ОНМТ по сравнению с детьми с НМТ и доношенными (см. табл. 3). Все дети получали восстановительное лечение, включавшее массаж, лечебную физкультуру, методы физиотерапии.

Основные результаты исследования

Влияние нутритивного статуса на физическое и психомоторное развитие детей

Анализ состава массы тела в 12–14 нед скорректированного возраста показал, что безжировая масса тела (г) меньше у детей с ЭНМТ и ОНМТ по сравнению с детьми с НМТ и доношенными ($p=0,048$). Статистических различий для долей безжировой и жировой массы тела (%) не найдено. При этом оценка показателей физического развития показала, что масса тела, ИМТ, а также толщина складки над трицепсом у детей с ЭНМТ были достоверно ниже ($p=0,005$; $0,049$ и $0,049$ соответственно). Длина тела, окружность головы, окружность груди у детей в группах достоверно не различались (табл. 4).

Была зарегистрирована интегральная балльная оценка соответствия графику нервно-психического развития младенца (ГНОМ) в 12–14 нед скорректированного возраста (табл. 5). Среди детей с ЭНМТ соответствующих возрасту не было, 3/4 относились к группе риска нарушения

Таблица 3. Характеристика недоношенных и доношенных детей, включенных в исследование

Table 3. Characteristics of preterm and full-term infants included in the study

Показатель	Недоношенные дети			Доношенные дети, n=33	P_{1-4}
	ЭНМТ, n=23	ОНМТ, n=20	НМТ, n=34		
Девочки, абс. (%)	11 (48)	13 (65)	15 (44)	19 (58)	0,281
Гестационный возраст, нед	26 (25; 28)	30 (29; 31)	34 (33; 35)	39 (38; 40)	-
Корректированный возраст, нед/фактический	12–14	12–14	12–14	12–14	-
Акушерский анамнез, абс. (%):					
• асфиксия при рождении	7 (30)	5 (25)	2 (6)	2 (6)	0,027
• оперативные роды	6 (21)	5 (25)	0	6 (18)	0,037
• замедленный рост, недостаточность питания плода	5 (17)	5 (25)	3 (9)	4 (12)	0,05
• внутриутробная гипоксия	9 (39)	8 (35)	3 (9)	3 (9)	0,015
• угроза прерывания	7 (30)	10 (50)	4 (12)	9 (27)	0,230
• фетоплацентарная недостаточность	3 (13)	1 (5)	2 (6)	0	0,003
Перинатальная патология, абс. (%):					
• некротический энтероколит	3 (13)	2 (10)	0	1 (3)	0,001
• внутрижелудочковое кровоизлияние	12 (52)	2 (10)	4 (12)	0	0,026
• перивентрикулярная лейкомаляция	9 (39)	3 (15)	1 (3)	2 (6)	0,006
• респираторный дистресс-синдром	23 (100)	20 (100)	2 (6)	1 (3)	0,280
• судорожный синдром	3 (13)	0	3 (9)	2 (6)	0,003
• врожденный порок сердца	5 (22)	2 (10)	1 (3)	1 (3)	0,002
Последствия перинатальной патологии, абс. (%):					
• последствия перинатального поражения ЦНС	23 (100)	19 (98)	31 (91)	28 (85)	0,494
• бронхолегочная дисплазия	11 (48)	3 (15)	1 (3)	1 (3)	0,005
• белково-энергетическая недостаточность	8 (35)	5 (25)	3 (9)	8 (24)	0,044
• ретинопатия недоношенных	14 (63)	9 (45)	0	0	0,007
Вскармливание:					
• грудное	4 (17)	5 (25)	-	6 (18)	0,627
• смешанное	-	-	3 (9)	-	-
• искусственное	19 (83)	15 (75)	31 (91)	27 (82)	0,382
• продукты прикорма	12 (52)	11 (55)	10 (29)	7 (21)	0,032

Примечание. НМТ/ОНМТ/ЭНМТ — низкая/очень низкая/экстремально низкая масса тела, ЦНС — центральная нервная система.

Note. НМТ/ОНМТ/ЭНМТ — low / very low / extremely low body weight, CNS — central nervous system.

Таблица 4. Показатели состава массы тела, физического развития детей в 12–14 нед корригированного/фактического возраста по группам

Table 4. Indicators of body weight composition, physical development of infants at 12–14 weeks of the corrected / actual age by groups

Показатель	Группы				
	ЭНМТ	ОНМТ	НМТ	Доношенные дети	p
БЖМТ	3397 (3096; 3608)	3824 (3797; 3899,0)	4497 (4034; 4651)	4511 (3887; 4647)	0,048
%ЖМ	0,17 (0,16; 0,20)	0,19 (0,17; 0,24)	0,25 (0,23; 0,27)	0,21 (0,19; 0,25)	0,287
%БЖМ	0,83 (0,78; 0,84)	0,81 (0,75; 0,82)	0,75 (0,73; 0,77)	0,79 (0,75; 0,811)	0,108
Масса тела, г	4248 (3725; 4628)	5057 (4820; 5434)	5950 (5455; 6164)	5628 (5444; 5670)	0,005
Длина тела, см	57,0 (54,5; 57)	60,0 (56,5; 60)	58,8 (56,8; 61,8)	60,5 (58,0; 61,0)	0,185
Индекс массы тела	13,3 (12,4; 14,3)	14,6 (14,3; 15,0)	15,7 (14,3; 16,7)	15,5 (15,1; 16,9)	0,049
Окружность головы, см	39 (38; 39,5)	38 (37; 39,5)	39 (39; 41)	39 (38,5; 39,5)	0,937
Окружность груди, см	36 (34,5; 36,7)	38 (36; 39)	38 (37; 39)	37,5 (36; 39)	0,245
Толщина складки	6,0 (5,5; 6,5)	7,0 (7,0; 8,0)	9,0 (7,5; 9,5)	8,0 (8,0; 9,0)	0,049

Примечание. БЖМТ — безжировая масса тела, ЖМ — жировая масса тела.

Note. БЖМТ — lean body mass, ЖМ — fat body mass.

Таблица 5. Интегральная оценка соответствия графику нервно-психического обследования младенца (ГНОМ) в 12–14 нед корригированного/фактического возраста и спустя 4–6 нед

Table 5. Integral assessment of compliance with the schedule of neuropsychic examination of an infant (GNOM) at 12–14 weeks of the corrected / actual age and after 4–6 weeks

Доля детей, соответствующих интегральной оценке ГНОМ	Недоношенные дети									Доношенные дети (n=33), абс. (%)		
	ЭНМТ (n=23), абс. (%)			ОНМТ (n=20), абс. (%)			НМТ (n=34), абс. (%)					
	Исходно	Через 4–6 нед	p	Исходно	Через 4–6 нед	p	Исходно	Через 4–6 нед	p	Исходно	Через 4–6 нед	p
Соответствуют возрасту (90–100 баллов)	0 (0)	5 (20)	0,0001	6 (30)	8 (40)	0,082	13 (37)	15 (45)	0,182	10 (30)	16 (47)	0,109
Группа риска нарушения развития (80–89 баллов)	17 (75)	13 (60)	0,055	10 (50)	8 (40)	0,635	17 (50)	16 (47)	0,903	20 (60)	14 (43)	0,141
Группа нарушения развития (ниже 80 баллов)	6 (25)	5 (20)	0,007	4 (20)	4 (20)	0,874	4 (13)	3 (8)	0,902	3 (10)	3 (10)	0,905

развития и 1/4 — к группе нарушения развития. Среди детей с ОНМТ, НМТ и доношенных ~1/3 соответствовала возрасту, ~1/2 — группе риска нарушения развития. Среди детей с ОНМТ 1/5 относилась к группе нарушения развития, среди детей с НМТ и доношенных — ~1/10.

Анализ состава массы тела через 4–6 нед (в 16–18 нед корригированного возраста) показал следующие различия: доля жировой массы тела была ниже, а доля безжировой массы тела (%) — выше у детей с ЭНМТ по сравнению с детьми с НМТ и доношенными ($p=0,014$; $0,031$ соответственно). При этом безжировая масса тела (г) в группе детей с ЭНМТ увеличилась, и достоверные различия между группами исчезли. Через 4–6 нед сохранялось достоверное различие по фактической массе тела, ИМТ, толщине складки над трицепсом между группами детей с ЭНМТ, ОНМТ, НМТ и доношенными ($p=0,030$; $0,049$; $0,002$ соответственно). По длине тела, окружности головы, окружности груди статистически значимой разницы не найдено (табл. 6).

Интегральная оценка соответствия графику нервно-психического развития младенца (ГНОМ) через 4–6 нед показала во всех группах увеличение доли детей, соответствующих возрасту, и уменьшение доли детей из группы риска. Изменилась доля детей, относящихся к группе

нарушения развития: среди детей с ЭНМТ и НМТ она уменьшилась, среди детей с ОНМТ и доношенных — осталась прежней (см. табл. 5).

Дополнительные результаты исследования

Изучение рационов в группах в 12–14 нед корригированного/фактического возраста показало, что почти половина детей с ЭНМТ испытывала недостаток белка и энергии, в то время как другая половина получала избыточное количество. В остальных группах значительно преобладал дефицит белка и энергии (см. табл. 6).

Результаты анализа рационов через 4–6 нед показали, что физиологическая обеспеченность белком и энергией у детей с ЭНМТ была удовлетворительной у 1/3, недостаток продолжала испытывать также 1/3, остальные получали избыточное количество. В остальных группах значительно возросла доля детей с обеспеченной физиологической потребностью в белке и энергии (см. табл. 2).

Расчет коэффициента корреляции по Спирмену показал:

- наличие достоверных положительных связей между количеством белка на кг массы тела, объемом лечебной высокобелковой, высококалорийной смеси и абсолютным значением безжировой массы

Таблица 6. Показатели состава массы тела, физического развития детей в группах в 16–18 нед корригированного/фактического возраста (через 4–6 нед)

Table 6. Indicators of body weight composition, physical development of infants in groups at 16–18 weeks of the corrected / actual age (after 4–6 weeks)

Показатель	Группы				
	ЭНМТ	ОНМТ	НМТ	Доношенные дети	p
БЖМТ, г	4220 (4032; 4950)	4213 (4192; 4538)	4733 (3828; 5019)	4920 (4428; 5759)	0,180
%ЖМ	0,16 (0,14; 0,19)	0,20 (0,17; 0,24)	0,23 (0,22; 0,26)	0,22 (0,18; 0,24)	0,014
%БЖМ	0,84 (0,81; 0,86)	0,80 (0,76; 0,82)	0,77 (0,74; 0,79)	0,78 (0,76; 0,82)	0,031
Масса тела, г	5220 (4424; 5697)	5340 (5100; 6091)	6335 (4690; 6810)	6479 (5900; 7046)	0,030
Длина тела, см	61 (59; 61)	62 (58; 64)	60 (59; 63)	63 (61; 64)	0,349
Индекс массы тела	14,0 (13,4; 14,7)	14,5 (13,9; 15,0)	16,1 (13,9; 17,1)	16,6 (14,7; 17,1)	0,049
Окружность головы, см	38,7 (37,5; 39,5)	38 (37,5; 40,5)	40,0 (40; 40)	39,5 (39; 40,5)	0,064
Окружность груди, см	37 (36; 39)	38 (37; 40)	38,5 (38; 38,5)	38 (37; 40)	0,707
Подкожно-жировая клетчатка	6,5 (5; 8)	8 (8; 8)	8,6 (8; 9)	8,2 (7; 10)	0,001

Примечание. БЖМТ — безжировая масса тела, ЖМ — жировая масса тела.

Note. БЖМТ — lean body mass, ЖМ — fat body mass.

тела ($r=0,28$, $p<0,0001$; $r=0,48$, $p<0,0001$ соответственно);

- наличие достоверных положительных связей между долей безжировой массы тела, абсолютным значением безжировой массы тела и интегральным показателем уровня психомоторного развития ($r=0,37$, $r=0,76$, $p<0,001$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Установлено, что нутритивный статус в 12–14 нед корригированного возраста дефицитен за счет БЖМТ у детей с ЭНМТ и ОНМТ по сравнению с детьми с НМТ и доношенными. При этом лишь 9% детей с ЭНМТ были обеспечены в соответствии с физиологической потребностью белком и 4% — энергией. Настоящее состояние нутритивного статуса влияет на физическое (масса тела, ИМТ были достоверно ниже) и психомоторное развитие детей. Так, среди детей с ЭНМТ все пациенты относились либо к группе риска (74%), либо к группе нарушения развития (26%). По сравнению с детьми с ЭНМТ, ОНМТ, дети с НМТ, доношенные имели большую БЖМТ и, соответственно, большие массу тела и ИМТ. Улучшение нутритивного статуса через 4–6 нед за счет коррекции потребления белка и энергии сопровождалось у детей с ЭНМТ некоторым увеличением безжировой массы тела, при этом ее доля была значительно выше, а доля жировой массы — ниже, что сопровождалось улучшением психомоторного развития у отдельных детей: 20% соответствовали возрасту, а в группе риска нарушения развития доля детей сократилась с 74 до 57%. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии нутритивного статуса на физическое и психомоторное развитие детей.

Обсуждение основного результата исследования

Данные последних исследований указывают на то, что дети, родившиеся недоношенными, с низкой массой тела, гестационным возрастом от 30 до 37 нед, чаще имеют высокую долю жировой массы тела в 40 нед постконцептуального возраста и до 3 мес корригированного возраста, а также догоняющий рост [11, 19–21]. Эти показатели согласуются

с результатами собственного исследования для детей, родившихся с НМТ, и расходятся с данными для детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в 12–14 и 16–18 нед корригированного возраста.

Важнейшей задачей для недоношенных детей является обеспечение нормальных темпов развития, при этом особое значение придается психическому созреванию [22–24]. Ранее считали, что нутритивный статус, метаболическое здоровье и психомоторное развитие не связаны между собой. В настоящее время получены и опубликованы новые результаты по нутритивной поддержке недоношенных детей, где показано, что психическое развитие и состав массы тела взаимосвязаны. У недоношенных детей темпы психического и моторного развития находились в прямой зависимости от прироста безжировой массы тела в 4 и 12 мес жизни [25, 26]. Эти новейшие научные данные согласуются с результатами наших исследований: получены достоверные положительные корреляции между долей безжировой массы тела, абсолютным значением безжировой массы тела и интегральным показателем уровня нервно-психического развития (ГНОМ) — $r=0,37$, $r=0,76$, $p<0,001$.

Нутритивный статус зависит от вида вскармливания, качественного и количественного состава рациона ребенка с рождения и на протяжении первого года жизни, от состояния здоровья ребенка [27, 28]. Большое значение для улучшения нутритивного статуса имеет коррекция рациона по макронутриентам — белкам, жирам, углеводам и энергии [1, 19]. В представленном исследовании получены достоверные положительные корреляции между дотацией на 1 кг массы тела белка и абсолютным значением БЖМ и %БЖМ ($p<0,0001$). Для достижения положительных результатов нутритивного статуса при длительно текущей белково-энергетической недостаточности возможно использование лечебных продуктов, содержащих повышенное количество белка и энергии [7, 29].

Ограничения исследования

Исследование проведено на ограниченном числе наблюдений, в одном лечебно-профилактическом учреждении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После выписки недоношенных детей из стационара второго этапа выхаживания для улучшения их нутритивного статуса необходим динамический, регулярный контроль состава массы тела, адекватности рациона физиологическим потребностям, что положительно повлияет на их физическое и психомоторное развитие.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т.В. Турти — получение исследовательского гранта от компании Nutricia Advance на проведение научно-исследовательской работы «Оценка влияния специализиро-

ванного детского молочного продукта для энтерального питания «Инфатрини» на нутритивный статус детей раннего возраста с задержкой физического развития (производство N.V. Nutricia, Нидерланды)».

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

ORCID

Т.В. Турти

<http://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

О.Л. Лукоянова

<http://orcid.org/0000-0002-5876-691X>

И.А. Беляева

<http://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М.: 2011. — 68 с. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii. Moscow; 2011. 68 p. (In Russ).]
2. Клиническая диетология детского возраста / Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. — М.: МИА; 2015. — С. 20–23. [Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta. Ed by T.E. Borovik, K.S. Ladodo. Moscow: MIA; 2015. pp. 20–23. (In Russ).]
3. Ong KK, Kennedy K, Castaneda-Gutierrez E, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2015;104(10):974–986. doi: 10.1111/apa.13128.
4. Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х. Исходы беременности в сроки 22–27 нед в медицинских учреждениях Российской Федерации // *Вопросы современной педиатрии.* — 2011. — Т.10. — №1 — С. 17–20. [Baybarina YN, Sorokina ZK. Outcomes of 22–27 weeks of pregnancy in health care institutions of the Russian Federation. *Current pediatrics.* 2011;10(1):17–20. (In Russ).]
5. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 240 с. [Printsipy etapnogo vykhazhivaniya nedonoshennykh detei. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Peditr; 2013. 240 p. (In Russ).]
6. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, et al. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep.* 2015;64(1):1–65.
7. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Лукоянова О.Л., и др. Лечебное питание с применением специализированного детского молочного продукта для энтерального питания с повышенным содержанием белка и энергии у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью // *Педиатрическая фармакология.* — 2016. — Т.13. — №1 — С. 27–32. [Namazova-Baranova LS, Turti TV, Lukoyanova OL, et al. Clinical nutrition involving a specialized protein and calorie-rich pediatric milk product for enteral feeding of infants with protein-calorie deficiency. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(1):27–32. (In Russ).] doi: 10.15690/pfv13i1/1511.
8. Cooke RJ, Griffin I. Altered body composition in preterm infants at hospital discharge. *Acta Paediatr.* 2009;98(8):1269–1273. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01354.x.
9. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85–91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
10. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Тарзян Э.О., Скворцова В.А., Болдакова И.А. Особенности физического развития и состава тканей недоношенных детей, получавших различные виды вскармливания (при выписке из стационара второго этапа выхаживания) // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014;69(5-6):71–80. DOI:10.15690/vramn.v69i5-6.1047.
11. Belyaeva I.A., Namazova-Baranova L.S., Tarzian E.O., Skvortsova V.A., Boldakova I.A. Peculiarities of Physical Growth and Body Composition of Preterm Infants, Received Different Types of Feeding, at the Discharge from Hospital. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2014;69(5-6):71–80. (In Russ.) DOI:10.15690/vramn.v69i5-6.1047
12. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., и др. Оценка нутритивного статуса недоношенных детей методом воздушной плетизмографии: первое российское проспективное наблюдение // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2013. — Т.68. — №4 — С. 10–16. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al. Evaluation of premature infants nutritional status by air plethysmography: first Russian prospective study. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2013;68(4):10–16. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v68i4.605.
13. Simon L, Frondas-Chauty A, Senterre T, et al. Determinants of body composition in preterm infants at the time of hospital discharge. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(1):98–104. doi: 10.3945/ajcn.113.080945.
14. de Zegher F, Sebastiani G, Diaz M, et al. Body composition and circulating high-molecular-weight adiponectin and IGF-I in infants born small for gestational age: breast- versus formula-feeding. *Diabetes.* 2012;61(8):1969–1973. doi: 10.2337/db11-1797.
15. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics.* 2009;123(1):e101–109. doi: 10.1542/peds.2008-1352.
16. Химический состав российских пищевых продуктов. Справочник / Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. — М.: ДеЛи принт; 2002. — 236 с. [Khimicheskii sostav rossiiskikh pishchevykh produktov. Spravochnik. Ed by I.M. Skurikhin, V.A. Tutel'yan. Moscow: DeLi print; 2002. 236 p. (In Russ).]
17. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. — М.: 2008. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. Moscow; 2008. (In Russ).]
18. Рациональное вскармливание недоношенных детей. Методические указания. — М.: Союз педиатров России; 2010. — 72 с. [Ratsional'noe vskarmivanie nedonoshennykh detei. Metodicheskie ukazaniya. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2010. 72 p. (In Russ).]
19. Ramel SE, Gray HL, Ode KL, et al. Body composition changes in preterm infants following hospital discharge: comparison with term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(3):333–338. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182243aa7.
20. Hack M, Merkatz IR, Mcgrath SK, et al. Catch-up growth in very-low-birth-weight infants. Clinical correlates. *Am J*

- Dis Child.* 1984;138(4):370–375. doi: 10.1001/archpedi.1984.02140420036013.
20. Olhager E, Tornqvist C. Body composition in late preterm infants in the first 10 days of life and at full term. *Acta Paediatr.* 2014;103(7):737–743. doi: 10.1111/apa.12632.
21. Bavdekar AR, Vaidya UV, Bhave SA, Pandit AN. Catch up growth and its determinants in low birth weight babies: a study using Z scores. *Indian Pediatr.* 1994;31(12):1483–1490.
22. Corpeleijn WE, Kouwenhoven SM, van Goudoever JB. Optimal growth of preterm infants. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:149–155. doi: 10.1159/000342584.
23. Bertino E, Di Nicola P, Giuliani F, et al. Evaluation of postnatal growth of preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24 Suppl 2:9–12. doi: 10.3109/14767058.2011.601921.
24. Camelo JS Jr, Martinez FE. [Nutritional dilemmas in extremely low birth weight infants and their effects on childhood, adolescence and adulthood. (In Portuguese).] *J Pediatr (Rio J).* 2005;81(1 Suppl):S33–42. doi: 10.2223/jped.1298.
25. Pfister KM, Gray HL, Miller NC, et al. Exploratory study of the relationship of fat-free mass to speed of brain processing in preterm infants. *Pediatr Res.* 2013;74(5):576–583. doi: 10.1038/pr.2013.138.
26. Ramel SE, Gray HL, Christiansen E, et al. Greater early gains in fat-free mass, but not fat mass, are associated with improved neurodevelopment at 1 year corrected age for prematurity in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr.* 2016;173:108–115. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.003.
27. Huang P, Zhou JH, Yin YA, et al. Effects of breast-feeding compared with formula-feeding on preterm infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2016;116(1):132–141. doi: 10.1017/S0007114516001720.
28. de Betue CT, van Waardenburg DA, Deutz NE, et al. Increased protein-energy intake promotes anabolism in critically ill infants with viral bronchiolitis: a double-blind randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2011;96(9):817–822. doi: 10.1136/adc.2010.185637.
29. Clarke SE, Evans S, MacDonald A, et al. Randomized comparison of a nutrient-dense formula with an energy-supplemented formula for infants with faltering growth. *J Hum Nutr Diet.* 2007;20(4):329–339. doi: 10.1111/j.1365-277X.2007.00805.x.

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, М.В. Федосеенко^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹,
Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Д.С. Чемакина¹

¹ Национальный медико-исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии, отдела стандартизации и клинической фармакологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

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

Статья поступила: 04.02.2018 г., принята к печати: 12.02.2018 г.

Настоящий обзор, составленный с целью обобщения взглядов на эпидемиологию пневмококковой инфекции и возможности наиболее эффективных мер борьбы с ее распространением, объединяет результаты исследований российских и международных групп, полученные в ходе изучения вопросов вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. В предыдущем обзоре важнейших показателей эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции были определены основные подходы к оценке результативности вакцинации против пневмококковой инфекции, а также систематизированы научные данные мирового опыта применения пневмококковых конъюгированных вакцин. Настоящий обзор нацелен на суммирование доказательств эффективности и воздействия пневмококковых конъюгированных вакцин на ключевые «конечные точки» эпидемиологического процесса пневмококковой инфекции.

Ключевые слова: пневмококковые конъюгированные вакцины, эффективность вакцинации, национальная программа иммунизации.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 58–74. doi: 10.15690/pf.v15i1.1844)

ВВЕДЕНИЕ

Представленный обзор имеет целью суммирование доказательств эффективности и воздействия пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) на ключевые «конечные точки» эпидемиологии пневмококковой инфекции (ПИ). В предыдущем обзоре важнейших пока-

зателей эффективности вакцинации против ПИ, выполненном акад. Н.И. Брико с соавт. [1, 2], были определены основные подходы к оценке результативности вакцинации пневмококковой инфекции, а также систематизированы научные данные мирового опыта применения пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ).

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹,
Lilia R. Selimzianova^{1, 2}, Daria S. Chemakina¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

Theoretical Background and Real Results: A Data Review on Vaccine Prevention of Pneumococcal Infection in the World

The article presents the review aimed at summarizing the opinions on the epidemiology of pneumococcal infection and the most effective measures for its prevention. The review combines the results of the trials conducted by Russian and international groups who analysed vaccine prophylaxis of pneumococcal infection. In the previous review on the most important indicators of the effectiveness of vaccination against pneumococcal infection, the main approaches to the assessment of the effectiveness of vaccination against pneumococcal infection were identified, and the academic data on the global experience of pneumococcal conjugate vaccination was systematized. This review results in cumulation of evidence for the efficacy and impact of pneumococcal conjugate vaccines on the key «end points» of the epidemiological process of pneumococcal infection.

Key words: pneumococcal conjugate vaccine, effectiveness immunization, National Immunization Schedule.

(For citation: Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Elena A. Vishneva, Lilia R. Selimzianova, Daria S. Chemakina. Theoretical Background and Real Results: A Data Review on Vaccine Prevention of Pneumococcal Infection in the World. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 58–74. doi: 10.15690/pf.v15i1.1844)

Таблица 1. Заболевания пневмококковой этиологии в структуре детской заболеваемости Российской Федерации**Table 1.** Diseases of pneumococcal etiology in the structure of child morbidity in the Russian Federation

Клиническая форма заболевания		Доля пневмококковой этиологии
Менингит	Доля среди бактериальных менингитов	до 22% [7]
	Летальность	до 29% [8]
	Инвалидизация	до 60% [9]
Пневмония у детей первых лет жизни		до 70–88% [10]
Острый средний отит		до 53% [11]

Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2000 г. за период внедрения пневмококковых конъюгированных вакцин в общемировую практику рутинных программ иммунизации детей с премьерного применения ПКВ7 уровень детской смертности от ПИ серьезно сократился — с 0,7–1 млн детей (826 000) в 2000 г. до 476 тыс. (333 000–529 000) случаев смерти в 2008 [3] и до 294 тыс. — в 2015 [4]. Именно благодаря вакцинации ПКВ с 2000 г. удалось предотвратить около 200 тыс. случаев смерти [5]. Однако, пневмококковая инфекция до сих пор занимает лидирующую позицию среди возбудителей вакцинопредотвратимых заболеваний, являющихся причиной смерти детей в возрасте до 5 лет. Общемировая распространенность инвазивных форм пневмококковой инфекции составляет от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения [6]. Вариабельность показателя находится в зависимости от возрастного критерия, ранжирования серотипов возбудителя, определяется социально-экономическими и генетическими особенностями, а также серьезными различиями статистического учета уровня заболеваемости и эффективности диагностической базы в разных странах.

Несомненно, высокозначимым остается вклад пневмококковой инфекции в заболеваемость детского населения Российской Федерации, в том числе инвазивными ее формами (табл. 1).

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Главным фактором патогенности пневмококка признается полисахаридная капсула, которая отвечает за прикрепление возбудителя к слизистой оболочке носоглотки, угнетает процессы фагоцитоза, облегчает защиту от антител и комплемента, что в конечном итоге приводит к подавлению иммунной системы организма и развитию заболевания [12]. Другие факторы вирулентности возбудителя включают белки, которые связаны с раз-

личными стадиями пневмококковой инфекции, например, посредством активации воспаления, повышения адгезии, повреждения тканей и подавления процесса активации комплемента. Полисахаридная капсула определяет серотип пневмококка и его эпидемиологические свойства [13]. Семейство пневмококков в настоящее время насчитывает более 90 серотипов, из которых чуть более двух десятков обладают способностью вызывать заболевания у человека. Серотипы возбудителя неодинаково распространены в человеческой популяции. В то же время именно полисахаридная капсула является мишенью для воздействия профилактической вакцины на возбудитель.

Взаимодействие факторов иммунной защиты (как врожденного, так и приобретенного специфического антительного иммунного ответа) и биологических свойств пневмококка определяют преимущественное развитие тех или иных клинических форм заболеваний (инвазивных и неинвазивных форм носительства; табл. 2). В частности, возраст признается значимой детерминантой подверженности пневмококковому заболеванию конкретной серогруппы, что обусловлено эффективностью гуморального иммунного ответа на определенный штамм пневмококка. Например, у детей в возрасте 5–7 лет уровни поставочных антител к серотипам 6A, 14, 18C и 19F в среднем являются низкими, а в возрасте 8–10 лет достигают более высоких значений. Гуморальный ответ на серотип 23F продолжает расти как минимум до 13–15 лет [14]. Определены штаммы возбудителя, которые преобладают у детей и у взрослых, менее четко можно обозначить серотипы пневмококка в зависимости от пола (более частое развитие пневмококковых заболеваний у лиц мужского пола), а также от географического местоположения, социально-экономических факторов и т.д. [14].

Структура капсульного полисахарида пневмококка предопределяет качества возбудителя и преимуще-

Таблица 2. Характерные особенности различных серотипов пневмококков [15–17]**Table 2.** Characteristic features of various serotypes of pneumococci [15–17]

Клиническая характеристика		Серотипы, вызывающие преимущественно ИПИ	
		Редко	Часто
Носительство	Редко	2, 8, 10A, 11A, 12A/F, 13, 15C, 16F, 22F, 33F, 38, 45, 46 и др.	1, 3, 4, 5, 7F, 18C
	Обычно	15A/B, 21, 23A, 35F/B и др.	6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F
Менингит среди детей до 5 лет		1, 3, 19A	18C, 19F, 6B, 22F, 33F
Эмпиема среди детей до 5 лет		6A, 19F, 18C, 22F, 33F	3, 1, 19A
Смертность среди детей до 5 лет		4, 7F, 6B	6A, 19F, 9B, 3
Плевропневмония		-	1, 3, 5, 7F, 14, 19A
Внебольничная альвеолярная пневмония		6A, 6B, 23A, 35B	1, 5, 22F, 7F, 14, 9V, 19A
Острый средний отит		-	3, 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F

Примечание. ИПИ — инвазивные формы пневмококковых инфекций.

Note. ИПИ — invasive forms of pneumococcal infections (IPI).

Рис. 1. Свойства пневмококка в зависимости от серотипа

Fig. 1. Characteristics of pneumococcus depending on the serotype



ственное его поведение в организме человека. В настоящее время установлена прямая зависимость между уровнем носительства определенного серотипа пневмококка и риском летального исхода, зависимость между толщиной капсулы и риском летального исхода от пневмококкового заболевания, обратная зависимость между распространенностью и инвазивностью пневмококка, а также между инвазивностью и риском летального исхода (рис. 1). И здесь заложен определенный парадокс между показателями инвазивности и тяжести (см. рис. 1). Выраженная капсула обеспечивает изоляту большую устойчивость к бактерицидным факторам хозяина как на слизистых оболочках, так и в стерильных средах (кровь, ликвор). С другой стороны, высокая толщина полисахаридной оболочки пневмококка препятствует его инвазии через слизистую оболочку. Например, серотип 3 является одним из наиболее проблемных в силу своих природных особенностей: толстая полисахаридная капсула обуславливает его низкую иммуногенность и предрасполагает к длительному носительству [18].

В зависимости от серотипа пневмококки не только вызывают определенные формы заболевания, но и обладают дополнительными свойствами, например антибиотикоустойчивостью. Некоторые серотипы предпочитают колонизировать слизистую оболочку носоглотки здоровых носителей, а для других характерно «поведение опасных захватчиков»: они обладают наибольшим инвазивным потенциалом, поэтому чаще всего способны вызывать инвазивные формы пневмококковых инфекций (ИПИ). Так, среди штаммов «вспышек», вызывающих тяжелые ИПИ, выделяют 1, 4, 5, 7F и 18C, характеризующиеся непродолжительной колонизацией на слизистых оболочках, большой провоспалительной активностью, редким развитием антибиотикоустойчивости. Однако, даже если по строению капсулы серотип характеризуется высоким потенциалом инвазивности, реализация этого потенциала определяется во многом факторами со стороны человека — генетической предрасположенностью, распространенностью коморбидных состояний, социально-экономическими факторами и т.п. Особенно значимая доля вариаций штаммового спектра пневмококков имеет зависимость от возрастного аспекта и поэтому меняется на протяжении всего жизненного цикла. Снижение риска заболевания, связанного с серогруппами 6, 14, 18, 19 и 23, во взрослом возрасте следует за различными градиентами, наиболее резкими в серогруппе 14 и наиболее постепенными в серогруппе 18. Относительный риск пневмококкового заболевания, вызванного серотипом 1, неуклонно снижается на протяжении всей жизни, тогда как для серотипов 3 и 8

он увеличивается с возрастом. Пневмококк серогрупп 7 и 23 становится причиной патологии чаще всего на третьем десятилетии жизни, поэтому у одного из авторов имеются сомнения, следует ли пневмококковую инфекцию классифицировать как единое заболевание [14].

Установленные различия в строении полисахаридной капсулы пневмококка могут быть использованы в дальнейшем для прогнозирования процесса замещения серотипов пневмококка в ходе распространения массовой иммунизации и усовершенствования дальнейших генераций ПКВ [13].

Основным патогенетическим механизмом развития и поддержания эпидемиологического процесса пневмококковой инфекции является носительство, которое может быть как бессимптомным, так и сопровождаться клиническими формами острого респираторного заболевания (острый средний отит, синусит). Частота встречаемости и длительность носительства возбудителя зависит от строения его полисахаридной капсулы. Отмечено, что наиболее распространенные серотипы пневмококка, выявляемые при носительстве, т.е. обладающие большей способностью к колонизации слизистой оболочки, чаще всего инкапсулируются (образуют более плотную капсулу) и обладают свойствами устойчивости к воздействию нейтрофилов [13]. Нарастание уровня носительства пневмококка, по разным данным, происходит в 6–30–36 мес жизни, постепенно снижаясь с возрастом [19]. Колонизация гетерогенной популяцией пневмококковых серотипов носоглотки детей, посещающих детский коллектив, наиболее высока у детей младшего возраста.

Носительство — главный фактор распространения инфекции, риска инвазивных форм заболевания и развития антибиотикорезистентности

Назофарингеальная колонизация патогенными возбудителями, в первую очередь пневмококком, признается основным этапом патогенеза острого среднего отита (ОСО) у детей раннего возраста [20]. Существует связь между колонизацией носоглотки определенным серотипом пневмококка и его склонностью вызывать ОСО. Среди таких штаммов указывают следующие: 3, 6A, 6B, 9V, 19A, 19F и 23F [21].

К основным штаммам, наиболее часто выделяемым в детской популяции, относят 6B, 9V, 14, 19F, 23F, 6A и 19A, которые способны вызывать как инвазивные, так и неинвазивные пневмококковые заболевания. Именно эти возбудители характеризуются высокой плотностью колонизации слизистой оболочки, высоким потенциалом мутаций и рекомбинаций и склонностью к развитию устойчивости к антибиотикам.

Наиболее часто во всех регионах встречается серотип 14. Согласно проведенному метаанализу результатов исследований в период 1990–2012 гг., среди штаммов пневмококка, наиболее часто вызывающих осложненные формы пневмонии (плевропневмонии), преобладают 1, 19A, 3, 14, и 7F [22]. Доля серотипа 3 и особенно серотипа 19A в Азии в ходе применения ПКВ7 повышалась, а число исследований, демонстрирующих связь осложненного течения пневмонии с пневмококком серотипа 14, напротив, снижалась. Повсеместно на разных континентах наиболее часто с развитием эмпиемы плевры, развитием плеврального выпота и другими осложнениями был связан пневмококк серотипов 1 и 19A [22, 23].

Серотипы 1 и 5 являются распространенными причинами вспышек пневмококковых заболеваний, и особенно часто выделяются в Африке, странах Азии и Южной Америки. Было также отмечено, что определенные 10 серотипов возбудителя, вызывающие большинство пневмококковых заболеваний, в Африке те же, что и в Азии [24].

Серотип 3 заслуживает отдельного рассмотрения в связи с особенностями строения и функционирования его полисахаридной капсулы. Капсула этого серотипа очень толстая, «слизистая» при росте *in vitro*, однако при попадании в организм человека может значительно уменьшаться в размерах, облегчая пневмококку прикрепление к слизистой оболочке и проникновение в кровеносное русло. При развитии инвазивных форм серотип 3, подобно менингококку, способен «выпускать» части полисахаридной капсулы, создавая «ложные мишени» для иммунной системы, включая антитела. Поэтому инвазивные инфекции, вызванные серотипом 3, часто имеют тяжелое течение и неблагоприятный прогноз по летальности, а инфекции слизистых оболочек — осложненное течение (тяжелые гнойные отиты и плевропневмонии с эмпиемой). В исследовании D. Goldblatt и соавт. [25] показано, что для эффективной защиты от серотипа 3 требуется в разы большая концентрация серотипспецифичных IgG, чем для других серотипов. Возможно, этими особенностями можно объяснить отличия в эпидемиологической эффективности в отношении серотипа 3 как при прямой защите (в вакцинированной когорте), так и в популяционном плане (среди невакцинированных) в разных странах при разных схемах применения. Очевидно, что для серотипа 3 возможна лишь индивидуальная прямая защита путем вакцинации, и общая эффективность вакцинации для данного серотипа может быть относительно ниже, чем для других входящих в ПКВ13 серотипов.

Характерные особенности «дополнительных» серотипов пневмококка, не вошедших в ПКВ7, представлены в табл. 3.

Различия в свойствах патогенности пневмококка в зависимости от серотипа были подтверждены результатами целого ряда исследований. Данный факт определяет значимость оптимального выбора серотипо-

вого состава используемых в рутинной практике ПКВ и подчеркивает преимущества ПКВ более высокой валентности. В частности, исследование, проведенное в Великобритании, позволило установить влияние серотипа пневмококка на клиническую форму ИПИ, исход заболевания и уровень снижения качества жизни (QALY¹) в результате перенесенного ИПИ [22]. На основании анализа 23 688 случаев госпитализации пациентов с ИПИ в период 2002–2011 гг. определены серотипы пневмококка, ответственные за развитие ИПИ (менингит, эмпиема, сепсис) в различных возрастных группах. Кроме того, наиболее тяжелые последствия, судя по степени снижения характеристик качества жизни, оставляет заболевание, вызванное пневмококком штамма 6А, а также невакцинными штаммами 22F и 33F в группе детей первых 5 лет жизни и серотипом 31 в группе взрослых пациентов [22]. Ряд исследователей сходится во мнении, что, опираясь на значимые различия в эпидемиологических данных отдельных серотипов пневмококков в зависимости от возраста, пола и географического проживания, **каждый серотип пневмококка следует рассматривать как отдельный патоген** [14, 22].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПНЕВМОКОККОВЫМИ КОНЪЮГИРОВАННЫМИ ВАКЦИНАМИ

В эпидемиологии основными критериями оценки эффективности вакцинопрофилактики принято считать следующие показатели [26]:

- 1) документированную привитость (охват прививками);
- 2) иммунологическую или клиническую эффективность;
- 3) эпидемиологическую эффективность;
- 4) экономическую эффективность;
- 5) социальную эффективность.

Иммунологическая эффективность вакцинации ПКВ

Эффективный иммунный ответ против ПИ складывается из согласованных взаимодействий серотипспецифических антител и компонентов комплемента, опсонизирующих бактерию для дальнейшего фагоцитоза эффекторными иммунными клетками [27].

Таблица 3. Характерные особенности «дополнительных» (вне ПКВ7) серотипов пневмококка

Table 3. Characteristic features of «additional» (external to PCV7) serotypes of pneumococcus

Серотип пневмококка	Клиническая характеристика
Серотип 1	Вспышечная заболеваемость ИПИ, пневмонией. Рост распространенности с 2001 г. в связи с увеличением частоты эмпиемы плевры, особенно у детей младше 2 лет
Серотип 5	Вспышечная заболеваемость ИПИ, пневмонией
Серотип 7F	Вспышечная заболеваемость ИПИ, пневмонией. Наиболее высокая летальность
Серотип 3	Наиболее часто вызывает ОСО. Тяжелые виды пневмоний (преимущественно плевропневмония) и вспышечная заболеваемость
Серотип 6А	Связан с устойчивостью к макролидам и β-лактамам. Часто встречается при назофарингеальном носительстве
Серотип 19А	Ведущая причина тяжелых пневмококковых заболеваний (эмпиема, плевропневмония) повсеместно. Часто выявляется при носительстве. Среди наиболее часто вызывающих ОСО. Потенциал высокой устойчивости к антибиотикам (мультирезистентность)

Примечание. ИПИ — инвазивные формы пневмококковых инфекций, ОСО — острый средний отит.

Note. ИПИ — invasive forms of pneumococcal infections, ОСО — acute otitis media.

¹ Индекс QALY (Quality-adjusted life years) — показатель, отражающий скорректированные на качество жизни годы.

Оценка способности выработки выраженного и стойкого иммунного ответа при проведении иммунизации пневмококковыми конъюгированными вакцинами проводится на разных стадиях доклинических и клинических испытаний, а также в ходе пострегистрационных исследований. Ранее в процессе предрегистрационных клинических исследований ПКВ7 и лицензирования ПКВ последующих генераций рабочей группой экспертов ВОЗ в качестве иммунологического коррелята эффективности был определен показатель сероконверсии, т.е. доля лиц с уровнем типоспецифических антител класса IgG в концентрации выше 0,35 мкг/мл после первичной серии вакцинации [1, 6, 28]. Также среди основных показателей иммунологической эффективности конъюгированных пневмококковых вакцин при проведении предрегистрационных клинических исследований используются средняя концентрация серотипспецифических антител против полисахаридного компонента, определяемая методом иммуноферментного анализа; опсонфагоцитирующая активность антител, выработанных в результате вакцинации, или их «действенность» в процессе уничтожения пневмококка. Преимущественно рекомендуется делать акцент на концентрацию специфических титров антител, а не на ранее используемый функциональный порог титров $\geq 1:8$. Однако, данные иммунологические тесты не должны использоваться в качестве объективной оценки эффективности вакцинации в условиях проведения рутинной иммунизации [1, 2, 10, 11, 26, 29–33].

До сих пор не установлено, в какой степени наблюдаемые различия либо в концентрации антител, либо в уровне сероконверсии в ответ на проведенную вакцинацию имеют клиническое значение для предупреждения различных форм пневмококковых заболеваний.

На уровень иммуногенности ПКВ влияет большое число факторов (причем при рассмотрении по одному, т.е. при однофакторных анализах), таких как число доз первичной иммунизации, возраст введения первой и последней доз, интервал между введениями, географический регион проживания и одновременная АКДС-иммунизация, продолжительность массовой вакцинации. Поскольку эти переменные взаимодействуют друг с другом, необходимы дополнительные многомерные анализы, чтобы понять, независимые эффекты каждой переменной на иммунный ответ.

Эпидемиологическая эффективность вакцинации ПКВ

Наиболее надежными показателями эффективности проводимой вакцинации признаются сравнительные данные эпидемиологического надзора за вакциноуправляемой инфекцией до и после включения профилактической прививки в национальную программу иммунизации. Анализ основных эпидемиологических показателей проводится как среди всего населения в целом, так и раздельно среди привитых и непривитых с целью установления прямого и косвенного эффекта вакцинации.

Основные факторы, от которых зависит эпидемиологическая эффективность вакцинации против ПИ [1]:

- качество применяемой вакцины и соответствие ее состава региональному распределению циркулирующих штаммов возбудителя;
- выбор схемы (2+1 /3+1 /3+0), а именно количество доз первичной серии вакцинации, интервалов между ними и возраста на момент последней дозы вакцины;

- возрастной период начала вакцинации (до 6 мес жизни / с 7 до 12 мес / старше 1 года);
- выбранная тактика иммунизации (массовая/группы риска);
- одновременность АКДС-иммунизации (есть указание на повышение иммуногенности ПКВ) [24].

Фактическая эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики демонстрирует реально достигнутые результаты применения вакцины, оцениваемые при непрерывно текущем эпидемиологическом надзоре за инфекционным процессом. Анализируя эффективность вакцинопрофилактики важно оценивать основные эпидемиологические детерминанты, среди которых не только заболеваемость вакцинопредотвратимыми инфекциями, но и уровень смертности, инвалидности, структура заболеваемости по возрасту, социальным характеристикам, тяжести течения заболевания, показатели очаговости, вспышечная заболеваемость, характер многолетней динамики, сезонность и др.

В частности, оценивая эффективность проводимой универсальной вакцинации младенцев против ПИ необходимо обозначить следующие количественные и качественные характеристики, или «конечные точки» эпидемиологического процесса пневмококковой инфекции:

- 1) уровень заболеваемости, вызванной вакцинными штаммами возбудителя / невакцинными штаммами / независимо от возбудителя по поводу:
 - инвазивных пневмококковых заболеваний (бактериемия, менингит, септицемическая пневмония);
 - внебольничной пневмонии;
 - острого среднего отита;
- 2) уровень смертности:
 - от ИПИ;
 - пневмонии;
- 3) уровень носительства вакцинных и невакцинных штаммов пневмококка;
- 4) популяционный эффект: снижение заболеваемости ИПИ во всех возрастных группах (т.е. среди невакцинированных лиц);
- 5) циркуляция антибиотикорезистентных серотипов пневмококка.

Оценка эпидемиологической эффективности ПКВ может проводиться как по анализу результатов снижения заболеваемости той или иной формой пневмококковых инфекций в сравнении с довакцинальной эпохой применения ПКВ в целом, так и в сравнении с периодом после внедрения ПКВ первой генерации (ПКВ7) [34]. Несомненно, наиболее ощутимые результаты определяются в ходе сравнения уровня заболеваемости на фоне внедренной вакцины последнего поколения с тем, который был до применения ПКВ.

Экономическая эффективность вакцинопрофилактики

Выражается в денежных единицах выгоды, полученной в результате предотвращения заболеваемости, инвалидности и смертности с учетом затрат на проведение вакцинальной кампании [26]. В частности, вакцинация, проведенная в США с использованием ПКВ7, привела к снижению общих прямых расходов, связанных с лечением ОСО, на 32,3% (с 1,41 млрд долларов в 1997–1999 гг. до 0,95 млрд долларов в 2004). Составленный в 2011 г. А.В. Рудаковой и соавт. анализ экономической эффективности вакцинации против ПИ прогнозировал экономию бюджетных средств в размере 39,19 млрд рублей. При этом прямые затраты должны были сократиться на 19,69 млрд, а косвенные — на 37,4 млрд рублей за 5-летний период [26].

Социальная эффективность вакцинопрофилактики

Характеризуется степенью снижения социальной значимости болезни вследствие проведенной иммунизации. Оценивается в благоприятном влиянии на показатели смертности населения и рождаемости, инвалидизации, продолжительности жизни и т.п.

Популяционный эффект снижения заболеваемости различными клиническими формами ПИ в группе непривитых

Проведение сравнительной эффективности ПКВ, предупреждающих развитие пневмококковой инфекции, должно выполняться путем прямого сравнения сопоставимых показателей, поскольку каждый из них оказывает влияние на иммуногенность вакцины, и при разных «заданных условиях» результаты анализа будут являться ошибочными:

- схема вакцинации (попарно по схемам 3+1 с 3+1; 2+1 с 2+1; 3+0 с 3+0);
- история предшествовавшей вакцинации против пневмококковой инфекции;
- возрастная структура вакцинируемого контингента;
- сходная территория с учетом преимущественной циркуляции определенных штаммов возбудителя.

Кроме того, ограничивающее влияние на конечный эффект вакцинации оказывает ряд значимых факторов:

- низкий охват профилактическими прививками;
- несвоевременное начало вакцинации;
- отсутствие догоняющей иммунизации;
- непродолжительный период проводимой программы вакцинации;
- низкий уровень проводимого эпидемиологического мониторинга за инфекцией (обоснованность отбора случаев заболевания, длительность эпиднадзора до и после начала вакцинации).

Учитывая такое разнообразие действующих факторов и продолжительный опыт универсальной вакцинации ПКВ в мире, накоплены внушительные результаты различного рода исследований эффективности иммунизации. Вследствие этого практически невозможно систематизировать их в одном обзорном документе.

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ПНЕВМОКОККОВЫХ КОНЬЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН

Эксперты ВОЗ и ЮНИСЕФ еще в 2007 г. рекомендовали включить пневмококковые конъюгированные вакцины в национальные графики иммунизации всех стран, учитывая значимое бремя вызванных пневмококком заболеваний в смертности от вакцинопредотвратимых инфекций детей младше пятилетнего возраста, растущий уровень антибиотикорезистентности возбудителя и доказанную эффективность ПКВ7. При этом подчеркивалось, что максимальный защитный эффект будет достигнут при рутинной вакцинации всех детей в возрасте до 2 лет, а не только пациентов групп риска [6].

Начало эпохи пневмококковых конъюгированных вакцин

Первая конъюгированная пневмококковая вакцина, включавшая 7 наиболее эпидемиологически значимых серотипов пневмококка (вакцина *Превенар* производства Wyeth/Pfizer, США), начала применяться в мире с 2000 г. и к 2010 г. уже накопила более чем 10-летний опыт использования. ПКВ7 имела важные преимущества перед 23-валентной полисахаридной пневмококковой

вакциной (ППВ23): иммуногенность у детей раннего возраста, формирование Т-зависимого иммунного ответа, формирование популяционного эффекта среди невакцинированных лиц.

Значимое падение уровня заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями, а также достоверно значимое снижение уровня заболеваемости другими формами ПИ связано, несомненно, с внедрением ПКВ7 в рутинные схемы педиатрической иммунизации развитых стран мира в начале 2000-х годов (табл. 4) [35–38].

Эффективность внедрения универсальной программы иммунизации ПКВ7 на территории разных стран мира установлена по всем перечисленным характеристикам. В Канаде в течение первых 2 лет включения вакцинации в национальный календарь профилактических прививок по схеме 2+1 отмечено снижение инцидентности ИПИ на 71% среди младенцев второго полугодия жизни и на 61,4% в общей группе детей до 18 лет. В Дании при такой же схеме вакцинации уровень заболеваемости ИПИ уже через 1 год после ее внедрения снизился на 57% у детей от 0 до 2 лет жизни. В Норвегии при тех же условиях частота ИПИ снизилась на 52%. Внедрение схемы вакцинации ПКВ7 3+1 в Испании уже через 1 год способствовало снижению заболеваемости на 64,3% у детей до 12 мес, на 39,7% — у детей до 24 мес и на 37,5% — у детей до 60 мес жизни. Кроме того, снизилась распространенность выделения пенициллинрезистентных штаммов пневмококка у детей до пятилетнего возраста. В Великобритании заболеваемость ИПИ за пери-

Таблица 4. Частота инвазивных форм пневмококковых инфекций (на 100 тыс. населения) в странах Западной Европы до и после применения ПКВ7

Table 4. The incidence of invasive forms of pneumococcal infections (per 100,000 population) in Western European countries before and after administration of PCV7

Страны	Период до ПКВ7	Период после ПКВ7
Дания:		
<2 лет	55,1 (2000–2007)	25,9 (2008–2010)
>65 лет	65,5	60
Франция:		
<2 лет	30,3 (2001–2002)	24,6 (2008–2009)
>64 лет	27,7	31,1
Ирландия, независимо от возраста	9,5 (2008)	7,6 (2011)
Норвегия:		
<2 лет	77,0 (2005)	20,0 (2010)
Независимо от возраста	23,0	15,0
Швейцария:		
<2 лет	27,1 (2002–2005)	20,6 (2010)
>65 лет	42,1	35,2
Германия:		
<2 лет	7,7 (1997–2001)	4,1 (2010)
>2 лет	12,7	9,4
Испания (Наварра):		
<5 лет	87,1 (2001–2003)	60,7 (2004–2009)
>65 лет	33,6	32,5

од проведения массовой иммунизации младенцев ПКВ7 с 2006 по 2010 г. снизилась с 16,1 (2000–2006 гг.) до 10,6 на 100 тыс. (2009–2010 гг.) и в целом сократилась на 34% [29]. В США к 2007 г. в результате внедрения вакцинации ПКВ7 с 2000 г. падение заболеваемости ИПИ, вызванными любыми штаммами пневмококка, среди младенцев младше 5 лет жизни составило 76%, а ИПИ, вызванные вакцинными серотипами пневмококка, не регистрировались вовсе [30].

Помимо прямых эффектов воздействия универсальной вакцинации детей раннего возраста зарегистрировано положительное влияние на заболеваемость инвазивными формами ПИ среди не привитых взрослых. Подобный эффект групповой защиты (популяционный эффект) может объясняться прерыванием эпидемиологической цепи передачи возбудителя от привитого младенца к окружающим его родным и близким. В частности, результатом массовой иммунизации детей раннего возраста на территории США в период 1998–2007 гг. стало снижение частоты случаев ИПИ, вызванных любым серотипом, среди взрослых в возрасте от 20 до 39 лет на 41%, на 20% — среди лиц 40–64 лет, на 31% — среди пожилых людей 65 лет и старше [39].

Эволюция серотипового спектра возбудителей пневмококковых заболеваний и совершенствование конъюгированных вакцин

Широкое применение ПКВ7 в программах массовой рутинной иммунизации детей первых 2 лет жизни способствовало вытеснению из циркуляции вакцинных серотипов пневмококка. Параллельно с этим происходил рост заболеваемости, вызванной серотипами пневмококка, не входившими в состав ПКВ7, так называемый эффект замещения. Например, в Мадриде в 2007–2009 гг. 95,5% случаев ИПИ были вызваны не-ПКВ7 серотипами, среди

которых наибольшую долю составлял серотип 19А, ответственный за 31% случаев менингитов пневмококковой этиологии еще до начала массовой вакцинации детей ПКВ7 [40].

Проведенный обзор результатов исследований эффективности ПКВ7 с января 2010 по май 2015 г., опубликованный в Medline и на национальных сайтах, подтверждает, что заболеваемость ИПИ вакцинными серотипами стала очень низкой во всех возрастных группах, практически с ликвидацией среди детского населения, особенно в государствах с высоким охватом вакцинацией, таких как Бельгия, Дания, Франция, Норвегия и Великобритания [35]. Однако, после применения ПКВ7 эпидемиология пневмококковых заболеваний значительно изменилась: наиболее часто стали встречаться невакцинные серотипы, в первую очередь 19А, 7F, 3 и 1.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПНЕВМОКОККОВЫХ КОНЪЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН СЛЕДУЮЩИХ ПОКОЛЕНИЙ

Процесс совершенствования технологии производства вакцин против ПИ постоянно продолжается. В настоящее время лицензированы две пневмококковые конъюгированные вакцины — 10- и 13-валентная (ПКВ10 и ПКВ13; табл. 5), а также ряд пневмококковых конъюгированных вакцин (11-, 12-, 15- и 20-валентная ПКВ) находится на разных стадиях клинических исследований.

Используемые в настоящее время ПКВ вакцины расширенной валентности включают те же серотипы пневмококка, что и ПКВ7, с добавлением значимых с эпидемиологической точки зрения серотипов — 1, 5, 7F (в составе ПКВ10) и 1, 5, 7F, 3, 6А и 19А (в составе ПКВ13).

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы ПКВ10 и ПКВ13 [41, 42].

Таблица 5. Основные характеристики и отличия ПКВ10 и ПКВ13 [41, 42]

Table 5. Key features and differences of PCV10 and PCV13 [41, 42]

Параметры	ПКВ10	ПКВ13
Серотипы / Количество	1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F, 23F 10	1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F, 19А, 23F 13 (дополнительно серотипы 3, 6А и 19А)
Количество полисахарида по серотипам	7 полисахаридов в количестве 1 мкг и 3 полисахарида в количестве 3 мкг (4, 18С и 19F)	12 полисахаридов в количестве 2,2 мкг и 1 полисахарид — 4,4 мкг (6В)
Белок-носитель	Протеин D нетипируемой <i>Haemophilus influenzae</i> . Столбнячный анатоксин (18С). Дифтерийный анатоксин (19F)	Белок CRM ₁₉₇
Код АТХ	J07AL52	J07AL02
Возрастные показания	С 6 нед жизни до 5 лет	С 2 мес жизни и далее без ограничения по возрасту
Схема вакцинации в возрасте 2–5 лет	2 дозы	1 доза
Доказанная эффективность у пациентов особых групп и с сопутствующей патологией	- Серповидно-клеточная анемия - Недоношенные дети	- Серповидно-клеточная анемия - ВИЧ-инфекция - Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток - Недоношенные дети - Пожилые люди - Привитые ранее ППВ23
Доказательства дополнительных эффектов	Тенденция снижения носительства	- Формирование популяционного эффекта - Снижение носительства вакцинных серотипов - Уменьшение распространенности антибиотикоустойчивых серотипов

ПКВ10 и ПКВ13 не содержат консерванта, их хранение рекомендуется при температуре 2–8 °С. Профили безопасности ПКВ10 и ПКВ13 рассматривались многочисленными национальными регулирующими органами в ходе лицензирования [24]. Накоплены обширные постмаркетинговые данные наблюдения за безопасностью ПКВ10 и ПКВ13, и обе вакцины оцениваются как имеющие хороший профиль безопасности. На сегодняшний день общемировой опыт использования ПКВ составил более 249 млн доз для 10-валентной и свыше 1 млрд доз для 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. При этом не было зарегистрировано случаев тяжелых анафилактических реакций или смертельных исходов вследствие применения данного типа прививок.

ПКВ10 и ПКВ13 показаны для профилактики пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами возбудителя. В экспертном заключении ВОЗ указывается на отсутствие данных по взаимозаменяемости ПКВ [6]. На основании функциональных и качественных характеристик, включая указанные в инструкции по применению, можно утверждать, что ПКВ10 и ПКВ13 значительно различаются [41, 42].

Согласно позиции ВОЗ, субстанции, отнесенные к одному 4-му уровню по коду АТХ², нельзя считать фармакотерапевтически эквивалентными, поскольку они могут отличаться по механизму и эффекту действия, лекарственным взаимодействиям и развивающимся побочным реакциям.

Важным отличием ПКВ являются используемые белки-носители. В ПКВ13 в качестве белка-носителя используется только белок CRM₁₉₇, являющийся нетоксичной генетически модифицированной формой дифтерийного анатоксина. В инструкции ПКВ13 есть сведения об отсутствии данных о взаимозаменяемости с пневмококковыми вакцинами с другими белками-носителями [41]. ПКВ10 содержит несколько белков-носителей: 10 полисахаридов пневмококка (серотипы 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F) конъюгированы с D-протеином нетипируемой *Haemophilus influenzae*, серотип 18С — со столбнячным анатоксином, серотип 19F — с дифтерийным анатоксином [42]. Несмотря на наличие в качестве белка-носителя в составе ПКВ10 белка нетипируемой гемофильной палочки, в последней редакции инструкции ПКВ10, зарегистрированной в Евросоюзе, четко сказано, что недостаточно доказательств того, что ПКВ10 защищает от нетипируемой гемофильной палочки [42]. Метаанализ 2016 г. (по итогам трех исследований с участием 1000 детей) определил отсутствие влияния вакцинации ПКВ10 на носительство нетипируемой гемофильной палочки в течение 4 мес после последней дозы первичной трехдозовой серии иммунизации [31]. Исследование, выполненное в Нидерландах, также показало отсутствие влияния ПКВ10 на снижение уровня колонизации носоглотки нетипируемой гемофильной палочкой [32].

Последствия введения бустерной дозы ПКВ10 после первичной вакцинации двумя дозами ПКВ13 была изучена в 2016 г. [33]. В отношении 8 серотипов из 10 были получены эквивалентные иммунные ответы в группе ПКВ10 в сравнении с группой ПКВ13. Тем не менее, хотя и наблюдались некий прирост антител к серотипам 6А и 19А (не входящими в состав ПКВ10), спустя 1 мес после ревакцинации их концентрация и функциональная активность была существенно ниже в группе, получившей ревакцинацию ПКВ10, в сравнении с детьми, полно-

стью вакцинированными ПКВ13. Также в группе ПКВ13 концентрация и активность антител к серотипу 3 были существенно выше, чем в группе, получившей ревакцинацию ПКВ10.

На основании вышеперечисленного, становится понятно, что в случае начала первичной иммунизации одной вакциной, рекомендуется закончить весь курс прививок тем же препаратом [6, 41, 42].

Значительным преимуществом ПКВ13 является возможность ее эффективного и безопасного использования среди людей различных возрастных категорий, а также у широкого круга пациентов, страдающих различными формами хронических заболеваний [41].

Эволюция серотипового пейзажа пневмококковой инфекции при использовании конъюгированных вакцин следующих поколений

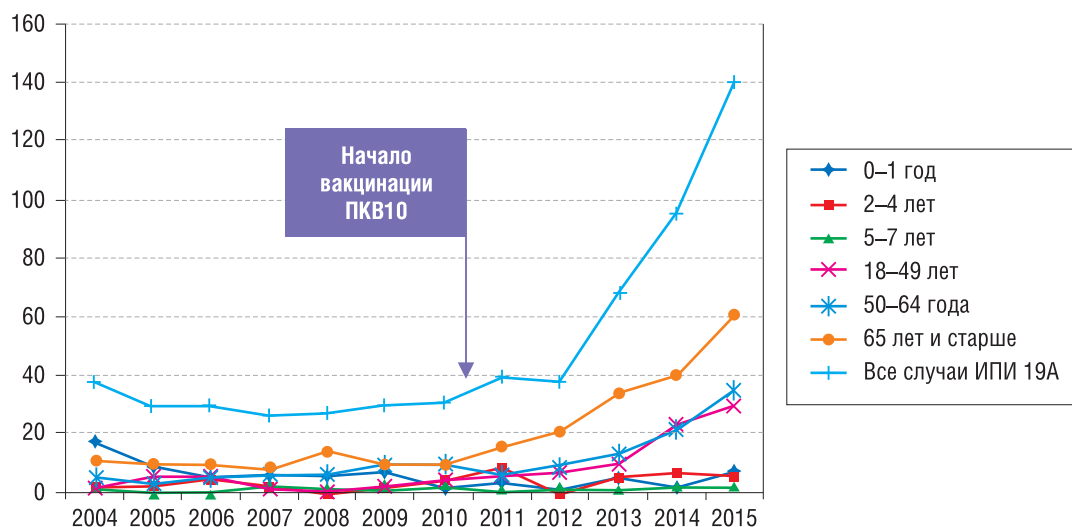
Переход с ПКВ7 на ПКВ10 и ПКВ13 в 2009–2011 гг. привел к быстрому изменению серотипового пейзажа: в странах, использующих ПКВ13, наблюдалось значительное снижение серотипов 19А, 7F, 1 и 6А, в то время как в странах, использующих ПКВ10, произошел рост заболеваемости, вызванной серотипами 19А и 3. За трехлетний период использования ПКВ13 в США удалось зафиксировать снижение заболеваемости, в первую очередь за счет серотипа 19А (сокращение составило 76%), случаев ОСО и мастоидита, вызванных вакцинными штаммами [43]. Предполагается, что высокие уровни защитных специфических антител, достигнутые в результате иммунизации ПКВ13, оказывают значимое влияние на уровень носительства серотипа 19А как среди вакцинированных младенцев, так и в группе непривитых, предупреждая при этом передачу возбудителя и сокращая новые случаи ИПИ среди населения в целом. В Северном Тайване применение ПКВ13 в рамках национальной программы иммунизации в течение 3 лет способствовало снижению случаев пневмококковой инфекции, главным образом путем 80% сокращения дополнительных серотипов ПКВ13 [44]. В настоящее время в странах, применяющих ПКВ13, наиболее часто выделяются пневмококки 24F, 22F, 8 и 15А, а в государствах, использующих ПКВ10, серотиповый спектр ИПИ представлен в основном серотипами 19А и 3.

Серотип 19А стал активно проявляться как ведущий возбудитель инвазивных и неинвазивных инфекций у детей преимущественно в странах, использовавших ПКВ7 в ходе рутинной вакцинации. Однако, он также встречался и в странах без массовой иммунизации против пневмококка — в России, Китае, Индии. Следует отметить также высокий потенциал развития устойчивости к антибактериальным препаратам у данного серотипа [45]. Серотип 19А относится к той же серогруппе, что и серотип 19F. Последний до сих пор встречается и при носительстве, и как возбудитель инвазивных и неинвазивных инфекций даже в странах с многолетними успешными программами пневмококковой вакцинации. Стереохимия полисахаридов капсулы 19А значительно отличается от таковой у 19F [46]. Возможно, этим объясняется феномен нефункциональности перекрестно реагирующих антител к серотипу 19F в отношении серотипа 19А. Еще на примере ПКВ7 было показано, что, несмотря на наличие достаточно высокой концентрации перекрестных антител к 19А, полученных за счет введения вакцины, содержащей лишь 19F, эти антитела не ведут к оптимальному опсонофагоцитозу. Аналогичные

² Анатомо-терапевтическо-химическая классификация — международная система классификации лекарственных средств.

Рис. 2. Динамика уровня заболеваемости ИПИ, вызванными невакциным серотипом 19А, в Финляндии [50]

Fig. 2. The dynamics of the incidence of IPI caused by non-vaccine serotype 19A, Finland [50]



Примечание. ИПИ — инвазивные формы пневмококковых инфекций.

Note. IPI — invasive forms of pneumococcal infections (IPI).

результаты были получены и для ПКВ10, пусть и с двукратным нарастанием титра опсонофагocитарной активности по сравнению с ПКВ7 [24, 33, 47]. Некоторыми авторами определен серологический коррелят защиты против ИПИ, вызываемых серотипом 19А, на уровне 1,0 мкг/мл, не достигаемый при иммунизации ПКВ10 [48]. Клиническими проявлениями этого иммунологического феномена стали случаи вакцинальной неудачи, отсутствие снижения или увеличение носительства серотипа 19А, рост заболеваемости ИПИ сначала в когорте непривитых (рис. 2), а затем и в когорте подлежащих вакцинации в странах, применявших вакцины, не содержащие в своем составе полисахарид серотипа 19А (ПКВ7 и ПКВ10) [49, 50].

В частности, в Финляндии среди случаев лабораторно подтвержденных пневмококковых инфекций в 2015 г. выделены такие невакцинные серотипы, как 3 (17,8% случаев), 19А (19,1%) и 22F (9,7%) [49]. Об отсутствии значимого влияния ПКВ10 на уровень носительства 6А и 19А сообщается в наблюдениях из Кении,

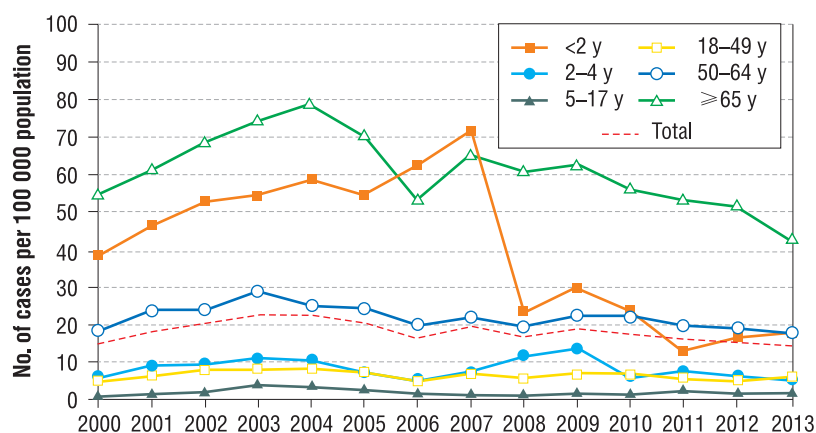
Нидерландов, Финляндии [51–53], на частоту выделения 19А при ИПИ — из Бразилии и Новой Зеландии [48, 54].

Результаты крупнейшего популяционного когортного исследования вакцинации ПКВ7 и ПКВ13, проведенного в Дании, с использованием аналитического обзора результатов эпидемиологического наблюдения за пневмококковыми заболеваниями и данных информационной системы государственной регистрации заболеваемости и причин смертности свидетельствуют о значительном успехе внедрения конъюгированных вакцин в национальную программу иммунизации в период начиная с довакцинальной эпохи (2000) и до широкого применения ПКВ13 (2013) [55]. В частности, подтверждено снижение уровня ИПИ в общей популяции на 21%, в потенциально вакцинируемой группе детей младше 2 лет сокращение ИПИ оказалось еще более значимым — 71% (рис. 3).

Общий уровень заболеваемости лабораторно подтвержденным пневмококковым менингитом также

Рис. 3. Частота инвазивных форм пневмококковых инфекций, вызванных вакцинными и невакцинными серотипами в Дании в различных возрастных группах в условиях применения ПКВ7 и ПКВ13 (в 2000–2013 гг.) на 100 тыс. населения [55]

Fig. 3. The incidence of invasive forms of pneumococcal infections caused by vaccine and non-vaccine serotypes in different age groups after vaccination with PCV7 and PCV13 (in 2000–2013) per 100,000 population in Denmark [55]



Примечание. Внедрение в рутинный график иммунизации ПКВ7 в 2007 г.; внедрение ПКВ13 в 2011 г.

Note. Introduction of PCV7 in the routine immunization schedule in 2007; introduction of PCV13 in 2011.

сократился в среднем на 1/3, причем наиболее значимо среди детей до 2 лет жизни [55]. В Дании в результате последовательного внедрения ПКВ в национальную программу иммунизации с 2000 по 2013 г. наряду со значительным снижением уровня заболеваемости ИПИ среди детей младше 2 лет значительно сократились показатели заболеваемости в других возрастных группах [55]. Так, среди взрослого населения в возрасте 18–49 лет средний уровень заболеваемости ИПИ снизился с 7,1 на 100 тыс. в 2000–2007 гг. до 5,7 в 2011–2013, среди лиц 50–64 лет — с 23,6 до 19,0 на 100 тыс. соответственно, и наиболее заметно среди пожилого населения старше 65 лет — с 65,5 до 49,4 на 100 тыс. населения. Кроме того, отмечено и снижение уровня смертности от ИПИ в течение первых 30 дней болезни за период применения ПКВ (2000–2013 гг.) на 28% — с 3,4 до 2,4 на 100 тыс. (см. рис. 2) [55].

Замена ПКВ7 на ПКВ13 в 2010 г. в Великобритании привела к дальнейшему сокращению ИПИ до 6,85 на 100 тыс. в 2013–2014 гг., что составило 56% общего снижения заболеваемости ИПИ по сравнению с довакцинальным уровнем [56]. По данным на 2013–2014 гг., более 70% всех случаев ИПИ были связаны с серотипами, не входящими в состав ПКВ13 [56].

За период проведения в США регулярной универсальной иммунизации вначале с использованием ПКВ7 и дальнейшим переходом на ПКВ13 уровень бактериемии, вызванной пневмококком, значимо сократился (на 95,3%) и упал с 74,5 до 10–3,5 на 100 тыс. детского населения [7].

Важно отметить, что популяционный эффект наблюдается только в странах, обеспечивающих высокий охват вакцинацией и четкое следование рекомендованной схеме иммунизации, — в США, Великобритании, Дании. В странах с неоптимальным соблюдением графика иммунизации популяционный эффект либо развивается позже (Германия), либо относительно мало выражен (Чехия и Словакия).

Степень эффективности вытеснения вакцинных штаммов предположительно зависит не только от охвата вакцинацией, но и от времени проведения массовой иммунизации. Так, во Франции, Норвегии и Швейцарии через 1–2 года внедрения ПКВ13 в рутинный график иммунизации распространенность ИПИ, связанных с вакциноспецифичными серотипами, составляла 42–62%, тогда как в Великобритании через 4 года использования ПКВ13 — только 21% [47].

Таким образом, процесс замещения вакцинных серотипов невакцинными порождает необходимость постоянного эпидемиологического мониторинга серотипового пейзажа пневмококка, а также заставляет модернизировать состав пневмококковых конъюгированных вакцин в соответствии с меняющимися условиями эпидемического процесса. Замещение серотипов более заметно среди невакцинированного взрослого населения в возрасте старше 65 лет. Изменение соотношения серотипов пневмококка происходит с течением времени естественным путем, но также зависит от ряда факторов — эффективной массовой вакцинации; широкого применения антибиотиков; приобретения возбудителем свойств, определяющих инвазивность или носительство возбудителя; изменения типа капсулы пневмококка, его клональной экспансии.

ВЫБОР ПНЕВМОКОККОВОЙ КОНЪЮГИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ УНИВЕРСАЛЬНОЙ СХЕМЫ ИММУНИЗАЦИИ МЛАДЕНЦЕВ

По данным на октябрь 2017 г., 141 из 194 стран на планете (73%) используют пневмококковые конъюгированные вакцины в рутинных графиках иммунизации; 18 государств (33%), не применяющих ПКВ в настоящее время, планируют сделать это к 2020 г. [34, 57]. В рамках рутинного графика иммунизации ПКВ применяют 129 государств (72%), 5 из них — только в группах риска и 5 — в поднациональном использовании [57]. Часть государств получают ПКВ в качестве помощи общественных организаций, например, с поставками ГАВИ³, основной целью которого является повышение доступности вакцин для детей в экономических неразвитых государствах.

Достоверных данных, подтверждающих значимые преимущества той или иной схемы иммунизации (2+1, 3+1, 3+0), на данный момент нет, поэтому, согласно рекомендациям ВОЗ [6, 34], может применяться любая из перечисленных. Однако признается значимость бустерной дозы вакцины, которая способствует более выраженному снижению носительства вакцинных серотипов и уровня ИПИ, а также обеспечивает длительный иммунный ответ и повышает его эффективность в отношении отдельных штаммов пневмококка (например, серотипа 1) [6]. В настоящее время продолжается накопление и анализ результатов исследований, направленных на установление наиболее эффективной схемы прививок против пневмококковой иммунизации в условиях массовой иммунизации. Уже сейчас становится понятным, что при высоком охвате профилактическими прививками уровень снижения заболеваемости при использовании различных схем иммунизации практически сопоставим [4, 6].

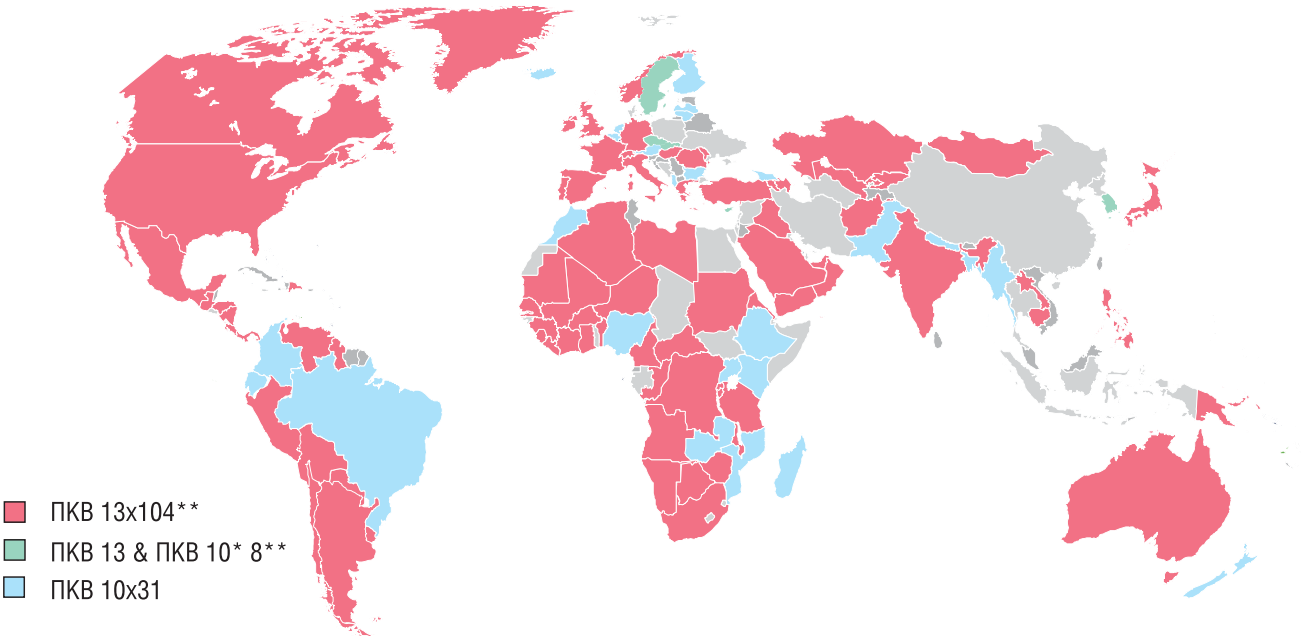
Большинство стран, использующих ПКВ благодаря ГАВИ, применяют схему вакцинации 3+0, лишь в 7 государствах (Армения, Непал, Грузия, Кыргызстан, Молдавия, Монголия и Узбекистан) младенцев прививают по схеме 2+1 [57].

Выбор типа вакцины (ПКВ10, ПКВ13, ПКВ10/ПКВ13) и схемы иммунизации зависит от эпидемиологических особенностей региона, экономических возможностей государства и ряда других факторов. При принятии решения о выборе пневмококковой конъюгированной вакцины для проведения универсальной иммунизации младенцев в каждом государстве проводится эпидемиологический мониторинг, оценивающий серотиповый спектр циркулирующего возбудителя. Согласно экспертному мнению ВОЗ, при планировании использования пневмококковых вакцин на национальном уровне необходимо принимать во внимание местную и региональную оценку бремени болезни, распространение серотипов возбудителя в различных возрастных группах. ВОЗ рекомендует получение данных о спектре циркулирующих штаммов пневмококков как вызывающих заболевания, так и среди здоровых носителей как минимум за 2 года до и в течение 5 лет после внедрения ПКВ в схемы универсальной иммунизации младенцев [6].

При изучении спектра циркулирующих серотипов в разных странах (Китай, Алжир, Испания, Таиланд, Корея, Саудовская Аравия и др.) подтверждено, что

³ Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации (от Global Alliance for Vaccines and Immunization) — международная организация, объединяющая государственный и частный капитал с целью снабжения беднейших стран мира детскими вакцинами.

Рис. 4. Распределение стран мира по выбору ПКВ [57, 65]
Fig. 4. Distribution of countries by choice of PCV in the world [57, 65]



спектр серотипов, перекрываемых ПКВ13, существенно шире, чем ПКВ7 и ПКВ10 [58–64]. По данным применения ПКВ13 в Великобритании среди детей до пятилетнего возраста, серотиповой спектр возбудителя, вызывающего менингит, смертельные исходы и случаи со значимым падением показателей качества жизни вследствие перенесенного ИПИ, перекрывались ПКВ10 на 39; 19 и 28%, тогда как ПКВ13 — на 65; 67 и 66% соответственно [22].

В мировом масштабе число государств, имеющих на своем рынке возможность использования обеих вакцин, примерно сопоставимо: вакцинация ПКВ10 одобрена в 125 странах, ПКВ13 — в 158, однако количество стран, использующих в национальных программах иммунизации для массовой вакцинации младенцев ПКВ с большим числом серотипов пневмококка, значительно преобладает (рис. 4). ПКВ13 включена в рутинные графики прививок 101 страны мира, тогда как ПКВ10 — в 33 государствах; одновременно используются ПКВ10 и ПКВ13 в 7 странах мира [4, 57, 65]. Из стран ГАВИ ПКВ13 используют 44 страны, ПКВ10 — 18.

Внедрение вакцинации против пневмококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации определено изменениями в Законе № 157 «О вакцинопрофилактике» и приказом № 125н от 21 марта 2014 г. Внедрение ПКВ в России произошло позже, чем в развитых государствах и даже ряде стран с низким уровнем развития экономики [66]. Для обеспечения массовой иммунизации младенцев используется вакцина ПКВ13 по схеме 2+1 с первичной иммунизацией в 2 и 4,5 мес и ревакцинацией в 15 мес жизни. С 2014 г. в России на основании эпидемиологических данных и фармакоэкономической оценки используется ПКВ13.

В Российской Федерации выбор ПКВ13 для применения в рамках национального календаря профилактических прививок связан в первую очередь с преимуществом покрытия циркулирующих серотипов пневмококка на разных территориях нашей страны (табл. 6, 7).

На территории Российской Федерации оценка серотипового пейзажа пневмококков проводилась уже в начале 90-х годов XX века в работах проф.

Л.К. Катосовой и В.К. Таточенко. В последнем десятилетии благодаря совместной работе научно-исследовательских коллективов разной ведомственной принадлежности при поддержке Министерства здравоохранения, Роспотребнадзора России стала выстраиваться система надзора за пневмококковыми инфекциями. С 2006 г. ведется надзор за пневмококковыми менингитами в структуре гнойных бактериальных менингитов, а с 2010 г. проводятся многоцентровые эпидемиологические исследования инвазивных (менингитов, бактериемии, тяжелых пневмоний) и неинвазивных (пневмоний, ОСО) пневмококковых инфекций и носительства пневмококков в носоглотке у детей первых 5 лет жизни. Основными лабораториями, которые проводят серотипи-

Таблица 6. Покрытие серотипов пневмококков, циркулирующих на территории РФ, пневмококковыми конъюгированными вакцинами последней генерации, %

Table 6. Coverage of serotypes of pneumococci circulating in the Russian Federation by the pneumococcal conjugate vaccines of the latest generation, %

Клинические формы пневмококковых заболеваний	ПКВ10	ПКВ13
ИПИ	67 [67]	75 [67]
Инвазивные пневмонии	57,1 [68]	71,4 [68]
Менингит	76,5 [68] 67 [69]	76,5 [68] 76 [69]
Острый средний отит	68 [67] 69,2 [68] 65,8 [11] 68,9 [70]	87 [67] 79 [68] 91,6 [11] 89,2 [70]
Носительство	59,8 [11, 71] 64,2 [11]	78,0 [11, 71] 94,5 [11]
Итог	41–78,5 [72]	66,2–90,4 [72]

Таблица 7. Доля серотипов 3, 6А, 19А на территории Российской Федерации при различных формах пневмококковой инфекции
Table 7. The share of serotypes 3, 6A, 19A in the Russian Federation associated with various forms of pneumococcal infection

Форма заболеваний	Доля серотипов 3, 6А, 19А
Пневмококковые менингиты	Среди всех возрастных групп населения (Москва, 1980–2012): серотип 3 — 15%; 6А — 4,5%; 19А — 3%. Среди детей (РФ в целом): серотип 6А — 18,2%; 19А — 16,2%; 3 — 10,3%
Инвазивные пневмонии	Среди детей: серотип 3 — 14,3%. Среди взрослых: серотип 3 — 20,6%; 6А/В/С — 13,8%
Острые средние отиты	Серотип 3 — 10,2–18,5%; 6А — до 5,6%; 19А — 3,2–15,5%

рование пневмококков в России, являются ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва), ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ (Москва), ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России (Санкт-Петербург), «НИИ антимикробной химиотерапии» (Смоленск), действующие как дозорные центры. Эпидемиологический мониторинг включает также Брянск, Воронеж, Ярославль, Волгоград, Казань, Уфу, Екатеринбург и Свердловскую область, Тюмень, Ханты-Мансийск, Пермь, Челябинск, Новокузнецк, Новосибирск, Томск, Иркутск, Красноярск, Хабаровск, Владивосток, Анадырь, Ставрополь, Барнаул и Мурманск.

В целом серотиповой пейзаж пневмококковой инфекции у детей и взрослых при заболеваниях и носительстве в России совпадает с таковым в других странах мира. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в России, серотиповой пейзаж пневмококков, вызывающих менингиты, тяжелые пневмонии и ОСО у детей первых 5 лет жизни, перекрывается 13-валентной вакциной на 76; 86 и 94% соответственно [11, 69]. Согласно данным исследования, проведенного в Москве в 2010–2011 гг., сравнение серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от носителей, выявило совпадение спектра с серотипами, входящими в состав ПКВ: на 64,2% для ПКВ10 и на 94,5% для ПКВ13 [5]. У детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, наблюдаемых в НЦЗД РАМН в 2010 г., ведущими патогенами являлись следующие штаммы пневмококка: 19 (19А+19F; 20%), 23F (16%), 6А/6В и 9V (по 12% каждый) [11]. Проведенное в Москве проспективное исследование серотипов пневмококков, выделенных из жидкости среднего уха у пациентов с ОСО, позволило установить наиболее часто встречающиеся серотипы 23F (11,1%), 19F (30%), 6В (16,7%) и 3 (11,1%) [73]. Серотипирование изолятов из жидкости среднего уха при ОСО, выполненное ретроспективно в 18 городах России, продемонстрировало лидирующие этиологические штаммы пневмококков — 19А и 19F (по 15,5% каждый) [74]. Многоцентровое исследование, проведенное в 8 городах России, позволило определить значимое преимущество ПКВ13 по охвату серотипов: различия в охвате составили до 23% [72]. До внедрения вакцинации против пневмококковой инфекции в рутинный график иммунизации особенностью ситуации в России являлся высокий удельный вес серотипа 3 в структуре инвазивных и неинвазивных форм пневмококковых заболеваний (а именно ОСО); серотип 3 обуславливал до 11–14% случаев (3,6–18,5%) [72]. Наиболее распространенными в целом по России были такие серотипы, как 6В, 14, 19F и 23F. Кроме того, наиболее встречающимся в циркуляции всех возрастных групп был отмечен серотип 19А (2,2–15,5%), характеризующийся высоким потенциалом устойчивости к антибиотикам [72].

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Перед внедрением вакцинации против пневмококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок России в 2014 г. прогнозировались сложности в оценке истинной эффективности в течение первых 5 лет проводимой вакцинопрофилактики. Однако, первыми результатами успеха от применения прививки против пневмококка стала наметившаяся уже в 2014 г. тенденция снижения младенческой смертности от пневмонии с достоверно значимым ее снижением, продолжившимся в 2016 г. и составившим 41% в целом в течение последних 2 лет [75].

Подобная картина снижения смертности от пневмонии за последние 2 года внедрения иммунизации против пневмококковой инфекции характерна и для популяции в целом. Неустойчивый уровень показателя в период 2011–2014 гг. сменился стойким сокращением смертности на 10,6% ежегодно в 2015 и 2016 гг.

В первой половине 2017 г. тенденция сокращения заболеваемости пневмонией продолжилась. В структуре младенческой смертности за первые 2 мес 2017 г. пневмония стала встречаться реже на 16,9% по сравнению с тем же периодом 2016 г., а среди населения в целом снижение смертности от пневмонии составило 20,5% [76].

По данным анализа ведущих патогенов пневмонии на территории различных регионов РФ, на долю пневмококка приходится до 80% случаев среди заболевших детей младше 5 лет. Кроме того, в 88% случаев пневмококк являлся возбудителем наиболее тяжелых форм пневмоний, осложненных эмпиемой плевры.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в результате повсеместного применения ПКВ, необходимо обозначить основные проблемы, затрудняющие дальнейшую результативность иммунизации против ПИ, требующие решения в ближайшее время.

Выбор схемы и своевременность универсальной иммунизации

Эффективность в снижении уровня носительства вакцинных штаммов для разных графиков вакцинации варьирует, но для схемы 2+1 имеет более значимое снижение. Доказательства эффективности ПКВ в отношении пневмококковой пневмонии и эмпиемы плевры представлены только для схемы 2+1. При сравнительной оценке иммуногенности после введения ревакцинации ПКВ предпочтительным оказался график 2+1, особенно в отношении серотипов 6А и 19А (кроме 14-го) [34].

Важно своевременное (в соответствии с национальным календарем не позднее 2 мес жизни) начало иммунизации против пневмококковой инфекции и четкое

соблюдение рекомендованной схемы вакцинации, так как это позволяет не только «перекрыть» окно уязвимости ребенка для инвазивных и неинвазивных форм инфекции с 6 мес жизни в связи с потерей пассивного материнского иммунитета, но и препятствовать раннему формированию носительства пневмококка. Перенос начала иммунизации на более поздние сроки (во втором полугодии жизни) формирует риск развития заболеваний пневмококковой природы и снижения индивидуальной эффективности иммунизации.

По данным обзора литературы, проведенного Ron Dagan и соавт., своевременно начатая вакцинопрофилактика ИП среди младенцев первого полугодия жизни позволяет снизить уровень общей заболеваемости ОСО и тяжелых рецидивирующих форм хронических инфекций. Установлено, что носительство пневмококка способствует колонизации других видов бактерий на слизистой оболочке носоглотки и обнаруживается уже в возрасте 6–36 мес жизни [19, 77]. Первый эпизод ОСО чаще всего имеет пневмококковую этиологию, и в дальнейшем запускает череду рецидивов заболевания, вызванных другими патогенами [19, 20, 77]. В частности, частота ОСО пневмококковой этиологии достигает максимума в возрасте 12 мес жизни, тогда как ОСО, вызванный нетипируемой гемофильной палочкой (*NTHi*), развивается значимо позже — в возрасте 20 мес [20]. Таким образом, вакцинация против пневмококковой инфекции должна проводиться в период первого полугодия жизни с целью предупреждения назофарингеального носительства и дальнейшего развития эпизодов ОСО.

В свою очередь, сокращение ранних эпизодов ОСО приводит к снижению частоты рецидивирующих осложненных форм ЛОР-инфекции, даже несмотря на растущую с возрастом этиологическую роль невакцинных штаммов и других патогенов (*NTHi* и *Moraxella catarrhalis*) [77].

Например, в южном Израиле через 5 лет после внедрения ПКВ7 и ПКВ13 частота эпизодов среднего отита у детей младше 2 лет существенно снизилась: общее сокращение эпизодов, вызванных серотипами ПКВ7 и серотипом 6А, составило 97%, а в случаях, вызванных дополнительными 5 серотипами ПКВ13, — 85%. Кроме того, уровень случаев среднего отита вследствие *NTHi* уменьшился на 66%, а вызванных *M. catarrhalis* — на 71%, культурально-негативные эпизоды — на 49%; в целом сокращение числа эпизодов среднего отита достигло 63% [78].

Важна и «догоняющая» вакцинация детям, не успевшим вакцинироваться в соответствии с регламентируемыми сроками [4]. Непривитых детей до 5 лет следует вакцинировать в соответствии с инструкцией по применению препарата, а пациентов из групп риска — минимум двукратно с интервалом 8 нед [34, 41, 42].

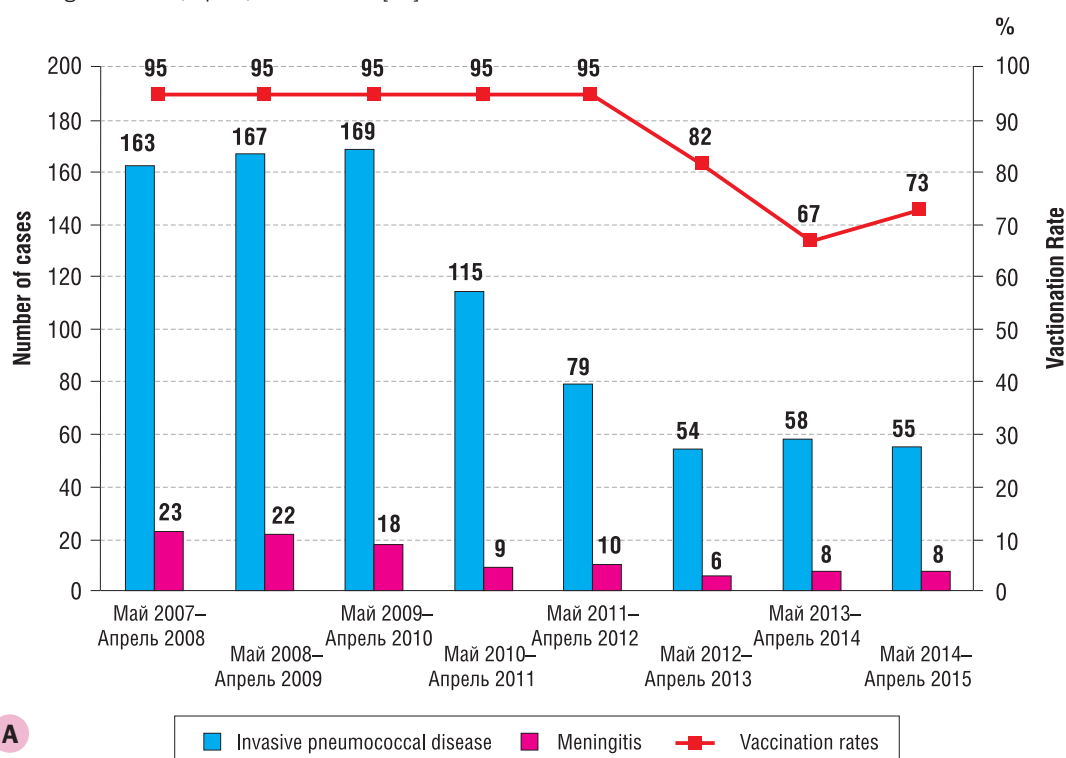
Последствия сокращения охвата массовой вакцинации

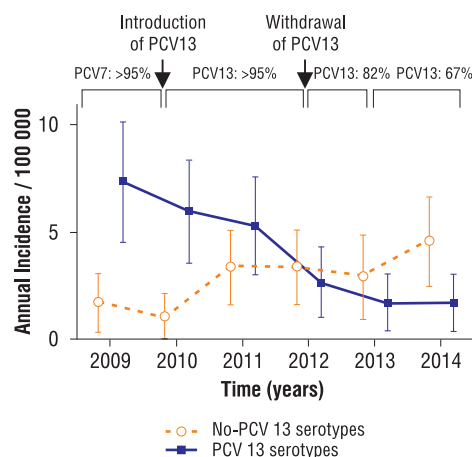
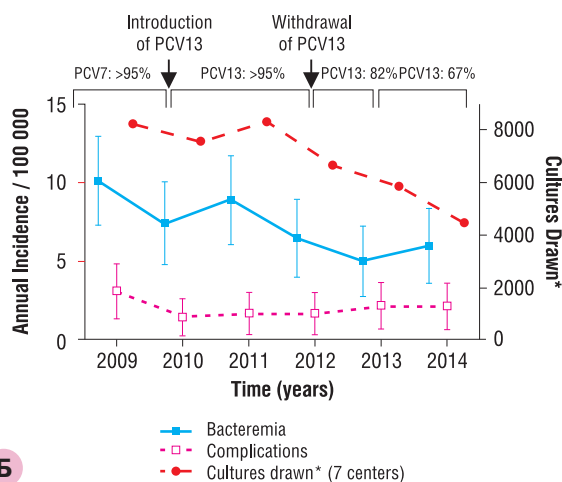
После приостановки государственного финансирования вакцинации младенцев ПКВ13 в Мадриде (Испания) в 2012 г., связанной с экономическим кризисом, охват прививками против пневмококковой инфекции сократился с 95% в 2012 г. до 67% в 2014 [23]. Приостановка программы массовой вакцинации младенцев в 2012 г. привела к замедлению темпов падения заболеваемости как ИПИ в целом, так и пневмококковым менингитом, что в результате потребовало ее возобновления в декабре 2014 г.

В результате сворачивания программы рутинной иммунизации выросла частота пневмококковой бактериемии и ее осложнений на фоне постепенного прироста этиологической значимости невакцинных штаммов (рис. 5, а, б). При этом в течение 2 лет отсутствия рутинной иммунизации ПКВ доля осложнений, вызванных вакцинными штаммами ПКВ13, не увеличивалась [23].

Рис. 5. Уровень инвазивных форм пневмококковых инфекций, пневмококкового менингита среди детей в возрасте до 15 лет и охват профилактическими прививками в Мадриде (Испания), 2007–2015 гг. [40]

Fig. 5. Incidence of invasive forms of pneumococcal infections, pneumococcal meningitis in children under the age of 15 and preventive vaccination coverage in Madrid, Spain, 2007–2015. [40]





Б Примечания внутри рис. «5, б»: А — заболеваемость пневмококковой бактериемией в Мадриде в ходе программы универсальной иммунизации ПКВ7/ПКВ13 (2009–2014 гг.) [23]; В — заболеваемость пневмококковой бактериемией в Мадриде, вызванной вакцинными и невакцинными штаммами, в ходе программы универсальной иммунизации ПКВ7/ПКВ13 (2009–2014 гг.) [23].
Note. in the Fig. «5, б»: А — incidence of pneumococcal bacteremia in Madrid within the universal immunization program PCV7 / PCV13 (2009–2014) [23]; В — incidence of pneumococcal bacteremia in Madrid caused by vaccine and non-vaccine strains within the universal immunization program PCV7 / PCV13 (2009–2014) [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Блестящие успехи повсеместного применения пневмококковых конъюгированных вакцин в значимом снижении заболеваемости и носительства в общей популяции подтверждают важность постоянного эпидемиологического надзора за пневмококковыми инфекциями и проведения многоцентровых исследований с целью выявления сложных тенденций и своевременного реагирования.

В целях достижения максимального эффекта от рутинной иммунизации ПКВ следует особое внимание уделять вопросам выбора вакцины, обеспечивающей максимальное покрытие циркулирующих в популяции штаммов, достижения и поддержания высокого охвата профилактическими прививками, своевременности введения первой дозы и соблюдению полной схемы иммунизации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данная статья подготовлена при поддержке компании «Пфайзер». Мнение авторов может не совпадать с позицией компании «Пфайзер».

Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

М.В. Федосеенко

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

Е.А. Вишнёва

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

Л.Р. Селимзянова

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

Д.С. Чемакина

<http://orcid.org/0000-0002-3598-9600>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Баранов А.А., и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т.11. — №4 — С. 8–15. [Briko NI, Lobzin YuV, Baranov AA, et al. Assessment of vaccination program effectiveness: basic approaches and issues. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(4):8–15. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v11i4.1057.
- Ковтун О.В., Романенко В.В. Эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин следующего поколения в разных регионах мира // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №1 — С. 18–25. [Kovtun OP, Romanenko VV. Next generation pneumococcal conjugate vaccines efficacy and effectiveness in different regions of the world. *Current pediatrics*. 2014;13(1):18–25. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v13i1.908.
- who.int [Internet]. Estimates of disease burden and cost-effectiveness [cited 2017 Dec 24]. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/en/.
- who.int [Internet]. Executive Summary SAGE October 2017. Pneumococcal Conjugate Vaccine Session [cited 2017 Dec 24]. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Hosangadi_PCV_ExecutiveSummary_SAGE_PCV_WG_Oct2017.pdf.
- Wahl B, O'Brien K, Greenbaum A, Liu L, Chu Y, Majumder A, et al. Global, regional, and national burden of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* type b in children in the era of conjugate vaccines: updated estimates from 2000–2015. *Submitt Publ*. 2017.
- Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 6 апреля 2012 г. [2012, Pneumococcal Conjugate Vaccine Session. (In Russ.)] Доступно по: <http://docplayer.ru/44973384-Ezhenedelnyy-epidemiologicheskii-byulleten.html>. Ссылка активна на 10.12.2017.
- Королёва М.А. Эпидемиологический мониторинг за гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2014. — 24 с. [Koroleva MA. *Epidemiologicheskii monitoring za gnoynymi bakterial'nyimi meningitami v Rossiiskoi Federatsii*. [dissertation abstract] Moscow; 2014. 24 p. (In Russ.)]
- Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов. Методические указания. МУК 4.2.1887-04. [Laboratornaya diagnostika meningokokkovo infektsii i gnoynikh bakterial'nykh meningitov. Metodicheskie ukazaniya. MUK 4.2.1887-04. (In Russ.)]
- Мартынова Г.П., Гульман Л.А., Богвилене Я.А. Клиника, течение и исходы гнойного менингоэнцефалита пневмокок-

- ковой этиологии у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т.9. — №4 — С. 110–113. [Martynova GP, Gul'man LA, Bogvilene YaA. Clinical symptoms, course and outcomes of pneumococcal purulent meningoencephalitis in children. *Current pediatrics*. 2010;9(4):110–113. (In Russ).]
10. Внебольничная пневмония у детей: Клинические рекомендации. — М.: Оригинал-макет; 2015. — 64 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei: Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. (In Russ).]
11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., и др. Роль Streptococcus pneumoniae в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012 гг. // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №5 — С. 6–12. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Mayanskiy NA, et al. Role of Streptococcus pneumoniae in the structure of bacterial infections in the children hospitalized to inpatient hospitals in Moscow in 2011–2012. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(5):6–12. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i5.816.612. (In Russ).]
12. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции. — М.; 2016.— 24 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike pnevmokokkovoi infektsii. Moscow; 2016. 24 p. (In Russ).]
13. Weinberger DM, Trzciński K, Lu YJ, et al. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence. *PLoS Pathog*. 2009;5(6):e1000476. doi: 10.1371/journal.ppat.1000476.
14. Scott JA, Hall AJ, Dagan R, et al. Serogroup-specific epidemiology of Streptococcus pneumoniae: associations with age, sex, and geography in 7,000 episodes of invasive disease. *Clin Infect Dis*. 1996;22(6):973–981. doi: 10.1093/clinids/22.6.973.
15. Reinert RR. Pneumococcal conjugate vaccines – a European perspective. *Int J Med Microbiol*. 2004;294(5):277–294. doi: 10.1016/j.ijmm.2004.04.004.
16. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, et al. Effect of serotype on focus and mortality of invasive pneumococcal disease: coverage of different vaccines and insight into non-vaccine serotypes. *PLoS One*. 2012;7(7):e39150. doi: 10.1371/journal.pone.0039150.
17. Greenberg D, Givon-Lavi N, Newman N, et al. Nasopharyngeal carriage of individual Streptococcus pneumoniae serotypes during pediatric pneumonia as a means to estimate serotype disease potential. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(3):227–233. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f87802.
18. Athlin S, Kaltoft M, Slotved HC, et al. Association between serotype-specific antibody response and serotype characteristics in patients with pneumococcal pneumonia, with special reference to degree of encapsulation and invasive potential. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(11):1541–1549. doi: 10.1128/CVI.00259-14.
19. Kaur R, Czap K, Casey JR, Pichichero ME. Correlation of nasopharyngeal cultures prior to and at onset of acute otitis media with middle ear fluid cultures. *BMC Infect Dis*. 2014;14:640. doi: 10.1186/s12879-014-0640-y.
20. Cotichia JM, Chen M, Sachdeva L, Mutchnick S. New paradigms in the pathogenesis of otitis media in children. *Front Pediatr*. 2013;1:52. doi: 10.3389/fped.2013.00052.
21. Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R. Global serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009;27(29):3802–3810. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.021.
22. Fletcher MA, Schmitt HJ, Syrochkina M, Sylvester G. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(6):879–910. doi: 10.1007/s10096-014-2062-6.
23. Tagarro A, Bote P, Sanchez A, et al. Complications of pneumococcal bacteremia after thirteen-valent conjugate vaccine withdrawal. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):1281–1287. doi: 10.1097/Inf.0000000000001302.
24. jhsph.edu [Internet]. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Product Assessment. International Vaccine Assess Center, U.S. Centers for Disease Control, University College of London, WHO [cited 2017 Apr 20]. Available from: <https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/pcv-product>.
25. Goldblatt D, Southern J, Andrews NJ, et al. Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1 + 1) compared with two primary doses and a booster (2 + 1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(2):171–179. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30654-0.
26. Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П., и др. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие для врачей. — М.; 2013. [Briko NI, Simonova EG, Kostinov MP, et al. *Immunoprofilaktika pnevmokokkovykh infektsii. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachei*. Moscow; 2013. (In Russ).]
27. Käyhty H, Nurkka A, Soininen A, et al. The immunological basis for immunization series: module 12: pneumococcal vaccines [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2009 [cited 2017 Dec 24]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44135/1/9789241598217_eng.pdf.
28. Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine*. 2007;25(19):3816–3826. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.01.119.
29. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(10):760–768. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70090-1.
30. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201(1):32–41. doi: 10.1086/648593.
31. Nicholls TR, Leach AJ, Morris PS. The short-term impact of each primary dose of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Vaccine*. 2016;34(6):703–713. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.048.
32. van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, et al. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56(3):E30–E39. doi: 10.1093/cid/cis922.
33. Truck J, Jawad S, Goldblatt D, et al. The antibody response following a booster with either a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers primed with a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in early infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(7):787–793. doi: 10.1097/Inf.0000000000001180.
34. who.int [Internet]. Pneumococcal Conjugate Vaccine Review of Impact Evidence (PRIME). Summary of Findings from Systematic Review. 2017 [cited 2017 Dec 24]. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf.
35. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt HJ. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis*. 2015;15:419. doi: 10.1186/s12879-015-1147-x.
36. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997–2004. *Pediatrics*. 2008;121(2):253–260. doi: 10.1542/peds.2007-0619.
37. Ruckinger S, van der Linden M, Reinert RR, et al. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine*. 2009;27(31):4136–4141. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.057.
38. Bettinger JA, Scheifele DW, Kellner JD, et al. The effect of routine vaccination on invasive pneumococcal infections in Canadian children, Immunization Monitoring Program, Active 2000–2007. *Vaccine*. 2010;28(9):2130–2136. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.12.026.
39. HHS-CDC news: Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease US, 1998–2003. *Ann Pharmacother*. 2005;39(11):1967–1968. doi: 10.1345/aph.1N096.
40. Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. *Vaccine*. 2017;35(35 Pt B):4646–4651. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.070.
41. Инструкция по применению вакцины Превенар 13. ЛП-000798-041016. [Instruktsiya po primeneniyu vaktsiny Prevenar 13. LP-000798-041016. (In Russ).]

42. Инструкция по применению вакцины Синфлорикс. ЛП 001412-220416. [Instruktsiya po primeneniyu vaksiny Sinfloriks. LP 001412-220416. (In Russ).]
43. Kaplan SL, Center KJ, Barson WJ, et al. Multicenter surveillance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear and mastoid cultures in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1339–1345. doi: 10.1093/cid/civ067.
44. Cho YC, Chiu NC, Lu CY, et al. Redistribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes after nationwide 13-valent pneumococcal conjugate vaccine program in children in Northern Taiwan. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(12):334–340. doi: 10.1097/INF.0000000000001664.
45. Nakano S, Fujisawa T, Ito Y, et al. Serotypes, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology of invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in paediatric patients after the introduction of 13-valent conjugate vaccine in a nationwide surveillance study conducted in Japan in 2012–2014. *Vaccine*. 2016;34(1):67–76. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.015.
46. Kuttel MM, Jackson GE, Mafata M, Ravenscroft N. Capsular polysaccharide conformations in pneumococcal serotypes 19F and 19A. *Carbohydr Res*. 2015;406:27–33. doi: 10.1016/j.carres.2014.12.013.
47. Isturiz R, Sings HL, Hilton B, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: worldwide epidemiology. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(10):1007–1027. doi:10.1080/14760584.2017.1362339.
48. esr.cri.nz [Internet]. New Zealand Public Health Surveillance. Invasive Pneumococcal Disease Reports, 2016 [cited 2017 Dec 24]. Available from: <https://surv.esr.cri.nz/surveillance/IPD.php>.
49. Jaakola S, Lyytikäinen O, Rimhanen-Finne R, et al, editors. *Infectious Diseases in Finland 2015* [Internet]. National Institute for Health and Welfare, Report 15/2016 [cited 2017 Dec 24]. Available from: https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/131379/URN_ISBN_978-952-302-710-7.pdf?sequence=1.
50. thl.fi [Internet]. National Institute for health and welfare. Incidence of invasive pneumococcal disease in Finland [cited 2017 Dec 24]. Available from: <https://www.thl.fi/fi/web/thlfi-en/research-and-expertwork/projects-and-programmes/monitoring-the-population-effectiveness-of-pneumococcal-conjugate-vaccination-in-the-finnish-national-vaccination-programme/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland>.
51. Jokinen J, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children — a population-based study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120290. doi: 10.1371/journal.pone.0120290.
52. Hammit LL, Akech DO, Morpeth SC, et al. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. *Lancet Glob Heal*. 2014;2(7):e397–e405. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70224-4.
53. Wyllie AL, Wijmenga-Monsuur AJ, van Houten MA, et al. Molecular surveillance of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children vaccinated with conjugated polysaccharide pneumococcal vaccines. *Sci Rep*. 2016;6(1):23809. doi: 10.1038/srep23809.
54. Ppaho.org [Internet]. PAHO and OPAS/OMS. SIREVA II (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas) [cited 2017 Dec 24]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5536%3A2011-sireva-ii&catid=1591%3Aabout&Itemid=3966&lang=pt.
55. Harboe Z, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis*. 2014;59(8):1066–1073. doi: 10.1093/cid/ciu524.
56. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):535–543. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70044-7.
57. jhsph.edu [Internet]. Gap Analysis of PCV Impact Evaluations in Settings of Routine Use. International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health [cited 2017 Dec 24]. Available from: https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/RVImpactGapAnalysis_FEB2017_FINAL_public.pdf.
58. Lyu S, Yao KH, Dong F, et al. Vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with high-level antibiotic resistance isolated more frequently seven years after the licensure of PCV7 in Beijing. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(3):316–321. doi: 10.1097/INF.0000000000001000.
59. Ochoa-Gondar O, Gómez-Bertomeu F, Vila-Córcoles A, et al. [Prevalence of serotypes causing invasive pneumococcal disease in the region of Tarragona, Spain, 2006–2009: vaccine-serotype coverage for the distinct antipneumococcal vaccine formulations. (In Spanish).] *Rev Esp Quimioter*. 2015;28(1):29–35.
60. Phongsamart W, Srifeungfung S, Chatsuwan T, et al. Changing trends in serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive diseases in Central Thailand, 2009–2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(7):1866–1873. doi: 10.4161/hv.28675.
61. Pan F, Han L, Huang W, et al. Serotype distribution, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in Shanghai, China. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142892. doi: 10.1371/journal.pone.0142892.
62. Al-Sheikh YA, K Gowda L, Mohammed Ali MM, et al. Distribution of serotypes and antibiotic susceptibility patterns among invasive pneumococcal diseases in Saudi Arabia. *Ann Lab Med*. 2014;34(3):210–215. doi: 10.3343/alm.2014.34.3.210.
63. Zhao C, Zhang F, Chu Y, et al. Phenotypic and genotypic characteristic of invasive pneumococcal isolates from both children and adult patients from a multicenter surveillance in China 2005–2011. *PLoS One*. 2013;8(12):e82361. doi: 10.1371/journal.pone.0082361.
64. Park M, Kim HS, Shin KS, et al. Changes in the incidence of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia and its serotypes over 10 years in one hospital in South Korea. *Vaccine*. 2014;32(48):6403–6407. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.062.6403.
65. paho.org [Internet]. Pan American Health Organization, New Vaccines Map [cited 2017 Dec 24]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1938&Itemid=1678&lang=en.
66. Приказ Минздрава РФ №125н от 21.03.2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №125n “Ob utverzhdenii natsional’nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam” dated March 21 2014. (In Russ).]
67. Резолюция заседания Общественного Координационного Совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №1 — С. 76–79. [Resolution of the meeting of the Public Coordination Council on Pneumococcal Infection and Vaccination in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(1):76–79. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i1.1522.
68. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М., и др. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций // *Журнал инфектологии*. — 2013. — Т.5. — №4 — С. 36–42. [Lobzin YuV, Sidorenko SV, Kharit SM, et al. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* causing major pneumococcal infections. *Zhurnal infekologii*. 2013;5(4):36–42. (In Russ).]
69. Белошицкий Г.В. Серотиповая характеристика штаммов *S. pneumoniae* в Москве // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2014. — №1 — С. 90–97. [Beloshitskii GV. Serotipovaya kharakteristika shtammov *S. pneumoniae* v Moskve. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2014;(1):90–97. (In Russ).]
70. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А., и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2013. — Т.15. — №4 — С. 246–260. [Kozlov RS, Krechikova OI, Muravyev AA, et al. Pncidence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children 0–5 years in Russia and role of *S. pneumoniae* or *H. influenzae* in the etiology of the diseases. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2013;15(4):246–260. (In Russ).]

71. Mayanskiy N, Alyabieva N, Ponomarenko O, et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis.* 2014;20:58–62. doi: 10.1016/j.ijid.2013.11.005.
72. Tatochenko V, Sidorenko S, Namazova-Baranova L, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in children in the Russian Federation before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the National Immunization Program. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(2):257–264. doi: 10.1586/14760584.2013.871205.
73. Alyabyeva N, Mayanskiy N, Ponomarenko O, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with acute otitis media in Russia. In: Poster ESPID, 2012; Thessaloniki, Greece. p. 431.
74. Kozlov R, Chagaryan A, Kozlova L. Penicillin resistance of predominant serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in children of the Russian Federation. In: Poster ECCMID, 2012. Proceedings of the 7th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID); 2011 Nov 16–19; Melbourne, Australia. Abstract 26.
75. Естественное движение населения в разрезе субъектов РФ за январь-декабрь 2016 года. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya v razreze sub"ektov RF za yanvar'-dekabr' 2016 goda. (In Russ).]
76. Естественное движение населения в разрезе субъектов РФ за январь-февраль 2017 года. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya v razreze sub"ektov RF za yanvar'-fevral' 2017 goda. (In Russ).]
77. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(4):480–492. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00549-6.
78. Dagan R, Ben-Shimol S, Leibovitz E. Implementation of PCV7/PCV13 in Israel had a significant impact on both pneumococcal and non-pneumococcal complex otitis media rates. Poster Abstract Session: Adult and Pediatric Vaccines. Proceedings of 2014 Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2014 Oct 10; Philadelphia, PA, USA.



В издательстве «ПедиатрЪ» в свет выходит адаптированная для родителей книга из серии «Вакцинация для всех»

Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А.
Вакцинация для всех: пособие для родителей. М.: ПедиатрЪ, 2017

Эта книга для тех, кто хочет знать больше о том, как иммунная система человека защищает его от инфекций, о сходстве и различии иммунного ответа на инфекцию и на прививку, о контроле качества вакцин, о правовых последствиях отказа от прививок (не только в России, но и в других странах).

Перед вакцинацией ребенка его родителей, помимо глобальных вопросов необходимости прививок и их безопасности, волнует множество чисто практических моментов: как готовить ребенка к прививке, как наблюдать после нее, какие прививки нужно сделать перед поездкой в отпуск. В книге можно найти практические советы, как вести себя в случае возникновения у ребенка реакции на прививку, какую реакцию можно считать нормальной, а в каких случаях нужно обращаться за медицинской помощью. Кроме того, в книге содержится информация об инфекционных заболеваниях, предупреждаемых вакцинацией: риск заражения в настоящее время, опасности, связанные с болезнью, сроки и схемы прививок, противопоказания к ним и возможные побочные реакции.

**Если вы хотите знать о прививках больше —
 эта книга для вас!**

С.В. Ильина

Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

Сезон простуд в разгаре: лечим кашель

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 31.01.2018 г., принята к печати: 12.12.2018 г.

Острый кашель является распространенным симптомом и частым поводом обращения за медицинской помощью. Пациенты с острым кашлем нередко прибегают к самолечению с использованием безрецептурных препаратов. Однако эффективность и безопасность таких средств, как правило, не проверяется в строгих условиях клинических исследований. Более того, отмечено большое число побочных эффектов в результате применения у детей подобных препаратов. В статье разбираются вопросы целесообразности медикаментозного лечения нетяжелых случаев острой респираторной инфекции, сопровождаемой кашлем.

Ключевые слова: дети, кашель, безрецептурные лекарственные средства, острые респираторные инфекции.

(Для цитирования: Ильина С.В. Сезон простуд в разгаре: лечим кашель. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (1): 75–79. doi: 10.15690/pf.v15i1.1845)

ВВЕДЕНИЕ

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, нерациональное использование лекарственных средств, представляющее собой по ряду причин (неадекватное врачебное назначение, неконтролируемая продажа, нарушение условий и доз приема самим пациентом и др.) глобальную мировую проблему, приводит не только к напрасному расходованию ресурсов, но и создает угрозу здоровью пациентов [1]. Так, в частности, большинство препаратов для лечения кашля продается без рецепта и активно (порой бездумно) используется населением для самолечения.

Известно, что острый кашель в основном связан с острыми вирусными инфекциями дыхательных путей и является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью [2]. Препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях (раздел R05 в анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных средств), остаются самыми востребованными в розничном сегменте фармацевтического рынка. Доля их продаж составляет более 10% [3]. Для лечения кашля применяют отхаркивающие (муколитические и секретомоторные) и противокашлевые средства. В комбинированных препаратах помимо этих компонентов могут содержаться антигистаминные компоненты и бронхолитики. Неспециалисту сложно ориентироваться в многообразии (ведь их десятки!) наименований препаратов. Как следствие, лекарство приобретает

по совету работника аптеки или же вовсе под влиянием рекламы («лучший в нашей галактике сироп для лечения влажного/сухого кашля»). Разделение по принципу «от сухого» и «от влажного» кашля создает обманчивое впечатление простоты выбора лечения. А безрецептурная продажа создает обманчивое впечатление безвредности.

ТАК ЛИ БЕЗВРЕДНЫ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫЕ ЛЕКАРСТВА?

В 2006–2007 гг. в США безрецептурные лекарства для лечения кашля и простуды у детей получили беспрецедентное внимание со стороны регулирующих органов, врачей-клиницистов, средств массовой информации и родителей. Причиной послужили сообщения об отсутствии научных доказательств эффективности этой группы препаратов, и в то же время о наличии немалого числа связанных с ними побочных эффектов [4]. Расследование, проведенное в США в 2005 г., показало, что за 2 года (2004–2005) 1519 детей первых двух лет жизни получали лечение в отделениях неотложной помощи из-за нежелательных явлений, включая передозировку, связанных с лекарствами для лечения кашля и простуды. В январе 2007 г. в Еженедельном отчете о заболеваемости и смертности было опубликовано сообщение о 3 летальных исходах у детей в возрасте до 6 мес жизни, причиной которых послужило отравление препаратами указанной группы [5]. Отчет о расследовании содержал призыв к клиницистам соблюдать

Svetlana V. Ilyina

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Season of Colds and Flu is in Full Swing: Treating Cough

Acute cough is a common symptom and a common reason for seeking medical care. Patients with acute cough often practice self-medication using over-the-counter (OTC) drugs. However, the efficacy and safety of OTC drugs are generally not tested in clinical settings. Moreover, a large number of side effects have been registered in children in response to OTC drugs. The article deals with the issues of the rationality of drug treatment in non-severe cases of acute respiratory infection accompanied by cough.

Key words: cough, over-the-counter drugs, acute respiratory infections.

(For citation: Svetlana V. Ilyina. Season of Colds and Flu is in Full Swing: Treating Cough. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 75–79. doi: 10.15690/pf.v15i1.1845)

крайнюю осторожность при назначении лекарств от кашля и простуды детям младшего возраста: совет, вне всякого сомнения, актуальный для врачей всех стран, в том числе и России. **А в январе 2008 г. Агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало совсем не использовать безрецептурные средства для детей в возрасте до 2 лет (в первую очередь препараты от кашля и простуды) из-за серьезных и потенциально опасных для жизни побочных эффектов [6].**

Отравления детей медикаментами в подавляющем большинстве случаев — это следствие родительской небрежности: превышение рекомендованной дозы (преднамеренное или случайное); выпаивание ребенку нескольких препаратов, содержащих одно и то же действующее вещество (что опять-таки ведет к превышению дозы); случайное проглатывание ребенком лекарств, оставленных в доступном для него месте. Исследование, проведенное N. Lokker и соавт. [7], показало, что родители, читая этикетки на упаковках лекарственных препаратов, склонны неправильно интерпретировать возраст, в котором препарат разрешен, и допускать ошибки в дозировании. Кто из педиатров не сталкивался с тем, что мать, не понимая разницы между миллиграммами и миллилитрами, дает ребенку лекарство в неверной дозе — слишком маленькой или, что хуже, слишком большой?

Однако, опасность не ограничивается острыми отравлениями: неблагоприятные эффекты могут наступить и без превышения дозы. Рассмотрим лишь некоторые из этих побочных эффектов, сгруппировав их в соответствии с классификацией препаратов для лечения кашля по механизму действия.

Средства, разжижающие мокроту (муколитики или секретолитики)

В исследовании, проведенном во Франции, P. Mallet и соавт. [8] изучили 59 случаев серьезных респираторных побочных эффектов, связанных с применением производных цистеина (ацетилцистеин, карбоцистеин) у детей в возрасте от 3 нед до 34 мес жизни (средний возраст 5 мес, 98% — младше 2 лет). Описанные эффекты включали нарастание респираторного дистресса при бронхолите (59%), бронхорею (32%), одышку (31%), обострение или удлинение кашля (19%), рвоту мокротой (14%), пневмонию (3,5%), острый бронхит (3%) и бронхоспазм (1 случай). Нуждался в госпитализации, в том числе в отделение интенсивной терапии, 51 ребенок (86%), один пациент умер от отека легких. В качестве вероятных причин развития описанных побочных эффектов, связанных с применением производных цистеина, авторы называют анатомо-физиологические особенности дыхательных путей младенцев, а именно многочисленные слизистые железы, небольшой диаметр бронхов, незрелость мышечной оболочки — все, что ограничивает способность бронхов к спонтанному дренированию в условиях избыточной продукции жидкой слизи под действием муколитиков. **Выводы авторов: если в целом соотношение пользы и риска для использования муколитиков у детей можно считать нулевым, то для младшей возрастной группы оно отрицательное (риск перевешивает пользу).**

Что касается муколитиков другой группы — бромгексина и его важнейшего метаболита амброксола, то долгое время их профиль безопасности считался более благоприятным, чем у производных цистеина. Однако, в 2014 г. Европейское агентство по лекарственным

препаратам (European Medicines Agency, EMA), обеспокоенное ростом сообщений об аллергических реакциях, включая анафилаксию, инициировало проверку медикаментов, содержащих амброксол и бромгексин, на предмет соотношения польза/риск. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), рассмотрев имеющиеся научные данные и информацию о случаях реакций гиперчувствительности, пришел к выводу, что амброксол- и бромгексинсодержащие медикаменты ассоциированы с риском реакций гиперчувствительности и тяжелых кожных реакций (синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема и др.). **В опубликованном отчете содержатся рекомендации не применять амброксол и бромгексин в лечении острых и хронических бронхопульмональных заболеваний даже при наличии нарушения транспорта мокроты у детей первых 2 лет жизни или с массой тела менее 12 кг в связи с отрицательным соотношением польза/риск.** У детей в возрасте 2–6 лет указанные препараты должны применяться исключительно по назначению врача. Соотношение польза/риск признано положительным лишь у детей старше 6 лет, подростков и взрослых [9].

Средства, стимулирующие отхаркивание (секретомоторные)

Механизм действия большинства из них заключается в раздражении рецепторов желудка, возбуждении кашлевого и рвотного центров продолговатого мозга, вследствие этого усиления кашлевого рефлекса и синтезе жидкого бронхиального секрета. К этой группе медикаментов относятся гвайфенезин, лекарственные растения, такие как мать-и-мачеха, чабрец, алтей, фиалка и прочие, а также некоторые эфирные масла (в частности эвкалиптовое). Это, пожалуй, наиболее «безвредная» группа препаратов для лечения кашля, но и наименее изученная, особенно у детей. Так, в Кокрейновском обзоре, посвященном вопросам эффективности и безопасности безрецептурных средств для лечения кашля у детей и взрослых [10], не проанализировано ни одного рандомизированного исследования, в котором бы изучалась эффективность отхаркивающих средств. Авторы обзора не обнаружили рандомизированных контролируемых исследований отхаркивающих средств достаточного качества, что позволило бы включить их в обзор. При этом некоторые опубликованные сообщения заставляют усомниться в безвредности этих средств. Например, согласно данным S. Bennett и соавт. [11], гвайфенезин (считающийся препаратом с минимумом побочных эффектов) вместе с эфедрином, назначенные по одному или в комбинации, обуславливают 35% (!) всех случаев медикаментобусловленного нефролитиаза. **Таким образом, вопрос об эффективности и безопасности отхаркивающих средств и, соответственно, о соотношении польза/риск при применении препаратов этой группы у детей остается открытым.**

Противокашлевые средства

Нет никаких сомнений, что использование кодеиносодержащих медикаментов у детей сопряжено с серьезным риском — угрожающей жизни респираторной депрессией. В научной литературе описаны случаи смерти детей, принимавших препараты кодеина в обычных терапевтических дозах [12], а также случаи смерти младенцев на грудном вскармливании, чьи матери принимали кодеин [13]. **На сегодняшний день в ряде государств (страны**

Евросоюза, США, Канада) выпущены предписания, запрещающие применение кодеина как для лечения кашля, так и для обезболивания у всех детей младше 12 лет и у подростков 12–18 лет с нарушением функции дыхания [14, 15]. В России кодеинсодержащие медикаменты относятся к рецептурным средствам и не слишком популярны среди педиатров для лечения острого кашля у детей. Крайне редко в российской педиатрии применяется и декстрометорфан, способный в стандартных дозах вызвать дистонию, анафилаксию и буллезный мастоцитоз [16]. Противокашлевым средством, широко используемым в Европе и наиболее часто назначаемым российскими педиатрами, является бутамират — препарат с центральным механизмом действия, обладающий также антихолинергическим (а значит, бронхоспазмолитическим) эффектом [17]. Неврологические побочные эффекты, связанные с бутамиратом, редки [18], но серьезны и включают раздражительность, летаргию, галлюцинации и дистонические реакции. Имеется сообщение о случае острой цервикальной дистонии, развившейся после первой дозы бутамирата [18]. Что касается эффективности — исследования показывают, что по этому показателю бутамират значительно уступает декстрометорфану [19].

Таким образом, едва ли средства для лечения кашля можно считать абсолютно безопасными. Более того, многие источники указывают, что у младших детей риск от их применения перевешивает пользу. Выводы систематических обзоров подтверждают: и впрямь перевешивает.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КАШЛЯ У ДЕТЕЙ В СВЕТЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Цитируя A. Morice и P. Kardos [17], «к сожалению, большая часть безрецептурной терапии, которая в настоящее время рекомендуется в Европе, основана на обычае и практике и не поддерживается клиническими исследованиями достаточного качества для соответствия стандартам современной доказательной медицины». Этот вывод можно смело экстраполировать и на средства для лечения кашля, применяемые в России.

Верхнюю ступень иерархии доказательств современной доказательной медицины занимают систематические обзоры и метаанализы на их основе, обобщающие результаты первичных клинических исследований [20]. Выводы систематических обзоров более надежны, чем выводы отдельных исследований, которые порою противоречивы. Если некоторые первичные исследования дают положительную оценку эффективности лекарственных средств при остром кашле, то выводы систематических обзоров ставят эту оценку под сомнение. Так, авторы Кокрейновского обзора «Безрецептурные препараты для лечения острого кашля у детей и взрослых в амбулаторных условиях» указывают на низкое методологическое качество первичных исследований [10]. В этой связи можно констатировать отсутствие надежных свидетельств эффективности или неэффективности медикаментов этой группы. Кроме того, в обзоре описан элемент предвзятости: положительные результаты демонстрируют в основном исследования, проведенные при поддержке фармацевтических компаний. Вывод другого Кокрейновского обзора: муколитики ацетилцистеин и карбоцистеин имеют лишь ограниченную эффективность в лечении кашля при острых респираторных инфекциях (ОРИ) у детей старше двух лет. Обзор содержит рекомендацию: учитывая озабоченность по поводу безопасности, эти муколитики у детей младше двух лет

можно использовать исключительно в рамках рандомизированных контролируемых исследований [21]. В систематическом обзоре, проведенном для оценки препаратов, содержащих экстракт плюща, сообщается, что, хотя во всех проанализированных исследованиях указывалось на наличие эффективности, эти исследования имеют серьезные методологические недостатки (в частности, отсутствие плацебо-контроля). Таким образом, доказательства эффективности этого популярного лекарственного растения нельзя назвать убедительными [22].

Меду — традиционному народному средству для лечения простудных заболеваний — посвящено два Кокрейновских обзора [23, 24]. Исследований в отношении действенности меда при затяжном кашле, соответствующих критериям включения, обнаружено не было. Вопрос, таким образом, остается открытым. Что касается кашля острого, то такие работы имеются (хоть и в небольшом количестве), и они показывают, что мед облегчает кашель действеннее, чем плацебо, и имеет эффективность, сравнимую с декстрометорфаном. Однако, необходимо помнить об опасности меда для детей первого года жизни в связи с его частой контаминацией *Clostridium botulinum* с риском младенческого ботулизма [23]. Не говоря уже об опасности меда для страдающих поллинозом детей.

Все авторы вышеупомянутых обзоров отмечают наличие объективных сложностей в проведении исследований кашля при ОРИ: у здорового человека (и у здорового ребенка) заболевания этой группы склонны к самоограничению, в результате чего трудно отличить спонтанную ремиссию от действия препарата. Самоограничивающийся характер болезни создает поле для сомнений в необходимости лечения. Кроме того, исследования последних лет в значительной степени изменили взгляд на механизмы кашля при острых инфекциях дыхательных путей, что может повлечь за собой существенное изменение подходов к терапии.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИИ КАШЛЯ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Говоря о кашле при ОРИ, а именно с таким кашлем чаще всего сталкиваются педиатры, выявлено, что наиболее вероятной гипотезой, объясняющей его происхождение, является не гиперпродукция слизи, а гиперчувствительность афферентных сенсорных нейронов [25]. Вирусные инфекции дыхательных путей вызывают раннее высвобождение различных воспалительных медиаторов, обуславливающих повреждение дыхательного эпителия, сенсibilизацию хемочувствительных кашлевых рецепторов и активацию кашлевого рефлекса. Установлено, что риновирусы (именно они вызывают большинство ОРИ) способны инфицировать нейроны с развитием гиперчувствительности и рефлекторного кашля [26]. Показано, что продукция слизи при острых инфекциях верхних дыхательных путей в большинстве случаев если и имеет место, то лишь в первые 48–72 ч [17]. Поскольку отсутствует принципиальная разница между сухим кашлем и кашлем с минимальным количеством мокроты, некоторые специалисты считают анахронизмом классическое деление кашля при ОРИ на сухой и влажный (продуктивный) [27].

Таким образом, современные знания в области патофизиологии кашля объясняют причины неэффективности фармакотерапии кашля при ОРИ: муколитики и секретомоторные средства не способны облегчить рефлекторный кашель. Что касается противокашлевых

средств, то наиболее действенные из них не рекомендуются к использованию у детей из-за серьезных опасений по поводу безопасности.

Мы привычно назначаем препараты «от кашля» ребенку с ОРИ. Срабатывает стереотип и у врача, и у родителей пациента: кашель нужно лечить. Однако серьезных доказательств, подтверждающих эффективность препаратов для лечения кашля, практически нет, при этом есть вполне обоснованные сомнения в их безопасности. Анализ литературы позволяет обнаружить большое количество сообщений, указывающих на отсутствие эффективности и на частое развитие неблагоприятных реакций, особенно в младших возрастных группах. Отрицательное соотношение польза/риск указывает, что применение препаратов для лечения кашля у детей младшего возраста вряд ли можно считать целесообразным.

Но мы же видим клинический эффект от очередного, тысячного по счету «чудо-средства-от-влажного-сухого-кашля»!

Эффект, который мы видим, чаще является следствием естественного течения заболевания: вирусные инфекции дыхательных путей, как указывалось выше, склонны к спонтанной ремиссии. Как только дело доходит до надлежащим образом спланированных и проведенных (только не компанией-производителем) клинических исследований, большинство средств для лечения кашля показывают эффективность, сравнимую с плацебо. Если эффективность сомнительна, а риск побочных эффектов имеет место быть (и чем младше ребенок, тем этот риск выше), то стоит ли назначать такое «лечение»? В руководствах многих стран в последние годы появилась рекомендация не назначать воздействующие на кашель препараты при остром кашле детям до 6-летнего

возраста. В качестве замены предлагаются «домашние» средства — мед (при отсутствии аллергии) и увлажнение воздуха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание вышеизложенные факты, с таким решением сложно не согласиться! Терапией выбора при нетяжелых ОРИ должны стать простые меры, направленные на увлажнение дыхательных путей (достаточный питьевой режим, увлажнение воздуха в помещении), уменьшение раздражения слизистых оболочек (частое проветривание, исключение воздействия резких вкусов и запахов, особенно пассивного курения), очистку от слизи полости носа (у младших детей при помощи аспиратора), применение назальных солевых спреев и капель. Детям постарше и без поллиноза или других аллергических болезней можно рекомендовать мед, противокашлевый эффект которого имеет лучшую доказательную базу, чем у большинства широко рекламируемых препаратов.

И, конечно, необходимо повышать осведомленность родителей в отношении самоограничивающейся природы кашля при инфекциях верхних дыхательных путей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

С.В. Ильина

<http://orcid.org/0000-0001-7222-67601>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO. *The pursuit of responsible use of medicines: sharing and learning from country experiences* [Internet]. WHO; 2012. 78 p. [cited 2017 Oct 12]. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/responsible_use/en/
2. Worrall G. Acute cough in children. *Can Fam Physician*. 2011;57(3):315–318.
3. Денисова М., Сидорова И. На середине пути. Обзор российского фармацевтического рынка по итогам I полугодия 2013 г. // *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. — 2013. — №9 — С. 16–23. [Denisova M, Sidorova I. Half the way. Review of the pharmaceutical market in the first half of 2013. *Remedium: zhurnal o rossiiskom rynke lekarstv*. 2013;(9):16–23. (In Russ).]
4. Sharfstein JM, North M, Serwint JR. Over the counter but no longer under the radar — pediatric cough and cold medications. *N Engl J Med*. 2007;357(23):2321–2324. doi: 10.1056/NEJMp0707400.
5. Srinivasan A, Budnitz D, Shehab N, Cohen A. Infant deaths associated with cough and cold medications — two states, 2005. *JAMA*. 2007;297(8):800–801. doi: 10.1001/jama.297.8.800.
6. fda.gov [Internet]. FDA Recommends that Over-the-Counter (OTC) Cough and Cold Products not be used for Infants and Children under 2 Years of Age. 2008 [cited 2017 Nov 9]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm051137.html>
7. Lokker N, Sanders L, Perrin EM, et al. Parental misinterpretations of over-the-counter pediatric cough and cold medication labels. *Pediatrics*. 2009;123(6):1464–1471. doi: 10.1542/peds.2008-0854.
8. Mallet P, Mourdi N, Dubus JC, et al. Respiratory paradoxical adverse drug reactions associated with acetylcysteine and carbocysteine systemic use in paediatric patients: a national survey. *PLoS One*. 2011;6(7):e22792. doi: 10.1371/journal.pone.0022792.
9. ema.europa.eu [Internet]. Revised assessment report. Ambroxol and bromhexine containing medicinal products (EMA/H/A-31/1397)

- [cited 2017 Nov 9]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ambroxol_and_bromhexine_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500184106.pdf
10. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD001831. doi: 10.1002/14651858.CD001831.pub5.
 11. Bennett S, Hoffman N, Monga M. Ephedrine- and guaifenesin-induced nephrolithiasis. *J Altern Complement Med*. 2004;10(6):967–969. doi: 10.1089/acm.2004.10.967.
 12. Friedrichsdorf SJ, Nugent AP, Strobl AQ. Codeine-associated pediatric deaths despite using recommended dosing guidelines: three case reports. *J Opioid Manag*. 2013;9(2):151–155. doi: 10.5055/jom.2013.0156.
 13. Koren G, Cairns J, Chitayat D, et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet*. 2006;368(9536):704. doi: 10.1016/S0140-6736(06)9255-6.
 14. European Medicines Agency. *Codeine not to be used in children below 12 years for cough and cold* [Internet]. London, UK: European Medicines Agency; 2015. [cited 2017 Nov 9]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Codeine_cough_or_cold_in_children/Position_provided_by_CMDh/WC500186159.pdf
 15. *Benefit/Risk Assessment of Prescription Opioid Antitussive Products for Treatment of Cough in Pediatric Patients* [Internet]. Background Document Pediatric Advisory Committee Meeting September 11, 2017 [cited 2017 Nov 9]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM575013.pdf>
 16. Dolansky G, Rieder M. What is the evidence for the safety and efficacy of over-the-counter cough and cold preparations for

children younger than six years of age? *Paediatr Child Health*. 2008;13(2):125–127. doi: 10.1093/pch/13.2.125.

17. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Resp Res*. 2016;3(1):e000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000137.

18. Bayram E, Karakaya P, Topcu Y, et al. Acute cervical dystonia after the first dose of butamirate citrate. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(1):80–81. doi: 10.1097/PEC.0b013e31827b5635.

19. Faruqi S, Wright C, Thompson R, Morice AH. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(6):1272–1280. doi: 10.1111/bcp.12458.

20. Основы доказательной медицины. Учебное пособие / Под общей ред. Р.Г. Оганова. — М.: Силиция-Полиграф; 2010. — 136 с. [Osnovy dokazatel'noi meditsiny. Uchebnoe posobie. Ed by R.G. Oganov. Moscow: Silitsiya-Poligraf; 2010. 136 p. (In Russ).]

21. Chalumeau M, Duijvestijn YCM. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD003124. doi: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.

22. Holzinger F, Chenot JF. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*Hedera Helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;(2011):382789. doi: 10.1155/2011/382789.

23. Oduwale O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udoh EE. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD007094. doi: 10.1002/14651858.CD007094.pub4.

24. Mulholland S, Chang AB. Honey and lozenges for children with non-specific cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007523. doi: 10.1002/14651858.CD007523.pub2.

25. Atkinson SK, Sadofsky LR, Morice AH. How does rhinovirus cause the common cold cough? *BMJ Open Resp Res*. 2016;3(1):e000118. doi: 10.1136/bmjresp-2015-000118.

26. Abdullah H, Heaney LG, Cosby SL, McGarvey LP. Rhinovirus upregulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity. *Thorax*. 2014;69(1):46–54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203894.

27. Morice AH, Kantar A, Dicpinigaitis PV, et al. Treating acute cough: wet versus dry — have we got the paradigm wrong? *ERJ Open Res*. 2015;1(2):00055-2015. doi: 10.1183/23120541.00055-2015.

АНОНС

Грудное вскармливание детей: культурно-историческое наследие

Под ред И.Н. Захаровой и Л.С. Намазовой-Барановой,
М.: ПедиатрЪ, 2017

«... есть в этом невероятном процессе под названием «Жизнь Женщины» какая-то историческая несправедливость... Как будто в какой-то момент времени мужчины перестали восторгаться этим чудом, забыли, что у каждого из них есть мать... А как иначе можно объяснить тот факт, что стихов о прекрасных девушках — нераспустившихся или распустившихся цветках — миллионы, а воспевающих красоту беременных или кормящих Женщин — единицы?! Как принять тот факт, что беременные и кормящие женщины так несправедливо редко становились объектом восхищения живописцев? Правда, справедливости ради следует отметить, что практически всегда это были великие Художники, оставившие свое нетленное наследие в Искусстве...

Поразмыслив на грустную тему, мы, авторы данной книги, решили исправить эту ситуацию — вернуться, что называется, к истокам, к самому началу, поэтому посвятили свое новое творение грудному вскармливанию...

История использования человечеством женского молока насчитывает как минимум не одно тысячелетие. Но именно анализируя разные исторические периоды, культуры и традиции, мы вновь и вновь убеждались в невероятности и одновременно будничности этого процесса, когда человечество на каждом этапе своего развития вновь и вновь «наступало на одни и те же грабли» ложных идей в отношении грудного вскармливания, а потом веками расплачивалось за свои заблуждения высокой младенческой смертностью и тяжелыми болезнями потомства...

Но нет будущего без прошлого! И мы очень надеемся, что, прочитав эту книгу, а может, и дав ее почитать своим пациенткам, а главное их мужьям и отцам, вы сможете узнать не только сухие исторические факты или открыть для себя интересные детали отдельных культур и национальных обрядов, но и вновь переполниться чувством восхищения и благодарности к Женщине-Матери...

Л.С. Намазова-Баранова



DOI: 10.15690/pf.v15i1.1846

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Д.С. Чемакина^{1, 3}, Е.А. Вишнёва¹,
М.В. Федосеенко¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

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

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

Обзор вакцинации против папилломавирусной инфекции в мире

Контактная информация:

Чемакина Дарья Сергеевна, младший научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии НИИ педиатрии

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: daria06ch@gmail.com

Статья поступила: 23.08.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

В статье представлены сведения о текущем состоянии проблемы профилактики папилломавирусной инфекции среди населения разных стран мира. Описаны пути включения прививки против вируса папилломы человека в государственные национальные программы иммунизации. Кроме того, отражены возможные способы финансирования внедряемого проекта для каждого региона мира. Результаты внедренной иммунизации против папилломавирусной инфекции в странах-пионерах позволили сделать выводы не только о текущем состоянии вакцинации населения этих государств, но также о результатах ее эффективности.

Ключевые слова: вакцинация, вирус папилломы человека, ВПЧ, национальная программа иммунизации.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Чемакина Д.С., Вишнёва Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р. Обзор вакцинации против папилломавирусной инфекции в мире. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 80–85. doi: 10.15690/pf.v15i1.1846)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время набирает обороты массовая вакцинация подростков против вируса папилломы человека (ВПЧ). Ежегодно, несмотря на высокую стоимость вакцины, многие страны внедряют данную прививку в свои национальные программы иммунизации. Пути включения вакцинации против ВПЧ в национальные календари различны — вакцинация населения за счет средств государства или поддержки различных фондов и организаций, а также доступность вакцины только за счет личных средств граждан. Кроме того, в процессе закупки

вакцин существует схема «разрыва ценовой политики» (teared pricing), суть которой заключается в том, что производители вакцин устанавливают различную цену для разных стран в зависимости от их уровня дохода. Например, в 2014 г. стоимость государственной закупки бивалентной вакцины против ВПЧ в Южно-Африканской Республике (ЮАР) составляла 12,87 американских долларов за 1 дозу вакцины, в то время как для Соединенных Штатов Америки — 103,85 доллара. Такая же разница в цене сохраняется и при розничной продаже. Например, четырехвалентная вакцина против ВПЧ в ЮАР стоила 57,27 американских долларов за

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Daria S. Chemakina^{1, 3}, Elena A. Vishneva¹,
Marina V. Fedoseenko¹, Lilia R. Selimzianova^{1, 3}

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

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

Overview of the Global Vaccination against Human Papillomavirus

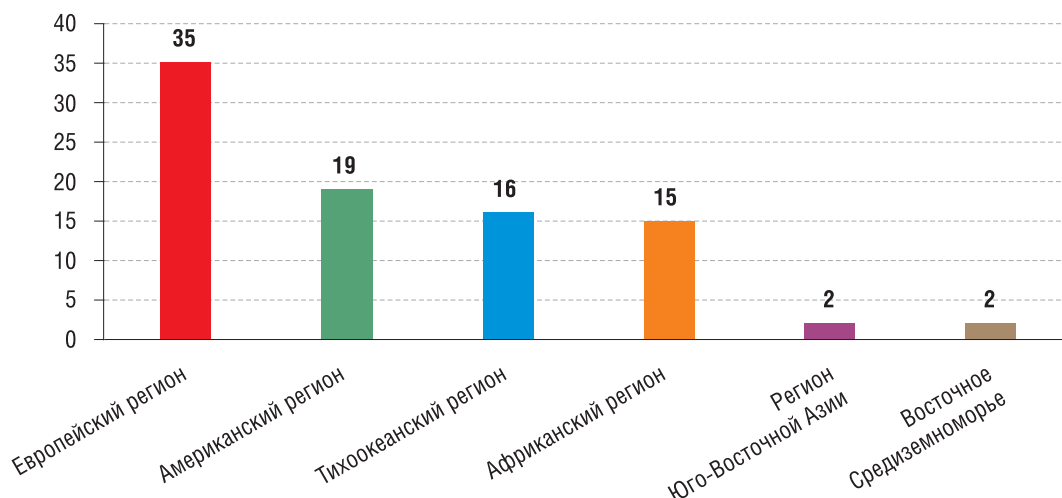
The article presents an overview of the current status of the vaccination against Human Papillomavirus (HPV) in the world. It describes different approaches to expanding the coverage with HPV vaccination at different national levels by inclusion of the vaccine in National Immunization Programmes. Moreover, the principal ways of project financing in different regions of the world are referred to. The results of the implemented vaccination against HPV in the pioneer countries provide the conclusions on the current situation of HPV vaccination in the world and strategies demonstrating its effectiveness.

Key words: vaccination, Human Papillomavirus, HPV, National immunization program.

(For citation: Leyla S. Namazova-Baranova, Daria S. Chemakina, Elena A. Vishneva, Marina V. Fedoseenko, Lilia R. Selimzianova. Overview of the Global Vaccination against Human Papillomavirus. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 80–85. doi: 10.15690/pf.v15i1.1846)

Рис. Число стран в различных регионах мира, которые включили вакцинацию против вируса папилломы человека в свои национальные программы

Pic. The number of countries per region which expanded their National Immunization Programs with HPV vaccine



дозу, а в Чешской Республике — 180,38 долларов [1]. В настоящий момент 89 стран в мире фактически начали вакцинальную кампанию против ВПЧ, используя различные схемы финансирования (рис.).

Несмотря на большое число государств, в которых профилактика папилломавирусной инфекции (ПВИ) проводится посредством вакцинации, немногие из них в настоящее время могут продемонстрировать ее эффективность. Процесс развития дисплазии шейки матки тяжелой степени, а также рака на фоне инфицирования вирусом папилломы человека очень длительный и занимает около 10 лет. В связи с этим крайне сложно оценить быстрый эффект начала вакцинации против ВПЧ. Кроме этого, в стране должна быть хорошо развита система мониторинга как распространенности вируса, так и вызываемых им заболеваний.

ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ И МЕТОДОЛОГИЯ

Для обзора литературы использованы классификация стран по регионам, а также база данных системы мониторинга Всемирной организации здравоохранения за заболеваниями, предотвращаемыми вакцинацией (WHO vaccine-preventable diseases: Monitoring system. 2016 Global Summary) [2, 3]. Кроме этого, были задействованы базы данных Глобального альянса по вакцинам и иммунизации (Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI), Детского фонда Организации Объединенных Наций (United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF), Панамериканской организации здравоохранения (Pan American Health Organization, PAHO), Информационного центра ВПЧ (HPV Information Center).

Для поиска научных статей использована база данных PubMed. Поиск производился с использованием ключевых слов «HPV», «Vaccination», «Results», «Impact» «НАЗВАНИЕ СТРАНЫ». Учитывая относительно недавнее появление вакцины и необходимый временной интервал для оценки результатов, поиск статей ограничивался периодом 5 лет. Для анализа исходов вакцинации принимались во внимание только реальные данные, а не теоретические расчеты вероятной эффективности вакцины.

В каждом регионе, за исключением стран Америки и Европы, для более точной оценки ее результатов было выбрано одно государство, в котором вакцинация была внедрена раньше остальных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Африканский регион

В Африканском регионе Всемирной организации здравоохранения всего 35 стран, в которых заявлено внедрение вакцины против ВПЧ в национальную программу иммунизации. Фактически вакцинальная кампания началась в 15 странах, при этом по всей территории она действует только в 7 из них, другие 8 государств проводят ее в отдельных регионах. Кроме этого, оставшиеся 20 стран планируют начать иммунизацию до 2019 г. Следует отметить, что многие страны в Африке получают поддержку GAVI, задачами которого являются обеспечение доступа к вакцинам и укрепление систем здравоохранения в странах с низким и средним уровнем дохода. Задачами GAVI являются организация равномерного распределения и охвата вакцинацией, повышение эффективности иммунизации для укрепления системы здравоохранения, улучшение пути устойчивого развития национальных программ иммунизации, а также создание рынка вакцин и других иммунопрепаратов [4]. Всего 24 государства в данном регионе одобрены GAVI для получения поддержки проведения вакцинации против ВПЧ [5, 6].

Руанда была первой страной в Африке, в которой прививка против ВПЧ была включена в национальную программу в 2011 г. По данным различных исследований, распространенность ПВИ у женщин этой страны колеблется в среднем от 8,2 до 34%. Самым распространенным типом является высокоонкогенный ВПЧ16. В 2014 г. было проведено первое исследование для определения ранних результатов вакцинации против ВПЧ у женщин (средний возраст — 19 лет) в Руанде. Выявлено значительное снижение распространенности ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов в группе привитых, при этом эффективность вакцинации составила 88%. Данные штаммы ПВИ являются вакцинальными. В то же время не отмечено статистически значимых различий между привитыми и непривитыми в отношении распространенности других типов ПВИ [7–9].

Страны Американского региона

В странах Америки 19 государств ввели вакцину против ВПЧ в национальную программу, еще 6 стран планируют ее старт до 2018 г. В настоящий момент вакцинация во всех государствах проводится повсеместно [2].

В этом регионе только 3 страны — Боливия, Гайана и Гондурас — получают поддержку GAVI; Перу закупает вакцины по сниженной цене через UNICEF [5, 10].

В странах Америки в 1902 г. была создана Панамериканская организация здоровья (ПАНО) которая в настоящий момент является частью Всемирной организации здравоохранения. Одна из ее задач — обеспечение низких закупочных цен для стран региона со средним уровнем дохода, которые не могут быть включены в программу поддержки GAVI. Таким образом, цена данной вакцины была значительно снижена для многих государств в странах Америки за счет региональной закупки [11–13].

Кроме этого, в Бразилии был реализован еще один возможный путь включения четырехвалентной вакцины против ВПЧ в национальную программу вакцинации — за счет сотрудничества с компанией-производителем с целью передачи производства местному производителю — Институту Бутантан (Instituto Butantan). Условиями данного договора является значительное снижение закупочной цены вакцины с постепенной передачей технологии ее изготовления местному производителю в течение 5 лет [1].

В Канаде кампания по вакцинации против ВПЧ стартовала в 2007 г. в отдельных провинциях, а в 2008 г. проходила уже по всей стране. К настоящему моменту получены первые положительные результаты вакцинации. В провинции Онтарио в 2015 г. было проведено ретроспективное исследование для определения распространенности дисплазии шейки матки и аногенитальных кондилом у девочек-подростков в возрасте 14–17 лет до и после введения иммунизации против ВПЧ. Эффективность вакцинации в отношении возникновения дисплазии шейки матки составила 44%. Кроме этого, была продемонстрирована эффективность относительно аногенитальных кондилом, но она являлась статистически незначимой из-за малого числа случаев в данной возрастной группе [13].

В провинции Альберта похожее исследование было проведено через 8 лет от начала вакцинации против ВПЧ. В группе женщин, получивших по 3 дозы квадριвалентной вакцины, эффективность относительно дисплазии шейки матки тяжелой степени составила 50% [14]. В Британской Колумбии на фоне введения в национальную программу прививки против ПВИ в период с 2004 по 2012 г. число случаев дисплазии шейки матки тяжелой степени у девушек в возрасте 15–17 лет сократилось почти в 3 раза [15].

В Соединенных Штатах Америки вакцинация квадριвалентной вакциной против ПВИ началась в 2006 г. Было произведено сравнение распространенности вакцинальных штаммов ВПЧ 6, 11, 16, 18 в периоды 2003–2006 и 2007–2010 гг. Снижение распространенности составило 56% только в группе девушек в возрасте 14–19 лет, то есть потенциально привитых. Эффективность вакцинации при введении хотя бы одной дозы составила 82% [16]. Кроме этого, в период с 2008 по 2012 г. распространенность ВПЧ 16-го и 18-го типов при дисплазии шейки матки тяжелой степени значительно сократилась — с 53,6 до 28,4% среди женщин, получивших хотя бы одну дозу вакцины. Таких изменений не было выявлено у непривитых или людей с неизвестным вакцинальным статусом. Необходимо отметить, что чем раньше была выполнена вакцинация, тем выше была ее эффективность, то есть минимальное число женщин с дисплазией тяжелой степени было выявлено в группе, вакцинированной за 48 и более месяцев до момента проведения скрининга [17, 18].

Более того, в Соединенных Штатах Америки была создана Рабочая группа по оценке влияния вакцинации против ВПЧ (HPV-Impact Working Group), которая анализирует раннюю эффективность вакцинации на развитие предраковых заболеваний шейки матки: это сотрудничество Центра по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention, CDC) и 5 программ по актуальным инфекциям (Emerging Infections Program, EIP) для создания эффективной системы мониторинга [19].

Страны Восточного Средиземноморья

В странах Восточного Средиземноморья только Ливия и Бахрейн начали кампанию против ВПЧ.

Исследование, проведенное в Ливии в течение 9 лет среди пациенток с раком шейки матки, выявило инфицированность ВПЧ в 94% случаев (ВПЧ16 — в 82,5% случаев, ВПЧ18 — в 12,7%). Следует отметить, что все женщины были инфицированы высокоонкогенными штаммами, которые профилактируются посредством вакцинации. Программа иммунизации против ВПЧ начата в Ливии с 2013 г. Результаты данной программы на настоящий момент не опубликованы [20–22].

Эпидемиологические исследования, проведенные в Бахрейне в 2010 и 2014 гг., показали, что распространенность ВПЧ среди женщин составила 11 и 9,8% соответственно. Важно, что рак шейки матки — это четвертая по распространенности онкологическая патология в Королевстве Бахрейн. К сожалению, данная вакцина доступна только на рынке частных медицинских услуг, в связи с этим невозможно оценить эффективность вакцинации на данный момент [23–25].

Европейский регион

В Европейском регионе в настоящее время 35 стран проводят вакцинацию против ВПЧ и дополнительно еще 3 страны начнут ее в период 2017–2018 гг. Румыния — единственное государство, где данная вакцинация не финансируется за счет национальной программы, но возможно ее проведение при желании пациента на платной основе. Практически во всех странах вакцина внедрена повсеместно, кроме Казахстана, Румынии и России, где вакцинируют отдельные категории граждан или отдельные регионы. В настоящий момент только Армения получает поддержку в отношении ВПЧ со стороны GAVI.

Программа вакцинации против ВПЧ стартовала в Великобритании в 2008 г. При сравнении распространенности высокоонкогенных штаммов ВПЧ 16 и 18 в периоды до 2008 г. и после начала данной программы (в период с 2010 по 2013 г.) отмечается ее снижение в 3 раза у девушек в возрасте 16–18 лет при охвате вакцинацией 67%. Похожие результаты были получены в Шотландии, где значительное снижение распространенности выявлено только в группах привитых женщин [26, 27].

Кроме этого, в настоящее время в Великобритании уже опубликованы данные о снижении заболеваемости дисплазией шейки матки тяжелой степени. Например, в Шотландии в группе привитых девушек 20–21 года уровень заболеваемости в два раза ниже, чем среди непривитых того же возраста. Важно отметить, что такое выраженное снижение наблюдается только у тех, кто получил по 3 дозы вакцины [28].

Несмотря на то, что в Великобритании используется бивалентная вакцина против ПВИ высокоонкогенных типов 16 и 18, которая не содержит в своем составе типы 6 и 11, ответственные за возникновение генитальных

кондилом, было отмечено снижение распространенности данной патологии в период с 2009 по 2014 г. на 30% среди женщин 15–19 лет и на 25% среди гетеросексуальных мужчин того же возраста [29].

В начале 2018 г. были опубликованы первые результаты эффективности вакцинации против ВПЧ в отношении инвазивных ВПЧ-ассоциированных раков. Согласно анализу данных национального онкологического регистра Финляндии, где национальная программа вакцинации стартовала в 2013 г., установлена 100% эффективность вакцинации против ВПЧ в отношении возникновения инвазивных ВПЧ-ассоциированных типов рака среди вакцинированных женщин 14–19 лет в сравнении с женщинами, которым не проводилась вакцинация против ВПЧ [30].

Юго-Восточная Азия

В Юго-Восточной Азии только в Бутане начали повсеместную вакцинацию против ВПЧ. В Таиланде вакцинация проводится в качестве пилотного проекта лишь в одной провинции. Кроме того, Бангладеш, Индонезия, Шри-Ланка и Непал были одобрены GAVI в 2017 г. для получения поддержки проведения вакцинации против ВПЧ [6].

Бутан — одна из первых стран со средним уровнем дохода населения, где программа вакцинации против ВПЧ началась в 2010 г. На момент ее начала максимальная распространенность ПВИ была в группе женщин в возрасте до 24 лет — 33%, и выше 15% — во всех возрастных группах [31]. В 2013 г. было проведено исследование образцов мочи для определения ПВИ у 973 студентов женского пола (средний возраст 19 лет). В целом распространенность ПВИ составила 9%, что значительно меньше, чем на момент начала вакцинальной кампании в данной возрастной группе, а среди привитых и непривитых — 8,8 и 11,7% соответственно. К сожалению, данная разница статистически не сопоставима из-за малого числа непривитых женщин (77 против 896 получивших вакцину) [7].

Тихоокеанский регион

В странах западной части Тихого океана всего 16 стран проводят вакцинацию против ВПЧ, из них только 12 — по всей стране. В настоящий момент Лаос, Камбоджа и Соломоновы Острова получают вакцину посредством GAVI, а острова Тихого океана и Филиппины — через ЮНИСЕФ [2, 5, 10].

В Тихоокеанском регионе Австралия является пионером в области вакцинации против ВПЧ. Квадριвалентная вакцина была введена в национальную программу в 2007 г. Поскольку в Австралии хорошо развита система мониторинга папилломавирусной инфекции, а также связанных с ней заболеваний, в настоящий момент опубликованы следующие результаты: распространенность вакцинальных штаммов ВПЧ сократилась на 86% в возрастной группе от 18 до 24 лет у пациентов, получивших по 3 дозы вакцины, и на 76% — у получивших по 2 или одной дозе. В исследовании, выполненном в штате Виктория среди женщин, чей возраст соответствует охвату вакцинацией, почти 25% были инфицированы ВПЧ, из них только 1,6% имели положительный результат на ВПЧ 16-го типа, другие типы вируса, профилируемые вакциной [6, 11, 17], обнаружены не были [32].

Важно отметить, что помимо распространенности самого вируса выявлено снижение заболеваний, им вызываемых. Например, через 5 лет после старта про-

граммы вакцинации заболеваемость остроконечными кондиломами снизилась на 92% [33]. Кроме того, было отмечено снижение числа случаев дисплазии шейки матки легкой и тяжелой степени — на 34 и 47,5% соответственно. Максимальный положительный эффект наблюдался у женщин, которые получили по 3 дозы вакцины, тем не менее он сохранялся и у привитых двумя или одной дозой [34, 35].

За счет развития популяционного иммунитета за годы проведения вакцинации среди девочек-подростков отмечается также значительное снижение распространенности ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 в когорте гетеросексуальных мужчин до 25 лет. Напротив, распространенность других типов данной инфекции была одинаковой в группах до 25 и старше 25 лет. Кроме этого, в Мельбурне дополнительно изучили данные мужчин, приехавших в Австралию из других стран, где используется бивалентная вакцина против ВПЧ. В этой группе наблюдалось резкое снижение вакцинальных типов ВПЧ 16 и 18, но не было изменения в отношении распространенности 6-го и 11-го типа, которые не входят в состав данной вакцины. Данные этих исследований свидетельствуют в пользу развития популяционного иммунитета за счет вакцинации женщин того же возраста [36, 37].

Ограничения

Учитывались данные о включении вакцинации против ВПЧ в национальные программы иммунизации различных государств только на русском и английском языках из открытых источников, при этом сведения могли быть представлены странами некорректно, либо информация могла быть не обновлена своевременно.

В ходе анализа не учитывались фактический охват вакцинацией против ВПЧ, а также трудности, возникающие при внедрении данной прививки в календарь в связи с социально-культурными особенностями разных стран. Кроме того, не принимались во внимание результаты вакцинации людей с наличием вируса иммунодефицита человека. Также в данной статье не рассматривались побочные эффекты вакцинации.

При анализе обзора литературы учитывались только исследования, проводимые на территории рассматриваемого государства, а также данные национальных регистров и эпидемиологических служб с целью более специфичной оценки результатов вакцинации против ВПЧ в отдельной стране. Мультинациональные многоцентровые исследования в обзор не включались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты программы вакцинации против вируса папилломы человека, опубликованные в разных странах мира, демонстрируют ее высокую эффективность. Важно отметить, что наиболее очевидные положительные результаты наблюдаются в тех государствах, где данная прививка была включена в национальный календарь более 5 лет назад, а также в тех странах, где достигнут высокий охват вакцинацией. Таким образом, вакцинальная кампания в рамках отдельных регионов, вероятнее всего, не окажет существенного влияния на общественное здоровье в стране и, возможно, может скомпрометировать эффективность вакцины. Учитывая стоимость, а также недостаточное количество данных о наличии значительного положительного эффекта от вакцинации мужчин, в настоящее время в Российской Федерации целесообразно проведение

вакцинации девушек подросткового возраста в рамках Национального календаря профилактических прививок по всей стране.

Таким образом:

- положительный эффект от вакцинации против ВПЧ наблюдается во всех странах мира. Существует прямая корреляция между продолжительностью программы и выраженностью эффекта как в отношении распространенности самого вируса, так и заболеваний, которые он вызывает;
- для точной оценки влияния вакцинации против ВПЧ на здравоохранение в отдельной стране необходимо разработать и внедрить систему мониторинга папилломавирусной инфекции до начала вакцинальной кампании;
- существуют многообещающие данные о возникновении популяционного иммунитета при вакцинации только лиц женского пола, а также потенциальные положительные эффекты при включении в программу мужчин. К сожалению, в настоящий момент недостаточно достоверной информации для повсеместного расширения программы в отношении лиц мужского пола.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Опубликовано при поддержке компании МСД.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

М. В. Федосеенко — получение гонораров от компании Sanofi, Pfizer за чтение лекций.

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

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Д.С. Чемакина

<http://orcid.org/0000-0002-3598-9600>

М.В. Федосеенко

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

Е.А. Вишнёва

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

Л.Р. Селимзянова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. msfaccess.org [Internet]. Médecins Sans Frontières [Doctors without borders]. Human Papillomavirus Vaccines (HPV) WHO recommendations & general information. 2014. [cited 2017 Jun 13]. Available from: https://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_assets/Vaccines/Docs/VAC_report_ProductCardHPV_ENG_2014.pdf
2. who.int [Internet]. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 global summary [cited 2017 Jun 13]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules
3. Региональные бюро ВОЗ. [WHO regional offices. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.who.int/about/regions/ru/> Ссылка активна на 29.09.2017.
4. Альянс ГАВИ. ВОЗ. [GAVI Alliance. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.euro.who.int/ru/about-us/partners/global-health-partnerships/gavi-alliance>. Ссылка активна на 29.09.2017.
5. gavi.org [Internet]. GAVI: The Vaccine Alliance. Country Hub [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://www.gavi.org/country/>
6. gavi.org [Internet]. GAVI: The Vaccine Alliance. HPV. Countries approved for support 2017 [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://www.gavi.org/results/countries-approved-for-support/>
7. Franceschi S, Chantal Umulisa M, Tshomo U, et al. Urine testing to monitor the impact of HPV vaccination in Bhutan and Rwanda. *Int J Cancer*. 2016;139(3):518–526. doi: 10.1002/ijc.30092.
8. Ngabo F, Franceschi S, Baussano I, et al. Human papillomavirus infection in Rwanda at the moment of implementation of a national HPV vaccination programme. *BMC Infect Dis*. 2016;16:225. doi: 10.1186/s12879-016-1539-6.
9. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. *ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Rwanda* [Internet]. Summary Report 27 July 2017 [cited 2017 Oct 9]. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/RWA.pdf>
10. UNICEF Supply Division. Human Papillomavirus Vaccine Supply & Demand Update. 2015 [Internet]. [cited 2017 Aug 10]. Available from: [https://www.unicef.org/supply/files/Human_Papillomavirus_Vaccine\(HPV\)_Supply_and_Demand_Update_-_July_2015.pdf](https://www.unicef.org/supply/files/Human_Papillomavirus_Vaccine(HPV)_Supply_and_Demand_Update_-_July_2015.pdf)
11. nci.nih.gov [Internet]. President's cancer panel annual report. Part 4. Increasing global HPV vaccination*. 2013 [cited 2017 Aug 10]. Available from: <https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/pcp/annualreports/hpv/Part4.htm#ref16>
12. paho.org [Internet]. About the Pan American Health Organization (PAHO) [cited 2017 Aug 10]. Available from: <http://www.paho.org/>

<http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/RWA.pdf>

13. Smith LM, Strumpf EC, Kaufman JS, et al. The early benefits of human papillomavirus vaccination on cervical dysplasia and anogenital warts. *Pediatrics*. 2015;135(5):E1131–E1140. doi: 10.1542/peds.2014-2961.
14. Kim J, Bell C, Sun MG, et al. Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta. *CMAJ*. 2016;188(12):E281–E288. doi: 10.1503/cmaj.151528.
15. Ogilvie GS, Naus M, Money DM, et al. Reduction in cervical intraepithelial neoplasia in young women in British Columbia after introduction of the HPV vaccine: an ecological analysis. *Int J Cancer*. 2015;137(8):1931–1937. doi: 10.1002/ijc.29508.
16. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J Infect Dis*. 2013;208(3):385–393. doi: 10.1093/infdis/jit192.
17. Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States 2008–2012. *Vaccine*. 2015;33(13):1608–1613. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.084.
18. Powell SE, Hariri S, Steinau M, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*. 2012;31(1):109–113. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.092.
19. Hariri S, Unger ER, Powell SE, et al. The HPV vaccine impact monitoring project (HPV-IMPACT): assessing early evidence of vaccination impact on HPV-associated cervical cancer precursor lesions. *Cancer Causes Control*. 2012;23(2):281–288. doi: 10.1007/s10552-011-9877-6.
20. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. *ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Libya* [Internet]. Summary Report 27 July 2017 [cited 2017 Oct 9]. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/LBY.pdf>
21. Ben Khaila F, Bodalal Z, Elramli A, et al. Cervical cancer in north-eastern Libya: 2000–2008. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(6):523–526. doi: 10.3109/01443615.2014.914478.
22. Hussein WM, Anwar WA, Attaleb M, et al. A review of the infection-associated cancers in North African countries. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:35. doi: 10.1186/s13027-016-0083-8.

23. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. *ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Bahrain* [Internet]. Summary Report 27 July 2017 [cited 2017 Oct 9]. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/BHR.pdf>
24. Hajjaj AA, Senok AC, Al-Mahmeed AE, et al. Human papillomavirus infection among women attending health facilities in the Kingdom of Bahrain. *Saudi Med J*. 2006;27(4):487–491.
25. Moosa K, Alsayyad AS, Quint W, et al. An epidemiological study assessing the prevalence of human papillomavirus types in women in the Kingdom of Bahrain. *BMC Cancer*. 2014;14:905. doi: 10.1186/1471-2407-14-905.
26. Bhatia R, Kavanagh K, Cubie HA, et al. Use of HPV testing for cervical screening in vaccinated women: Insights from the SHEVa (Scottish HPV Prevalence in Vaccinated Women) study. *Int J Cancer*. 2016;138(12):2922–2931. doi: 10.1002/ijc.30030.
27. Mesher D, Panwar K, Thomas SL, et al. Continuing reductions in HPV 16/18 in a population with high coverage of bivalent HPV vaccination in England: an ongoing cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009915. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009915.
28. Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1824–1830. doi: 10.1038/bjc.2014.479.
29. Canvin M, Sinka K, Hughes G, Mesher D. Decline in genital warts diagnoses among young women and young men since the introduction of the bivalent HPV (16/18) vaccination programme in England: an ecological analysis. *Sex Transm Infect*. 2017;93(2):125–128. doi: 10.1136/sextrans-2016-052626.
30. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*. 2018. [Epub ahead of print] doi: 10.1002/ijc.31231.
31. Tshomo U, Franceschi S, Dorji D, et al. Human papillomavirus infection in Bhutan at the moment of implementation of a national HPV vaccination programme. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):408. doi: 10.1186/1471-2334-14-408.
32. Osborne SL, Tabrizi SN, Brotherton JML, et al. Assessing genital human papillomavirus genoprevalence in young Australian women following the introduction of a national vaccination program. *Vaccine*. 2015;33(1):201–208. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.045.
33. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:f2032. doi: 10.1136/bmj.f2032.
34. Garland SM, Kjaer SK, Munoz N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519–527. doi: 10.1093/cid/ciw354.
35. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013;11:227. doi: 10.1186/1741-7015-11-227.
36. Chow EP, Machalek DA, Tabrizi SN, et al. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(1):68–77. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30116-5.
37. Machalek DA, Chow EP, Garland SM, et al. Human papillomavirus prevalence in unvaccinated heterosexual males following a National Female Vaccination Program. *J Infect Dis*. 2016;215(2):202–208. doi: 10.1093/infdis/jiw530.

Н.Н. Мурашкин, Л.С. Круглова, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

Вопросы профилактики и лечения пеленочного дерматита у детей в свете современных представлений о патогенезе заболевания

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НМИЦ здоровья детей Минздрава России; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 07.01.2018 г., принята к печати: 12.02.2018 г.

Пеленочный дерматит принадлежит к группе контактных дерматитов и проявляется воспалением кожи в области контакта с подгузником вследствие барьерной эпидермальной дисфункции. В статье изучен патогенез заболевания, а также представлены данные о локальном клиническом исследовании безопасности и эффективности применения препарата с регенеративным потенциалом.

Ключевые слова: пеленочный дерматит, опрелость, младенцы, дети, ксероз.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Л.С. Круглова, Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В. Вопросы профилактики и лечения пеленочного дерматита у детей в свете современных представлений о патогенезе заболевания. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 86–89. doi: 10.15690/pf.v15i1.1847)

ВВЕДЕНИЕ

С целью описания воспалительной реакции кожи в области промежности, включая ягодицы, перианальную область, гениталии, а также внутреннюю поверхность бедер и талию, пользуются неспецифическим термином «пеленочный дерматит» [1, 2]. Пеленочным дерматитом — одним из самых распространенных патологических состояний кожи у новорожденных и младенцев — страдает от 7 до 50% детей. Однако, его реальная распространенность в общей популяции может быть выше, поскольку не все родители приходят на прием к врачу с данной проблемой, ведь характерные для заболевания высыпания обычно самостоятельно, без лечения, регрессируют в течение нескольких дней [3, 4]. Несмотря на то, что пеленочный дерматит является

локальным процессом, он обуславливает значительные страдания у новорожденных/младенцев и повышенную обеспокоенность у их родителей. Кроме того, родители в качестве первых симптомов болезни у ребенка часто указывают длительные приступы плача, возбуждение, нарушение сна, сниженную частоту мочеиспускания и дефекации [5]. Имеются данные о повышении у некоторых детей при пеленочном дерматите уровня кортизола в слюне, что является показателем испытываемого ими значительного стресса [5].

Общеизвестным также является факт, что легкие формы пеленочного дерматита зачастую встречаются у детей в период использования подгузников, при этом явных различий в распространенности этого состояния по половому признаку не отмечено.

Nikolay N. Murashkin, Larisa S. Kruglova, Alexander I. Materikin,
Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Problems of Prevention and Treatment of Diaper Dermatitis in Children within the Current Concepts of the Disease Pathogenesis

Diaper dermatitis is a disease belonging to the group of contact dermatitis. Clinical manifestations include skin inflammation in the area of contact with the diaper due to barrier epidermal dysfunction. The paper analyses the pathogenesis of the disease and presents data on a local clinical study on the safety and efficacy of the medication with a regenerative potential.

Key words: diaper dermatitis, diaper rash, infants, children, xerosis.

(For citation: Nikolay N. Murashkin, Larisa S. Kruglova, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev. Problems of Prevention and Treatment of Diaper Dermatitis in Children within the Current Concepts of the Disease Pathogenesis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 86–89. doi: 10.15690/pf.v15i1.1847)

Опрелость, ирритантный контактный дерматит и кандидоз — наиболее распространенные разновидности пеленочного дерматита [6]. Преобладающей формой заболевания является аллергический контактный дерматит. Высыпания в области подгузника вызваны сочетанием таких факторов, как длительный контакт с мочой в подгузнике, трение, действие солей желчных кислот и прочих раздражителей в фекалиях, которые разрушают защитный слой липидов и белков кожи. Под действием мочи и кала повышается уровень pH кожи, и происходит бактериальная диссеминация [7, 8].

Тяжелые формы пеленочного дерматита могут быть обусловлены недостаточностью питания, мальабсорбцией, аномалиями развития нижних отделов желудочно-кишечного тракта и/или мочевыводящих путей, токсическими реакциями [5, 9].

ПАТОГЕНЕЗ ПЕЛЕНОЧНОГО ДЕРМАТИТА

Кожа представляет собой сложную экосистему, включающую и различные микробные сообщества, которые играют важную роль в ее защите от инфекций и проникновения токсичных веществ из окружающей среды. Микробная колонизация младенческой кожи имеет решающее значение в кожном гомеостазе и способствует правильному становлению иммунной функции кожного покрова [10]. Микробиом младенческой кожи относительно нестабилен, что делает ее склонной к воспалительным заболеваниям, таким как экзема и пеленочный дерматит, и менее устойчивой к условным патогенам и аллергенам окружающей среды [10]. Так, в исследовании E. Grice и J. Segre [11] у новорожденных первых 6 дней жизни в зоне подгузников были обнаружены бифидобактерии и бактероиды, которые со временем сменялись энтеро- и зубактериями, лактобациллами и другими микроорганизмами.

Нормальная микробиота кожи способствует образованию кислой pH, ее повышение в зоне подгузника приводит к чрезмерному росту патогенных микроорганизмов, в том числе *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus*, которые играют доминирующую роль в развитии пеленочного дерматита [8, 12, 13]. Тяжелые формы заболевания коррелируют с наличием *C. albicans*, а его начало имеет обратную связь с частотой смены подгузника [14]. Ряд исследователей отмечает, что у детей без опрелостей *Staphylococcus epidermidis* был самым распространенным изолированным микроорганизмом, а стрептококки, кишечная палочка, *C. albicans* обнаруживались значительно реже [3]. Вместе с тем важно отметить, что не существует значительной разницы в составе микробиоты младенцев, носящих одноразовые или тканевые подгузники, а вот снижение частоты пеленочного дерматита связано с исключительным использованием одноразовых изделий [11].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Лечение пеленочного дерматита фокусируется на двух основных задачах — ускорении заживления поврежденной кожи и предупреждении повторяющихся высыпаний [9, 15, 16]. Причем ключом к последнему является предохранение кожи от раздражителей.

Терапия пеленочного дерматита включает многочисленные подходы, среди которых решающую роль играет использование барьерных кремов [5, 17, 18]. В большинстве случаев лечение пеленочного дерматита сводится к общим мерам по уходу за кожей (например, частой смене пеленок, аэрации пораженных участков, мягкому очищению), правильному выбо-

ру подгузников и использованию местных барьерных препаратов [5, 19].

При лечении пеленочного дерматита необходима частая смена подгузников (каждые 1–3 ч), так как это помогает сократить время контакта кожи с влагой и экскрементами [20]. Следует соблюдать осторожность при осуществлении гигиенических процедур: избегая трения и мягко очищая, промывая и высушивая область тела под подгузником, необходимо свести к минимуму дальнейшие травмы кожного покрова [5]. Ребенку с пеленочным дерматитом требуются периоды «отдыха» от подгузников: таким образом сокращается время контакта кожи с мочой, калом, влагой и другими раздражителями [5]. В исследовании L. Merrill [16] отмечено, что использование одноразовых суперабсорбирующих дышащих подгузников вместо тканевых обеспечивает снижение частоты пеленочного дерматита. С. Coughlin и соавт. [3] рекомендуют кожу аногенитальной области мягко очищать теплой водой с небольшим количеством мягкого очищающего средства со слегка кислым или нейтральным pH.

В качестве альтернативного средства могут быть использованы влажные салфетки, содержащие отдушки и спирт, но их применение должно быть прекращено при первом же появлении раздражения на коже. Следует понимать, что консерванты, например, такие как метилизотиазолинон (methylisothiazolinone), входящие в состав детских влажных салфеток, могут вызывать аллергический контактный дерматит [21].

При легком и умеренном пеленочном дерматите зачастую достаточно использовать в качестве терапии первой линии топические препараты.

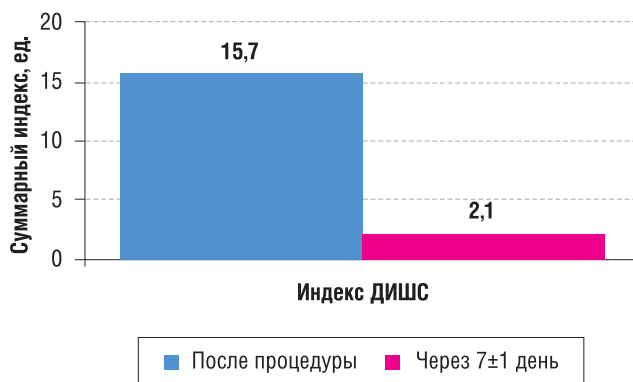
Современные технологии позволили усилить восстанавливающую барьерную функцию эпидермиса за счет использования средств с регенеративным потенциалом. Таким препаратом является декспантенол, который способствует регенерации эпидермиса, оказывает метаболическое и умеренное противовоспалительное действие.

Свойства декспантенола известны с 30-х годов XX в., и он широко используется в терапии заболеваний и травм, связанных с нарушением целостности кожного покрова, — ожогов, трофических язв, пролежней. Декспантенол в организме образует активный метаболит — пантотеновую кислоту, представляющую собой составную часть кофермента А, который катализирует в организме ацетилирование; участвует практически во всех метаболических процессах (цикл трикарбоновых кислот, обмен углеводов, жиров и жирных кислот, фосфолипидов, белков и др.); стимулирует образование кортикостероидов, что частично объясняет эффективность данного витамина в лечении аллергии; способствует регенерации кожи, ускоряя митоз и увеличивая прочность коллагеновых волокон [1, 16]. На основании этих уникальных свойств был разработан спрей «Пантенол 5%» (LibreDerm, Россия), который продемонстрировал высокую эффективность в лечении пеленочного дерматита при проведении локальных клинических исследований. В данной публикации представляем наш опыт применения данного лекарственного средства.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СПРЕЯ ПАНТЕНОЛА

В отделении дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России под нашим наблюдением находились 20 детей мужского и женского пола в возрасте от 0 мес до 2 лет с различной степенью тяжести пеленочного дерматита, получавших наружную терапию декспан-

Рис. 1. Суммарный индекс ДИШС после лечения
Fig. 1. The total DISS (DISS) index after treatment



Примечание. ДИШС — дерматологический индекс шкалы симптомов.

Note. ДИШС — dermatological index of the symptom scale (DISS).

тенолом в форме спрея от 5 до 8 раз/сут на пораженную область (паховая область, межъягодичная складка) в течение 7 дней. На начало исследования у 16 детей отмечалась легкая степень пеленочного дерматита, у 4 — средняя степень. Продолжительность заболевания варьировала от 1 до 4 нед.

Во время наблюдения осуществлялся ежедневный врачебный осмотр. При первом осмотре выполнены сбор анамнеза и жалоб пациентов (законных представителей), визуальный осмотр, фотографирование (после получения согласия родителей/законных представителей), оценка дерматологического индекса шкалы симптомов* (ДИШС), а также оценка степени тяжести пеленочного дерматита (шкала степени выраженности кожных изменений; F. Germozo, 1984). При последующих осмотрах проводилась оценка динамики проявлений пеленочного дерматита. На заключительном этапе оценивали нежелательные явления; осуществляли повторное фотографирование, взятие биохимического

анализа крови; выполняли оценку степени тяжести пеленочного дерматита, эффективности лечения родителем (законным представителем) и врачом, а также органолептических свойств и удобства применения препарата.

Через 1 сут от начала терапии у всех детей было отмечено улучшение клинической картины процесса. На момент четвертого осмотра (4-й день терапии) у 9 (45%) детей отмечалось полное исчезновение симптомов заболевания, индекс ДИШС снизился до $7,1 \pm 0,3$ ед. На заключительном осмотре (7-е сут от начала терапии) отмечен регресс симптомов пеленочного дерматита у 11 (55%) детей, суммарный индекс ДИШС составил $2,1 \pm 0,2$ ед. (рис. 1). Таким образом, суммарный индекс ДИШС через 7 дней лечения улучшился на 86,6%.

Сводные данные по динамике отдельных симптомов пеленочного дерматита в течение 7 дней представлены на рис. 2, согласно которому у большинства детей с легкой степенью тяжести заболевания исчезла сыпь, уменьшились эритема, шелушение и отек уже на 2-е сут от начала лечения, а при средней степени тяжести улучшение симптоматики отмечалось на 4–5-е сут.

Использование шкалы F. Germozo также продемонстрировало значительное снижение выраженности симптомов (регресс показателей): средний балл после проведения терапии составил $0,1 \pm 0,1$. Таким образом, суммарные показатели шкалы через 7 дней лечения уменьшились на 92,8%.

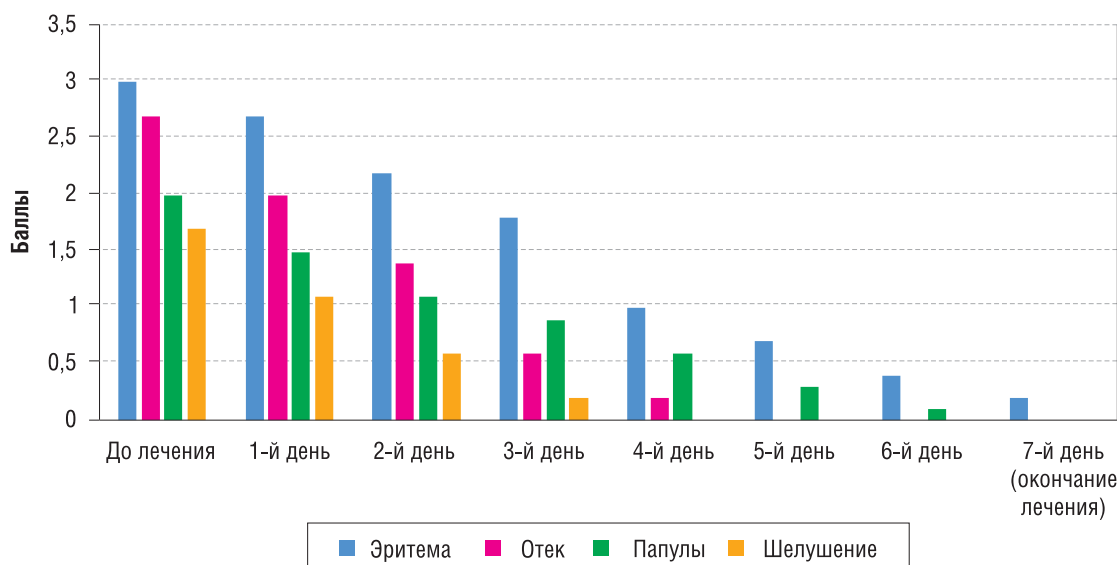
Результатами фотографирования была подтверждена клиническая эффективность терапии с помощью спрея с декспантенолом (рис. 3).

Удобство применения и органолептические свойства спрея с декспантенолом высоко оценены всеми пациентами: легкость распределения на коже, хорошая впитываемость, отсутствие жирного блеска и липкости, значительный увлажняющий эффект.

Нежелательных явлений не наблюдалось. Все исследуемые показатели биохимического анализа крови были в пределах нормы.

Рис. 2. Динамика регресса основных симптомов пеленочного дерматита

Fig. 2. Regression dynamics in main symptoms of diaper dermatitis



* Дерматологический индекс шкалы симптомов, наиболее приемлемый в практике, учитывает 9 основных клинических проявлений заболевания (эритема, отек, мокнутие, лихенификация, папулы, сухость, шелушение, трещины, зуд) с их оценкой по 4-балльной шкале от 0 до 3. Общая сумма баллов, определяемых на конкретный период, и формирует показатель ДИШС.

Рис. 3. Регресс кожного патологического процесса
Fig. 3. Regression of the cutaneous pathological process



Примечание. Продемонстрирована клиническая эффективность 7-дневной терапии спреем с регенеративным потенциалом (до и после лечения) у двух детей (АБ и ВГ)

Note. The figure demonstrated clinical efficacy of 7-day therapy with a medication with the regenerative potential (before and after treatment).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов применения спрея с декспантенолом показал эффективность и безопасность данного топического средства для лечения пеленочного дерматита у детей в возрасте от 0 до 2 лет, в связи с чем его можно рекомендовать к использованию в широкой клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gupta AK, Skinner AR. Management of diaper dermatitis. *Int J Dermatol.* 2004;43(11):830–834. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02405.x.
- Stamatas GN, Zerweck C, Grove G, Martin KM. Documentation of impaired epidermal barrier in mild and moderate diaper dermatitis in vivo using noninvasive methods. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(2):99–107. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01308.x.
- Coughlin CC, Frieden IJ, Eichenfield LF. Clinical approaches to skin cleansing of the diaper area: practice and challenges. *Pediatr Dermatol.* 2014;31 Suppl 1:1–4. doi: 10.1111/pde.12461.
- Blume-Peytavi U, Hauser M, Lunnemann L, et al. Prevention of diaper dermatitis in infants — a literature review. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(4):413–429. doi: 10.1111/pde.12348.
- Stamatas GN, Tierney NK. Diaper dermatitis: etiology, manifestations, prevention, and management. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(1):1–7. doi: 10.1111/pde.12245.
- Paller A, Mancini AJ, Hurwitz S. *Hurwitz clinical pediatric dermatology.* 4th ed. Edinburgh, New York: Elsevier Saunders; 2011. 624 p.
- Clark-Greuel JN, Helmes CT, Lawrence A, et al. Setting the record straight on diaper rash and disposable diapers. *Clin Pediatr (Phila).* 2014;53(9 suppl):23S–26S. doi: 10.1177/0009922814540380.
- Scheinfeld N. Diaper dermatitis: a review and brief survey of eruptions of the diaper area. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(5):273–281. doi: 10.2165/00128071-200506050-00001.
- Klunk C, Domingues E, Wiss K. An update on diaper dermatitis. *Clin Dermatol.* 2014;32(4):477–487. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.02.003.
- Capone KA, Dowd SE, Stamatas GN, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol.* 2011;131(10):2026–2032. doi: 10.1038/jid.2011.168.

тита у детей в возрасте от 0 до 2 лет, в связи с чем его можно рекомендовать к использованию в широкой клинической практике.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании ООО «Зелдис-Фарма».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, ООО «Зелдис-Фарма».

Л.С. Круглова — получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Bayer, Astellas, Libriderm, ООО «Зелдис-Фарма».

А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян Р.В. Епишев — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Р.В. Епишев

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

А.И. Материкин

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Э.Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Л.С. Круглова

<https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244–253. doi: 10.1038/nrmicro2537.
- Ness MJ, Davis DM, Carey WA. Neonatal skin care: a concise review. *Int J Dermatol.* 2013;52(1):14–22. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05687.x.
- Weyrich LS, Dixit S, Farrer AG, et al. The skin microbiome: associations between altered microbial communities and disease. *Australas J Dermatol.* 2015;56(4):268–274. doi: 10.1111/ajd.12253.
- Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol.* 2013;21(12):660–668. doi: 10.1016/j.tim.2013.10.001.
- Atherton DJ. A review of the pathophysiology, prevention and treatment of irritant diaper dermatitis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(5):645–649. doi: 10.1185/030079904125003575.
- Merrill L. Prevention, treatment and parent education for diaper dermatitis. *Nurs Womens Health.* 2015;19(4):324–337. doi: 10.1111/1751-486X.12218.
- Shin HT. Diagnosis and management of diaper dermatitis. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(2):367–382. doi: 10.1016/j.pcl.2013.11.009.
- Humphrey S, Bergman JN, Au S. Practical management strategies for diaper dermatitis. *Skin Therapy Lett.* 2006;11(7):1–6.
- Mancini AJ. *Skin. Pediatrics.* 2004;113(4 Suppl):1114–1119.
- Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M. Newborn infant skin: physiology, development, and care. *Clin Dermatol.* 2015;33(3):271–280. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.003.
- Horii AK. *Diaper dermatitis* [cited 2017 Apr 28]. In: Levi ML, Drutz JE, Corona R, section editors. UpToDate. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [about 1 screen]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diaper-dermatitis>.

Е.Ю. Дьяконова, А.А. Гусев, А.С. Бекин, Е.А. Романова

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Видеоэндоскопические операции как метод «золотого хирургического стандарта» в лечении ущемленных паховых грыж у детей

Контактная информация:

Дьяконова Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, руководитель отделения неотложной и плановой хирургии, заместитель главного врача по хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-06-12, e-mail: dyakonova@nczd.ru

Статья поступила: 04.02.2018 г., принята к печати: 12.02.2018 г.

Паховые грыжи у детей — одно из распространенных заболеваний, требующих хирургического лечения. Существуют 2 вида оперативных вмешательств при паховой грыже у детей — открытый и лапароскопический. В мировой практике широко применяется открытое грыжесечение ввиду несложной методики оперативного пособия, отсутствия необходимости использования специальных инструментов. Однако, процент осложнений и частота рецидивов при выборе открытой методики хирургического лечения остаются высокими. В статье представлен анализ результатов лечения открытым и лапароскопическим способом 209 детей с ущемленными паховыми грыжами в период с 2003 по 2014 г. Открытые грыжесечения по Краснобаеву или Мартынову выполнены 89 детям. Выявлены следующие осложнения: у 34 пациентов — отек элементов семенного канатика, у 2 — нежизнеспособная петля кишки; у 1 ребенка в грыжевом мешке был червеобразный отросток с признаками странгуляции, в 4 случаях — червеобразный отросток с признаками воспаления. У 6 детей содержимое грыжевого мешка составляла прядь большого сальника, у 1 ребенка — прядь сальника с признаками острой ишемии. У 12 детей грыжевое выпячивание самостоятельно вправилось в брюшную полость, в связи с чем ревизия не потребовалась. У 1 пациента ранний послеоперационный период был осложнен перитонитом вследствие некроза стенки кишки. Лапароскопические герниопластики выполнены 120 детям. Содержимым грыжевого мешка в 86 случаях была петля тонкой кишки, в 7 — аппендикс и участок слепой кишки, в 15 — яичник и маточные трубы, в 5 — прядь большого сальника. У 14 детей при осмотре брюшной полости выявлены необлитерированные внутренние паховые кольца, ранее не диагностированные. При ущемлении слепой кишки и червеобразного отростка выполнялась симультанная аппендэктомия. Лапароскопические технологии, позволяющие избежать недостатков открытой методики использования эндовидеоскопической техники, дают возможность с абдоминальной стороны выполнить извлечение из грыжевого мешка ущемленного органа, провести визуальную оценку его жизнеспособности, полностью визуализировать шейку грыжевого мешка, избегая мобилизации элементов семенного канатика, и выполнить герниопластику. Эндохирургическая методика позволяет точно диагностировать облитерацию вагинального отростка брюшины с контрлатеральной стороны и провести вмешательства одновременно с обеих сторон.

Ключевые слова: ущемленная паховая грыжа, лапароскопия, дети.

(Для цитирования: Дьяконова Е.Ю., Гусев А.А., Бекин А.С., Романова Е.А. Видеоэндоскопические операции как метод «золотого стандарта» при ущемленных паховых грыжах у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 90–94. doi: 10.15690/pf.v15i1.1848)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема паховых грыж не теряет своей актуальности в современном мире ввиду ежегодного увеличения числа новых случаев данной патологии. Паховая грыжа является наиболее распространенным хирургическим заболеванием, требующим оперативного лечения.

Паховые грыжи в структуре острой хирургической патологии органов брюшной полости составляют 4,2% [1], в детском возрасте встречаются в 5% случаев [2].

С развитием современной неонатологии все чаще выявляется паховая грыжа у недоношенных и маловесных новорожденных, а также детей с множественными врожденными пороками развития, что приводит к увеличению числа хирургических вмешательств, связанных с устранением грыжевого дефекта [3], и влияет на процесс их выживания.

Грыжесечение — одно из распространенных оперативных вмешательств: во всем мире выполняется более 1,5 млн операций в год по удалению грыж передней брюшной стенки, что составляет ~10–25% всех оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии

[3–5]. Паховые грыжи составляют 92–95% всех видов грыж у детей [6]. По данным различных авторов, ущемление паховой грыжи встречается у 8–20% больных [7].

На сегодняшний день используются два способа закрытия грыжевого дефекта — открытое паховое грыжесечение и лапароскопическая герниопластика.

Популярность открытых операций объясняется относительной простотой вмешательства, в том числе без использования эндотрахеального наркоза и специфических хирургических инструментов, а также относительно быстрой реабилитацией, что способствует широкому применению этой методики. Однако, процент осложнений после таких операций и рецидивов остается высоким — от 0,13 до 1% и более [8, 9].

Традиционные способы грыжесечения при врожденных паховых грыжах и ликвидации сообщающейся водянки оболочек яичка не исключают повреждения семявыносящего протока, других элементов семенного канатика, а также нарушения лимфооттока. Развитие ранних и поздних послеоперационных осложнений, таких как орхит, отек яичка и мошонки, ишемический орхит,

связанных с гипо- и атрофией яичка, специфичны для методик открытых оперативных вмешательств [10, 11].

Отметим, что в литературе имеется достаточное число работ, сообщающих о нарушении мужской фертильности, обусловленном стойкими нарушениями кровотока в гонадах, после паховых грыжесечений, выполненных открытым способом [3, 12].

Говоря о недостатках открытых оперативных вмешательств при грыжесечении, следует учесть возможность грыжевого дефекта с противоположной стороны, что допускает повторную госпитализацию, новое оперативное вмешательство, но уже с анестезиологическим пособием, а следовательно, стресс для пациента и его родителей и в целом снижение экономического и социального значения традиционной методики [13–15].

Цель работы — анализ результатов лечения ущемленных паховых грыж различными оперативными способами для оптимизации хирургической тактики при выполнении герниопластики у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы провели сравнительный анализ историй болезни детей с ущемленными паховыми грыжами за период с 2003 по 2014 г., госпитализированных в НМИЦ здоровья детей в экстренном порядке и оперированных открытым или лапароскопическим методом.

Всего за 11-летний период из 209 операций по поводу ущемленной паховой грыжи 89 (42,6%) были выполнены традиционным открытым способом, 120 (57,4%) — лапароскопическим методом.

Наряду с общеклиническими исследованиями детям выполняли ультразвуковое исследование паховой области с определением кровотока, что позволяло определить ущемленный орган и его жизнеспособность.

Всем детям с клиническим диагнозом ущемленной паховой грыжи было выполнено оперативное лечение в экстренном порядке. Открытая пластика пахового

канала проводилось по Краснобаеву или Мартынову. Лапароскопическая операция выполнялась с соблюдением определенной последовательности: вначале устанавливали троакар для лапароскопической оптики, затем накладывали карбоксиперитонеум; под контролем эндоскопической камеры устанавливали 2 дополнительных троакара. Затем проводили оценку обоих внутренних паховых колец. После визуализации необлитерированного внутреннего пахового кольца выполняли ушивание кисетным швом нерассасывающейся нитью, затем из брюшной полости удаляли углекислый газ, троакары. В месте проколов для троакаров брюшину ушивали и накладывали внутрикожные швы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2003 по 2014 г. на стационарном лечении находилось 209 детей с диагнозом ущемленной паховой грыжи: в 2003 г. — 8 детей, в 2004 — 13, в 2005 — 9, в 2006 — 14, в 2007 — 11, в 2008 — 17, в 2009 — 16, в 2010 — 21, в 2011 — 16, в 2012 — 23, в 2013 — 27, в 2014 — 34 (рис. 1).

В возрасте от 2 мес до 12 мес было 145 (69,3%) детей, от 1 года до 3 лет — 46 (22%), от 4 до 7 лет — 9 (4,3%), от 8 до 12 лет — 4 (1,9%), от 13 до 17 лет — 5 (2,4%).

У всех детей имелось в анамнезе наличие паховой грыжи. У многих из них отмечалось ущемление, которое разрешалось консервативно.

Давность заболевания составляла от 3 ч до 2 сут.

Основной жалобой при поступлении были наличие опухолевидного образования в паховой области, которое не вправлялось в брюшную полость. Родители всех детей младшего возраста отмечали их выраженное беспокойство, плач. У многих пациентов отмечались рефлекторная рвота (у 174; 83,2%), задержка стула (у 157; 75,1%).

Открытым способом выполнено 89 операций по поводу ущемленной паховой грыжи (68 мальчиков,

Elena Yu. Dyakonova, Alexey A. Gusev, Aleksandr S. Bekin, Ekaterina A. Romanova

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Laparoscopic Surgery as the Gold Standard Surgery for Inguinal Hernia in Children

Inguinal hernia in children is one of the most common diseases requiring surgical treatment. There are two methods of surgical interventions for inguinal hernia in children: open and laparoscopic. In international clinical practice, open hernia repair is widely used due to the simplicity of the technique which does not require special tools. However, the percentage of complications and relapse frequency remain high when open hernia repair is performed. The article presents the analysis of the treatment results in 209 children with strangulated inguinal hernia who underwent open and laparoscopic surgery in the period from 2003 to 2014. The open hernia repair (Krasnobaev or Martynov technique) was performed in 89 children. The following complications were registered: edema of the spermatic cord — in 34 patients, non-viable loop of the intestine — in 2; one child had a vermiform appendix with signs of stricture in the hernial sac, 4 patients — a vermiform appendix with signs of inflammation. In 6 cases the contents of the hernial sac included the strand of the greater omentum, in 1 — the strand of the greater omentum with signs of acute ischemia. In 12 children, the hernial protrusion was absorbed to the abdominal, and therefore no revision was required. In 1 patient, the early postoperative period was complicated by peritonitis due to bowel wall necrosis. Laparoscopic hernioplasty was performed in 120 pediatric patients. The contents of the hernial sac in 86 cases included a loop of the small intestine, in 7 — an appendix and a site of the caecum, in 15 — the ovary and fallopian tubes, in 5 — the strand of the greater omentum. In 14 children, unobliterated internal inguinal rings previously not diagnosed were detected when examining the abdomen. Simultaneous appendectomy was performed when the cecum and the appendix were strangulated. Laparoscopic techniques omitting the disadvantages of an open repair method make it possible to remove a restrained organ from the abdominal sac, to assess its viability, to visualize the neck of the hernial sac avoiding mobilization of the elements of the spermatic cord, and to perform hernioplasty. The endosurgical technique allows diagnosing the obliteration of the peritoneum (processus vaginalis) from the contralateral side and performs interventions simultaneously from both sides.

(For citation): Dyakonova Elena Yu., Gusev Alexey A., Bekin Aleksandr S., Romanova Ekaterina A. Laparoscopic Surgery as the Gold Standard for the Treatment of Inguinal Hernia in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 90–94. doi: 10.15690/pf.v15i1.1848

Рис. 1. Количество детей с ущемленными паховыми грыжами по годам

Fig. 1. Number of children with strangulated inguinal hernia by years



76,4%; 21 девочка, 23,6%). Во время оперативного вмешательства были выявлены следующие осложнения грыжи: у 34 пациентов отмечался отек элементов семенного канатика, у 2 детей в грыжевом мешке определялась ущемленная нежизнеспособная петля кишки, что потребовало резекции и наложения стомы; 1 ребенку с червеобразным отростком с признаками странгуляции в грыжевом мешке проведена аппендэктомия. В 4 случаях в грыжевом мешке выявлен червеобразный отросток с признаками воспаления, в связи с чем также выполнялась аппендэктомия. У 6 детей содержимым грыжевого мешка являлась прядь большого сальника без признаков ишемии, у 1 ребенка — прядь сальника багрово-черного цвета, что потребовало ее резекции. У 12 пациентов в процессе общей анестезии грыжевое выпячивание самостоятельно вправилось в брюшную полость, в связи с чем ревизии не потребовалось. У 1 ребенка ранний послеоперационный период осложнился развитием перитонита вследствие некроза стенки кишки (рис. 2).

В 7 случаях в позднем послеоперационном периоде отмечалось клиническое проявление паховой грыжи с контралатеральной стороны, что потребовало повторного оперативного вмешательства.

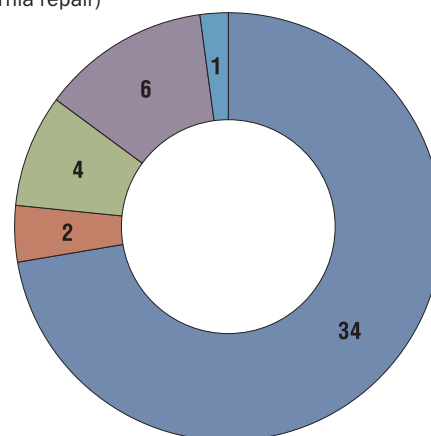
Число койко-дней составило от 3 сут в неосложненных случаях при условии устранения только ущемления, до 10 — при выявленных сопутствующих осложнениях.

Лапароскопические герниопластики были выполнены 120 детям (88 мальчиков; 73,3%; 32 девочки, 26,7%) с ущемленными паховыми грыжами. Возраст пациентов составил от 2 нед до 17 лет (см. табл.). Лапароскопические операции в 2006 г. были выполнены 3 (21,4%) детям, в 2007 — 5 (45,5%), в 2008 — 8 (47,1%), в 2009 — 9 (56,2%), в 2010 — 14 (66,7%), в 2011 — 12 (75,0%), в 2012 — 19 (82,6%), в 2013 — 21 (77,8%), в 2014 — 29 (85,3%) (рис. 3).

При выполнении лапароскопии обнаружено, что содержимым грыжевого мешка в 86 случаях являлась петля тонкой кишки, в 7 — аппендикс и участок слепой кишки, в 15 — яичник и маточные трубы, в 5 — прядь большого сальника (рис. 4, 5). У 14 детей при осмотре брюшной полости были выявлены необлитерированные паховые кольца, ранее не диагностированные: во всех случаях выполнялось их ушивание. При ущемлении слепой кишки и червеобразного отростка выполнялась симультанная аппендэктомия.

Рис. 2. Осложнения при ущемленных паховых грыжах (открытые грыжесечения)

Fig. 2. Complications associated with strangulated inguinal hernia (open hernia repair)



Отек, гематома семенного канатика
Петля кишки с некрозом
Червеобразный отросток
Ущемленная без признаков некроза прядь большого сальника
Некроз пряди сальника

Рис. 3. Количество детей, прооперированных лапароскопическим методом

Fig. 3. Number of children who underwent laporoscopic surgery

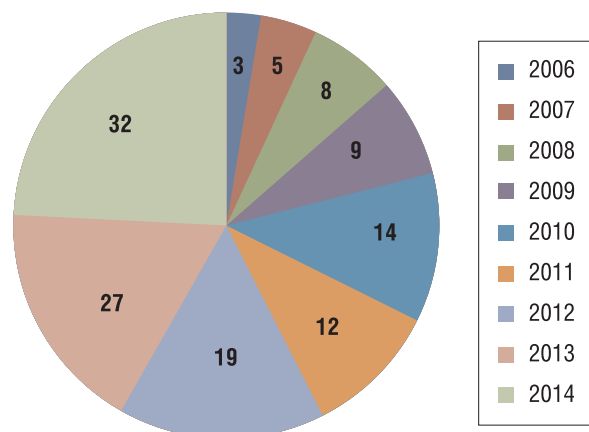
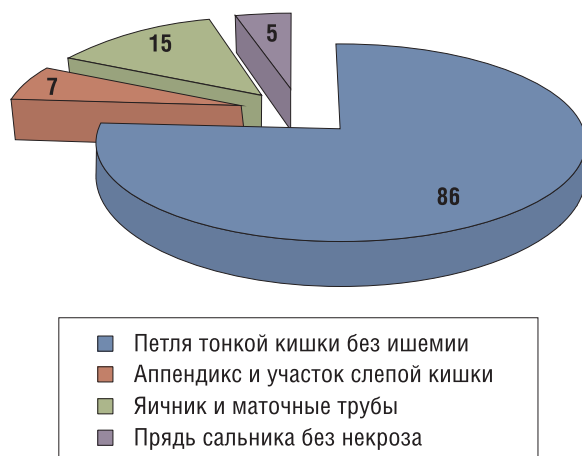


Рис. 4. Содержимое грыжевого мешка при лапароскопии
Fig. 4. The contents of the hernial sac at laparoscopy



Ущемленным органом чаще всего оказывались петли тонкой кишки (71,7%), в частности у девочек — придатки матки (12,5%).

При затруднении эндоскопического вправления ущемленной грыжи ассистент путем надавливания на грыжевое выпячивание выдавливал грыжевой мешок со стороны мошонки, тем самым облегчая извлечение ущемленного органа со стороны брюшной полости. Интраоперационных и послеоперационных осложнений и рецидивов паховых грыж в данной группе больных не было.

Во время лапароскопической герниорафии использовалось рассечение на 2/3 грыжевого мешка. У мальчиков такой оперативный прием выполнялся с противоположной стороны семенного канатика, у девочек локализация рассечения не имела значения.

Во всех случаях послеоперационный период протекал без осложнений; рецидив грыжи с оперированной стороны зарегистрирован лишь в одном случае.

ОБСУЖДЕНИЕ

Малоинвазивные лапароскопические технологии у детей, позволяющие избежать недостатков открытой методики, открывают широкие возможности при лечении ущемленных паховых грыж. Использование эндовидеооскопической техники предоставляет воз-

Рис. 5. Ущемленная прядь большого сальника
Fig. 5. Strangulated strand of greater omentum



можность непосредственно с внутренней — абдоминальной, — стороны выполнить извлечение ущемленного органа из грыжевого мешка, провести визуальную оценку его жизнеспособности, полностью визуализировать шейку грыжевого мешка, избегая мобилизации элементов семенного канатика, и выполнить герниопластику. Одним из важных достоинств является возможность точной диагностики облитерации вагинального отростка брюшины с контрлатеральной стороны и осуществление одновременного двустороннего вмешательства.

Детям, которым выполнялись лапароскопические оперативные вмешательства, при выявлении грыжевого дефекта с противоположной стороны одномоментно проводилась двусторонняя эндоскопическая герниопластика, при этом время операции составляло 25–30 мин.

В большинстве случаев (у 85 детей) при вводимом наркозе происходило самостоятельное вправление ущемленного органа. Лапароскопия позволила провести ревизию внутренних органов и определить ущемленные органы, особенно при самостоятельном их вправлении: наиболее часто это были участки тонкого кишечника, стенки которого были отечны, темно-вишневого цвета с петехиальными кровоизлияниями.

Лапароскопия позволила не только определить патологический орган и произвести его извлечение из ущемляющего кольца, но и при выявлении сопутствующих осложнений выполнить симультанную операцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническими наблюдениями доказано, что ущемленные паховые грыжи преобладают у детей первого года жизни (70%). Анализ результатов лечения паховой грыжи показал, что наименее травматичным методом является лапароскопическая герниопластика. Традиционный открытый способ грыжесечения является наиболее распространенным и общепринятым среди детских хирургов, однако даже при самом аккуратном исполнении не исключает мобилизации элементов семенного канатика и ишемии яичка, а в дальнейшем может сказаться на репродуктивной функции и быть причиной бесплодия. Именно поэтому лапароскопический метод грыжесечения является наиболее предпочтительным, благодаря малоинвазивности и отсутствию манипуляций на элементах семенного канатика, хорошей визуализации внутренних органов и паховых областей, адекватной оценке жизнеспособности ущемленных внутренних органов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Е.Ю. Дьяконова

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

А.А. Гусев

<http://orcid.org/0000-0002-2029-7820>

А.С. Бекин

<http://orcid.org/0000-0002-5900-1812>

Е.А. Романова

<http://orcid.org/0000-0003-1260-180x>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акбашев Р.Н. Лапароскопическое лечение ущемленных паховых грыж у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа; 2006. — 26 с. [Akbashev RN. *Laparoskopicheskoe lechenie ushchemlennykh pakhovykh gryzh u detei*. [dissertation abstract] Ufa; 2006. 26 p. (In Russ).]
2. Borenstein SH, To T, Wajja A, Langer JC. Effect of subspecialty training and volume on outcome after pediatric inguinal hernia repair. *J Pediatr Surg*. 2005;40(1):75–80. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.09.002.
3. Котов М.С., Подолужный В.И., Зайков И.Н. Сперматогенез и влияние пахового грыжесечения на репродуктивную функцию // *Медицина в Кузбассе*. — 2008. — №1 — С. 3–6. [Kotov MS, Podoluzhnyi VI, Zaikov IN. Spermatogenez i vliyanie pakhovogo gryzhesecheniya na reproduktivnuyu funktsiyu. *Meditina v Kuzbasse*. 2008;(1):3–6. (In Russ).]
4. Bell RH Jr, Kaufman DB. *Northwestern handbook of surgical procedures*. Georgetown, TX, USA: Landes Bioscience; 2005. pp. 122–123.
5. Протасов А.В., Бадма-Горяев О.В., Мацак В.А. и др. Особенности классификаций грыж в современной хирургии (обзор литературы) // *Эндоскопическая хирургия*. — 2007. — Т.13. — №4 — С. 49–52. [Protasov AV, Badma-Goryaev OV, Matsak VA, et al. Peculiarities of hernia classifications in contemporary surgery (literature review). *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2007;13(4):49–52. (In Russ).]
6. *Детская хирургия*. Учебник / Под ред. Исакова Ю.Ю., Разумовского А.Ю. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — С. 523–525. [Detskaya khirurgiya. Uchebnik. Ed by Isakov Yu.Yu., Razumovskii A. Yu. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. pp. 523–525. (In Russ).]
7. Талыпов С.Р. Сравнительная оценка традиционного и лапароскопического способов лечения паховых грыж у детей: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2011. — 103 с. [Talyrov SR. *Sravnitel'naya otsenka traditsionnogo i laparoskopicheskogo sposobov lecheniya pakhovykh gryzh u detei*. [dissertation] Moscow; 2011. 103 p. (In Russ).]
8. Шамардина А.К., Шаронова В.П. Паховое грыжесечение у детей по Дюамелю с позиций новой биомеханики брюшного пресса // *Вестник Российского государственного медицинско-го университета*. — 2009. — №3 — С. 15. [Shamardina AK, Sharonova VP. Pakhovoe gryzhesechenie u detei po Dyamelyu s pozitsii novoi biomekhaniki bryushnogo pressa. *Bulletin of RSMU*. 2009;(3):15. (In Russ).]
9. Akin EA, Khati NJ, Hill MC. Ultrasound of the scrotum. *Ultrasound Q*. 2004;20(4):181–200. doi: 10.1097/00013644-200412000-00004.
10. Васильев В.И. К вопросу о ятрогенной обтурационной аспермии. Сб. тезисов I конгресса «Андрология и генитальная хирургия». Москва, 2001. Приложение. С. 72. [Vasil'ev VI. *K voprosu o yatrogennoi obturatsionnoi aspermii*. (Conference proceedings) Ist Kongress «Andrologiya i genital'naya khirurgiya». Moscow; 2001. Prilozhenie. pp. 72. (In Russ).]
11. Купатадзе Д.Д. Клиника, диагностика и лечение паховых грыж у детей // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. — 2002. — №1 — С. 40–42. [Kupatadze DD. *Klinika, diagnostika i lechenie pakhovykh gryzh u detei*. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya*. 2002;(1):40–42. (In Russ).]
12. Hernandez CG. *Laparoscopic approach of the inguinal pathologies in children*. (Conference proceedings) 16th Annual Congress for Endosurgery in children. Argentina; 2007. p. 59.
13. Викторов В.В., Акбашев Р.Н., Алянгин В.Г. и др. Лапароскопическое лечение ущемленных паховых и пахово-мошоночных грыж у детей // *Эндоскопическая хирургия*. — 2004. — Т.10. — №4 — С. 7–11. [Viktorov VV, Akbashev RN, Alyangin VG, et al. *Laparoskopicheskoe lechenie ushchemlennykh pakhovykh i pakhovo-moshonochnykh gryzh u detei*. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2004;10(4):7–11. (In Russ).]
14. Медведев А.А. Диагностика и оперативное лечение заболеваний влагалищного отростка брюшины у детей с применением современных технологий: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2007. — 150 с. [Medvedev AA. *Diagnostika i operativnoe lechenie zabolevanii vlagalishchnogo otrostka bryushiny u detei s primeneniem sovremennykh tekhnologii*. [dissertation] Moscow: 2007. 150 p. (In Russ).]
15. Gorsler CM, Schier F. Laparoscopic herniorrhaphy in children. *Surg Endosc*. 2003;17(4):571–573. doi: 10.1007/s00464-002-8947-y.

Н.Д. Рагимова¹, Г.М. Гурбанова²¹ Научно-исследовательский институт педиатрии имени К.Я. Фараджевой, Баку, Азербайджанская Республика² Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А. Алиева, Баку, Азербайджанская Республика

Нейроиммунологические нарушения у недоношенных детей с перинатальными инфекциями

Контактная информация:

Рагимова Наиля Джалил кызы, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе

Адрес: Az 1065, Баку, ул. Басти Багирова, д. 15, e-mail: rahimova_nailya@mail.ru

Статья поступила: 27.11.2017 г., принята к печати: 12.02.2017 г.

Инфекционные болезни у новорожденных, в большинстве случаев представленные внутриутробными инфекциями, во многом определяют показатели заболеваемости и смертности детей в неонатальном периоде. **Цель исследования** — изучить неврологический статус с учетом нейроиммунологических показателей (нейронспецифической енолазы, NSE; интерлейкина 1β, IL1β; интерлейкина 6, IL6) в сыворотке крови недоношенных детей с перинатальными инфекциями. **Методы.** Проведено комплексное клинично-лабораторное, инструментальное обследование 433 недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями со сроком гестации 27–37 нед. Определение уровней NSE, IL1β, IL6 выполнялось стандартным методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Гипоксически-ишемическое, гипоксически-геморрагическое, инфекционное поражение центральной нервной системы чаще встречалось у недоношенных со смешанной инфекцией и сепсисом. Высокие уровни NSE, IL6, IL1β в сыворотке крови обследованных недоношенных детей отражают сочетанный, более глубокий характер повреждения центральной нервной системы. **Заключение.** Значимая диагностическая ценность нейроиммунологических показателей (NSE, IL6, IL1β) в сыворотке крови недоношенных детей с перинатальными инфекциями позволяет использовать их в качестве маркеров тяжести поражения центральной нервной системы.

Ключевые слова: перинатальные инфекции, недоношенные дети, нейронспецифическая енолаза, цитокины.

(Для цитирования: Рагимова Н.Д., Гурбанова Г.М. Нейроиммунологические нарушения у недоношенных детей с перинатальными инфекциями. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (1): 95–100. doi: 10.15690/pf.v15i1.1849)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Перинатальная инфекционная патология — одна из актуальных и сложных проблем современной неонатологии и ведущая причина заболеваемости и смертности новорожденных [1–4]. Внутриутробные инфекции

являются причиной смерти недоношенных новорожденных в 68,1% случаев, доношенных — в 49,7% [5].

Несмотря на значительное улучшение понимания механизмов развития данной патологии и достижения в ее лечении у недоношенных детей, перинатальные

Nailya J. Rahimova¹, Gyl'syum M. Gurbanova²¹ Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y. Farajova, Baku, Azerbaijan² Department of nervous diseases of Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

Neuroimmunological Disturbance Features in Premature Infants with Perinatal Infections

Infectious diseases in newborns are commonly intrauterine infections which affect greatly on the morbidity and mortality rates in neonates. **Background:** The purpose of this study was to analyse the neurological status, taking into account the neuroimmunological indicators (neuron-specific enolase (NSE), interleukin-1β (IL1β), Interleukin-6 (IL6) in the serum of neonates with perinatal infections. **Methods:** We conducted a complex clinical, laboratory, and instrumental examination of 433 infants with perinatal infections with a gestation period of 27–37 weeks. Determination of the level of NSE, IL1β, IL6 was performed with the standard method of the immune-enzyme analysis. **Results.** Hypoxic ischemic, hemorrhagic, infectious lesion of the central nervous system (CNS) were more common in newborns with mixed infection and sepsis. High levels of NSE, IL6, IL1β in the serum of the examined newborns reflect a combined, deeper character of the CNS damage. **Conclusion:** Significant diagnostic value of neuroimmunological indicators in the blood serum of newborns with perinatal infections makes it possible to use them as a markers for assessing the severity of the CNS lesions.

Key words: perinatal infections, premature infants, neuron-specific enolase, cytokines.

(For citation: Rahimova NJ, Gurbanova GM. Neuroimmunological Disturbance Features in Premature Infants with Perinatal Infections. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 95–100. doi: 10.15690/pf.v15i1.1849)

инфекции продолжают оставаться одной из основных причин тяжелого неврологического повреждения в постнатальном периоде [6, 7]. Объективная сложность обследования новорожденных определяет необходимость широкого применения неинвазивных методов, в частности ультразвукового сканирования головного мозга, позволяющего в короткие сроки выявить и оценить структурные изменения, связанные в том числе с инфекционной патологией центральной нервной системы (ЦНС). Существенное значение имеет лабораторная диагностика, включающая определение нейронспецифических белков, в частности нейронспецифической енолазы (neuron specific enolase, NSE), которая рассматривается наиболее специфичным маркером повреждения нейронов и служит индикатором для выявления степени выраженности их повреждений, а также нарушений общей целостности гематоэнцефалического барьера [8]. Кроме того, в настоящее время перспективным для диагностики и прогнозирования течения внутриутробных инфекций и неонатального сепсиса представляется определение уровня противовоспалительных цитокинов, а следовательно, возможность использования этих показателей в качестве информативных критериев оценки тяжести поражения ЦНС [9–14].

Учитывая важную патогенетическую роль нейровоспаления в церебральных поражениях, определение уровня провоспалительных цитокинов позволяет использовать их в качестве информативных критериев оценки тяжести поражения ЦНС [15, 16]. Согласно результатам проведенных исследований, высокие уровни провоспалительных цитокинов при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС отражают тяжесть повреждения головного мозга у недоношенных новорожденных, являясь дополнительным повреждающим фактором для нейронов в постнеонатальном периоде [7, 16–18].

Таким образом, исследование динамики нейронспецифических белков и иммуноцитокинов, определение их диагностического и прогностического значения при перинатальных поражениях ЦНС недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями является перспективным направлением.

Цель исследования — изучить неврологический статус недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями с учетом нейрои иммунологических показателей (нейронспецифической енолазы, интерлейкина 1 β , интерлейкина 6).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клиничко-лабораторное обследование 433 недоношенных новорожденных детей с перинатальными инфекциями со сроком гестации от 27 нед до 36 нед 6 дней, поступивших в отделения патологии недоношенных новорожденных, анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Научно-исследовательского института педиатрии имени К.Я. Фараджевой в период 2012–2017 гг. Масса тела новорожденных варьировала от 800 до 2500 г и составляла в среднем $2035,9 \pm 27,8$ г с преобладанием детей с массой тела более 1500 г при рождении. Среди детей, включенных в исследование, мальчики составили 56,8% (246), девочки — 43,2% (187). Гестационный возраст колебался от 27 нед до 36 нед 6 дней и в среднем составил $33,9 \pm 0,1$ нед. В исследуемой группе преобладали дети с гестационным возрастом более 32 нед на момент рождения. Так, гестационный возраст от 35 нед до 36 нед 6 дней был у 222 (51,3%), 32–34 нед — у 127 (29,3%), 29–31 нед — у 67 (15,5%), 27–28 нед — у 17 (3,9%) детей. Возрастной диапазон

обследованных беременных составил 17–43 (в среднем $22,6 \pm 2,0$) года. Первородящих было 277 (64,0%), повторнородящих — 156 (36,0%).

В группу сравнения вошли 33 условно здоровых недоношенных ребенка без признаков внутриутробного инфицирования. Гестационный возраст детей на момент рождения в этой группе был от 30 нед до 36 нед 6 дней (в среднем $34,8 \pm 0,2$ нед), что сопоставимо с аналогичным показателем в основной группе исследования. Масса тела недоношенных детей при рождении колебалась от 2000 до 3170 г (в среднем $2259,1 \pm 38,7$ г), что незначительно превышало аналогичный показатель у детей основной группы. В группе условно здоровых детей было 5 (15,2%) мальчиков и 28 (84,8%) девочек.

В рамках исследования был проведен анализ анамнестических данных, антенатальных, интранатальных факторов риска, структуры этиологически значимых возбудителей перинатальной инфекции у наблюдавшихся детей. Для изучения влияния различных факторов со стороны матери, внутриутробно развивающегося ребенка и новорожденного на развитие перинатальных инфекций проводился односторонний вариационный анализ с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса по выявлению частоты встречаемости этих факторов в изучаемых группах. Различия между сравниваемыми величинами считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Всем детям было проведено динамическое клиническое наблюдение, базисное лабораторное обследование. Биохимическое, бактериологическое исследование крови, мочи, кала проводилось строго по показаниям и оформлялось решением консилиума специалистов неонатального профиля. Верификация этиологического диагноза выполнялась методом иммуноферментного анализа для обнаружения специфических антител (иммуноглобулин, Ig) классов M, G к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов с использованием стандартных наборов реактивов (NovaLisa, Германия) на анализаторе Sirio (Италия). Для уточнения этиологии врожденной инфекции проводилось исследование биологических сред ребенка (кровь, слюна, моча) методом полимеразной цепной реакции.

В зависимости от результатов комплексного обследования и с учетом этиологии заболевания новорожденные с инфекциями были распределены на 3 группы:

- I группа: 220 новорожденных с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией;
- II группа: 118 новорожденных со смешанной инфекцией, из них у 85 диагностирована ЦМВИ и инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 2-го типа, у 8 — ЦМВИ и токсоплазмоз, у 25 — ЦМВИ и бактериальная инфекция;
- III группа: 95 недоношенных новорожденных детей с бактериальной инфекцией, из них у 50 методом бактериологического исследования крови выявлен *Staphylococcus aureus*, у 18 — *Streptococcus spp.*, у 12 — *Klebsiella spp.*, у 15 — *Escherichia coli*. Все виды возбудителей присутствовали в концентрациях 10^5 – 10^7 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц на 1 мл).

Определение NSE, интерлейкинов (Interleukin, IL) 1 β , 6 выполняли стандартным методом твердофазного («сэндвич»-вариант) иммуноферментного анализа с использованием диагностических тест-систем производства «Вектор-Бест» (Новосибирск) на анализаторе Elisys Uno (Human, Германия).

Статистический анализ

Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований. Применены методы вариационного (Краскела–Уоллиса, KU), корреляционного (Спирмен, ρ), дискриминантного (Cut of Point), дисперсионного (ANOVA) и ROC-анализа. Вычисления проводились при помощи электронной таблицы Excel 2010 и статистического пакета SPSS-20.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении состояния здоровья беременных и проведении анализа особенностей соматического анамнеза у матерей недоношенных детей с перинатальными инфекциями обнаружена высокая частота экстрагенитальной патологии (у 253/433; 58,4%), достоверно отличающаяся от аналогичного показателя в группе сравнения ($\chi^2=19,3$, $F=15,2$; $p<0,001$). Анализ гинекологического анамнеза матерей недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями показал, что у большинства женщин (у 205; 47,3%) имелись гинекологические заболевания ($\chi^2=23,2$, $F=18,9$; $p<0,001$). У матерей основной группы с отягощенным акушерским анамнезом статистически достоверно чаще регистрировались выкидыши ($\chi^2=19,2$, $p<0,001$; $F=1,46$, $p=0,225$) по сравнению с медицинскими абортами ($\chi^2=2,3$; $p=0,511$), антенатальная гибель плода ($\chi^2=4,6$; $p=0,198$). У матерей инфицированных детей из факторов, осложнивших настоящую беременность, достоверно чаще по сравнению с женщинами, родившими здоровых детей, встречались гестоз второй половины (у 151; 34,9%) ($\chi^2=39,4$, $p<0,001$; $F=3,71$, $p=0,012$), угроза прерывания беременности (у 104; 24,0%) ($\chi^2=46,7$, $p<0,001$; $F=1,4$, $p=0,241$), анемия (у 301; 69,5%) ($\chi^2=50,9$, $p<0,001$; $F=1,01$, $p=0,36$).

Статистически значимых взаимосвязей между внутриутробным инфицированием плода и патологическим течением родов, в том числе оперативным родоразрешением, не выявлено.

Все пациенты, включенные в исследование, наблюдались педиатром и неврологом. Ведущим неврологическим синдромом у недоношенных детей был синдром угнетения,

который с одинаковой частотой встречался во всех трех группах инфицированных новорожденных, а также в группе сравнения. Важно отметить, что при анализе основных неврологических синдромов в неонатальном периоде установлено, что судорожный синдром с одинаковой частотой встречался в группах недоношенных со смешанным инфицированием и с бактериальной инфекцией — у 32/118 (27,1%) и 24/95 (25,3%) детей соответственно. Преобладали мультифокальные варианты течения заболевания с тонико-клоническими судорогами. В группе инфицированных ЦМВИ судорожный синдром встречался в два раза реже — у 28/220 (12,7%) детей.

В нашем исследовании было определено, что чаще гипертензионный синдром встречался у новорожденных со смешанной инфекцией (32/118; 27,1%).

Синдром вегетативно-висцеральных нарушений диагностирован во всех трех группах инфицированных недоношенных детей, но чаще в группе пациентов с бактериальной инфекцией (23/95; 24,2%).

Учитывая тяжесть состояния недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями как при рождении, так и в течение всего неонатального периода, а также необходимость дифференцированного подхода к пациенту в зависимости от степени поражения ЦНС, детям основной группы проведено дополнительное лабораторно-инструментальное обследование.

Анализ нейросонографических данных показал, что в группе недоношенных детей с ЦМВИ и бактериальной инфекцией частота кровоизлияний в мозг была более высокой. Так, было выявлено, что у недоношенных детей на фоне внутриутробных инфекций имеет место сочетанное поражение ЦНС в виде развития внутрижелудочковых кровоизлияний, что обусловлено не только влиянием гипоксии, но и действием токсинов на сосудистую стенку, приводящим к повышению ее порозности в анатомически «слабых» местах (перивентрикулярные зоны) с нарушением целостности сосудов и развитием перивентрикулярных кровоизлияний. Сравнительная оценка результатов нейросонографии у недоношенных детей с перинатальным инфицированием различной этиологии представлена в табл. 1.

Таблица 1. Эхографические признаки церебральной патологии у недоношенных новорожденных с перинатальным инфицированием

Table 1. Echographic signs of cerebral pathology in premature newborns with perinatal infection

Признаки	I группа n=220 (%)	II группа n=118 (%)	III группа n=95 (%)	χ^2 $p_{ку}$	F p
I. Гемодинамические изменения ишемического характера:	133*** (52,0)	77*** (65,3)	57* (60,0)	$\chi^2=48,4$ <0,001	F=17,9 <0,001
• Нарушение мозгового кровообращения	89 (40,5)	36 (37,1)	29 (30,5)	-	-
• Отек головного мозга	62 (28,2)	13 (13,4)	15 (15,8)	-	-
• Церебральная ишемия II–III степени	12 (5,5)	1 (1,0)	5 (5,3)	-	-
• Перивентрикулярная лейкомаляция	15 (6,8)	2 (2,1)	13 (13,7)	-	-
II. Гемодинамические изменения геморрагического характера:	58** (26,4)	57*** (48,3)	31** (32,6)	$\chi^2=30,5$ <0,001	F=10,8 <0,001
• ПВК I степени	36 (16,4)	34 (28,8)	21 (22,1)	-	-
• ПВК II степени	16 (7,3)	20 (19,3)	8 (8,4)	-	-
• ПВК III степени	6 (2,8)	3 (2,5)	2 (2,1)	-	-
III. Гемодинамические изменения инфекционного характера:	34 (15,5)	20 (16,9)	18 (18,9)	$\chi^2=7,1$ 0,069	F=2,4 0,068
• Вентрикулит	33** (15,0)	16 (13,6)	16 (16,8)	-	-
• Менингит	2 (0,9)	4 (3,4)	3 (3,2)	-	-
• Кальцификаты	9 (4,1)	14 (11,9)	-	-	-

Таблица 1. Эхографические признаки церебральной патологии у недоношенных новорожденных с перинатальным инфицированием (Окончание)

Table 1. Echographic signs of cerebral pathology in premature newborns with perinatal infection (Continuation)

Признаки	I группа n=220 (%)	II группа n=118 (%)	III группа n=95 (%)	χ^2 p_{ku}	F p
IV. Пороки развития головного мозга:	2 (0,9)	11 (0,8)	2 (2,1)	-	-
• Перивентрикулярные кисты	16 (7,3)	21 (17,8)	1 (1,7)	-	-
• Минерализационная васкулопатия	12 (5,5)	16 (13,6)	2 (2,1)	-	-
V. Вентрикуломегалия	45 (20,5)	30 (25,4)	22 (23,4)	-	-

Примечание. Статистическая достоверность разницы (p) с показателями группы сравнения: * — $<0,05$, ** — $<0,01$, *** — $<0,001$; χ^2 и p_{ku} — результаты одностороннего вариационного анализа по критерию Краскела–Уоллиса; F и p — результаты однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера. ПВК — перивентрикулярные кровоизлияния.

Note. Statistical significance of the difference (p) with the indices of the comparison group: * — $<0,05$, ** — $<0,01$, *** — $<0,001$; χ^2 и p_{ku} — results of a one-way analysis of variance by the Kruskal-Wallis criterion; F и p — results of a single-factor analysis of variance by the Fisher criterion. ПВК — periventricular hemorrhage.

Гемодинамические изменения инфекционного характера развивались у недоношенных с перинатальными инфекциями во всех трех группах примерно с одинаковой частотой: у 34/220 (15,5%) детей с ЦМВИ; у 20/118 (17,0%) — со смешанной инфекцией; у 18/95 (19,0%) — с бактериальной инфекцией. Анализ результатов нейросонографии показал, что вентрикулит чаще встречался у недоношенных с ЦМВИ и бактериальным инфицированием, а менингит — у детей со смешанной и бактериальной инфекциями.

Вентрикуломегалия различной степени тяжести диагностирована у инфицированных недоношенных всех трех групп почти с одинаковой частотой, но чаще отмечалась у пациентов со смешанной (30/118; 25,4%) и бактериальной (22/95; 23,2%) инфекцией, что свидетельствует о тяжелых патологических процессах, сопровождающихся внутричерепными кровоизлияниями в головном мозге у данного контингента больных.

Такие патологические нейросонографические признаки, как кальцификаты, кисты и минерализационная васкулопатия, у недоношенных с перинатальными инфекциями встречались достаточно редко. Так, кальцификаты у инфицированных ЦМВ отмечались в 7,3% случаев, при смешанном инфицировании — в 4,1%. Минерализационная васкулопатия с большей частотой встречалась в группе недоношенных со смешанной инфекцией.

При анализе полученных данных при перинатальном инфицировании пороки развития головного мозга выявлены у 14 недоношенных детей: у 2 детей с ЦМВИ, у 10 — со смешанной, у 2 — с бактериальной инфекцией.

Таким образом, показано, что гипоксически-ишемическое и гипоксически-геморрагическое инфекционное поражение центральной нервной системы чаще встречалось у недоношенных детей со смешанной и бактериальной инфекцией.

Концентрацию NSE в сыворотке крови у обследуемых детей определяли на 5–7-е сут жизни в остром периоде заболевания при поступлении в стационар и в динамике на 25–28-е сут жизни (завершение неонатального периода). В сыворотке крови недоношенных детей без признаков перинатального инфицирования уровень NSE составил $6,0 \pm 0,8$ нг/л, в то время как у недоношенных детей с ЦМВИ он был выше в 3,4 раза и составил в среднем $20,3 \pm 1,3$ нг/л. При сопоставлении уровней NSE у недоношенных с микст-инфекцией в раннем и позднем неонатальных периодах показано различие в 1,4 раза ($29,6 \pm 2,5$ против $20,7 \pm 1,8$ нг/л соответственно). У недоношенных с бактериальной инфекцией отмечалась повы-

шенная продукция NSE по сравнению с детьми группы контроля в 3,4 раза ($p < 0,001$). В целом в раннем неонатальном возрасте уровень NSE в сыворотке крови детей с перинатальным инфицированием колебался от 7,9 до 31 нг/л, в среднем составив $20,3 \pm 1,9$ нг/л. При динамическом наблюдении этот показатель оставался высоким и к 28-му дню жизни у инфицированных недоношенных составлял в среднем $18,0 \pm 1,5$ нг/л, не достигая нормативных значений (табл. 2).

Изучение особенностей цитокинового статуса у новорожденных с перинатальными инфекциями с применением критерия Краскела–Уоллиса выявило общее статистически достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов по сравнению с показателями группы сравнения: IL6 — в 5,4 раза ($\chi^2 = 33,9$; $p < 0,001$), IL1 β — в 5,5 раза ($\chi^2 = 27,0$; $p < 0,001$).

Наиболее высокий уровень IL1 β отмечался у недоношенных с ЦМВИ и бактериальной инфекцией, IL6 — у недоношенных со смешанной и бактериальной инфекцией.

Анализируя значения NSE у недоношенных, были вычислены площадь ROC-кривой, стандартная ошибка, а также определены 95% верхние и нижние границы площади (Confidence interval, CI) и асимптотические значения (достоверность результата): согласно значениям NSE, $S = 0,971 \pm 0,022$ (95% CI 0,928–1,000; $p < 0,001$), IL1 β у недоношенных — $S = 0,990 \pm 0,012$ (95% CI 0,966–1,00; $p < 0,001$), IL6 — $S = 1,000 \pm 0,000$ (95% CI 1,000–1,000; $p < 0,001$).

Для прогностической ценности NSE на основании координат ROC-кривой определены «точки отсечения» (Cut-off Point), когда сумма значений чувствительности и специфичности достигает максимального уровня. У недоношенных оптимальной «точкой отсечения» для NSE является величина 11 пг/мл: в этой точке чувствительность равна $85,3 \pm 6,1\%$, специфичность — $90,0 \pm 9,5\%$. Оптимальной «точкой отсечения» для IL1 β является величина 3,5 пг/мл: в этой точке чувствительность равна 97,1%, специфичность — 90,0%, для IL6 ≥ 4 — 100 и 90,0% соответственно.

Общий диагностический вес теста NSE составил 86,4%, IL1 β — 95,5%, IL6 — 97,7%, что свидетельствует об их хорошей диагностической ценности.

Далее мы применили односторонний дисперсионный анализ ANOVA (Analysis of variance) и оценили вес фактора (ВФ) при $NSE \geq 11$ (ВФ=84,8; 95% CI 86,3–83,3; $p < 0,001$), IL1 $\beta > 3,5$ (ВФ=313,1; 95% CI 333,8–292,4; $p < 0,05$), IL6 $> 4,0$ (ВФ=695,5; 95% CI 753,2–637,7; $p < 0,001$).

Таблица 2. Нейроиммунологические показатели в сыворотке крови недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями

Table 2. Neuroimmunological indices in the serum of premature neonates with perinatal infections

Показатель, пг/мл	Группа сравнения n=12	I группа n=14	II группа n=9	III группа n=21	χ^2 p_{ku}	F p
IL1 β	2,8 $\pm$ 0,2 (2,4–3,2)	14,2 $\pm$ 2,5 (8,8–19,5)	9,5 $\pm$ 1,9 (5–13,9)	21,8 $\pm$ 3,4 (14,2–29,3)	$\chi^2=27,0$ <0,001	F=10,1 <0,001
IL6	3,4 $\pm$ 0,1 (3,2–3,7)	12,7 $\pm$ 1,6 (9,3–16,1)	16,1 $\pm$ 2,0 (11,6–20,7)	28,2 $\pm$ 2,2 (23,4–33,1)	$\chi^2=34$ <0,001	F=35,6 <0,001
NSE 5–7-е сут	6,0 $\pm$ 0,8 (4–12)	20,3 $\pm$ 1,3 (7–29)	29,6 $\pm$ 2,5 (14–41)	20,3 $\pm$ 1,9 (7,9–31)	$\chi^2=20,3$ <0,001	F=9,1 <0,001
NSE 25–28-е сут	14,5 $\pm$ 1,1 (8–21,2)	14,5 $\pm$ 1,1 (8–21,2)	20,7 $\pm$ 1,8 (12,8–32)	18,0 $\pm$ 1,5 (9,9–23,5)	$\chi^2=0,9$ <0,001	F=0,53 0,006

Примечание. Статистическая достоверность разницы (p) с показателями группы сравнения: * — <0,05, ** — <0,01, *** — <0,001 (в скобках указан 95% доверительный интервал, его нижняя и верхняя границы); χ^2 и p_{ku} — результаты одностороннего вариационного анализа по критерию Краскела–Уоллиса; F и p — результаты однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера.

Note. Statistical significance of the difference (p) with the indices of the comparison group: * — <0,05, ** — <0,01, *** — <0,001 (95% confidence interval in parentheses, its lower and upper thresholds); χ^2 и p_{ku} — results of a one-way analysis of variance by the Kruskal-Wallis criterion; F и p — results of a single-factor analysis of variance by the Fisher criterion.

У недоношенных с перинатальными инфекциями с помощью корреляционного анализа ρ -Спирмена (ρ_s) выявлен ряд связей между поражением ЦНС, NSE и показателями, характеризующими тяжесть заболевания. Содержание NSE находилось в прямой средней корреляции с анемией недоношенных, проявляющееся снижением уровня гемоглобина ($\rho_s=0,508$; $p=0,001$) и эритроцитов ($\rho_s=0,355$; $p=0,27$). Уровень NSE зависит от гиперпродукции IL1 β ($\rho_s=0,584$; $p<0,001$) и IL6 ($\rho_s=0,450$; $p=0,001$). Корреляционный анализ выявил прямую среднюю связь с гипоксическим поражением ЦНС ($\rho_s=0,501$; $p<0,001$) и слабую связь с инфекционным поражением ЦНС ($\rho_s=0,353$; $p=0,019$). Рождение недоношенных с перинатальным поражением ЦНС было связано с отягощенным антенатальным анамнезом: гинекологическими заболеваниями ($\rho_s=0,101$; $p=0,30$), анемией беременных ($\rho_s=0,116$; $p=0,030$), экстрагенитальной патологией ($\rho_s=0,13$; $p=0,005$). Гипоксическое поражение ЦНС также находилось в обратно пропорциональной зависимости от антропометрических параметров при рождении: дети имели низкую массу тела ($\rho_s=-0,098$; $p=0,035$), низкую оценку по шкале APGAR на 1-й мин ($\rho_s=-0,485$; $p<0,001$) и на 5-й мин ($\rho_s=-0,440$; $p<0,001$), низкие уровни гемоглобина ($\rho_s=-0,174$; $p<0,001$) и эритроцитов ($\rho_s=-0,156$; $p<0,001$). Прямая связь выявлена между поражением ЦНС и повышением уровня билирубина ($\rho_s=0,256$; $p<0,001$), IL1 β ($\rho_s=0,579$; $p<0,001$), IL6 ($\rho_s=0,547$; $p=0,003$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании определены нейроиммунологические критерии, позволяющие спрогнозировать и оценить степень тяжести поражения ЦНС у недоношенных детей с перинатальными инфекциями.

Анализ проявления перинатальных инфекций показал, что у новорожденных со сроком гестации 27–36 нед 6 дней гипоксически-ишемическое поражение ЦНС чаще встречается в группах детей с ЦМВИ и со смешанной

инфекцией, гипоксически-геморрагическое и инфекционное поражение ЦНС — в группах детей со смешанной и бактериальной инфекциями. По-видимому, повышенное содержание NSE, IL1 β , IL6 в сыворотке крови у недоношенных детей со смешанной инфекцией отражает сочетанный, более глубокий характер повреждения (гипоксия, интоксикация, воспаление). Выявленная корреляция между показателями NSE и провоспалительными цитокинами (IL1 β , IL6) свидетельствует об острой системной реакции организма в ответ на инфекционное воздействие на фоне тяжелого поражения ЦНС и подтверждает тесную взаимосвязь нервной и иммунной систем. Высокий общий диагностический вес теста NSE, IL1 β , IL6 у недоношенных детей с внутриутробным инфицированием позволяет эффективно оценить степень тяжести поражения ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для диагностики церебральных повреждений при перинатальных инфекциях у недоношенных детей целесообразно использовать комплексный подход, включающий клинические, нейросонографические, доплерографические исследования, а также определение содержания NSE, IL1 β , IL6 в сыворотке крови. Таким образом, значимая диагностическая ценность нейроиммунологических показателей у недоношенных детей с внутриутробным инфицированием позволяет использовать их как маркер повреждения гематоэнцефалического барьера, своевременно прогнозировать, оценивать тяжесть поражения ЦНС и проводить раннюю терапевтическую коррекцию.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Царегородцев А.Д., Ружицкая Е.А., Кистенева Л.Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2017. — Т.62. — №1 — С. 5–9. [Tsaregorodtsev AD, Ruzhitskaya EA, Kisteneva LB. Persistent infections in pediatrics: a modern view on the problem. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017;62(1):5–9. (In Russ).]
2. Bale JF Jr. Cytomegalovirus infections. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(3):101–106. doi: 10.1016/j.spen.2012.02.008.
3. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21–47. doi: 10.1128/CMR.00031-13.
4. Cherpes TL, Matthews DB, Maryak SA. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(4):938–944. doi: 10.1097/GRF.0b013e31827146a7.
5. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н., и др. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети // *Вопросы современной педиатрии*. — 2002. — Т.1. — №4 — С. 9–13. [Nisevich LL, Talalaev AG, Kask LN, et al. Vrozhdennye virusnye infektsii i malovesnye deti. *Current pediatrics*. 2002;1(4):9–13. (In Russ).]
6. Долгих Т.И., Белкова Т.Н., Тирская Ю.И., и др. Клинико-иммунологические аспекты внутриутробных инфекций с поражением центральной нервной системы у новорожденных // *Цитокины и воспаление*. — 2011. — Т.10. — №1 — С. 46–50. [Dolgikh TI, Belkova TN, Tirskaia Yul, et al. Clinical and immunological approaches to intrauterine infections with central nervous system affection in neonates. *Cytokines & inflammation*. 2011;10(1):46–50. (In Russ).]
7. Мамедбейли А.К. Сравнительная характеристика поражений центральной нервной системы у новорожденных с внутриутробными инфекциями различной этиологии // *Вопросы практической педиатрии*. — 2010. — №3 — С. 95–96. [Mamedbeili AK. Sravnitel'naya kharakteristika porazhenii tsentral'noi nervnoi sistemy u novorozhdennykh s vnutriutrobnymi infektsiyami razlichnoi etiologii. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2010;(3):95–96. (In Russ).]
8. Таранушенко Т.Е., Окунева О.С., Демьянова И.М. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2010. — Т.89. — №1 — С. 25–31. [Taranushenko TE, Okuneva OS, Dem'yanova IM. Urovni belkov neironal'noi i glial'noi prirody v krovi novorozhdennykh pri tserebral'noi ishemii. *Pediatriia*. 2010;89(1):25–31. (In Russ).]
9. МаксUTOва А.К. Особенности системного воспалительного ответа у доношенных и недоношенных детей при врожденной инфекции ДНК-вирусной этиологии: Автореферат. ...дисс. канд. мед. наук. — Новосибирск; 2009. 44 с. [Maksutova AK. Osobennosti sistemnogo vospalitel'nogo otveta u donoshennykh i nedonoshennykh detei pri vrozhdennoi infektsii DNK-virusnoi etiologii. [dissertation abstract] Novosibirsk; 2009. 44 p. (In Russ).]
10. Кравченко Л.В., Афонин А.А. Особенности цитокинового статуса у детей первых месяцев жизни с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т.90. — №1 — С. 39–43. [Kravchenko LV, Afonin AA. Osobennosti tsitokinovogo statusa u detei pervykh mesyatsev zhizni s generalizovannoi tsitomegalovirusnoi infektsiei. *Pediatriia*. 2011;90(1):39–43. (In Russ).]
11. Zarkesh M, Sedaghat F, Heidarzadeh A, et al. Diagnostic value of IL6, CRP, WBC, and absolute neutrophil count to predict serious bacterial infection in febrile infants. *Acta Med Iran*. 2015;53(7):408–411.
12. Çelik HT, Portakal O, Yiğit Ş, et al. Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Int*. 2016;58(2):119–125. doi: 10.1111/ped.12754.
13. Cernada M, Badia N, Modesto V, et al. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 2012;101(5):e203–207. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02577.x.
14. Steinberger E, Hofer N, Resch B. Cord blood procalcitonin and Interleukin-6 are highly sensitive and specific in the prediction of early onset sepsis in preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(5):432–436. doi: 10.3109/00365513.2014.900696.
15. Singh HV, Pandey A, Shrivastava AK, et al. Prognostic value of neuron specific enolase and IL10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clin Chim Acta*. 2013;419:136–138. doi: 10.1016/j.cca.2013.02.014.
16. Chalak LF, Sánchez PJ, Adams-Huet B, et al. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr*. 2014;164(3):468–474.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.067.
17. Гараев В.Р., Зубарева О.Е., Шумилина М.В. Влияние содержания провоспалительных цитокинов в крови на повторную судорожную активность у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2011. — №4 — С. 49–51. [Garaev VR, Zubareva OE, Shumilina MV. Impact of having antiinflammatory cytokines in blood onto recurring convulsive activities of new-born babies with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2011;(4):49–51. (In Russ).]
18. Сеидбекова Ф.О. Факторы риска развития врожденных пороков у новорожденных в городе Баку: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Баку; 2015. 62 с. [Seidbekova FO. Faktory riska razvitiya vrozhdennykh porokov u novorozhdennykh v gorode Baku. [dissertation abstract] Baku; 2015. 62 p. (In Russ).]

Г.С. Китарова¹, Т.Т. Мамырбаева¹, А. Суванбеков², В.К. Шукурова³

¹ Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

² Министерство здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика

³ Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации, Бишкек, Кыргызская Республика

Вакцинация детей в Кыргызской Республике

Контактная информация:

Китарова Гульжан Сапаровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры физики, медицинской информатики и биологии Кыргызско-Российского Славянского университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, директор Республиканской научной медицинской библиотеки Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, д. 1, тел.: +996 (312) 66-20-05, e-mail: g_kitarova@mz.med.kg

Статья поступила: 11.12.2017 г., принята к печати: 12.02.2018 г.

Вакцинация во всем мире признана наиболее эффективной мерой профилактики многих инфекционных болезней детского возраста (вакциноуправляемых). **Цель исследования** — оценить реальную ситуацию по иммунизации и осведомленности матерей о вакцинации детей в возрасте до 5 лет жизни. **Методы.** Использованы данные национальной системы отчетности по охвату детей до 5 лет вакцинацией и двух репрезентативных исследований — многоиндикаторного кластерного и медико-демографического. Проведено кластерное исследование осведомленности и отношения матерей к вакцинации детей в возрасте до 5 лет жизни. Всего отобрано 30 кластеров из 93 сел данной области методом случайной выборки. **Результаты.** В Кыргызской Республике показатели охвата детей полным комплексом прививок согласно национальному календарю вакцинации, по данным официальной статистики и двух репрезентативных исследований на уровне домашних хозяйств, разноречивы и колеблются в пределах 72,5–97,5%. При этом за последние 15 лет доля детей в возрасте 18–29 мес, которые получили все основные прививки, рекомендуемые ВОЗ, снизилась на 10%. На статус вакцинации детей большее влияние оказывал уровень информированности матерей о значении процедуры: от прививок отказались 34,4% респондентов, отрицавшие возможность профилактики инфекционных болезней путем вакцинации, против 4,2% матерей, которые сомневались в ее эффективности. Между тем качество консультирования матерей медицинскими работниками не способствует лучшему пониманию матерями важности вакцинации для здоровья детей и их выживания. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о наличии проблем с охватом детей полным комплексом прививок, достоверностью регистрации числа привитых детей и информированием населения о значении вакцинации для профилактики ряда инфекционных заболеваний и улучшения выживаемости детей первых 5 лет жизни. Эти данные должны учитываться при разработке программ по улучшению ситуации с вакцинацией детей в Кыргызской Республике.

Ключевые слова: вакцинация детей до 5 лет жизни, информированность сельских матерей о вакцинации детей.

(Для цитирования: Китарова Г.С., Мамырбаева Т.Т., Суванбеков А., Шукурова В.К. Вакцинация детей в Кыргызской Республике. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 101–106. doi: 10.15690/pf.v15i1.1850)

ВВЕДЕНИЕ

Вакцинация является эффективной профилактической мерой снижения смертности детей и взрослых от управляемых инфекционных заболеваний. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), благодаря иммунизации ежегодно предотвращаются 2,5 млн смертей среди всех возрастных групп населения [1]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), в XXI в., по сравнению с XX в., смертность от дифтерии и полиомиелита снизилась на 100%, от кори, краснухи и столбняка — на 99%, от коклюша — на 89% [2].

Во всем мире до внедрения массовой вакцинации против гемофильной инфекции типа b (*Haemophilus influenzae type b*, Hib) более 8 млн детей в возрасте до 5 лет заболевали Hib-менингитом/пневмонией, которые более чем в 371 тыс. случаев заканчивались смертью [3]. В то же время в США, где уровень охвата детей вакцинацией против Hib-инфекции составляет

90%, удалось достигнуть значительных успехов в борьбе с данной инфекцией [4].

Однако 1,5 млн детей в мире по-прежнему умирают от болезней, предупреждаемых с помощью вакцин, что составляет почти 20% от общей смертности среди детей до 5 лет жизни [1]. Между тем, согласно подсчетам ВОЗ, странам необходимо повысить уровень охвата прививками до 90%, чтобы эффективно предотвращать летальные исходы среди детей в возрасте до 5 лет от вакциноуправляемых инфекционных болезней [5].

Поиск факторов, влияющих на низкие показатели вакцинации среди декретированных групп детей, необходим для планирования мероприятий по улучшению ситуации в области иммунизации. К настоящему времени выполнено много исследований, направленных на изучение причин недостаточного охвата вакцинацией в разных странах [6, 7]. Так, в развивающихся странах ведущее значение имеют социально-экономические факторы (недостаточная информированность; ограничения в доступе к качественным вакцинным

препаратам; проблемы с транспортировкой и хранением вакцин с соблюдением соответствующего холодового режима), в индустриальных странах на первый план выступает отказ родителей от вакцинации своих детей из-за широкого, часто искаженного обсуждения случаев осложнений от вакцинации в средствах массовой информации, социальных сетях и т.д. Но различия климатогеографических, социальных (внутренняя миграция), религиозных и демографических условий, а также уровня развития систем здравоохранения и информационных технологий в целом не позволяют утверждать, что результаты исследований в других странах в полном объеме приемлемы для Кыргызской Республики.

Цель настоящего исследования — оценка реальной ситуации состояния иммунизации и осведомленности матерей о вакцинации детей в возрасте до 5 лет.

МЕТОДЫ

Использованы данные национальной системы отчетности об охвате детей в возрасте до 5 лет вакцинацией и двух репрезентативных исследований — медико-демографического исследования (МДИ) [8] и многоиндикаторного кластерного обследования (МИКО) [9] на уровне домохозяйств, которые проводились с учетом национальных особенностей.

Проведено также кластерное исследование осведомленности и отношения матерей к вакцинации детей в возрасте до 5 лет. Всего отобрано 30 кластеров из 93 сел в данной области методом случайной выборки. В каждом кластере методом случайной выборки отбирали по 15 детей в возрасте до 5 лет, которые были включены в исследование. Для этого использовали списки детей в возрасте до 5 лет в каждом кластере в «Журнале переписи детей от 0 до 17 лет». В зависимости от количе-

ства детей до 5 лет жизни в каждом кластере определяли так называемый шаг отбора.

Отобранных для участия в исследовании детей с матерями на дому посещали обученные интервьюеры и проводили опрос. Проведены также 2 фокус-групповых обсуждения (качественное исследование) с медицинскими работниками с целью изучения их отношения к консультированию матерей по вопросам вакцинации детей.

Для включения в исследование получали согласие матерей на участие в устной и письменной форме. Текст информированного согласия, который подписывался матерями, обязательно содержал информацию об отсутствии каких-либо последствий для нее и ее ребенка в случае отказа от участия в опросе.

Источники данных

Фактическое состояние вакцинации в стране представлено по данным официальной статистики Республиканского медико-информационного центра [8], медико-демографического исследования (МДИ) от 2012 г. [9] и многоиндикаторного кластерного обследования (МИКО) от 2014 г. [10] на уровне домашних хозяйств, которые были проведены Национальным статистическим комитетом Кыргызской Республики при поддержке соответственно USAID и UNICEF в Кыргызской Республике.

Использованы также данные исследования, проведенного по методологии МДИ в двух регионах Кыргызской Республики в 2014 г. при поддержке Фонда Ага Хан [11].

Для сбора информации об осведомленности матерей на основе типовых вопросников МИКО и МДИ с включением вопросов, уточняющих знания матерей о прививках (значение вакцинации, источники информации, доверяют ли они рекомендациям медицинских работников, кто

Gulzhan S. Kitarova¹, T.T. Mamyrbayeva¹, A. Suvanbekov², V.K. Shukurova³

¹ Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of Russia BN Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic

³ Kyrgyz State Medical Institute for Continuing Medical Education and Professional Development, Bishkek, Kyrgyz Republic

Vaccination of Children in the Kyrgyz Republic

Vaccination is considered worldwide as the most effective preventive measure for many pediatric infectious diseases (vaccine-controlled). **Objective.** The goal of the study was to assess the current state of immunization and parent awareness on the vaccination of children under the age of five. **Methods:** Analysis of data reported by the National Reporting System on the state of vaccination of children under age of five as well as analysis of two representative multi-indicator cluster and medico-demographic studies were used in the study. Cluster study of mothers' general awareness and their attitude towards vaccination of children under the age of five was conducted. Total of 30 clusters from 93 villages in the region were selected by random sampling. **Results:** In the Kyrgyz Republic, the coverage rates of children with a full range of vaccinations in accordance with the National Vaccination Schedule based on reported official statistics and two representative household-level studies are contradictory and range from 72.5% to 97.5%. In the last 15 years, the proportion of children aged 18–29 months who received all main vaccines recommended by WHO decreased by 10% points. The status of vaccinating children was influenced by the level of mothers' awareness on the importance of vaccination: 34.4% of respondents denied vaccinations due to disbelief of the possibility of preventing infectious diseases by vaccination, versus 4.2% of mothers who doubted the effectiveness of vaccinations. Meanwhile, the quality of counseling to mothers performed by health professionals does not contribute to a better understanding of the importance of vaccination for children's health and survival. **Conclusion.** The results of the study indicate the vaccination coverage reduction, unreliability of registered number of vaccinated children, and low level of informational awareness on the importance of vaccination for the prevention of a number of infectious diseases and improvement the survival rate in children under 5 years. This data should be considered when developing programs for the improvement of coverage levels for vaccinations in in the Kyrgyz Republic.

Key words: children vaccination under the age of five, awareness of rural mothers about vaccination of children.

(**For citation:** Gulzhan S. Kitarova, T.T. Mamyrbayeva, A. Suvanbekov, V.K. Shukurova. Vaccination of Children in the Kyrgyz Republic. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 101–106. doi: 10.15690/pf.v15i1.1850)

в семье принимает решение о том, надо ли прививать ребенка), был разработан структурированный вопросник.

Оценка факторов риска

Учитывали возраст, социальный статус, религиозную принадлежность, уровень образования и трудовую занятость матерей. Изучали связь указанных факторов с информированностью и отношением родителей к вакцинации детей.

Статистический анализ

Использовано абсолютное и процентное выражение полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В опросе приняли участие 445 матерей детей в возрасте от рождения до 5 лет жизни. Уровень участия от запланированного количества выборки составил 98,9%, пятеро (1,1%) матерей отказались от участия в исследовании по разным причинам.

В фокус-групповых обсуждениях приняли участие 18 медицинских работников, в том числе 12 семейных сестер/фельдшеров и 6 семейных врачей.

В Кыргызской Республике, по данным официальной статистики, общий охват детей до двухлетнего возраста в течение последних лет колеблется в пределах 95,8–97,5% (табл.).

В то же время, по данным МДИ [9], среди детей в возрасте 24–35 мес жизни 72,5% получили полный комплекс прививок согласно национальному календарю вакцинации (НКВ). При этом доля детей сельской местности (78%), получивших полный комплекс прививок, была выше, чем среди городских сверстников (67%) ($p < 0,05$). Данные МДИ свидетельствуют также о том, что за последние 15 лет доля детей в возрасте 18–29 мес, которые получили все основные прививки, рекомендуемые ВОЗ, снизилась с 84% в 1997 г. до 74% в 2012 (рис. 1) [12].

По результатам другого исследования, проведенного в двух регионах Кыргызской Республики в 2014 г. [11], только 22% детей в возрасте 18–29 мес получили все

рекомендуемые вакцины, что намного ниже, чем у выполненных в рамках МДИ в 2012 г. (74%).

Результаты МИКО по охвату детей полным комплексом прививок согласно НКВ несколько отличаются от данных, полученных МДИ. По данным МИКО, 88% детей в возрасте 24–35 мес согласно НКВ получили полный комплекс прививок против 72,5% детей того же возраста — по данным МДИ. Показатели охвата детей в возрасте 12–23 мес полным комплексом прививок согласно НКВ несколько ниже (68,9%), чем среди детей в возрасте 24–35 мес.

В рамках МДИ (2012) и МИКО (2014) проводилась оценка охвата детей в возрасте 24–35 мес полным комплексом рекомендуемых вакцин в зависимости от уровня образования матерей и квинтиля благосостояния семьи (первый квинтиль соответствует самому бедному, а пятый — самому богатому уровню). В целом уровень образования матерей не оказывал заметного влияния на статус вакцинации детей. Относительно влияния благосостояния семей на вакцинацию детей получены противоречивые результаты. Так, по данным МДИ (2012), чем выше уровень благосостояния семьи, тем ниже доля детей, получивших полный комплекс рекомендуемых вакцин, в то же время результаты МИКО (2014) свидетельствуют об обратном — доля детей из богатых семей значительно больше, чем среди детей из самых бедных семей (рис. 2).

Результаты опроса информированности матерей и фокус-групповых обсуждений с медицинскими работниками

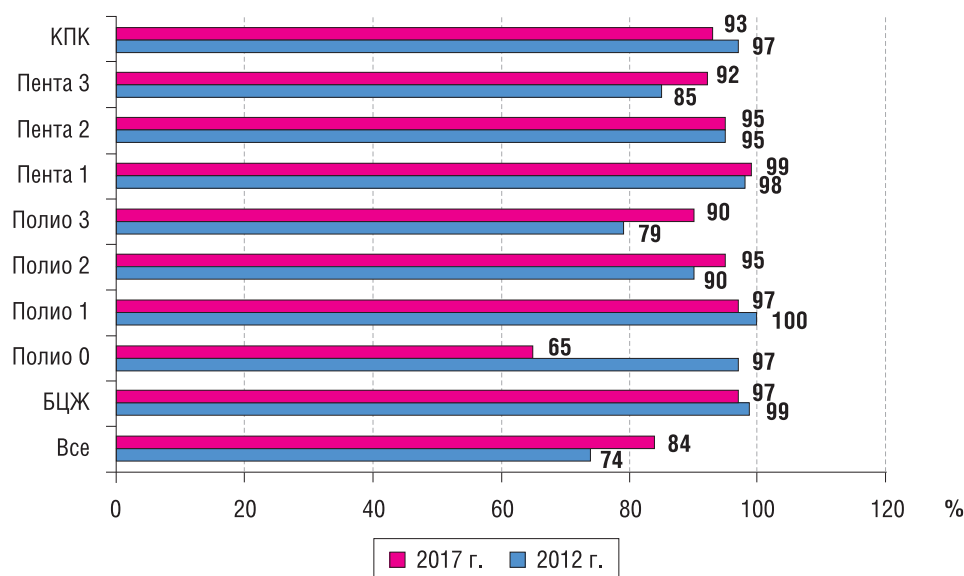
Все опрошенные матери ($n=445$) с детьми в возрасте до 5 лет знали, что вакцинация проводится для профилактики инфекционных заболеваний детского возраста, которые имеют тяжелые последствия вплоть до смертельного исхода. Однако, только 317 (71,2%) человек считали вакцинацию эффективным способом профилактики инфекционных болезней, 96 (21,6%) опрошенных выразили сомнения в достоверности такой информации, 32 (7,2%) матери были не согласны с таким утверждением.

Таблица. Общий охват детей первых 2 лет жизни прививками согласно Национальному календарю прививок Кыргызской Республики, РМИЦ, 2015

Table. Total vaccination coverage of children during the first 2 years of life according to the National Immunization Shedule of the Kyrgyz Republic, RMIC, 2015

Регион	Общий охват детей до 1 года по годам, %				Общий охват детей до 2 лет по годам, %			
	2012	2013	2014	2015	2012	2013	2014	2015
Кыргызская Республика	96,2	96,8	95,8	96,8	96,7	97,6	95,8	97,5
Баткенская обл.	98,3	97,5	98,9	98,4	99,0	98,0	98,6	98,1
Джалал-Абадская обл.	95,9	97,7	94,8	96,5	96,8	98,4	93,6	97,6
Иссык-Кульская обл.	96,9	97,0	91,3	98,0	97,0	97,4	92,6	98,3
Нарынская обл.	97,4	97,9	97,6	97,1	97,5	97,8	97,6	97,4
Ошская обл.	93,0	96,2	98,3	97,2	93,6	97,2	97,4	97,8
Таласская обл.	96,0	95,8	93,4	97,1	97,6	97,2	94,2	97,1
Чуйская обл.	97,6	96,0	96,0	97,2	97,4	97,5	96,3	97,6
г. Бишкек	97,2	96,0	93,7	94,5	97,7	97,0	94,8	96,3
г. Ош	98,5	99,1	96,0	97,4	98,3	98,8	97,3	98,2

Рис. 1. Охват вакцинацией детей в возрасте 18–29 мес по результатам медико-демографических исследований за 1997 и 2012 гг.
Fig. 1. Vaccination coverage of children aged 18–29 months based on the results of medical and demographic studies in 1997 and 2012



Примечание. КПК — вакцина против кори, паротита, краснухи.

Note. КПК — vaccine against measles, mumps, rubella.

Рис. 2. Доля детей, получивших полный комплекс прививок в зависимости от образования матери и квинтиля благосостояния по данным МДИ и МИКО, Кыргызская Республика

Fig. 2. The proportion of children who received a full range of vaccinations, depending on the mother's education and the welfare quintile for data of МДИ and МИКО, Kyrgyz Republic



Примечание. МДИ — медико-демографическое исследование, МИКО — многоиндикаторное кластерное обследование.

Note. МДИ — medical and demographic research, МИКО — multi-indicator cluster survey.

Об отказе от всех прививок, за исключением БЦЖ и первой вакцинации против гепатита В, сообщили 3,4% матерей из общего числа опрошенных, или 34,4% из тех матерей, которые не были согласны с профилактической ролью вакцинации, и 4,2% матерей, которые сомневались в эффективности вакцинации.

Решение о том, надо ли прививать ребенка, принимают в основном матери, однако 28,8% матерей сообщили, что на их решение прививать ребенка или нет сильное влияние оказывает мнение других членов семьи (отца, бабушки/дедушки ребенка), а в 6,8% семей решение о вакцинации принимает отец ребенка.

Информация о вакцинации была получена матерями от медицинских работников, при этом качество консультаций практически все матери оценили как удовлетворительное. Доверяют рекомендациям медицинских работников о вакцинации детей 72,8% матерей. Затруднились ответить 27,2% опрошенных, поскольку в средствах массовой информации часто дается противоречивая информация о пользе и вреде профилактических прививок. В то же время 56,6% матерей отметили, что медицинские работники не называют, от какой именно болезни вакцинируют. Очевидно, в этой связи матери не смогли назвать полный перечень болезней, против кото-

рых проводится вакцинация детей в возрасте до 5 лет жизни. Большинство матерей (68,1%) назвали только по 3 заболевания (туберкулез, полиомиелит и корь), 22,2% указали по 4 инфекции (туберкулез, гепатит, полиомиелит и корь), 9,7% опрошенных ограничились ответом «от разных детских инфекций».

Во время фокус-групповых обсуждений медицинские работники сообщали следующее: «когда мы приглашаем на вакцинацию, не говорим против какой болезни, поскольку для родителей достаточно знать, что надо привести ребенка на прививку»; «если матери/родители интересуются, то более подробно говорим о вакцине», «всегда говорим, как надо наблюдать за ребенком после вакцинации»; также отмечали, что «в средствах массовой информации есть данные о том, что иммунизация наносит вред здоровью детей» и интересовались «правда ли это?»; указывали, что «последние годы родители стали отказываться от вакцинации из религиозных побуждений».

ОБСУЖДЕНИЕ

Для эффективного предотвращения смертности детей в возрасте до 5 лет от вакциноуправляемых инфекционных болезней необходимо повысить уровень охвата прививками до 90% [1]. Несмотря на заметное улучшение охватом вакцинацией детей в возрасте до 5 лет в последние годы во многих странах, особенно в странах с ограниченными финансовыми ресурсами, уровень показателя остается недостаточным [5].

В Кыргызской Республике показатели охвата детей полным комплексом прививок согласно НКВ, по данным официальной статистики (97,5%) и двух репрезентативных исследований на уровне домашних хозяйств (72,5 и 88%), достаточно разноречивы. При этом за последние 15 лет доля детей в возрасте 18–29 мес, которые получили все основные прививки, рекомендуемые ВОЗ, снизилась на 10 процентных пунктов. Более того, для двух регионов Кыргызской Республики существуют репрезентативные данные о том, что только 22% детей в возрасте 18–29 мес получили все рекомендуемые вакцины [11]. Данная ситуация относительно охвата детей вакцинацией, возможно, объясняется различиями в методологии сбора информации, и не исключаются погрешности в регистрации детей, получивших полный комплекс прививок, в официальной статистике. Следовательно, национальным структурам, ответственным за организацию вакцинации детей, следует устранить недостатки в регистрации детей, которые получают полный комплекс прививок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исполнительный комитет. ВОЗ. 128 сессия. Пункт 4.6 предварительной повестки дня 25 ноября 2010 г. [Isполnitel'nyi komitet. VOZ. 128 sessiya. Punkt 4.6 predvaritel'noi povestki dnya 25 noyabrya 2010. (In Russ).] Доступно по: <http://os.x-pdf.ru/20raznoe/723308-1-koncepciya-strategiya-globalnoy-immunizacii-doklad-sekretariata-o.php>. Ссылка активна на 12.12.2017.
2. cdc.gov [Internet]. Comparison of 20th Century Annual Morbidity and Current Morbidity: Vaccine-Preventable Diseases CDC [cited 2017 Oct 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/ed/surv/downloads/VPD-morbidity-slide1-mmwr-508.pdf>.
3. who.int [интернет]. Документ по позиции ВОЗ в отношении вакцин против гемофильной инфекции типа b. 2013. [Dokument po pozitsii VOZ v otnoshenii vaksin protiv gemofil'noi infektsii tipa b. 2013. (In Russ).] Доступно по: http://www.who.int/immunization/Hib_Rus.pdf?ua=1. Ссылка активна на 12.12.2017.

Известно, что полнота охвата вакцинацией в странах зависит от уровня образования родителей, благосостояния семей и доступности медицинских услуг [6, 7]. Однако, данные двух репрезентативных исследований свидетельствуют, что статус вакцинации детей в Кыргызской Республике не зависел от уровня образования матерей, а влияние благосостояния семей на полноту охвата детей иммунизацией было неоднозначным [9, 10]. На статус вакцинации детей больше всего оказывал влияние уровень информированности матерей о прививках. Между тем качество консультирования матерей медицинскими работниками было недостаточным, т.е. по признанию самих же медицинских работников, они не всегда дают матерям полную информацию о вакцине, против каких инфекционных заболеваний вакцинируются дети, не говорят о возможных исходах для здоровья детей. В то же время следует отметить, что большинство матерей доверяют рекомендациям медицинских работников относительно важности и пользы вакцинации детей. Это обстоятельство должно быть максимально использовано для улучшения ситуации с охватом детей полным комплексом прививок согласно НКВ.

Ограничения исследования

Методология сбора информации в репрезентативных исследованиях МИКО и МДИ и национальной системе отчетности разная, что в конечном итоге вызывает сложности в сравнительной оценке динамики охвата вакцинацией детей до 5 лет жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о существовании проблем с охватом детей полным комплексом прививок, достоверностью регистрации числа привитых детей и информированием населения о значении вакцинации для профилактики ряда инфекционных заболеваний и улучшения выживаемости детей первых 5 лет жизни. Эти данные должны учитываться при разработке программ по улучшению ситуации с вакцинацией детей в Кыргызской Республике.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы статьи подтвердили отсутствие финансирования какой-либо организацией подготовки данной статьи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Impact of vaccines universally recommended for children--United States, 1990-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48(12):243-348.
5. who.int [интернет]. Охват иммунизацией. Информационный бюллетень ВОЗ. 2015. [Immunization coverage. Fact sheet. 2015. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/ru/#> Ссылка активна на 12.12.2017.
6. Кригер Е.А., Самодова О.В., Рогушина Н.Л., Борисова Т.А. Отношение родителей к вакцинации детей и факторы, связанные с отказом от прививок // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т.95. — №2 — С. 91–95. [Kriger EA, Samodova OV, Rogushina NL, Borisova TA. Parents' attitudes to vaccination of children and factors of vaccinations refuse. *Pediatririia*. 2016;95(2):91–95. (In Russ).]
7. who.int [Internet]. State of inequality: childhood immunization. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited

2017 Dec 17]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252541/1/9789241511735-eng.pdf>.

8. Министерство здравоохранения Кыргызской Республики, Республиканский медико-информационный центр. *Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения Кыргызской Республики в 2015 году*. — Бишкек; 2016. — 379 с. [Ministerstvo zdravookhraneniya Kyrgyzskoi Respubliki, Respublikanskii mediko-informatsionnyi tsentr. *Zdorov'e naseleniya i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya Kyrgyzskoi Respubliki v 2015 godu*. Bishkek; 2016. 379 p. (In Russ).]

9. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики. *Медико-демографическое исследование*. — Бишкек; 2012. — 475 с. [Natsional'nyi statisticheskii komitet Kyrgyzskoi Respubliki. *Mediko-demograficheskoe issledovanie*. Bishkek; 2012. 475 p. (In Russ).]

10. Кыргызская Республика. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики. *Кластерное исследование по многим показателям*. — Бишкек; 2014. — 24 с. [Kyrgyzskaya

Respublika. Natsional'nyi statisticheskii komitet Kyrgyzskoi Respubliki. *Klasternoe issledovanie po mnogim pokazatelyam*. Bishkek; 2014. 24 p. (In Russ).]

11. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики. *Исследование исходного уровня здоровья и питания*. — Бишкек; 2014. — 12 с. [Natsional'nyi statisticheskii komitet Kyrgyzskoi Respubliki. *Issledovanie iskhodnogo urovnya zdorov'ya i pitaniya*. Bishkek; 2014. 12 p. (In Russ).]

12. Мамырбаева Т.Т., Нажимидинова Г.Т., Самохлеб Г.Я., Киндякова О.Д. *Отчет об оценке прогресса в достижении целей и задач ЦРТ по результатам мультииндикаторного кластерного обследования, проведенного в Кыргызской Республике в 2006 и 2014 гг.* — Бишкек; 2016. — 54 с. [Mamyrbayeva TT, Nazhimidinova GT, Samokhleb GYa, Kindyakova OD. *Otchet ob otsenke progressa v dostizhenii tselei i zadach TsRT po rezul'tatam mul'tiindikatornogo klasternogo obsledovaniya, provedennogo v Kyrgyzskoi Respublike v 2006 i 2014 gg*. Bishkek; 2016. 54 p. (In Russ).]

Симуляционно-тренинговый центр Национального научно-практического центра здоровья детей

106



Тематические курсы: *

- базовая и расширенная сердечно-легочная реанимация (основы тренинга PALS);
- нарушения сердечного ритма и антиаритмическая терапия;
- острая дыхательная недостаточность и респираторная терапия;
- первая помощь при неотложных состояниях в педиатрии;
- оказание помощи при травмах у детей;
- эндоскопическая хирургия;
- отработка навыков наложения детских швов и основ десмургии.

Преподаватели-тренеры:

- высококвалифицированные специалисты Центра, ежедневно оказывающие неотложную помощь (педиатрическую, хирургическую, реанимационную) детям,
- профессионалы, имеющие специализацию в неонатологии, анестезиологии-реаниматологии, пульмонологии, аллергологии, нефрологии, хирургии, ортопедии и др.

В рамках программы подготовки национальных кадров стран-участниц российского проекта по реализации Мусковской инициативы в 2014 году на базе Центра проведено 5 обучающих научно-практических семинаров.

* — с выдачей сертификатов государственного (российского и международного) образца.

Более подробная информация по адресу: simcenter@nczd.ru

www.nczd.ru



Междисциплинарный Совет экспертов: «Неврологические аспекты гипофосфатазии. Накопленный опыт и открытые вопросы»

16 декабря 2017 г. в Москве состоялось заседание междисциплинарного Совета экспертов: «Неврологические аспекты гипофосфатазии. Накопленный опыт и открытые вопросы».

Актуальным и крайне важным направлением развития современной медицины является лечение орфанных заболеваний у детей. В последние годы этому вопросу уделяется все больше внимания, однако в силу своей редкости многие болезни остаются недостаточно изученными и требуют междисциплинарного подхода при постановке диагноза в выборе тактики ведения пациентов.

К числу таких заболеваний относится гипофосфатазия — наследственная патология обмена веществ, при которой нарушается минерализация костной ткани. При этом поражение опорно-двигательного аппарата зачастую сочетается с другими проявлениями, в том числе неврологическими, включая судороги, задержку психомоторного развития, формирование краниосиностоза и других тяжелых нарушений.

В состав рабочей группы междисциплинарного Совета вошли эксперты ведущих федеральных центров — специалисты, занимающиеся проблемой гипофосфатазии и имеющие практический опыт ведения таких пациентов в России.

Участники Совета:

- *Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна*, педиатр, директор НИИ педиатрии, заместитель директора ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН;
- *Воинова Виктория Юрьевна*, генетик, главный научный сотрудник отделения клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва), д.м.н., профессор;
- *Захарова Екатерина Юрьевна*, генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва), д.м.н., профессор;
- *Иванов Вадим Петрович*, нейрохирург детского нейрохирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);
- *Кузенкова Людмила Михайловна*, невролог, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва), д.м.н., профессор;
- *Куренков Алексей Львович*, невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва), д.м.н.;

- *Мазеркина Надежда Александровна*, эндокринолог, ведущий научный сотрудник отделения детской нейрохирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» (Москва), д.м.н.;
- *Маргиева Теа Валикоевна*, нефролог, заведующая отделением нефроурологических, метаболических болезней и заместительной почечной терапии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва), к.м.н.;
- *Попович София Георгиевна*, невролог, врач отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва);
- *Сатанин Леонид Александрович*, нейрохирург, научный сотрудник отделения детской нейрохирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» (Москва), к.м.н.;
- *Соснина Ирина Брониславовна*, невролог, заместитель главного врача по медицинской части ГУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» (Санкт-Петербург), к.м.н.

В ходе Совета прошла дискуссия и сформулировано мнение экспертов по отдельным вопросам.

1. Неврологическая симптоматика у пациентов с гипофосфатазией

— Существует ли понимание роли щелочной фосфатазы в деятельности нервной системы у врачей-неврологов? Как часто и при каких состояниях в неврологии оценивается активность щелочной фосфатазы?

Гипофосфатазия (ГФФ) — наследственное метаболическое заболевание, при котором в результате мутации в гене *ALPL* нарушается активность фермента — щелочной фосфатазы (ЩФ). Основное клиническое проявление заболевания — нарушение минерализации костной ткани с развитием рахитоподобных изменений и поражением зубочелюстной системы с потерей зубов, однако, при детальном обследовании пациентов с ГФФ нередко выявляются поражения нервной системы различной степени тяжести. Иногда неврологическая симптоматика начинает преобладать в общей клинической картине течения болезней.

Патогенез развития неврологических осложнений при ГФФ связан с участием ЩФ в метаболизме витамина B_6 . Одним из субстратов ЩФ является основная циркулирующая форма витамина B_6 — пиридоксаль 5-фосфат. При ГФФ, когда активность фермента снижается, пиридоксаль 5-фосфат не способен проникать через

гематознцфалический барьер, что приводит к дефициту витамина В₆ в центральной нервной системе и угнетению синтеза нейромедиаторов, в частности гамма-аминомасляной кислоты. Этот патогенетический механизм достаточно хорошо изучен и лежит в основе развития пиридоксинзависимых судорог у пациентов с ГФФ.

Участники Совета обратили внимание, что зачастую пиридоксинзависимые судороги у детей раннего возраста не подвергаются анализу с точки зрения причины их возникновения: судороги купируются введением витамина В₆, и ребенок уходит из под наблюдения специалиста без верификации окончательного диагноза.

Повсеместной и крайне важной проблемой остается отсутствие осведомленности врачей о том, что активность ЩФ зависит от возраста и пола пациента. Важно обращать внимание не только на верхнюю, но и на нижнюю границу нормы, которая тем выше, чем активнее в данный момент рост ребенка и накопление костной массы.

Задача клинической лаборатории — калибровка биохимических анализаторов с целью предоставления корректных значений активности фермента относительно верхних и нижних границ нормы. Только при этом условии врач сможет адекватно оценить значение активности ЩФ и заподозрить диагноз гипофосфатазии при проведении дифференциальной диагностики.

Стоит отметить, несмотря на то, что снижение активности ЩФ является обязательным условием для развития заболевания, в реальной клинической практике не всегда прослеживается четкая корреляция между степенью снижения активности ЩФ и тяжестью клинических проявлений ГФФ.

— *Как дифференцировать неврологические симптомы, характерные для гипофосфатазии, с таковыми при других заболеваниях — при задержке психомоторного развития, судорогах, внутричерепной гипертензии, краниосиностозе, мышечной слабости, других признаках и симптомах?*

По данным проведенных исследований, помимо участия в метаболизме витамина В₆ в головном мозге и синтезе нейромедиаторов, ЩФ отвечает за процесс миелинизации нервных волокон и стабилизации синапсов; оказывая влияние на метаболизм АТФ, принимает участие в анаэробном гликолизе при гипоксии головного мозга. Такая важная роль ЩФ в развитии и функционировании нервной системы может объяснять высокую частоту неврологических осложнений у пациентов с ГФФ, когда активность фермента угнетена. При этом неврологические проявления не обладают какой-либо специфичностью и часто встречаются в практике детского невролога: судороги, задержка физического и психомоторного развития, дефицит внимания, мышечная слабость, быстрая утомляемость, внутричерепная гипертензия и другие нарушения.

Для более глубокого понимания патогенеза гипофосфатазии в целом и развития осложнений со стороны нервной системы в частности требуется дальнейшее изучение роли ЩФ в организме человека.

Отдельного внимания заслуживают краниосиностозы. По данным опубликованных наблюдений, частота этого осложнения при тяжелых формах гипофосфатазии может достигать 30%. При этом для краниосиностозов при ГФФ характерен полиморфизм и прогрессирующее течение, что требует совместного ведения пациентов как неврологами, так и нейрохирургами на протяжении всей жизни пациента с целью контроля развития осложнений и коррекции тактики ведения.

2. Диагностика и тактика ведения пациентов с ГФФ с неврологической симптоматикой

Критерии постановки диагноза гипофосфатазии

В ходе Совета эксперты обсудили такую важную тему, как критерии постановки диагноза. В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ГФФ, наличие клинических проявлений заболевания в сочетании со стойким снижением активности ЩФ является достаточным основанием для постановки диагноза.

Для дополнительного подтверждения диагноза всем пациентам проводят генетическое исследование для выявления мутации в гене *ALPL*. На данный момент описано 349 мутаций, и их число с каждым годом растет по мере выявления и обследования новых пациентов. При этом существуют пациенты, у которых не удается обнаружить мутацию в гене *ALPL* с применением стандартного метода секвенирования.

Клинический генетик Е.Ю. Захарова выразила мнение, которое поддержали все эксперты, что в такой ситуации для уточнения диагноза показано проведение полноэкзомного секвенирования. Этот метод имеет большую информативность в сравнении с исследованием только одного гена или группы генов (генетические панели), применение которых становятся все менее актуальной методикой в диагностике наследственных заболеваний.

Наследование мутации может происходить как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному пути, что приводит к широкому спектру выявляемых генотипических вариантов, и одним из открытых вопросов является корреляция между генотипом и фенотипом пациентов с ГФФ.

В качестве возможного направления для решения этой проблемы Совет рекомендовал создание единого регистра пациентов в России с фиксацией фенотипических проявлений, биохимических показателей, результатов генетического обследования и последующим анализом полученных данных с участием в том числе экспертов международного уровня.

Эксперты также пришли к выводу, что для всесторонней оценки пациентов при обследовании, постановки диагноза и последующего динамического наблюдения необходимо разработать шкалу (проверочный лист) с основными признаками и симптомами ГФФ, при этом симптомы могут быть ранжированы по клинической значимости. Кроме того, важно определить временные интервалы для тех или иных обследований. В проверочный лист можно будет вносить данные о текущем состоянии пациента, заключения профильных специалистов и результаты инструментального обследования, что в совокупности позволит сделать вывод о тяжести текущего состояния и прогрессировании заболевания.

Тактика ведения пациентов с ГФФ при наличии симптомов поражения нервной системы

Каждый конкретный пациент с ГФФ с выявленными неврологическими проявлениями должен быть проконсультирован по показаниям профильными специалистами — неврологом, эпилептологом, клиническим генетиком, психологом, окулистом, нейрохирургом. В зависимости от выявленных нарушений проводится индивидуальный выбор тактики лечения, например подбор противосудорожной терапии, назначение специфической терапии, решаются вопросы об оперативном лечении, необходимости инициации ферментзаместительной терапии.

В случае затруднений при постановке диагноза и выбора метода лечения решения должны приниматься врачебным консилиумом.

Краниосиностозы при ГФФ.

Объем обследования для выбора тактики ведения. Необходимость хирургического лечения: показания и противопоказания

По наблюдению Л.А. Сатанина из собственной клинической практики, наиболее частой жалобой у пациентов с ГФФ, с точки зрения нейрохирурга, является нарушение формирования костей свода черепа. В большинстве случаев это не требует радикальных методов лечения, но должно вызывать настороженность и требует наблюдения врачей разных специальностей — генетиков, неврологов, окулистов, нейрохирургов.

В опубликованном описании серии из 20 случаев ГФФ у 7 пациентов зафиксировано развитие краниосиностоза, при этом 4 пациентам потребовалось оперативное лечение. Краниосиностоз при ГФФ носит вторичный характер, в основе проблемы — нарушение кальций-фосфорного обмена и формирования костей черепа. Как и при других заболеваниях с нарушением обмена, данное осложнение при ГФФ не может быть выявлено при рождении ребенка, а формируется с возрастом: таким образом, крайне важно динамическое наблюдение за ребенком с целью предотвращения развития тяжелых осложнений.

Краниосиностозы при ГФФ характеризуются:

- полиморфностью, т.е. неспецифичностью: затронуты могут быть любые швы или их сочетания, вплоть до формирования пансиностоза;
- прогрессированием с течением времени;
- возможностью формирования мальформации Киари с дистопией миндалин мозжечка и нарушением оттока ликвора; в крайних случаях — развитие синингомиелии и гидроцефалии.

Патоморфология развития краниосиностозов при ГФФ до конца не ясна. Предположительно процесс формирования может быть связан с нарушением обмена кальция. При ГФФ нарушается утилизация кальция костной тканью, как следствие, возникает гиперкальциемия, что клинически проявляется очагами эктопической кальцификации. Чаще всего страдают почки (нефрокальциноз), но очаги могут быть любой локализации. Накопление кальция может происходить в швах черепа, что вызывает их преждевременное закрытие и в конечном итоге приводит к основному осложнению краниосиностозов — повышению внутричерепного давления (ВЧД).

Известны 3 основные причины повышения ВЧД при формировании краниосиностоза у пациентов с ГФФ:

- 1) краниocereбральная диспропорция — несоответствие объема полости черепа объему растущего головного мозга;
- 2) нарушение ликвороциркуляции за счет мальформации Киари;
- 3) стеноз отверстия основания черепа за счет утолщения костной ткани, что может вызывать нарушение оттока крови и приводить к венозной гипертензии.

Повышение ВЧД с клиническими проявлениями в виде менингеальных симптомов является главным показанием к оперативному лечению, поэтому важной задачей лечащего врача является своевременная диагностика этого синдрома:

- путем динамического измерения окружности головы с фиксацией прироста;

- регулярных консультаций окулистом для оценки состояния сосудов глазного дна;
- МРТ головного и спинного мозга при наличии подозрения на развитие краниостеноза;
- специальных методов исследования для измерения ВЧД, доступных в специализированных нейрохирургических центрах.

Таким образом, пациент с подозрением на ГФФ должен получить консультацию клинического генетика и невролога, а при выявлении повышенного ВЧД в сочетании с выраженной клинической картиной должен быть направлен к нейрохирургу для решения вопроса о тактике ведения и возможном оперативном вмешательстве.

3. Маршрутизация больных ГФФ с неврологической симптоматикой

— Можно ли рассматривать врачей-неврологов в качестве ключевых специалистов для диагностики и ведения пациентов с ГФФ?

С учетом высокой частоты встречаемости и разнообразия неврологической симптоматики у пациентов с ГФФ эксперты единогласно сошлись во мнении, что врачи-неврологи должны быть обязательно вовлечены как профильные специалисты в процесс обследования и ведения всех пациентов с ГФФ.

— Пациенты с какими неврологическими заболеваниями могут быть дополнительно обследованы с целью дифференциальной диагностики с ГФФ?

Неспецифичность неврологических симптомов не позволяет выделить узкую группу пациентов определенной нозологии для проведения дифференциальной диагностики с ГФФ. Важно при проведении биохимического исследования крови обращать внимание на падение активности ЩФ относительно нижней границы нормы в сочетании с темповой задержкой психоречевого и физического развития, судорогами (особенно фармакорезистентными), неврологической симптоматикой и нарушениями опорно-двигательного аппарата (рахитоподобными деформациями).

— В какие центры экспертизы необходимо направлять пациентов для подтверждения диагноза и оказания специализированной помощи в случае подозрения на ГФФ?

Все присутствовавшие эксперты как представители федеральных и региональных центров подтвердили возможность направления пациентов с ГФФ для подтверждения диагноза, проведения всестороннего обследования и оказания специализированной помощи в следующие учреждения:

- ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва), головной по вопросам педиатрии в стране;
- Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва);
- ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва);
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);
- ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» (Москва);
- ГУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» (Санкт-Петербург).

Памяти Юрия Соломоновича Акоева

(10.10.1963 г. — 15.09.2017 г.)



15 сентября 2017 г. на 54-м году жизни скоропостижно скончался Акоев Юрий Соломонович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением патологии раннего детского возраста НИИ педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

В 1987 г. Юрий Соломонович закончил педиатрический факультет Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино (Авиценны). Получил практический опыт работы в Центральной республиканской больнице, затем поступил в ординатуру НИИ педиатрии АМН СССР и выбрал своей специализацией неонатологию, которая стала его призванием. В 1993 г. приступил к работе в отделении для недоношенных детей НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, и уже в 1994 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-патогенетическое значение состояния ионного гомеостаза при перинатальной энцефалопатии у новорожденных детей».

Дальнейшая трудовая биография Юрия Соломоновича отличалась многообразием профессиональных интересов и высокими клиническими и научными достижениями. Широта кругозора и потрясающая врачебная интуиция в короткие сроки принесли Юрию Соломоновичу известность как превосходному диагносту и врачу, который ставит на ноги самых тяжелых больных. Молодой, умный, красивый, очень человечный и оптимистичный, великолепный профессионал — он обладал редким даром вселять надежду, успокаивать, подбадривать отчаявшихся родителей своих маленьких, иногда почти безнадежных пациентов.

Внимательное отношение к больным, пристальное наблюдение за ходом лечения, поиск новых путей в диагностике и терапии привели к успешной защите докторской диссертации на тему «Функциональные особенности недоношенных детей в раннем онтогенезе» (1999) и публикации более чем 250 научных трудов.

В 2006 г. Ю.С. Акоеву было доверено возглавить открытое в Научном центре здоровья детей РАМН отделение патологии раннего детского возраста. Под руководством Юрия Соломоновича сложился сплоченный коллектив единомышленников, получивший известность на всей территории России. Только за 5 лет через отделение прошли более 1500 сложнейших пациентов. В отделении впервые диагностированы такие редкие болезни, как синдром Шимке, тирозинемия 1-го типа, врожденный персистирующий гиперинсулинизм, болезнь Уиппла и др. Сотрудники отделения одними из первых приняли участие в программе реабилитации детей, рожденных с экстремально низкой массой тела. Врачебная и организационная деятельность Юрия Соломоновича Акоева была отмечена высшей врачебной категорией, Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Накопленными опытом и знаниями Юрий Соломонович щедро делился с будущими детскими врачами на кафедре педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», с учениками, успешно защищавшими диссертационные работы, выполненные под его руководством.

На разных этапах своей трудовой и научной биографии Ю.С. Акоев являлся ученым секретарем проблемной комиссии «Физиология и патология новорожденных детей», членом редакционной коллегии журналов «Вопросы современной педиатрии», «Вопросы гинекологии, акушерства, и перинатологии».

Заслуги в области подготовки кадров и научные достижения Юрия Соломоновича были отмечены Почетной грамотой Российской академии медицинских наук и присвоением ученого звания «Профессор».

Юрий Соломонович быстро приобрел известность и уважение в профессиональном сообществе: в 1996 г. стал членом Мирового общества перинатологов, с 2001 г. — членом Исполкома Союза педиатров России, в 2000 г. — научным координатором программ по неонатологии, осуществляемых в рамках научной кооперации между НЦЗД РАМН и итальянским представителем ВОЗ в России; экспертом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по педиатрии. В 2015 г. Юрий Соломонович был приглашен в качестве эксперта для участия в реализации международного проекта России/ВОЗ по улучшению оказания медицинской помощи детям в странах Центральной Азии и Африки.

Плодотворную научно-практическую деятельность Ю.С. Акоев сочетал с активной общественной работой: член Координационного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по повышению эффективности акушерско-гинекологической помощи и медицинской помощи детям до 1 года жизни; член Комиссии Минздрава России по направлению граждан Российской Федерации на лечение за пределы территории Российской Федерации за счет средств федерального бюджета; руководитель Комитета по охране здоровья детей Координационного совета по охране здоровья Центрального федерального округа РФ. На протяжении почти десяти лет он участвовал в работе Благотворительного фонда «Вера, Надежда, Любовь».

Безвременный уход Юрия Соломоновича Акоева стал прискорбной датой в истории НМИЦ здоровья детей Минздрава России. Боль утраты талантливого руководителя и прекрасного человека глубоко ранила наши сердца.

В памяти всех, кто знал Юрия Соломоновича, он навсегда останется добрым, отзывчивым и высокопрофессиональным Детским Доктором с большой буквы.

Коллектив НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Исполком Союза педиатров России и редакция журнала «Педиатрическая фармакология» искренне соболезнуют родным и близким профессора Юрия Соломоновича Акоева.

Памяти Андрея Николаевича Гетмана

(26.09.1972 г. — 01.03.2017 г.)



1 марта 2017 г. на 44-м году безвременно ушел из жизни Андрей Николаевич Гетман — кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгеновской компьютерной томографии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии

Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, врач-рентгенолог высшей квалификационной категории, ведущий специалист в области детской лучевой диагностики, замечательный коллега и товарищ, наставник молодежи.

Андрей Николаевич родился в семье военных специалистов, направленных по работе в г. Курган Уральского ФО. В возрасте 10 лет вместе с родителями он переехал в Москву. Желание стать врачом сформировалось у Андрея Николаевича уже в 12 лет, после потери любимого деда. Путь его становления как профессионального врача был нелегким, но твердым в преодолении.

В 1998 г. А.Н. Гетман закончил лечебный факультет Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко по специальности «лечебное дело». Выбрав специализацию по лучевой диагностике, Андрей Николаевич постоянно повышал свой профессиональный уровень: стажировался в выполнении компьютерной и магнитно-резонансной томографии в Гейдельбергском университете (ФРГ), многократно выступал с докладами на научных форумах в России и за рубежом, был постоянным членом различных экспертных советов.

По окончании в 2000 г. ординатуры по специальности «неврология» и до 2012 г. Андрей Николаевич трудился в системе ОАО «Российские железные дороги», защитил диссертацию на тему «Современная лучевая диагностика распространенных опухолей полости носа, придаточных пазух и верхней челюсти», руководил Центром лучевой диагностики Научного клинического центра ОАО «РЖД», был главным рентгенологом Департамента здравоохранения ОАО «РЖД». Более 10 лет занимался преподавательской деятельностью в должности доцента на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

В 2012 г. Андрей Николаевич Гетман пришел в Научный центр здоровья детей и сразу же стало понятно, что наши ряды пополнились неординарным, харизматичным, равнодушным, эрудированным сотрудником. За кратчайший период Андрей Николаевич вошел в коллектив Центра, завоевав уважение и доверие и как человек, и как большой профессионал. Он владел методиками исследования различных органов и систем человеческого организма при помощи КТ и МРТ, имея многолетний опыт работы на диагностическом оборудовании любых фирм-производителей. Коллеги с большим удовольствием слушали его интереснейшие презентации, основное внимание в которых уделялось актуальным вопросам и особенностям лучевой диагностики детского возраста. Так, например, когда в НЦЗД все чаще стали обращаться пациенты, пристрастившиеся к курительным смесям и электронным сигаретам, с жалобами на неврологическую симптоматику, Андреем Николаевичем тут же была подготовлена обучающая презентация на эту тему, где убедительно — с помощью КТ- и МРТ-снимков — демонстрировалось, насколько губительно влияет на мозг это пристрастие, расцениваемое молодым поколением как «безвредная» забава.

Работать с Андреем Николаевичем было легко. Он был исполнительный, позитивный, готовый в любую минуту прийти на помощь. Энергия, оптимизм и его великолепный юмор служили хорошей поддержкой для всех нас. Мало кто знает, что Андрей Николаевич писал стихи, музицировал. Любил много путешествовать, хотел увидеть красоты мира и постичь их.

У Андрея Николаевича подрастают замечательные сыновья, и, возможно, кто-то из них продолжит его дело.

Андрей Николаевич Гетман отработал в НМИЦ здоровья детей недолго, но оставил о себе неизгладимый след: его уже нет, а пациенты звонят и хотят попасть на прием именно к нему, поэтому каждый раз очень тяжело сообщать людям, что это уже, к сожалению, невозможно...

Светлая память об Андрее Николаевиче навсегда сохранится в наших сердцах.

Коллектив НМИЦ здоровья детей Минздрава России и редакция журнала «Педиатрическая фармакология» искренне соболезнуют родным и близким Андрея Николаевича Гетмана.

Памяти Александра Геннадьевича Ильина

(02.06.1956 г. — 04.03.2017 г.)



4 марта 2017 г. безвременно ушел из жизни высочайший профессионал — доктор медицинских наук, профессор Александр Геннадьевич Ильин.

Александр Геннадьевич Ильин родился в семье служащих в одном из старинных районов Москвы — Замоскворечье, где и прожил

всю жизнь. В 1979 г. закончил ММИ им. И.М. Сеченова, I лечебный факультет по специальности «лечебное дело». С апреля 1984 г. он приступил к научной работе в должности младшего научного сотрудника, а затем и научного сотрудника отдела изучения динамики состояния здоровья и физического развития подростков и студентов НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков МЗ СССР.

В 1993 г. Александр Геннадьевич успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Гигиеническая характеристика эндогенных и экзогенных факторов возникновения и развития заболеваний органов пищеварения у студентов». Именно А.Г. Ильин был одним из инициаторов принятого впоследствии решения передачи медицинского обслуживания подростков до 18 лет в педиатрическую сеть, значение которого трудно переоценить.

С 2000 г. Александр Геннадьевич работал в должности главного врача КДЦ НЦЗД РАМН, в течение 2001 и 2002 гг. занимал должность заместителя начальника Управления медицинских проблем материнства и детства Министерства здравоохранения Российской Федерации; в декабре 2002 г. был избран по конкурсу на должность заведующего научно-организационным отделом НЦЗД РАМН.

В сфере научных интересов Александра Геннадьевича всегда были изучение состояния здоровья детей; факторов, влияющих на формирование здоровья в различные периоды детства (социальных, поведенческих, медико-организационных); анализ причин и проблем детской инвалидности, смертности; научное обоснование и разработка профилактических и оздоровительных технологий в педиатрии, а также организационных технологий медицинского обеспечения детей.

В 2005 г. Александр Геннадьевич защитил докторскую диссертацию «Состояние здоровья детей подросткового возраста и совершенствование системы их медицинского обеспечения».

С 2006 по 2014 г. А.Г. Ильин успешно сочетал насыщенную и разностороннюю деятельность заведующего научно-организационным отделом НЦЗД РАМН с работой в должности заместителя директора по научной работе НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения в составе НЦЗД РАМН. Александром Геннадьевичем проводилась большая организационная работа: научное руководство плановыми и внеплановыми НИР, выполняемыми в отделе; координация работ в подразделениях НЦЗД РАМН по федеральным целевым и отраслевым программам; координация сотрудничества НЦЗД РАМН с органами управления здравоохранением субъектов Российской Федерации; организация внедрения результатов научных исследований НЦЗД РАМН в практику здравоохранения; участие в работе трех консультативных советов Минздравсоцразвития России по вопросам совершенствования медицинской помощи различным категориям детей.

Результаты научной деятельности профессора А.Г. Ильина нашли отражение более чем в 200 печатных работах.

Признанием заслуг Александра Геннадьевича стало награждение его нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», почетными грамотами отраслевого Министерства и РАМН, но главной наградой были любовь и уважение коллег, друзей и учеников.

Трудно думать об Александре Геннадьевиче в прошедшем времени.

Никогда не угасал накал доброты, искренности и теплоты его отношения к нам — его друзьям и коллегам, никогда не пропадал научный интерес к нашим общим проблемам.

Светлая память об Александре Геннадьевиче, этом умном и сердечном человеке, будет вечно жить в сердцах соратников, друзей и коллег.

Коллектив НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Исполком Союза педиатров России, редакция журнала «Педиатрическая фармакология», а также коллеги, друзья и ученики искренне соболезнуют родным и близким профессора Александра Геннадьевича Ильина.