

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

Болигузова 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: redactor@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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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.

Константопулос А. (Афины, Греция), проф.

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

Кузенкова Л.М. (Москва), 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. (Фоджиа, 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.

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.

113

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2018 / ТОМ 15 / № 2

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

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: redactor@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

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

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

Cullu-Cokugras F. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Dzhumagaziev A.A. (Astrakhan'), 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

Kuzenkova L.M. (Moscow), 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

Poliakov 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

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

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

КСОЛАР® БОЛЬШЕ 10 ЛЕТ В РОССИИ¹.
Помогает улучшать качество жизни
пациентов с бронхиальной астмой,
снижая риск обострений и число
госпитализаций, связанных с астмой²



-  Ксолар® – единственный анти-IgE препарат для терапии среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой атопической астмы^{3, 4}
-  Благодаря связыванию свободного IgE, Ксолар® влияет на ранний и поздний иммунный ответ при воздействии аллергена⁵
-  Ксолар® продемонстрировал снижение числа обострений и благоприятный профиль безопасности в реальной клинической практике^{6, *}

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР®

РУ: ЛСР-000082. Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Примечание: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантного ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). Показания: лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелой и тяжелой течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше; лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. Способ применения и дозы. Атопическая БА: в зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели в виде подкожной инъекции. Хроническая идиопатическая крапивница: рекомендуемая доза препарата Ксолар® составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к другому компоненту препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с атопической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности. Особые указания. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар®. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инвазий. При применении препарата Ксолар®, как и при применении любых других протейносодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Применение препарата во время беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата во время лактации грудное вскармливание следует прекратить. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. Побочное действие. Атопическая БА. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата Ксолар® являются головная боль, реакции в месте инъекции, зуд, эритему и зуд в месте введения препарата. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Часто: головная боль, реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность; Нечасто: фарингит, головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», кашель, аллергический бронхоспазм, тошнота, диарея, диспепсические явления, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные инвазии, анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу, отек гортани, ангионевротический отек. На фоне терапии препаратом Ксолар® в пострегистрационном периоде отмечались следующие НЯ, частота которых неизвестна: анафилаксия и анафилактические реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применении препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения препарата Ксолар®), сывороточная болезнь, может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию, алопецию, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, аллергический гранулематозный васкулит (синдром Чарга-Стросс), артралгия, миалгия, припухлость суставов. В клинических исследованиях у детей 6-12 лет были отмечены следующие НЯ: очень часто – головная боль, повышение температуры тела, часто – боль в верхнем отделе живота. ХИК. Наиболее частыми НЯ при применении препарата Ксолар® у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит. Очень часто: головная боль. Часто: назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекции мочевыводящих путей, головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, боль, гематома, зуд, кровотечение, крапивница. Новартис Фарма АГ, Швейцария

Литература

1. Дата государственной регистрации препарата Ксолар® в РФ – 29.05.2007 gfrs.rosminzdrav.com (дата обращения 20.09.2017); 2. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16; 3. Критерии: отсутствие зарегистрированных в РФ лекарственных препаратов (МНН Омализумаб), gfrs.rosminzdrav.com (дата обращения 22.11.2017); 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар (УП-000082 от 29.05.2007); 5. Palomares O, et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1328; 6. Menzella F et al. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017 July;9(4):368-372.

*В ретроспективном наблюдательном исследовании (8 пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, период наблюдения 9 лет) отмечено снижение среднегодового числа тяжелых обострений астмы с 5 до 0.63, улучшение показателей ОФВ1 (82% исходно и 85.5% через 9 лет наблюдения), качества жизни (AQLQ 5.5 исходно и 5.9 через 9 лет наблюдения). Ни у одного пациента не было зарегистрировано системных или местных нежелательных явлений.

Изображения не являются изображениями реальных пациентов

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Новартис Фарма», 125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3; тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru 910194/Xo/LA/03.2018/0

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 15/ № 2/ 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 120 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.Б. Павлинова, А.Г. Мингаирова, Т.И. Сафонова, И.А. Киршина, З.А. Закирова, Т.Ю. Корнеева, А.А. Шевлякова, Т.Я. Лапунова, О.П. Архипова, Н.Ю. Власенко, Н.А. Полянская, О.А. Савченко, В.И. Демченко
- 121 **КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОБИОТЫ ЛЕГКИХ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ ОМСКОГО ЦЕНТРА МУКОВИСЦИДОЗА (серия случаев)**
- Т.В. Бушуева, Т.Э. Боровик, Н.Н. Семёнова, В.А. Скворцова, Н.Г. Звонкова, И.М. Гусева, Е.А. Рославцева, Т.Н. Степанова, О.Л. Лукоянова, А.К. Геворкян, С.Т. Быкова, Т.Г. Калинина
- 129 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИЗКОБЕЛКОВЫХ ОБОГАЩЕННЫХ КРАХМАЛОМУЧНЫХ ПРОДУКТОВ В ДИЕТОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 1 ГОДА**
- Л.А. Осипова, Л.М. Кузенкова, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Т.В. Подклетнова, В.В. Алтунин, О.В. Кожевникова, Л.В. Торопчина, Т.А. Полунина, И.В. Зеленкова, Н.Д. Вашакмадзе
- 135 **ВЛИЯНИЕ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ОБСТРУКЦИЮ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
- Т.А. Калужная, М.В. Федосеенко, Л.С. Намазова-Баранова, А.Г. Гайворонская, Ф.Ч. Шахтактинская, Н.Е. Ткаченко, М.И. Броева, Т.Е. Привалова, Е.А. Вишнёва, Д.С. Чемакина, Ю.Ю. Касаткина, К.М. Гайворонская
- 141 **ПРЕОДОЛЕНИЕ «АНТИПРИВИВОЧНОГО СКЕПСИСА»: ПОИСКИ РЕШЕНИЯ ВЫХОДА ИЗ СЛОЖИВШЕЙСЯ СИТУАЦИИ**
- Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Добрынина, А.А. Алексеева, В.И. Смирнов, Ю.Г. Левина, В.Г. Калугина, К.Е. Эфендиева, К.С. Волков
- 149 **ДЛИТЕЛЬНЫЙ КУРС ТЕРАПИИ ОМАЛИЗУМАБОМ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПО ДАННЫМ ЛОКАЛЬНОГО РЕГИСТРА**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Е.В. Павлюкова, И.В. Давыдова, С.Б. Лазуренко, Г.В. Яцык, О.М. Конова, Е.П. Зимина
- 159 **ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова, Т.В. Потехина, А.С. Гурская
- 168 **ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ: ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)**
- Н.В. Журкова, Н.Д. Вашакмадзе, К.В. Савостьянов, А.А. Пушкин, А.Н. Нестеров, Л.С. Намазова-Баранова
- 175 **НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОМПЛЕКСА V ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИЙ, ТИП 2 (АТФ-СИНТАЗЫ), ОБУСЛОВЛЕННАЯ МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ TMEM70: ПЕРВОЕ В РОССИИ КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ**

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

- С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, Т.Р. Чумбадзе, Д.С. Ясаков
- 179 **ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТАВА ТЕЛА С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ И МОНИТОРИНГА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ДИСТРОФИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ВРОЖДЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА**

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

- М.А. Федяков, Ю.А. Барбитов, Е.А. Серебрякова, Т.М. Первунина, Н.Н. Власов, Е.А. Корниенко, А.С. Глотов, А.М. Сарана, С.Г. Щербак, О.С. Глотов
- 184 **ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ДЕФИЦИТА ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 186 **XX КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**
- 191 **РЕЗОЛЮЦИЯ XX КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**



ТОБРАМИЦИН-ГОББИ

Тобрамицин

Раствор для ингаляций для пациентов
с муковисцидозом

Препарат первого выбора в отношении
Pseudomonas aeruginosa.

Замедляет прогрессирование нарушений
легочной функций у пациентов

с муковисцидозом,
начиная с шестилетнего возраста¹.

**Общество с ограниченной
ответственностью «Генфа»**

119421, Россия, Москва,
Ленинский проспект, дом 99
Телефон: +7 (495) 662 5065,
факс: +7 (495) 662 5061,
e-mail: mail@genfamedica.com



*Необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата
ТОБРАМИЦИН-ГОББИ (TOBRAMYCIN-GOBBI)

¹Flume PA, O Sullivan BP, Robinson, KA, et. Al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines:
chronic medications for maintenance of lung health.
Am J Respir Cm Care Med. 2007; 176:957-969

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2018 volume 15 № 2

CONTENT

EDITOR'S NOTE

- 120 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

- Elena B. Pavlinova, Aleksandra G. Mingairova, Tat'yana I. Safonova, Irina A. Kirshina, Zul'fiya A. Zakirova, Tat'yana Yu. Korneeva, Anna A. Shevlyakova, Tat'yana Ya. Lapunova, Ol'ga P. Arkhipova, Natal'ya Yu. Vlasenko, Natal'ya A. Polyanskaya, Ol'ga A. Savchenko, Veniamin I. Demchenko
- 121 **CLINICAL SIGNIFICANCE OF LUNG MICROBIOTA AND EXPERIENCE OF THE INHALED ANTIBACTERIAL THERAPY IN CHILDREN OF THE OMSK CYSTIC FIBROSIS CENTER (case series)**
- Tatiana V. Bushueva, Tatiana E. Borovik, Natalya N. Semyonova, Vera A. Skvortsova, Natalia G. Zvonkova, Irina M. Guseva, Elena A. Roslavtseva, Tatyana N. Stepanova, Olga L. Lukoyanova, Anait K. Gevorkyan, Svetlana T. Bykova, Tamara G. Kalinina, Svetlana G. Kalinenkova
- 129 **USE OF LOW-PROTEIN ENRICHED STARCH PRODUCTS IN DIET THERAPY OF CHILDREN WITH PHENYLKETONURIA AGED OVER ONE YEAR**
- Liliya A. Osipova, Ludmila M. Kuzenkova, Leyla S. Namazova-Baranova, Anait K. Gevorkyan, Tatiana V. Podkletnova, Viktor V. Altunin, Olga V. Kozhevnikova, Liya V. Toropchina, Tatiana A. Polunina, Nato D. Vashakmadze
- 135 **THE IMPACT OF ENZYME-REPLACEMENT THERAPY ON UPPER AIRWAY OBSTRUCTION IN CHILDREN WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSES: RETROSPECTIVE COHORT STUDY**
- Tatiana A. Kaliuzhnaia, Marina V. Fedoseenko, Leyla S. Namazova-Baranova, Anna G. Gaivoronskaya, Firuza Ch. Shakhhtakhtinskaya, Natalia E. Tkachenko, Marika I. Broeva, Tatiana E. Privalova, Elena A. Vishneva, Dariya S. Chemakina, Yuliya Yu. Kasatkina, Ksenia M. Gaivoronskaya
- 141 **OVERCOMING 'ANTI-VACCINATION SCEPTICISM': SEEKING A SOLUTION TO THE SITUATION**
- Elena A. Vishneva, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Dobrynina, Anna A. Alekseeva, Vladimir I. Smirnov, Julia G. Levina, Vera G. Kalugina, Kamilla E. Efendieva, Konstantin S. Volkov
- 149 **THE LONG-TERM OMALIZUMAB THERAPY IN CHILDREN WITH SEVERE PERSISTENT UNCONTROLLED ASTHMA: EVALUATION OF THE OUTCOMES ACCORDING TO THE DATA OF THE HOSPITAL PATIENT REGISTRY**

LITERATURE REVIEW

- Elena V. Pavlyukova, Irina V. Davydova, Svetlana B. Lazurenko, Galina V. Yatsyk, Olga M. Konova, Elena P. Zimina
- 159 **OPPORTUNITIES FOR PREVENTION AND REHABILITATION TREATMENT OF THE CONSEQUENCES OF PERINATAL CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN PREMATURE INFANTS**

CLINICAL TASK

- Irina A. Belyaeva, Elena P. Bombardirova, Tatiana V. Potekhina, Aleksandra S. Gurskaya
- 168 **CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN INFANTS: COURSE VARIANTS, MODERN APPROACHES TO THERAPY (CLINICAL CASES)**
- Natal'ya V. Zhurkova, Nato D. Vashakmadze, Kirill V. Savost'anov, Aleksandr A. Pushkov, Artem M. Nesterov, Leyla S. Namazova-Baranova
- 175 **MITOCHONDRIAL COMPLEX V (ATP-SYNTHASE) DEFICIENCY NUCLEAR TYPE 2, CAUSED BY MUTATION IN THE TMEM70 GENE: THE FIRST CASE IN RUSSIA**

FOR PEDIATRICIAN'S PRACTICE

- Svetlana G. Makarova, Leyla S. Namazova-Baranova, Nikolay N. Murashkin, Ruslan V. Epishev, Tamara R. Chumbadze, Dmitry S. Yasakov
- 179 **FEASIBILITY OF STUDYING BODY COMPOSITION IN ORDER TO ASSESS AND MONITOR THE NUTRITIONAL STATUS IN CHILDREN WITH CONGENITAL DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA**

SHORT REPORT

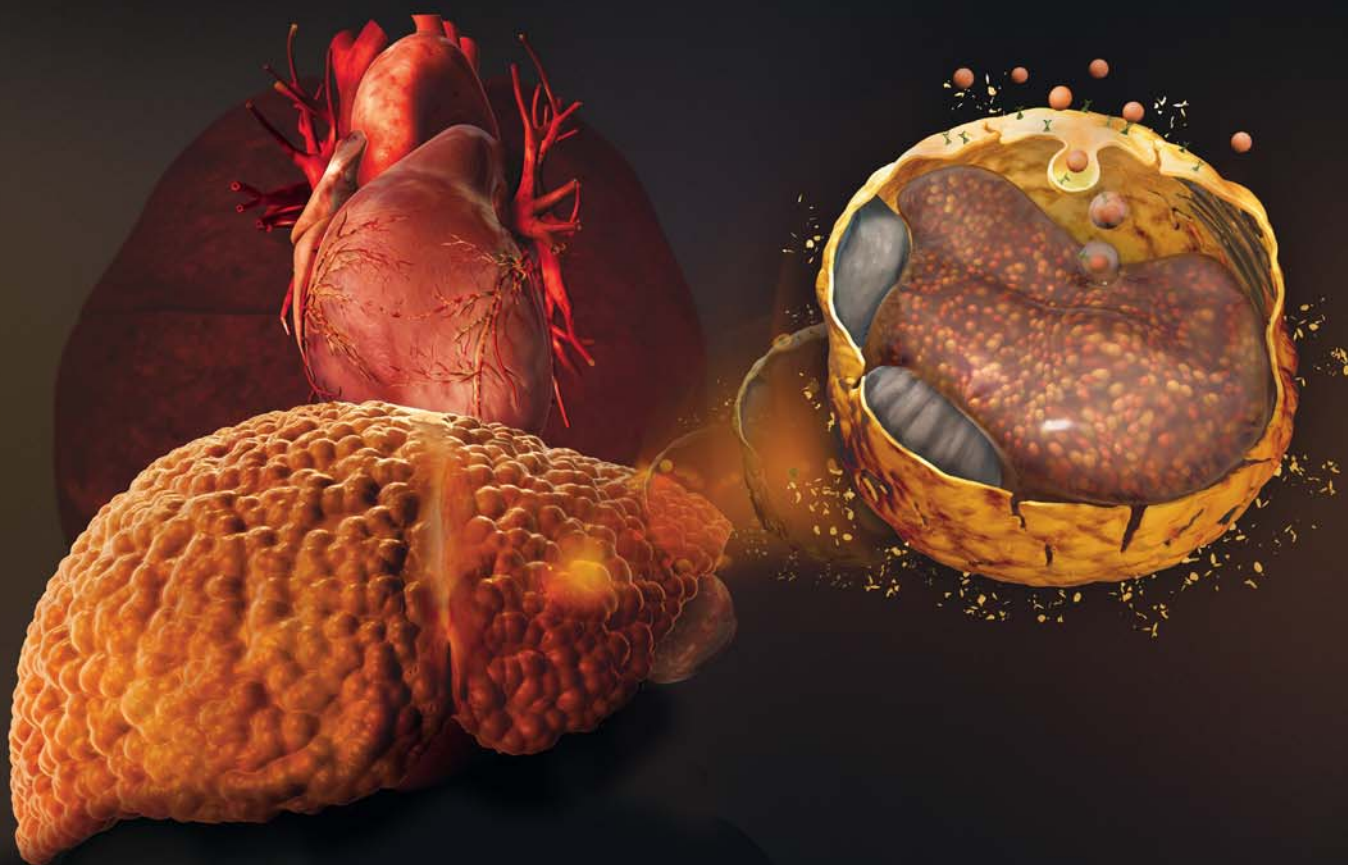
- Mikhail A. Fedyakov, Yuriy A. Barbitov, Elena A. Serebryakova, Tatiana M. Pervunina, Nikolay N. Vlasov, Elena A. Kornienko, Andrey S. Glotov, Andrey M. Sarana, Sergey G. Shcherbak, Oleg S. Glotov
- 184 **THE INCIDENCE OF LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY IN THE RUSSIAN POPULATION**

FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 186 **XX CONGRESS OF RUSSIAN PEDIATRICIANS WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS»**
- 191 **RESOLUTION OF THE XX CONGRESS OF RUSSIAN PEDIATRICIANS WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS»**

**ДЛКЛ: УГРОЖАЮЩЕЕ ЖИЗНИ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ
С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, ВКЛЮЧАЯ
ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЕНКУ, КИШЕЧНИК, СОСУДЫ И ДР., ПРИВОДЯЩЕЕ
К ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ¹**

ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ? ПОДУМАЙТЕ О ДЕФИЦИТЕ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ (ДЛКЛ).



**ДЛКЛ ТРЕБУЕТ ПРОВЕДЕНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
И АКТИВНОГО МОНИТОРИНГА В СВЯЗИ С РАЗВИТИЕМ
ГУБИТЕЛЬНЫХ И НЕПРЕДСКАЗУЕМЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ²**

ООО «Алексион Фарма»
143421, Московская область, Красногорский район,
26-й км автодороги «Балтия», Бизнес-центр «Рига Лэнд»,
Блок Б, этаж 2. Тел.: +7 (495) 280 17 01

RU/UNB-LAL/16/0002 03.2016

Литература:

1. Bernstein DL, et al. *J Hepatol.* 2013;58:1230-43. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.014.
2. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis.* 2014;235:21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.

ALEXION®



Дорогие друзья, коллеги!

В повседневной суете и завале рутинных дел проще всего отойти от стандарта качества. Но именно этого мы, педиатры, и не можем допустить. Потому что наши пациенты должны получать наилучшую медицинскую помощь из возможных, ведь именно это прописано в Конвенции о правах ребенка...

Совсем недавно, в середине февраля, мы получили объем новых знаний на нашем ежегодном конгрессе, но дни так быстро бегут, и уже стираются из памяти некоторые интересные сообщения...

Однако, не дадим барометру наших знаний упасть ниже пограничной линии! Ведь потому и введена концепция непрерывного медицинского образования, что мы должны этот свой уровень всегда поддерживать в рабочем состоянии. А чтобы вам всегда быть в курсе всех последних новостей педиатрической науки и практики, мы и готовим каждые 2 месяца новые выпуски нашего журнала. Не дадим оскудеть кувшину наших знаний! Поэтому смело начинайте читать, и вы вновь найдете для себя много интересного!

120

**С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
директор Института подготовки медицинских кадров 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!

In everyday minutiae and the upsurge in daily routine, the easiest way is to retreat from the quality standard. But this is the thing that we, pediatricians, cannot afford. Because our patients should receive the best medical care possible which is declared clearly in the Convention on the Rights of the Child...

Most recently, in mid-February we received a huge volume of new knowledge at our annual congress; but the days are running so fast, and some extremely interesting reports have started to gradually recede in memory...

However, we will not let the knowledge «barometer» fall below the boundary line! The concept of continuous medical education was introduced as a result of our need to maintain this obtained level fully functional. To help you always keep track of all the latest news in pediatric science and clinical practice we publish new issues of our academic journal bimonthly. We will never let the pitcher of our knowledge become empty! Therefore, please, begin to read boldly, and you will find plenty of interesting things again!

**Yours faithfully,
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 Healthcare Personnel Training Institution 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.Б. Павлинова¹, А.Г. Мингаирова¹, Т.И. Сафонова², И.А. Киршина¹, З.А. Закирова²,
Т.Ю. Корнеева², А.А. Шевлякова², Т.Я. Лапунова², О.П. Архипова², Н.Ю. Власенко¹,
Н.А. Полянская¹, О.А. Савченко¹, В.И. Демченко¹

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

² Областная детская клиническая больница, Омск, Российская Федерация

Клиническое значение микробиоты легких и опыт применения ингаляционной антибактериальной терапии у детей Омского центра муковисцидоза (серия случаев)

Контактная информация:

Павлинова Елена Борисовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12, тел.: +7 (3812) 36-28-35, e-mail: 123elena@mail.ru

Статья поступила: 11.04.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

121

Актуальность. Высев антибиотикорезистентной синегнойной палочки у больных муковисцидозом значительно ухудшает функцию легких, что требует поиска новых, современных антибактериальных средств. **Цель.** Изучение клинико-микробиологических особенностей поражения органов дыхания и оценка эффективности элиминационной терапии при хронической синегнойной инфекции у детей на примере регионального центра муковисцидоза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни детей Омского центра муковисцидоза ($n=48$) с оценкой клинических и функциональных показателей в зависимости от возраста и микробиологического статуса дыхательных путей. Дана сравнительная оценка эффективности лекарственных препаратов ингаляционного тобрамицина. **Результаты.** В большинстве бактериальных посевов мокроты (66,7%) больных муковисцидозом микроорганизмы высевались в ассоциации. Из клинически значимых патогенов лидировали золотистый стафилококк (18,9%) и синегнойная палочка (16,6%) со значительным преобладанием немуконидных форм. За период 2011–2016 гг. произошло снижение количества чувствительных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* ко всем используемым антибиотикам, из них значимое снижение отмечено к амикацину (32,7%) и ципрофлоксацину (48,6%). У детей, инфицированных синегнойной палочкой, отмечались более выраженные отклонения в показателях функции внешнего дыхания по данным компьютерной бронхофонографии, спирометрии и чаще встречались изменения при мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, чем у больных, свободных от синегнойной инфекции. Смена ингаляционных форм тобрамицина у некоторых больных не привела к повышению частоты обострений респираторного синдрома, не увеличила потребность в назначении внутривенной антибактериальной терапии и не повлияла на степень микробной колонизации мокроты. **Заключение.** В динамике отмечается рост устойчивости *P. aeruginosa* к антисинегнойным препаратам, что делает обоснованным внедрение высококонцентрированных ингаляционных форм антибиотиков. Замена одного ингаляционного тобрамицина на другой не вызвала ухудшения клинического и функционального состояния у 4 проанализированных пациентов и не изменила их микробиологический статус.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, синегнойная инфекция, чувствительность к антибиотикам, ингаляционный тобрамицин.

(Для цитирования: Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., Киршина И.А., Закирова З.А., Корнеева Т.Ю., Шевлякова А.А., Лапунова Т.Я., Архипова О.П., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А., Савченко О.А., Демченко В.И. Клиническое значение микробиоты легких и опыт применения ингаляционной антибактериальной терапии у детей Омского центра муковисцидоза (серия случаев). *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 121–128. doi: 10.15690/pf.v15i2.1868)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Муковисцидоз — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) и характеризующееся системным поражением экзокринных желез [1]. Прогноз при муковисцидозе во многом зависит от тяжести поражения органов дыхания. Темпы падения легочной функции во многом определяются течением инфекционного процесса. Одним из наиболее клинически значимых микро-

организмов является *P. aeruginosa*, выявляемая примерно у 19% пациентов до 1 года жизни, у 27% — в 2–5, у 31,2% — в 5–7, у 80% — в возрасте 25–34 лет [2–5].

Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) относится к группе неферментирующих грамотрицательных бактерий, роль которых в хроническом бронхолегочном процессе активно изучается. Клинически важной особенностью этих микроорганизмов является высокая частота резистентности к различным классам антимикробных препаратов, связанная с многочисленными

факторами вирулентности [2, 4, 6–8]. Высеv синегнойной палочки ухудшает функцию легких и повышает риск госпитализаций [5].

Комбинированная длительная высокодозная антибиотикотерапия позволяет отсрочить развитие хронической синегнойной инфекции и увеличить продолжительность жизни больных [2]. Однако у отдельных пациентов остро стоит проблема приобретенной резистентности микроорганизмов к антибиотикам [6, 9].

Использование новых антибактериальных средств с ингаляционным путем введения позволяет создать высокие концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции и уменьшить микробную колонизацию синегнойной палочкой, что приводит к стабилизации функции легких. Вместе с тем снижаются риск госпитализаций, потребность в парентеральной антибактериальной терапии и, следовательно, общая стоимость лечения, уменьшается риск развития побочных эффектов, повышается качество жизни больных муковисцидозом [5].

Цель работы — изучить клинико-микробиологические особенности поражения органов дыхания и оценить эффективность элиминационной терапии при хронической синегнойной инфекции у детей на примере регионального центра муковисцидоза.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное обсервационное описательное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- установленный диагноз муковисцидоза;
- наблюдение в Омском центре муковисцидоза в период 2011–2016 гг.

Критерии невключения:

- отсутствие данных о проведении микробиологического исследования мокроты в период 2011–2016 гг.

Условия проведения

Выполнен ретроспективный анализ медицинских карт (форма № 003/у) пациентов с легочно-кишечной формой муковисцидоза, состоявших на учете в центре муковисцидоза Областной детской клинической больницы города Омска в период 2011–2016 гг. Учитывались результаты бактериальных посевов мокроты и клиническое состояние больных, а также характер получаемой антибактериальной терапии.

Исходы исследования

Основной исход исследования

1. Определение состава микрофлоры дыхательных путей и динамики чувствительности ведущих патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам у детей Омского центра муковисцидоза за период 2011–2016 гг.
2. Клинико-функциональная характеристика течения муковисцидоза в зависимости от микробного пейзажа дыхательных путей.

Elena B. Pavlinova¹, Aleksandra G. Mingairova¹, Tat'yana I. Safonova², Irina A. Kirshina¹, Zul'fiya A. Zakirova², Tat'yana Yu. Korneeva², Anna A. Shevlyakova², Tat'yana Ya. Lapunova², Ol'ga P. Arkhipova², Natal'ya Yu. Vlasenko¹, Natal'ya A. Polyanskaya¹, Ol'ga A. Savchenko¹, Veniamin I. Demchenko¹

¹ Federal State Funded Educational Institution for Higher Education Omsk State Medical University, Ministry of Public Health, Russian Federation, Omsk, Russian Federation

² Omsk Regional Pediatric Hospital, Omsk, Russian Federation

Clinical Significance of Lung Microbiota and Experience of the Inhaled Antibacterial Therapy in Children of the Omsk Cystic Fibrosis Center (Case Series)

A growth of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis decreases a lung function significantly, which requires searching new, up-to-date antibiotics. **Goal.** An investigation of clinical and microbiological features of respiratory lesion and an assessment of elimination therapy at chronic *P. aeruginosa* infection in children on the example of the Regional Cystic Fibrosis Center. **Materials and methods.** A retrospective analysis of case histories of children at the Omsk Cystic Fibrosis Center ($n=48$) was performed, with evaluation of clinical and functional parameters depending on age and microbiological status of respiratory airways. The comparative evaluation of two drugs inhaled tobramycin Bramitob and Tobramycin-Gobbi efficiency was performed. **Results.** An association of microorganisms was identified from the majority of bacterial cultures of cystic fibrosis patients' sputum (66.7%). *Staphylococcus aureus* (18.9%) and *P. aeruginosa* (16.6%) with the significant prevalence of non-mucoid forms were in the lead at the group of clinically relevant pathogens. From 2011 to 2016 amount of *P. aeruginosa* strains, which were sensitive to the all usable antibiotics, decreased, an especially significant decline of sensitivity was registered to amikacin (32.7%) and ciprofloxacin (48.6%). Children infected with *P. aeruginosa* had a lot more deviations of lung function measured by the computed bronchophonography and spirometry, they more often had changes in chest computed tomography than patients free of *P. aeruginosa* infection. Change from inhaled tobramycin Bramitob into inhaled tobramycin Tobramycin-Gobbi in the patients' treatment didn't lead to the elevation of respiratory syndrome exacerbation rates, didn't increase requirement in the intravenous antibacterial treatment and didn't influence to the rank of microbial colonization of sputum. **Conclusion.** In length of time, the increase of *P. aeruginosa* resistance to antipseudomonal antibiotics is observed, which makes reasonable the introduction high-concentrated forms of antibiotics. The replacement of inhaled tobramycin from Bramitob to Tobramycin-Gobbi didn't cause the impairment of patients' clinical and functional condition and didn't change the microbiological status.

Key words: cystic fibrosis, *P. aeruginosa* infection, sensitivity to antibiotics, inhaled tobramycin.

(**Forcitation:** Elena B. Pavlinova, Aleksandra G. Mingairova, Tat'yanal. Safonova, Irina A. Kirshina, Zul'fiya A. Zakirova, Tat'yana Yu. Korneeva, Anna A. Shevlyakova, Tat'yana Ya. Lapunova, Ol'ga P. Arkhipova, Natal'ya Yu. Vlasenko, Natal'ya A. Polyanskaya, Ol'ga A. Savchenko, Veniamin I. Demchenko. Clinical Significance of Lung Microbiota and Experience of the Inhaled Antibacterial Therapy in Children of the Omsk Cystic Fibrosis Center (Case Series). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 121–128. doi: 10.15690/pf.v15i2.1868)

3. Оценка влияния ингаляционной антибактериальной терапии на клинический и микробиологический статус больных муковисцидозом.

Анализ в подгруппах

С учетом существенного изменения характера микрофлоры респираторного тракта у больных муковисцидозом с возрастом, прогрессивного течения заболевания, с одной стороны, и способности ребенка к проведению спирометрии, с другой, были сформированы две клинические группы. В 1-ю группу были включены дети младше 6 лет, во 2-ю группу — пациенты в возрасте 6 лет и старше. Особенности течения заболевания в каждой группе анализировались отдельно.

Методы регистрации исходов

Исследование мокроты. Микробиологическое исследование мокроты осуществлялось на базе бактериологической лаборатории Областной детской клинической больницы г. Омска. Мокрота в объеме не менее 1 мл собиралась до начала антибактериальной терапии. Предварительно по возможности ребенку проводился туалет полости рта, затем пациент старался глубоко откашляться для получения содержимого нижних отделов дыхательных путей. У детей раннего возраста кашлевой рефлекс вызывался раздражением корня языка стерильным шпателем. Сбор мокроты производился в стерильные контейнеры, которые доставлялись в микробиологическую лабораторию в течение 30 мин — 1 ч с момента получения биоматериала.

Идентификацию выделенных микроорганизмов и чувствительность к антибиотикам проводили с учетом морфологических, тинкториальных, культуральных и ферментативных свойств с помощью анализатора MicroScan AutoScan-4 (Beckman Coulter, США) под контролем врача-бактериолога.

Определение микробиологического статуса больного. Оценка клинического значения микробиоты легких при муковисцидозе проводилась на основании результатов мониторинга микробиологического статуса больных в течение 12 мес, предшествующих проведению исследования. Хроническая инфекция *P. aeruginosa* регистрировалась при идентификации этого микроорганизма более чем в 50% посевов мокроты, в противном случае течение инфекционного процесса расценивалось как интермиттирующее. Если у больного, имевшего в анамнезе факт колонизации дыхательных путей *P. aeruginosa*, за последний год не было зафиксировано ни одного случая обнаружения патогена в мокроте, то он считался свободным от синегнойной инфекции. Также в отдельную группу были выделены дети, никогда не инфицированные *P. aeruginosa*.

Клиническая характеристика больных. Клиническое состояние детей с муковисцидозом оценивалось по данным шкалы Швахмана–Брасфильда, помимо этого всем пациентам проводилась эхокардиография с измерением уровня давления в легочной артерии.

Исследование функционального состояния органов дыхания. Всем больным проводилась компьютерная бронхофонография с определением акустического компонента работы дыхания в высокочастотном диапазоне (АРД₂), измеряемого в мкДж. Значения АРД₂ более 0,2 мкДж свидетельствовали о наличии бронхиальной обструкции. Детям в возрасте старше 6 лет назначали спирометрию, где оценивались величины жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за 1 сек (в процентах от должностных величин).

Вентиляционные нарушения регистрировались при снижении данных параметров ниже 80%.

Рентгенологическая диагностика. Визуальная диагностика структурных изменений бронхов и легочной паренхимы осуществлялась посредством мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки. Данное исследование проводилось всем детям с муковисцидозом старше 5 лет и по показаниям пациентам более младшего возраста.

Этическая экспертиза

Информированное согласие законных представителей ребенка на участие в исследовании получено.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием лицензионного программного обеспечения Statistica 6.0, анализ многопольных таблиц осуществлялся с использованием компьютерной программы свободного доступа DoctorStat 1.9.

Для оценки качественных признаков применялся точный критерий Фишера. Сравнение нескольких независимых групп по количественному признаку осуществлялось по критерию Краскела–Уоллиса, двух независимых групп — по критерию Вилкоксона; результаты представлялись в виде Me [QL; QU], где Me — медиана, QL — нижний квартиль, QU — верхний квартиль.

Критический уровень значимости (*p*) в данном исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены результаты обследования 48 детей со смешанной формой муковисцидоза, из них 23 (47,9%) мальчика и 25 (52,1%) девочек в возрасте от 1 мес до 18 лет. Детей старше 6 лет было 25, младше 6 — 23.

Основные результаты исследования

За последние 6 лет из 1040 посевов мокроты у больных муковисцидозом было выделено 2670 бактериальных изолятов, из них 889 (33,3%) были представлены монокультурой, остальные микроорганизмы (1781; 66,7%) высевались в ассоциации. Состав микрофлоры дыхательных путей у больных муковисцидозом представлен в табл. 1.

Структура неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, имеющих наибольшее клиническое значение у больных муковисцидозом, представлена на рис. 1.

В течение последних лет у больных муковисцидозом одним из ведущих патогенов была *Pseudomonas aeruginosa*. Учитывая природную и в особенности приобретенную полирезистентность микроорганизма к антибактериальным препаратам, мы провели анализ динамики чувствительности данного патогена к основным антисинегнойным антибиотикам у детей Омского центра муковисцидоза. За 6 лет произошло значимое снижение количества чувствительных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к амикацину (на 32,7 %) и ципрофлоксацину (на 48,6%) (рис. 2).

Проведен анализ клинических и функциональных показателей пациентов различного возраста с муковисцидозом. У детей младше 6 лет, по данным за 2016 г., хроническая колонизация дыхательных путей *P. aeruginosa* была выявлена в 2/23 (8,7%) случаях, интермиттирующий высеv — в 7/23 (30,4%). Чуть больше 1/3 пациен-

Таблица 1. Состав микрофлоры дыхательных путей у детей Омского центра муковисцидоза
Table 1. Lung microbiota in children of the Omsk cystic fibrosis center

Микроорганизмы	Кол-во штаммов	
	абс. (n=2670)	%
Род <i>Pseudomonas</i> , всего, в том числе:	479	17,94
<i>P. aeruginosa</i> , всего, в том числе:	444	16,63
• немуконидная форма	410	15,36
• мукоидная форма	34	1,27
<i>P. fluorescens</i>	9	0,34
<i>P. stutzeri</i>	1	0,04
<i>P. alcaligines</i>	1	0,04
<i>P. species</i>	24	0,90
Род <i>Staphylococcus</i> , всего, в том числе:	575	21,53
<i>S. aureus</i>	504	18,88
<i>S. epidermidis</i>	71	2,66
Род <i>Acinetobacter</i> , всего, в том числе:	47	1,76
<i>A. lwoffii</i>	36	1,35
<i>A. calcoaceticus</i>	2	0,07
<i>A. baumannii</i>	2	0,07
<i>A. anitratus</i>	1	0,04
<i>A. species</i>	6	0,22
Род <i>Achromobacter</i> , всего, в том числе:	7	0,26
<i>A. xylosoxidans</i>	7	0,26
Род <i>Burkholderia</i> , всего, в том числе:	13	0,49
<i>B. ceracia</i>	13	0,49
Род <i>Stenotrophomonas</i> , всего, в том числе:	9	0,34
<i>S. maltophilia</i>	9	0,34
Род <i>Streptococcus</i> , всего, в том числе:	564	21,12
<i>S. pyogenes</i>	47	1,76
<i>S. milleri</i>	78	2,92
<i>S. viridans</i>	283	10,60
<i>S. mitis</i>	141	5,28
<i>S. salivarius</i>	14	0,52
<i>S. sanguinis</i>	1	0,04
Род <i>Citrobacter</i> , всего, в том числе:	44	1,65
<i>C. frendii complex</i>	44	1,65
Род <i>Escherichia</i> , всего, в том числе:	141	5,28
<i>E. coli</i>	141	5,28
Род <i>Klebsiella</i> , всего, в том числе:	110	4,12
<i>K. pneumoniae</i>	90	3,37
<i>K. oxytoca</i>	20	0,75
Род <i>Enterobacter</i> , всего, в том числе:	70	2,62
<i>E. cloacae</i>	55	2,06
<i>E. spp.</i>	10	0,37

Микроорганизмы	Кол-во штаммов	
	абс. (n=2670)	%
<i>E. aerogenes</i>	5	0,19
Род <i>Enterococcus</i> , всего, в том числе:	24	0,90
<i>E. faecalis</i>	8	0,30
<i>E. faecium</i>	16	0,60
Род <i>Protei</i> , всего, в том числе:	13	0,49
<i>P. vulgaris</i>	1	0,04
<i>P. mirabilis</i>	10	0,37
<i>Providencia rustigianii</i>	2	0,07
Род <i>Serratia</i> , всего, в том числе:	20	0,75
<i>S. marcescens</i>	16	0,60
<i>S. liquefaciens</i>	4	0,15
Род <i>Chryseobacterium</i> , всего, в том числе:	5	0,19
<i>C. indologenes</i>	5	0,19
Род <i>Candida</i> , всего, в том числе:	520	19,47
<i>C. albicans</i>	467	17,49
<i>C. glabrata</i>	18	0,67
<i>C. krusei</i>	24	0,90
<i>C. parapsilosis</i>	9	0,34
<i>C. tropicalis</i>	2	0,07
Плесневые грибки	29	1,09

Рис. 1. Частота встречаемости неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов у детей с муковисцидозом (абс.; %)

Fig. 1. The frequency of occurrence of non-fermented gram-negative bacteria in children with cystic fibrosis (total, %)

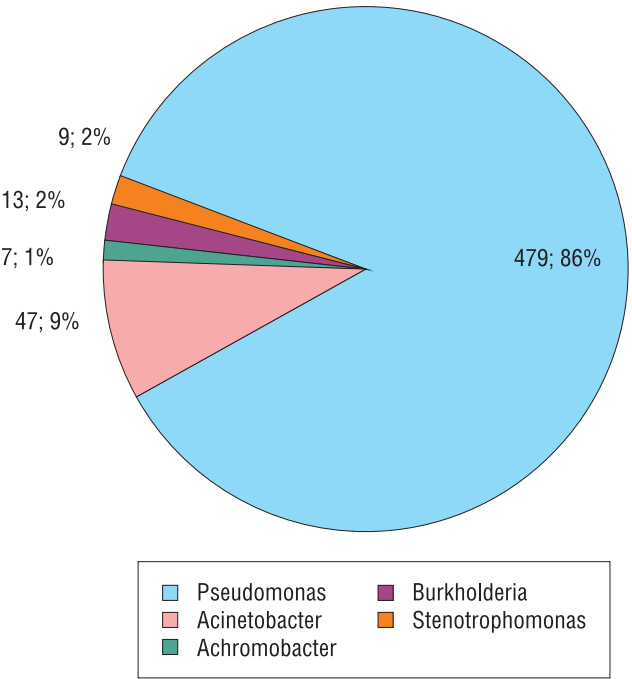
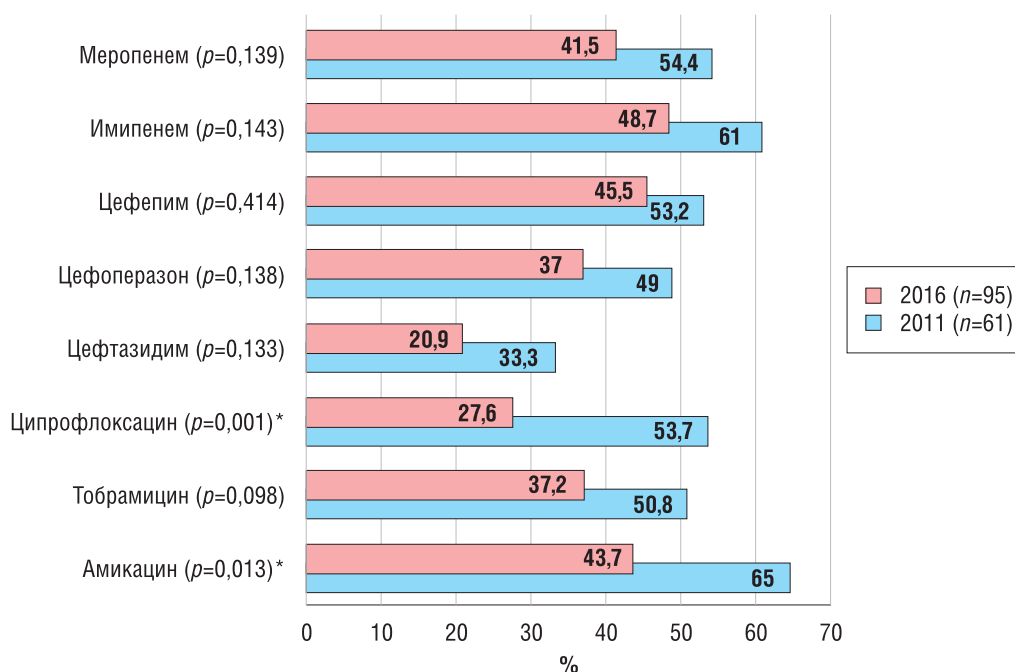


Рис. 2. Чувствительность штаммов синегнойной палочки к антибиотикам за период 2011–2016 гг.

Fig. 2. The sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* strains to antibiotics from 2011 to 2016



Примечание. * — $p < 0,05$, различия между группами значимы (точный критерий Фишера).

Note. * — $p < 0,05$, differences between groups were significant (Fisher's test).

тов (8/23; 34,8%) имели статус больных, свободных от *P. aeruginosa*, а практически каждый четвертый ребенок (6/23; 26,1%) никогда не был инфицирован *P. aeruginosa*.

Установлено негативное влияние хронической синегнойной инфекции на клинко-функциональное состояние органов дыхания у детей раннего и дошкольного возраста. Несмотря на то, что клинический статус больных был сопоставим, при оценке состояния функции внешнего дыхания методом компьютерной бронхофонографии отмечено, максимальное повышение APD_2 до 0,327 [0,323; 0,331] мкДж было зарегистрировано у детей с хронической инфекцией *P. aeruginosa* (критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,025$). У этих больных уровень среднего давления в системе легочной артерии был значимо выше, чем у не инфицированных *P. aeruginosa* лиц и достигал 40,0 мм.рт.ст (критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,034$), что косвенно подтверждало более тяжелое течение респираторного синдрома при хронической синегнойной инфекции.

МСКТ органов грудной клетки была выполнена 17 пациентам в возрасте младше 6 лет. Косвенные признаки бронхолита и явления мукостаза регистрировались у обоих больных с хронической инфекцией *P. aeruginosa* и практически не наблюдались у детей с иным микробиологическим статусом.

С возрастом ожидаемо отмечено существенное изменение структуры микробиологического профиля больных. Среди пациентов 2-й группы хроническая инфекция *P. aeruginosa* была установлена у 12/25 (48%) человек, существенно реже отмечался интермиттирующий высеv патогена (5/25; 20%). Статус больных, свободных от *P. aeruginosa*, был зарегистрирован у 7/25 (28%) детей, и всего 1/25 (4%) ребенок никогда не был инфицирован *P. aeruginosa*.

Как и у пациентов дошкольного возраста, во 2-й группе отмечено отрицательное влияние хронической инфекции *P. aeruginosa* на состояние органов дыхания. Больные муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией

имели значимо меньший балл по шкале Швахмана–Брасфильда, особенно в сравнении с детьми с интермиттирующим высеvом *P. aeruginosa* (табл. 2). Худшие показатели легочной функции были получены у детей с хроническим высеvом *P. aeruginosa*. Так, по данным спирометрии у них наблюдались значимо более низкие значения объема форсированного выдоха за 1 сек, особенно в сравнении с пациентами, имевшими интермиттирующую синегнойную инфекцию, однако результаты компьютерной бронхофонографии больных муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией не имели значимых отличий от остальных групп.

Поражение органов дыхания при хронической инфекции *P. aeruginosa* у больных школьного возраста характеризовалось наличием выраженных рентгенологических изменений. На МСКТ-снимках у данной категории пациентов значимо чаще обнаруживались бронхоэктазы, признаки эмфиземы и мукостаза (табл. 3).

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 4 больных муковисцидозом (из них 3 девочки и 1 мальчик в возрасте 10 [9,0; 13,5] лет), получавших лечение препаратом Тобрамицин-Гобби (далее Препарат 1) во II–III квартале 2017 г. (3 курса ингаляционной терапии). Выполнено сопоставление клинических и функциональных параметров пациентов на фоне терапии данным препаратом в сравнении с 3-курсовым циклом лечения препаратом Брамитоб (далее Препарат 2), который эти пациенты получили в 2016 – I квартале 2017 г. Исследование показало, что клиническое состояние пациентов на фоне терапии любым из этих препаратов было сопоставимым. К моменту завершения всех курсов лечения дети не имели значимых отличий в величине балла по шкале Швахмана–Брасфильда. Смена антибактериальной терапии не привела к повышению частоты обострений респираторного синдрома, в том числе с эпизодами кислородозависимости, и не увеличила потребности в назначении внутривенной антибактериальной терапии (табл. 4).

Таблица 2. Клинико-функциональная характеристика больных муковисцидозом в возрасте старше 6 лет в зависимости от микробиологического статуса, Me [QL; QU]

Table 2. Clinical and functional parameters of cystic fibrosis patients older the age of 6 depending on the microbiological status, Me [QL; QU]

Показатель	<i>P. aeruginosa</i>			<i>p</i> (критерий Краскела–Уоллиса)
	Хроническая инфекция <i>n</i> =12	Интермиттирующий высев <i>n</i> =5	Статус «свободные» <i>n</i> =7	
Возраст, лет	12,5 [8,9; 14,8]	9,4 [8,3; 11,6]	12,8 [8,2; 15,3]	0,672
Балл по шкале Швахмана–Брасфильда	45,0 [37,5; 55,0]*	65,0 [55,0; 80,0]*	55,0 [45,0; 65,0]	0,022
Давление в легочной артерии, мм. рт.ст.	26,0 [20,0; 28,5]	22,0 [18,0; 24,0]	29,0 [22,0; 32,0]	0,395
АРД ₂ , мкДж	0,268 [0,169; 0,303]	0,066 [0,047; 0,089]	0,119 [0,016; 0,292]	0,090
ЖЕЛ, %	63,5 [58,0; 81,5]	84,0 [74,0; 87,0]	87,0 [73,0; 103,0]	0,129
ОФВ ₁ , %	57,5 [45,0; 71,5]*	88,0 [80,0; 96,0]*	78,0 [64,0; 95,0]	0,016

Примечание. * — $p < 0,05$. АРД₂ — акустический компонент работы дыхания в высокочастотном диапазоне, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 сек.

Note. * — $p < 0,05$. ARD₂ — acoustic component of the work of breathing in the high-frequency range, ZhEL — vital capacity, OFV₁ — forced expiratory volume in 1 second.

Таблица 3. Изменения по данным МСКТ органов грудной клетки у детей с муковисцидозом в возрасте старше 6 лет в зависимости от микробиологического статуса, абс.

Table 3. Changes in chest computed tomography in cystic fibrosis children older the age of 6 depending on the microbiological status, total

Показатель	<i>P. aeruginosa</i>			<i>p</i> (точный критерий Фишера)
	Хроническая инфекция <i>n</i> =12	Интермиттирующий высев <i>n</i> =5	Статус «свободные» <i>n</i> =7	
Эмфизема	9*	1	1*	0,024
Бронхоэктазы	12*	2*	4*	0,011
Признаки мукостаза	9*	0*	1	0,003
Бронхиолит	9	1	2	0,071
Фиброателектазы	3	0	1	0,783

Примечание. * — $p < 0,05$, различия между группами значимы. МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

Note. * — $p < 0,05$, differences between groups were significant. MSCT — a multi-slice helical computed tomography scan.

Таблица 4. Клинико-функциональная характеристика течения муковисцидоза в зависимости от проводимой антибактериальной терапии, Me [QL; QU]

Table 4. Clinical and functional features of cystic fibrosis depending on the assigned antibacterial therapy, Me [QL; QU]

Показатель	Ингаляционный тобрамицин	
	Препарат 2 <i>n</i> =4	Препарат 1 <i>n</i> =4
Балл по шкале Швахмана–Брасфильда	57,5 [42,5; 67,5]	57,5 [42,5; 70,0]
Количество обострений, абс. в т.ч. с кислородозависимостью, абс.	1,5 [0,0; 3,0] 0,0 [0,0; 1,5]	1,0 [0,0; 2,5] 0,5 [0,0; 1,0]
Назначение внутривенной антибактериальной терапии, абс.	2,0 [0,5; 3,0]	1,5 [0,5; 2,5]
ЖЕЛ, %	68,0 [46,5; 88,5]	68,0 [50,0; 81,0]
ОФВ ₁ , %	61,5 [41,5; 86,5]	62,0 [42,5; 80,0]

Примечание. ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 сек.

Note. ZhEL — vital capacity, OFV₁ — forced expiratory volume in 1 second.

Отрицательной динамики функции внешнего дыхания на фоне терапии Препаратом 1 не установлено. Учитывая малые размеры выборки, необходимо дальнейшее изучение влияния данного препарата на функцию внешнего дыхания у детей с муковисцидозом.

В процессе наблюдения значимой динамики микробиологического статуса больных на фоне смены ингаляционной антибактериальной терапии не зарегистрировано (точный критерий Фишера, $p=1,000$). При терапии Препаратом 1, как и в случае с Препаратом 2, у 3 из 4 пациентов высеv *P. aeruginosa* носил хронический характер, и только у 1 ребенка в процессе наблюдения была отмечена трансформация статуса больного, свободного от синегнойной инфекции, в интермиттирующий высеv *P. aeruginosa*. Степень колонизации дыхательных путей синегнойной палочкой была сопоставимой и составила 4,0 [1,5; 6,0] и 5,5 [2,0; 7,0] соответственно по завершении 3 курсов лечения (критерий Вилкоксона, $p=0,686$).

Отмечена хорошая переносимость терапии Препаратом 1, побочных эффектов и нежелательных реакций не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Микробный пейзаж больных муковисцидозом отличался большим разнообразием: наряду с доминированием характерных для данного заболевания патогенов практически в каждом пятом исследовании отмечался рост условно-патогенных бактерий, колонизирующих полость рта. Вероятно, это было связано с возрастными особенностями сбора мокроты у детей и большой вероятностью контаминации исследуемого материала флорой верхних дыхательных путей, а также с предметов окружающей обстановки. Учитывая это, мы выделили наиболее клинически значимые микроорганизмы, которым принадлежит основная роль в прогрессировании бронхолегочного процесса у этой категории больных [2, 4, 6]. Среди них лидировали золотистый стафилококк (504 бактериальных изолята; 18,9%) и синегнойная палочка (444 бактериальных изолята; 16,6%) со значительным преобладанием немуконидных форм, остальные бактериальные штаммы встречались значительно реже. Как следствие антибактериальной терапии в ассоциации микроорганизмов при смешанной легочной инфекции часто присутствовали грибки рода *Candida* (520 штаммов; 19,5%). В 29 (1,09%) исследованиях мокроты обнаруживались плесневые грибки (без идентификации лабораторией родовой принадлежности). В ряде случаев они были выделены от больных с нестабильным течением легочного синдрома. Таким образом, основной спектр возбудителей хронической инфекции легких на протяжении 6 лет оставался типичным для муковисцидоза, с характерным увеличением частоты выделения грамотрицательных микроорганизмов у больных старшего возраста.

Действие токсинов и ферментов *P. aeruginosa* на легочные структуры в условиях хронической колонизации способствовало деструкции мышечного и фиброзно-хрящевого слоев стенок бронхов [1], что клинически реализовывалось значимо более частым развитием бронхоэктазов у данной категории больных. Активация на фоне бактериального инфицирования воспалительного процесса приводила к образованию большого количества внеклеточной ДНК, что усугубляло имеющиеся вследствие генетического дефекта являе-

ния мукостаза [10]. По данным нашего исследования, мукоидные пробки были весьма типичной находкой на МСКТ легких больных с хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Следствием описанных выше процессов было развитие обструктивных нарушений вентиляции, в том числе у пациентов младшего возраста. Так, величина APD_2 у детей, постоянно выделяющих синегнойную палочку, была практически в 1,5 раза выше, чем у больных с иным микробиологическим статусом, и отражала наличие обструкции мелких дыхательных путей. Необходимо дальнейшее изучение диагностических возможностей компьютерной бронхофонографии у детей с муковисцидозом, учитывая ограниченное количество методов, позволяющих оценить функцию внешнего дыхания у детей раннего возраста. Требуется разработка алгоритма, позволяющего минимизировать случаи ложноотрицательной интерпретации результатов исследования.

За прошедшие 6 лет отмечено нарастание приобретенной устойчивости синегнойной палочки ко всем антибиотикам, в особенности к ципрофлоксацину и амикацину. Вероятно, это связано с частым назначением данных антибактериальных препаратов на стационарном и амбулаторном этапах. К сожалению, улучшение контроля над инфекционным процессом только за счет повышения дозы назначаемых системно антибиотиков было невозможным вследствие того, что максимальная концентрация действующего вещества создавалась в сыворотке крови, а не в очаге инфекции, что обуславливало больший риск возникновения побочных действий [2]. Одним из путей решения данной проблемы стало использование ингаляционных форм антибиотиков, способных создать высокие концентрации лекарственного вещества непосредственно в дыхательных путях, что позволило контролировать течение бронхолегочного процесса у больных.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является небольшой объем выборки больных, обусловленный малым количеством случаев муковисцидоза среди населения Омской области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди респираторных патогенов у больных муковисцидозом Омского центра на протяжении 6 лет преобладают *Staphylococcus aureus* и немуконидная форма *P. aeruginosa*. Течение хронической синегнойной инфекции у детей независимо от возраста ассоциировано с формированием обструктивных нарушений вентиляции и явлений мукостаза, а у больных старше 6 лет — с большей частотой развития бронхоэктазов и эмфиземы легких.

В динамике отмечается рост устойчивости *P. aeruginosa* к антисинегнойным препаратам, что требует индивидуального подхода к назначению антибактериальной терапии, а также делает обоснованным внедрение высококонцентрированных ингаляционных форм антибиотиков.

Использование ингаляционного Препарата Тобрамицина Гобби у наблюдаемых нами 4-х пациентов не привело к ухудшению клинического состояния и функциональных параметров пациентов, однако небольшое количество наблюдений делает обоснованным дальнейшее изучение эффективности данного препарата.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья издается при поддержке компании «Генфа».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Павлинова Елена Борисовна

<https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>

Мингаирова Александра Геннадьевна

<https://orcid.org/0000-0001-9859-1141>

Киршина Ирина Алексеевна

<https://orcid.org/0000-0002-3081-4676>

Власенко Наталья Юрьевна

<https://orcid.org/0000-0001-5669-1718>

Полянская Наталья Александровна

<https://orcid.org/0000-0002-8555-8761>

Савченко Ольга Анатольевна

<https://orcid.org/0000-0003-2035-5653>

Демченко Вениамин Иванович

<https://orcid.org/0000-0002-0132-2007>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И. Поражение бронхолегочной системы при муковисцидозе. В кн.: *Орфанные заболевания легких у детей* / Под ред. Розиновой Н.Н., Мизерницкого Ю.Л. — М.: Медпрактика-М; 2015. — С. 124–146. [Kashirskaya NYu, Kapranov NI, Kondrat'eva EI. *Porazhenie bronhologochnoi sistemy pri mukovistsidoze*. In: *Orfannye zabolevaniya legkikh u detei*. Ed by Rozinova N.N., Mizernitskii Yu.L. Moscow: Medpraktika-M. 2015. pp. 124–146. (In Russ).]
2. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус. — М.; 2016. [Mukovistsidoz: *opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya*. Natsional'nyi konsensus. Moscow; 2016. (In Russ).]
3. Горинова Ю.В., Симонова О.И. Современные возможности контроля синегнойной инфекции при муковисцидозе // *Эффективная фармакотерапия*. — 2015. — №3 — С. 38–45. [Gorinova YuV, Simonova OI. Modern opportunities for controlling pseudomonas infection under cystic fibrosis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(3):38–45. (In Russ).]
4. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Эпидемиология хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. В кн.: *Муковисцидоз* / Под ред. Капранова Н.И., Каширской Н.Ю. — М.: Медпрактика-М; 2014. — С. 108–116. [Shaginyan IA, Chernukha MYu. *Epidemiologiya khronicheskoi infektsii legkikh u bol'nykh mukovistsidozom*. In: *Cystic fibrosis (Mucoviscidosis)*. Ed by Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. Moscow: Medpraktika-M; 2014. pp. 108–116. (In Russ).]
5. Капранов Н.И. Фармакотерапия муковисцидоза. В фокусе — ингаляционные антибиотики // *Медицинский совет*. — 2013. — №11 — С. 62–69. [Kapranov NI. Pharmacotherapy of cystic fibrosis: inhaled antibiotics. *Meditsinskii sovet*. 2013;(11):62–69. (In Russ).]
6. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. Синегнойная инфекция в детском возрасте: современное состояние проблемы // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т.95. — №4 — С. 187–197. [Kondrat'eva EI, Loshkova EV, Chernukha MYu, Shaginyan IA. Pseudomonas infection in childhood: current state of the problem. *Pediatrriia*. 2016;95(4):187–197. (In Russ).]
7. Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., и др. Pseudomonas aeruginosa: патогенность, патогенез и патология // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2015. — Т.17. — №3 — С. 170–186. [Lazareva AV, Tchebotar' IV, Kryzhanovskaya OA, et al. P. aeruginosa: pathogenicity, pathogenesis and diseases. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2015;17(3):170–186. (In Russ).]
8. Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К., и др. Acinetobacter: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2014. — Т.69. — №9–10 — С. 39–50. [Chebotar' IV, Lazareva AV, Masalov YK, et al. Acinetobacter: microbiological, pathogenetic and resistant properties. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(9–10):39–50. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1130.
9. Павлинова Е.Б., Брейль А.П., Сафонова Т.И., Юровский С.Г. Клиническая эффективность цефоперазона + сульбактама у детей с муковисцидозом // *Педиатрическая фармакология*. — 2006. — Т.3. — №5 — С. 6–8. [Pavlinova EB, Breil' AP, Safonova TI, Yurovsky SG. Clinical and pharmacoeconomical efficiency of cefoperazone + sulbactam in children, suffering from cystic fibrosis. *Pediatric pharmacology*. 2006;3(5):6–8. (In Russ).]
10. Тарасова О.В. Вентиляционная функция легких у детей, больных муковисцидозом, на современном этапе: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2014. — 108 с. [Tarasova OV. *Ventilyatsionnaya funktsiya legkikh u detei, bol'nykh mukovistsidozom, na sovremennom etape*. [dissertation] Moscow; 2014. 108 p. (In Russ).]

Т.В. Бушуева¹, Т.Э. Боровик^{1, 2}, Н.Н. Семёнова¹, В.А. Скворцова¹, Н.Г. Звонкова^{1, 2}, И.М. Гусева¹, Е.А. Рославцева¹, Т.Н. Степанова¹, О.Л. Лукоянова¹, А.К. Геворкян¹, С.Т. Быкова³, Т.Г. Калинина³

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

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Всероссийский научно-исследовательский институт крахмалопродуктов, Московская область, Российская Федерация

Использование низкобелковых обогащенных крахмаломучных продуктов в диетотерапии больных фенилкетонурией детей в возрасте старше 1 года

Контактная информация:

Бушуева Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: bushueva@nczd.ru

Статья поступила: 01.03.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

129

Обоснование. В питании детей с фенилкетонурией широко используют специализированные продукты на основе крахмалов, ассортимент которых постоянно расширяется. **Цель исследования** — изучить безопасность состава хлопьев крахмаломучных, обогащенных комплексом жирорастворимых витаминов, натуральными плодовыми и ягодными добавками, используемых в пище детей с фенилкетонурией. **Методы.** В исследование включали детей в возрасте до 14 лет, комплаентных к ранее проводимой гипофенилаланиновой диете, без острых инфекционных, тяжелых соматических или неврологических заболеваний. Исследуемые продукты — крахмалоржаные, пшеничные и пшеничные плодово-ягодные хлопья с комплексом провитамина А и витамина Е — назначали взамен применявшихся ранее низкобелковых кондитерских изделий в количестве 20–25 г/сут детям младше 6 лет, по 30–40 г — детям, достигших возраста или старше 6 лет. Продукты выдавали с рекомендацией использовать поочередно, продолжительностью не менее 10 сут, всего на 30 сут исследования. Безопасность продуктов оценивали по концентрации фенилаланина в крови (определяли флюориметрическим методом). Дополнительно оценивали органолептические качества продуктов и динамику физического развития детей. **Результаты.** В исследование включили 15 детей, средний возраст $4,4 \pm 1,9$ года. Исходная концентрация фенилаланина в крови варьировала от 1,6 до 3,9 мг%, медиана — 2,2 мг% (2,0; 2,8). Через 30 сут после включения в рацион крахмаломучных хлопьев содержание фенилаланина в крови не изменилось и составило 2,5 мг% (2,2; 2,7); $p=0,859$. Органолептические свойства продуктов были оценены на «отлично» всеми пациентами и их родителями (у детей в возрасте до 6 лет — только согласно оценке родителей). Показатели физического развития не изменились. Нежелательные явления (аллергические реакции, диспепсии, отказ от приема продуктов) не зафиксированы. **Заключение.** Введение в рацион детей с фенилкетонурией новых функциональных продуктов — хлопьев крахмаломучных низкобелковых, обогащенных витаминным комплексом и натуральными плодовыми и ягодными добавками, позволяет сохранять уровень фенилаланина в крови на уровне референсных значений.

Ключевые слова: дети, фенилкетонурия, фенилаланин, диетотерапия, низкобелковые продукты.

(Для цитирования: Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Семёнова Н.Н., Скворцова В.А., Геворкян А.К., Звонкова Н.Г., Гусева И.М., Рославцева Е.А., Степанова Т.Н., Лукоянова О.Л., Быкова С.Т., Калинина Т.Г. Использование низкобелковых обогащенных крахмаломучных продуктов в диетотерапии больных фенилкетонурией детей в возрасте старше 1 года. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 129–134. doi: 10.15690/pf.v15i2.1869)

ОБОСНОВАНИЕ

Фенилкетонурия — наиболее часто встречающееся наследственное нарушение аминокислотного обмена, обусловленное дефектом фермента фенилаланингидроксилазы, преобразующего аминокислоту фенилаланин в тирозин. Согласно данным последних лет,

частота фенилкетонурии в России остается относительно постоянной и составляет в среднем 1 случай на 7000 новорожденных детей [1, 2].

Основным патогенетическим методом лечения фенилкетонурии является диетотерапия. В ее основе — ограничение натурального пищевого белка путем

исключения из рациона высокобелковых продуктов с целью снижения поступления в организм ребенка определенной аминокислоты. Квота белка натуральных продуктов лимитируется минимально допустимым количеством аминокислоты, метаболизм которой нарушен, например фенилаланина при фенилкетонурии [3]. Дефицит общего белка в пищевом лечебном рационе, возникающий при значительном ограничении натуральных продуктов, компенсируется за счет специализированных продуктов на основе аминокислот, состав которых должен соответствовать возрастным потребностям больных детей [4, 5].

Большинство аминокислотных смесей, предназначенных для детей старше 1 года, не содержит жиры и углеводы, что повышает риск развития энергетической недостаточности у больных этого возраста [3] и требует введения в рацион низкобелковых энергоемких продуктов. Натуральные низкобелковые продукты растительного происхождения (овощи, фрукты, ягоды) не могут в полной мере удовлетворить потребность детского организма в энергии. В связи с этим для восполнения недостатка калорийности суточных лечебных рационов используют не только натуральные жиры (растительные масла) и углеводы (глюкоза, фруктоза, сахароза и др.),

но и специализированные функциональные продукты на основе крахмалов (низкобелковые макароны, хлеб, кондитерские изделия). В последних содержание белка не превышает 1 г на 100 г продукта [5, 6]. Указанные продукты производятся из кукурузного крахмала, содержат минимальное количество белка, обогащены пищевыми волокнами и эссенциальными микронутриентами, что способствует повышению их пищевых и функциональных качеств [6, 7]. Пищевые волокна, включенные в состав продуктов на основе крахмала, с одной стороны, обладают структурирующими свойствами (т.е. придают готовому продукту определенную консистенцию), а с другой — являются функциональными ингредиентами, которые оказывают положительное влияние на моторику желудочно-кишечного тракта и состав кишечной микрофлоры [6, 8]. Однако, немаловажным требованием для применения специализированных продуктов питания у детей с фенилкетонурией является отсутствие повышения в крови содержания фенилаланина, что будет способствовать ухудшению течения болезни.

Цель исследования — изучить безопасность применения хлопьев крахмаломучных, обогащенных комплексом жирорастворимых витаминов, натуральными плодовыми и ягодными добавками, у детей с фенилкетонурией.

Tatiana V. Bushueva¹, Tatiana E. Borovik^{1, 2}, Natalya N. Semyonova¹, Vera A. Skvortsova¹, Natalia G. Zvonkova^{1, 2}, Irina M. Guseva¹, Elena A. Roslavtseva¹, Tatyana N. Stepanova¹, Olga L. Lukyanova¹, Anait K. Gevorkyan¹, Svetlana T. Bykova³, Tamara G. Kalinina³

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

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

³ All-Russian Research Institute for Starch Products, Moscow region, Russian Federation

Use of Low-Protein Enriched Starch Products in Diet Therapy of Children With Phenylketonuria Aged Over One Year

Background. The nutrition of children with phenylketonuria includes specialized starch-based products, the range of which is constantly expanding. **Our aim** was to study the safety of the composition of starchy flakes enriched with a complex of fat-soluble vitamins, natural fruit and berry additives used in the food of children with phenylketonuria. **Methods.** The study included children under the age of 14 years who were compliant with the previously conducted hypophenylalanine diet, without acute infectious, severe somatic or neurological diseases. The investigated products (starch-rye, wheat, and wheat fruit flakes with a complex of provitamin A and vitamin E) were prescribed instead of previously used low-protein confectionery products in the amount of 20–25 g/day for children under 6 years, 30–40 g — for children aged 6 years and over. The products were given with the recommendation to use alternately, with a duration of at least 10 days, totally for 30 days of the study. The safety of the products was assessed by phenylalanine concentration in the blood (determined by the fluorimetric method). In addition, we assessed the organoleptic qualities of the products and the dynamics of physical development of children. **Results.** The study included 15 children, mean age 4.4 ± 1.9 years. The initial concentration of phenylalanine in the blood varied from 1.6 to 3.9 mg%, the median — 2.2 mg% (2.0; 2.8). In 30 days after inclusion of starchy flakes in the diet, the content of phenylalanine in the blood did not change and was 2.5 mg% (2.2; 2.7); $p = 0.859$. The organoleptic properties of the products were rated «excellent» by all patients and their parents (in children under 6 years, only according to the parents' assessment). The indicators of physical development did not change. There was no adverse events (allergic reactions, dyspepsia, refusal to take food). **Conclusion.** Introduction of new functional products — low-protein starchy flakes enriched with a vitamin complex and natural fruit and berry additives — in the diet of children with phenylketonuria allows to maintain the level of phenylalanine in the blood at the level of reference values.

Key words: children, phenylketonuria, phenylalanine, diet therapy, low-protein foods.

(**For citation:** Bushueva Tatiana V., Borovik Tatiana E., Semyonova Natalya N., Skvortsova Vera A., Gevorkyan Anait K., Zvonkova Natalia G., Guseva Irina M., Roslavtseva Elena A., Stepanova Tatyana N., Lukyanova Olga L., Bykova Svetlana T., Kalinina Tamara G. Use of Low-Protein Enriched Starch Products in Diet Therapy of Children With Phenylketonuria Aged Over One Year. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 129–134. doi: 10.15690/pf.v15i2.1869)

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное одноцентровое неконтролируемое исследование с анализом «до-после».

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети обоего пола в возрасте от 1 до 14 лет с подтвержденной* классической фенилкетонурией;
- комплаентность ранее назначенной гипофенилаланиновой диете;
- получение письменного информированного согласия родителя/законного представителя ребенка на его участие в исследовании.

* Диагностические критерии

Диагноз фенилкетонурии устанавливали на основании данных неонатального скрининга при повышенной (>2 мг%) концентрации фенилаланина в крови. Комплаентными считали детей, у которых в течение последнего года содержание фенилаланина в крови не превышало допустимых значений для больных с фенилкетонурией раннего и дошкольного возраста, находящихся на гипофенилаланиновой диете (не более 6 мг%).

Критерии не включения:

- острое инфекционное заболевание;
- тяжелая хроническая соматическая и/или неврологическая патология.

Критерии исключения:

- отказ ребенка от приема исследуемого продукта;
- возникновение серьезного нежелательного явления, связанного с приемом исследуемого продукта

(аллергические реакции, диспепсические явления — диарея, рвота, изжога, боли в животе).

Условия проведения

Клиническое исследование низкобелковых продуктов проводилось на базе Консультативно-диагностического центра и отделения питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (ранее Научный центр здоровья детей). Лабораторные исследования проводились в медико-генетической лаборатории ГБУЗ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (некоммерческий договор о научном сотрудничестве № 22-02/13 от 22 февраля 2013 г.). Лаборатория имеет свидетельство об участии в программе межлабораторных сличительных испытаний «ФСВОК» (Федеральная система внешней оценки качества клинических лабораторных исследований) № 12 665/16.

Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с 1 мая по 31 декабря 2016 г.

Описание медицинского вмешательства

В настоящем исследовании применялись готовые крахмаломучные низкобелковые продукты, в производстве которых были использованы натуральные добавки из сухих плодово-ягодных порошков, а также комплекс провитамина А (бета-каротин) и витамина Е. Ингредиентный состав, пищевая и энергетическая ценность хлопьев низкобелковых крахмаломучных обогащенных представлены в табл. 1 и 2. Серийное изготовление продуктов выполняется опытным производством

Таблица 1. Ингредиентный состав исследуемых продуктов

Table 1. Ingredient composition of the investigated products

Продукт	Состав
Хлопья крахмалоржаные (Хлебцы)	Крахмал кукурузный, мука ржаная 6%
Хлопья крахмалопшеничные (Снежок)	Крахмал кукурузный, мука пшеничная 3,5%, витаминный комплекс (бета-каротин, витамин Е) 0,002%
Хлопья крахмалопшеничные плодово-ягодные (Ассорти)	Крахмал кукурузный, мука пшеничная 3,5%, витаминный комплекс (бета-каротин, витамин Е) 0,002%, порошки из плодов и ягод («вишня», «клубника», «черная смородина», «черника», «клюква», «яблоко») 2%

Примечание. Источник информации: ТУ 1062 11-133-00334735-2016. Продукты не содержат каких-либо добавок и/или красителей.

Note. Information source: TU 1062 11-133-00334735-2016. The products do not contain any additives and/or dyes.

Таблица 2. Пищевая и энергетическая ценность хлопьев крахмаломучных низкобелковых обогащенных для диетического лечебного питания детей старше 1 года

Table 2. Food and energy value of enriched low-protein starchy flakes for dietary nutrition of children over 1 year

Продукт	Пищевая ценность					Энергетическая ценность, ккал/кДж
	Пищевые волокна, г	Углеводы, г	Жир, г	Белок, г		
				Всего	ФАН*, мг	
Хлебцы	1,76	84,4	0,04	0,58	29,0	340/425
Снежок	2,33	83,6	0,12	0,65	32,5	338/415
Ассорти	1,92	85,6	0,04	0,68	34,0	345/443

Примечание. * — пищевой фенилаланин (ФАН).

Note. * — food phenylalanine (PAN).

Федерального государственного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт крахмалопродуктов» Федерального агентства научных организаций (Московская обл.).

До начала исследования ребенок и его родители (законные представители) имели возможность оценить внешний вид и органолептические качества продуктов и после этого дать согласие на участие в исследовании и использовании хлопьев в лечебном рационе. Исследуемые низкобелковые продукты на весь период исследования выдавали во время первого визита ребенка и назначали в качестве дополнения к завтраку и на полдник в количестве 20–25 г/сут детям младше 6 лет, от 30 до 40 г — детям старше 6 лет. При этом ранее используемые низкобелковые кондитерские изделия (низкобелковое печенье, вафли, выпечка) исключали из меню. Для сохранения разнообразия рациона рекомендовали использовать продукты поочередно, чтобы продолжительность приема каждого продукта составляла не менее 10 сут. Таким образом, весь период наблюдения составил не менее 30 сут.

Рекомендованный способ приготовления: сухие хлопья перед употреблением рекомендовалось заливать безбелковым молоком, соком, компотом или употреблять в сухом виде с любыми напитками, в том числе и с аминокислотной смесью без фенилаланина.

Исходы исследования

Основной исход

Динамика концентрации фенилаланина в крови, сохранение концентрации в пределах референсных значений.

Дополнительные исходы

Органолептические качества исследуемых продуктов, их переносимость, динамика физического развития детей.

Методы регистрации исходов

В ходе исследования осуществлялось по 2 обязательных визита к врачу (в начале и через 30 сут наблюдения), а также 3 телефонных контакта (1 раз/нед).

Определение концентрации фенилаланина в крови

Образцы крови брали из пальца утром натощак во время первого и последнего визитов (до начала и на 30-е сут исследования). Взятие крови осуществляли после прокола одноразовым скарификатором. Первая капля крови снималась стерильным сухим тампоном, вторая капля крови наносилась на тест-бланк, пропитываемый кровью полностью и насквозь в указанных местах (кружки). Бланк с кровью высушивали в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности в течение 3 ч при комнатной температуре (15–22 °C). Определение уровня фенилаланина в сухих образцах крови проводилось флуориметрическим методом на приборе Multitable Counter 1420 Victor² (Perkin Elmer Vallac, Финляндия). Референсным интервалом концентрации фенилаланина в крови считали диапазон значений 2–6 мг% для детей в возрасте до 12 лет и 2–10 мг% для детей ≥12 лет [1].

Оценка органолептических свойств и переносимости продуктов

На первом визите родители больных детей и пациенты ≥6 лет оценивали по 5-балльной шкале следующие показатели: внешний вид, вкус, консистенция, запах, где

1 балл — это неудовлетворительная оценка, 5 баллов — отличная оценка. У детей младше 6 лет органолептические свойства продуктов оценивали по их отношению к продукту — «есть» или «не есть», что считали эквивалентным оценкам «5» или «1» соответственно. Переносимость продуктов (состояние кожи и видимых слизистых оболочек, частота и консистенция стула, изменения аппетита) оценивали 1 раз/нед.

Оценка физического развития

Массу тела и длину (рост) измеряли с помощью стандартизированных весов и ростомера во время первого и последнего (через 30 сут) визитов к врачу. Оценка физического развития детей осуществлялась по центильным таблицам Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO) с определением коэффициента Z-score (программа WHO Anthro plus, 2009). Для показателей Z-score для массы тела по возрасту и длины тела по возрасту нормальными считались значения в пределах ± 2 SD, для индекса массы тела по возрасту — в интервале от -2 SD до $+1$ SD.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании Локального независимого этического комитета при ФГАУ «Научный центр здоровья детей» (протокол от 15.04.2016).

Статистический анализ

Предварительное определение размера выборки не проводилось. Анализ полученных данных выполнен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание возраста детей, включенных в исследование, выполнено с указанием среднего арифметического значения и стандартного отклонения, количественных показателей, по которым оценивали исходы исследования, с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в зависимых (парных) выборках выполнено с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 15 детей (7 девочек) с классической фенилкетонурией в возрасте от 1,6 до 7,7 лет, средний возраст $4,4 \pm 1,9$ года. На момент включения в исследование все дети получали гипофенилаланиновую диету.

Основные результаты исследования

Динамика концентрации фенилаланина в крови

Исходная концентрация фенилаланина у всех пациентов была в пределах референсных значений и составляли 2,2 (2,0; 2,8) мг%, варьируя от 1,6 до 3,9 мг%. Содержание фенилаланина крови у больных фенилкетонурией на фоне приема новых исследуемых продуктов колебалось в пределах 2–3 мг% и составило 2,5 (2,2; 2,7) мг% (в сравнении с исходным значением $p = 0,859$).

Дополнительные исходы исследования **Органолептические свойства продуктов**

Дегустация исследуемых продуктов показала, что все дети в возрасте ≥6 лет и родители оценили вкусовые качества продуктов в 5 баллов по всем изученным параметрам (внешний вид, вкус, консистенция, запах). Ни один ребенок в возрасте до 6 лет не отказался от приема исследуемых продуктов.

Таблица 3. Изменение показателей физического развития детей ($n=15$) в ходе исследования

Table 3. Changes in the indicators of physical development of children ($n = 15$) during the study

Показатели	Исходно	Через 30 сут	p
Масса тела, кг	18,8 (17; 23)	19,0 (17; 23)	1,000
Рост, см	110,5 (98; 119)	110,5 (98; 119)	1,000
ИМТ/возраст (Z-score)	1,08 (0,27; 1,99)	1,08 (0,27; 1,99)	1,000
Масса тела/возраст (Z-score)	1,0 (0,06; 1,96)	1,0 (0,06; 1,96)	1,000
Рост/возраст (Z-score)	0,86 (0,3; 1,3)	0,86 (0,3; 1,3)	1,000

Примечание. Нормальными значениями Z-score для индекса массы тела (ИМТ) по возрасту считались значения в интервале от -2 SD до +1 SD, для массы тела по возрасту и длины тела по возрасту — в пределах ± 2 SD.

Note. The normal Z-score values for the body mass index (BMI) according to age were considered values in the range from -2 SD to +1 SD, for the body weight according to age and the body length according to age — within ± 2 SD.

Переносимость исследуемых продуктов

Оценка переносимости продуктов показала, что у всех детей за время наблюдения отсутствовали какие-либо нежелательные явления. Не зафиксировано отказов от еды, рвоты, аллергических реакций в виде кожной сыпи, изменений частоты и характера стула.

Динамика физического развития

В начале исследования у 13 (87%) детей антропометрические показатели имели средневозрастные значения, у 2 (13%) больных старше 5 лет отмечалась тенденция к избыточной массе тела. За время наблюдения антропометрические данные всех детей оставались стабильными. Абсолютные показатели массы тела, роста и значения Z-score до и на фоне использования низкобелковых продуктов, их динамика на фоне использования исследуемых продуктов представлены в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Включение в гипопенилаланиновую диету детей с классической фенилкетонурией новых функциональных продуктов — хлопьев крахмаломучных низкобелковых, обогащенных комплексом витаминов, плодовыми и ягодными добавками, не повлияло на концентрацию фенилаланина в крови, которая во всех случаях оставалась в пределах референсных значений. Показаны хорошие органолептические свойства и переносимость изученных продуктов, отсутствие диспепсических проявлений и аллергических реакций при их применении.

Обсуждение основных результатов исследования

Для поддержания удовлетворительной комплаентности и повышения качества жизни больных фенилкетонурией чрезвычайно важно разнообразить их ограниченный рацион без риска повышения концентрации фенилаланина крови. Это возможно при наличии широкого и постоянно пополняющегося ассортимента специализированных низкобелковых продуктов. Современные технологии позволяют создавать низкобелковые продукты, обогащенные функциональными компонентами. В нашем исследовании использовались низкобелковые хлопья крахмаломучные, обогащенные сухими плодово-ягодными порошками, которые являются источником пищевых волокон и микроэлементов, комплексом витаминов А и Е, обладающим выраженными антиоксидантными свойствами, необходимыми для больных фенилкетонурией, у которых на фоне метаболической декомпенсации формируется хронический оксидативный стресс [9].

Применение низкобелковых продуктов с функциональными свойствами в диетотерапии детей с наследственными нарушениями аминокислотного обмена, в частности с фенилкетонурией, позволяет расширить лечебный рацион и повысить его энергетическую ценность [5, 6]. Важным условием успешного применения таких продуктов являются удобство использования, отсутствие отличий их внешнего вида от аналогичных изделий, приготовленных из высокобелкового цельного зерна или других белковых натуральных компонентов [1, 4, 8]. Появление возможности использования новых низкобелковых продуктов не только в домашних условиях, но также в детских учреждениях, при посещении спортивных секций, творческих дополнительных занятий становится ступенью к повышению качества жизни пациентов с фенилкетонурией [10].

В настоящем исследовании приняли участие дети, своевременно приступившие к патогенетическому лечению, имевшие удовлетворительные показатели физического и психического развития, строго соблюдавшие диету, что дало возможность родителям больных детей и пациентам в возрасте старше 6 лет оценить органолептические качества новых продуктов. В примечаниях были отмечены нейтральный запах, приятный внешний вид и вкус, удобство их использования. Важно отметить, что на фоне применения в лечебных рационах новых крахмаломучных низкобелковых хлопьев обогащенных не было зафиксировано отказов от их приема, нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта или кожных аллергических реакций, что свидетельствовало о высоких качествах продукта.

Одним из главных критериев оценки эффективности лечения фенилкетонурии является содержание фенилаланина в крови. В проведенном исследовании исходный уровень данного показателя у всех больных фенилкетонурией находился в пределах терапевтического диапазона, что также свидетельствует о высокой клинической эффективности применяемых низкобелковых продуктов, способствующих обеспечению адекватной энергетической ценности рациона. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, указывающих на возможность постоянного обновления и расширения ассортимента низкобелковых продуктов в составе лечебных диет для больных фенилкетонурией [6].

Ограничения исследования

Малый объем выборки и короткий период наблюдения не позволяют в полной мере экстраполировать полученные данные на всех детей с фенилкетонурией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-лабораторная оценка новых функциональных продуктов — хлопьев крахмаломучных низкобелковых, обогащенных антиоксидантным витаминным комплексом и натуральными плодовыми и ягодными добавками, позволяет сделать вывод об их безопасности и положительной клинической эффективности при использовании в качестве низкобелкового компонента в составе гипофенилаланиновой диеты больных классической формой фенилкетонурии. Применение новых низкобелковых продуктов позволяет оптимизировать и разнообразить лечебный рацион, что в целом может повышать качество жизни больных детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта Федерального государственного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт крахмалопродуктов» Федерального агентства научных организаций (Московская область). Для целей исследования использовались продукты, безвозмездно предоставленные производителем (опытное производство ФГНУ «ВНИИК» ФАНО).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т.Э. Боровик, Н.Н. Семёнова, О.Л. Лукоянова, Н.Г. Звонкова, Т.В. Бушуева, Т.Н. Степанова, В.А. Скворцова — проведение научно-исследовательских работ при поддержке компаний Heinz, Semper, Хипрока Нутришн Ист Лимитед.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фенилкетонурия и нарушения обмена тетрагидриобиптерина у детей. Клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков; 2017. [Fenilketonuriya i narusheniya obmena tetragidrobiopterina u detei. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov; 2017. (In Russ).] Доступно по: <http://pediatr-russia.ru/news/recomend> Ссылка активна на 13.02.2018.
2. Новиков П.В. Неонатальный скрининг наследственных болезней обмена веществ и его перспективы в Российской Федерации // *Справочник заведующего КДЛ*. — 2014. — №2 — С. 24–36. [Novikov PV. Neonatal'nyi skринing nasledstvennykh boleznei obmena veshchestv i ego perspektivy v Rossiiskoi Federatsii. *Spravochnik zaveduyushchego KDL*. 2014;(2):24–36. (In Russ).]
3. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена. Методическое письмо. — М.: 2013. — 97 с. [Dietoterapiya pri nasledstvennykh boleznyakh aminokislotoobmena. Metodicheskoe pis'mo. Moscow: 2013; 97 p. (In Russ).]
4. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.). [Methodical recommendations MR 2.3.1.2432-08 «Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii» (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 18 dekabrya 2008). (In Russ).]
5. Специализированные продукты лечебного питания для детей с фенилкетонурией. (Методическое письмо). 3-е изд., перераб. и допол. — М.; 2012. — 85 с. [Spetsializirovannye produkty lechebnogo pitaniya dlya detei s fenilketonuriyey. (Metodicheskoe pis'mo). 3 rd ed, updated and revised. Moscow; 2012. 85 p. (In Russ).]

И.М. Гусева, Е.А. Рославцева, А.К. Геворкян, С.Т. Быкова, Т.Г. Калинина, С.Г. Калининкова подтвердили отсутствие конфликта интересов.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем благодарность к.м.н. С.Г. Калининковой (Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского) за участие в выполнении лабораторной части данного исследования.

ORCID

Т.В. Бушуева

<http://orcid.org/0000-0001-9893-9291>

Т.Э. Боровик

<http://orcid.org/0000-0002-0603-3394>

И.М. Гусева

<http://orcid.org/0000-0002-7896-6361>

Н.Г. Звонкова

<http://orcid.org/0000-0002-0709-1115>

О.Л. Лукоянова

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

Е.А. Рославцева

<http://orcid.org/0000-0002-3993-1246>

Н.Н. Семёнова

<http://orcid.org/0000-0002-1747-3096>

В.А. Скворцова

<http://orcid.org/0000-0002-6521-0936>

Т.Н. Степанова

<http://orcid.org/0000-0002-7992-0410>

6. Быкова С.Т., Буравлёва Т.Н., Калинина Т.Г., и др. Использование инулина в диетических продуктах детского питания // *Пищевая промышленность*. — 2014. — №2 — С. 32–33. [Bykova ST, Buravleva TN, Kalinina TG, et al. Use of inulin in dietary baby nutrition. *Food processing industry*. 2014;(2):32–33. (In Russ).]
7. Быкова С.Т., Буравлёва Т.Н., Калинина Т.Г., и др. Пищевая композиция для приготовления продуктов детского питания // *Пищевая промышленность*. — 2013. — №12 — С. 11–14. [Bykova ST, Buravleva TN, Kalinina TG, et al. Nutritional composition for baby food preparation. *Food processing industry*. 2013;(12):11–14. (In Russ).]
8. Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Вознесенская Т.С., и др. *Клиническая диетология*. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и дополн. — М.: МИА; 2015. — 720 с. [Borovik TE, Bushueva TV, Voznesenskaya TS, et al. *Klinicheskaya dietologiya*. Rukovodstvo dlya vrachei. 2nd ed, updated and revised. Moscow: MIA; 2015. 720 p. (In Russ).]
9. Бушуева Т.В., Фрейдлин Е.В., Кузенкова Л.М., и др. Особенности иммунного статуса лимфоцитов периферической крови у больных фенилкетонурией // *Российский иммунологический журнал*. — 2015. — Т.9. — №2 — С. 136–138. [Bushueva TV, Freidlin EV, Kuzenkova LM, et al. Osobennosti immunnogo statusa limfotsitov perifericheskoi krovi u bol'nykh fenilketonuriyey. *Russ J Immunol*. 2015;9(2):136–138. (In Russ).]
10. Бушуева Т.В., Винярская И.В., Черников В.В., и др. Оценка качества жизни детей, больных фенилкетонурией // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2014. — Т.69. — №11–12 — С. 39–45. [Bushueva TV, Vinyarskaya IV, Chernikov VV, et al. Assessment of the life quality in children with phenylketonuria. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(11–12):39–45. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v69i11-12.1181.

Л.А. Осипова¹, Л.М. Кузенкова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.К. Геворкян^{1, 2},
Т.В. Подклетнова¹, В.В. Алтунин¹, О.В. Кожевникова¹, Л.В. Торопчина^{4, 5}, Т.А. Полунина¹,
И.В. Зеленкова¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 3}

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

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

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

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

⁵ Московский областной консультативно-диагностический центр для детей, Москва, Российская Федерация

Влияние ферментозаместительной терапии на обструкцию верхних дыхательных путей у детей с мукополисахаридозами: ретроспективное когортное исследование

135

Контактная информация:

Осипова Лилия Александровна, врач-невролог консультативного отделения КДЦ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

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

Статья поступила: 22.02.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

Обоснование. Данные об эффективности ферментозаместительной терапии (ФЗТ) в отношении патологии ЛОР-органов и показателей дыхания во сне у детей с мукополисахаридозом (МПС) в литературе представлены скудно.

Цель исследования — оценить влияние ФЗТ на состояние верхних дыхательных путей у детей с МПС. **Методы.** По истории болезни изучали результаты лечения детей с МПС I и II типов, получавших ФЗТ в Научном центре здоровья детей (ныне ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России) с января 2007 по ноябрь 2016 г. Выраженность обструкции верхних дыхательных путей и ее изменение на фоне ФЗТ оценивали по индексам апноэ-гипопноэ и десатурации (SpO_2), средней/минимальной SpO_2 , продолжительности эпизодов $SpO_2 < 90\%$ и степени гипертрофии небных миндалин и аденоидов. **Результаты.** У детей ($n=15$) с МПС на фоне ФЗТ продолжительностью (медиана) 38 (23; 48) мес тяжесть синдрома обструктивного апноэ сна не прогрессировала: исходно индекс апноэ-гипопноэ составил 3 (1,3; 7,7), при повторном исследовании — 2,6 (0,9; 13,5) ($p=0,507$). Также не установлено статистически значимого изменения показателей кардиореспираторного мониторинга. **Заключение.** Длительная ФЗТ у детей с МПС I и II типов препятствует прогрессированию обструкции дыхательных путей.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз, ферментозаместительная терапия, обструкция дыхательных путей, индекс апноэ-гипопноэ, гипертрофия небных миндалин, гипертрофия аденоидов.

(Для цитирования): Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Алтунин В.В., Кожевникова О.В., Торопчина Л.В., Полунина Т.А., Зеленкова И.В., Вашакмадзе Н.Д. Влияние ферментозаместительной терапии на обструкцию верхних дыхательных путей у детей с мукополисахаридами: ретроспективное когортное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 135–140. doi: 10.15690/pf.v15i2.1870

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) — редкие наследственные заболевания обмена веществ, обусловленные дефицитом ферментов, участвующих в расщеплении гликозаминогликанов. Прогрессирующее накопление гликозаминогликанов в различных тканях и органах ведет к разнообразным клиническим проявлениям и, в конечном итоге, к инвалидизации и преждевременной смерти пациентов [1, 2].

Поражения ЛОР-органов и дыхательных путей являются частыми и нередко манифестными клиническими

проявлениями МПС [1, 3], в основном I, II и VI типов [2, 3], с характерным увеличением в размерах языка, постоянными обильными выделениями из носа, хроническими и рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, среднего уха, хроническим риносинуситом, обструкцией верхних дыхательных путей, гипертрофией миндалин и аденоидов, утолщением голосовых связок, стридором, сужением трахеи, трахеобронхомаляцией, рестриктивной болезнью легких, снижением слуха [3–5]. Увеличение аденоидов, миндалин и/или языка может препятствовать полноценной координации акта глотания

ния [6]. Патология верхних дыхательных путей приводит к появлению шумного, затрудненного дыхания и обструктивного апноэ сна [4, 7]. Обструктивное апноэ сна вызывает эпизоды снижения сатурации кислорода, что часто нарушает структуру сна (препятствует наступлению 3-й и 4-й стадий) и влияет на поведение в дневное время [6]. Кроме того, обструктивное апноэ приводит к дневной сонливости и осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы [1], также представляет собой один из факторов, способствующих поражению центральной нервной системы [2]. Поражение дыхательных путей обуславливает высокий риск анестезии [5]. Обструкция дыхательных путей является основной причиной преждевременной смерти пациентов с МПС II [8].

Посиндромный подход к лечению патологии ЛОР-органов у пациентов с МПС включает тонзиллэктомию, аденотомию, установление тимпаностомических трубок, использование слуховых аппаратов [6, 7, 9]. Однако, учитывая прогрессирующее поражение ЛОР-органов, такой подход может способствовать лишь временному облегчению симптомов [10]. При наличии обструктивного апноэ сна применяют метод постоянного положительного давления в дыхательных путях (Constant positive airway pressure, CPAP) через носовые канюли и дополнительную оксигенацию [2]. Пациентам, плохо переносящим CPAP, проводят трахеостомию для обхода обструкции верхних дыхательных путей или поддержания просвета трахеи при значительном спадении на фоне трахеобронхомалации, однако процедура часто связана с возникновением

жизнеугрожающих осложнений [8]. Новый патогенетический метод лечения больных с МПС — ферментозаместительная терапия (ФЗТ), основанная на внутривенном введении рекомбинантных белков, — доступен в России для пациентов с МПС I и II с 2008 г., для пациентов с МПС VI — с 2009 г. [11].

Влияние ФЗТ на органы дыхания у детей с МПС в основном описано по результатам исследований функции внешнего дыхания и теста 6-минутной ходьбы. Последний не позволяет оценить функцию органов дыхания изолированно от функции сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем. S. Laraway и соавт. описана стабилизация показателей форсированной жизненной емкости легких и теста 6-минутной ходьбы у детей в возрасте младше 10 лет с легкой формой МПС I на фоне ФЗТ ларонидазой [12]. С. Alcalde-Martin и соавт. показано увеличение дистанции, проходимой за 6 мин в первые 6 мес терапии идурсульфазой у 3 пациентов с МПС II, начавших ФЗТ в возрасте до 5 лет [13]. P. Harmatz и соавт. и R. Giugliani и соавт. описывают улучшение показателей функции внешнего дыхания и увеличение проходимой за 6 мин дистанции на фоне терапии галсульфазой у детей с МПС VI [14, 15].

Эффект ФЗТ на показатели кардиореспираторного мониторинга и патологические проявления со стороны ЛОР-органов у детей с МПС описан в небольшом числе исследований. Так, J. Wraith и соавт. (2007) указывают на уменьшение индекса апноэ-гипопноэ на 8,5% на фоне 52 нед ФЗТ в группе пациентов с МПС I младше

Liliya A. Osipova¹, Ludmila M. Kuzenkova^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Anait K. Gevorgyan^{1, 2}, Tatiana V. Podkletnova¹, Viktor V. Altunin¹, Olga V. Kozhevnikova¹, Liya V. Toropchina^{4, 5}, Tatiana A. Polunina¹, Nato D. Vashakmadze^{1, 3}

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

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

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

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁵ Moscow Regional Consultative and Diagnostic Center for Children, Moscow, Russian Federation

The Impact of Enzyme-Replacement Therapy on Upper Airway Obstruction in Children with Mucopolysaccharidoses: Retrospective Cohort Study

Background. Data on the efficacy of enzyme replacement therapy (ERT) in relation to the pathology of ENT organs and respiratory performance in sleep in children with mucopolysaccharidosis (MPS) is poorly presented in the literature. **Our aim** was to assess the effect of ERT on the upper respiratory tract in children with MPS. **Methods.** According to the case histories, we studied treatment results of children with MPS type I and II who received ERT in the Research Center of Children's Health from January 2007 to November 2016. The severity of upper airway obstruction and its change during ERT was assessed according to indices of apnea-hypopnea and desaturation (SpO₂), average/minimal SpO₂, duration of SpO₂ episodes < 90%, and hypertrophy degree of palatine tonsils and adenoids. **Results.** The severity of the obstructive sleep apnea syndrome did not progress in children (n = 15) with MPS against the background of ERT with a median duration of 38 (23; 48) months: initially, the apnea-hypopnea index was 3 (1.3; 7.7), while the repeated study — 2.6 (0.9; 13.5) (p = 0.507). There was also no statistically significant change in cardiorespiratory monitoring values. **Conclusion.** Long-term ERT in children with MPS type I and II interferes with the progression of airway obstruction.

Key words: children, mucopolysaccharidosis, enzyme replacement therapy, airway obstruction, apnea-hypopnea index, hypertrophy of palatine tonsils, hypertrophy of adenoids.

(For citation: Osipova Liliya A., Kuzenkova Ludmila M., Namazova-Baranova Leyla S., Gevorgyan Anait K., Podkletnova Tatiana V., Altunin V.V., Kozhevnikova O.V., Toropchina L.V., Polunina Tatyana A., Zelenkova I.V., Vashakmadze Nato D. The Effect of Enzyme Replacement Therapy on Upper Airway Obstruction in Children With Mucopolysaccharidosis: A Retrospective Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 135–140. doi: 10.15690/pf.v15i2.1870)

5 лет, имевших клинически значимое повышение индекса апноэ-гиппноэ (≥ 10) до начала ФЗТ. Однако, в этом исследовании между первой и второй полисомнографией у 5 из 9 пациентов было проведено оперативное лечение — тонзиллэктомия и/или аденоидэктомия [16]. По данным R. Tomanin и соавт., состояние миндалин и аденоидов, а также показателей дыхания во сне у детей с МПС II в возрасте до 12 лет на фоне 3,5-летней ФЗТ не изменялось [17]. D. Horovitz и соавт. показали, что ФЗТ галсульфазой, начатая на первом году жизни, предотвращала и замедляла развитие нарушений дыхания во сне у детей с МПС VI [18]. В исследовании J. Lopes и соавт. продемонстрировано отсутствие изменений в показателях дыхания во сне у детей с МПС VI на фоне в среднем двухлетней ФЗТ галсульфазой [19]. Влияние ФЗТ на состояние верхних дыхательных путей у детей с МПС в России ранее не изучалось.

Цель исследования — оценить влияние ФЗТ на состояние верхних дыхательных путей у детей с МПС.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование было одноцентровым ретроспективным когортным. Материалы исследования, посвященные анализу динамики на фоне ФЗТ концентрации гликозаминогликанов мочи, активности печеночных трансаминаз, показателей эхокардиографии и ультразвуковых параметров брюшной полости, были опубликованы ранее [20].

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте до 18 лет с МПС I и II типов;
- наличие данных о динамике показателей кардиореспираторного мониторинга до и на фоне ФЗТ или только на фоне ФЗТ;
- продолжительность ФЗТ не менее 3 мес на момент повторного исследования;
- непрерывная ФЗТ (пропуск не более 3 инфузий подряд).

Диагностические критерии

Диагноз МПС I типа устанавливали на основании подтвержденного дефицита альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах крови, МПС II типа — на основании дефицита идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах и/или плазме крови и результатов молекулярно-генетического исследования [2, 3].

Условия проведения

В исследование включали данные, полученные из медицинских карт стационарных больных с МПС I и II, госпитализированных в отделение психоневрологии и психосоматической патологии и отделение восстановительного лечения для детей с болезнями сердечно-сосудистой системы Научного центра здоровья детей Минздрава России (НЦЗД, в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва) в период с января 2007 по ноябрь 2016 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования: показатель индекса апноэ-гиппноэ (ИАГ) на фоне лечения.

Дополнительные исходы исследования: степень гипертрофии аденоидов и небных миндалин, показатели кардиореспираторного мониторинга — индекс десатура-

ции (SpO_2), средняя SpO_2 , минимальная SpO_2 , продолжительность эпизодов $SpO_2 < 90\%$.

Методы регистрации исходов

Для определения значений ИАГ (показатель, соответствующий количеству эпизодов апноэ и гиппноэ за 1 час сна), а также средней/минимальной SpO_2 и продолжительности эпизодов $SpO_2 < 90\%$ использовали результаты кардиореспираторного мониторинга. Последний проводился в отделении инструментальной и лабораторной диагностики консультативно-диагностического центра НЦЗД (проводил и описывал мониторинг В.В. Алтунин). Использовался полисомнограф Embla N 7000 (Weinmann, Германия). Регистрация выполнялась по 5 каналам: дыхательные движения грудной и брюшной стенки методом индукционной плетизмографии, давление назального потока с помощью пневмотахометрической носовой канюли, насыщение крови кислородом, частота сердечных сокращений методом пульсовой оксиметрии, электрокардиограмма (модифицированное I или II отведение). ИАГ ≤ 1 считался нормальным, $1 < \text{ИАГ} \leq 5$ указывал на наличие синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) легкой степени, $5 < \text{ИАГ} \leq 10$ — СОАС средней степени, ИАГ > 10 — СОАС тяжелой степени [21]. ФЗТ считали эффективной при уменьшении или отсутствии нарастания ИАГ и продолжительности эпизодов $SpO_2 < 90\%$, при нарастании или отсутствии уменьшения средней и минимальной SpO_2 .

Степень гипертрофии аденоидов и небных миндалин устанавливали по заключению оториноларинголога (отделение восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области НЦЗД, отделение оториноларингологии НИИ педиатрии НЦЗД), учитывающему результаты диагностической эндоскопии носоглотки. При диагностировании промежуточной степени гипертрофии аденоидов или небных миндалин для расчетов использовались средние арифметические значения. Результаты осмотра оториноларингологом, полученные на фоне острых респираторных инфекций, были исключены из анализа. ФЗТ считали эффективной при уменьшении или отсутствии нарастания степени гипертрофии небных миндалин и аденоидов.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом НЦЗД (протокол № 11 совместного заседания Ученого совета и локального независимого этического комитета от 17 декабря 2013).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с применением пакета статистических программ Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных показателей использовали значения медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение двух связанных групп по количественным и качественным (порядковым) признакам проводили с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В исследование включены 15 детей с подтвержденными диагнозами МПС I и II типов, из них 1 с синдромом Гурлера–Шейе (МПС IГ/Ш), 12 — с тяжелой формой МПС II, 2 — с легкой формой МПС II. Возраст на момент начала наблюдения в НЦЗД варьировал от 1 года 7 мес до 11 лет

4 мес, медиана 4 года 1 мес (2 года 7 мес; 6 лет 10 мес). Возраст начала ФЗТ (у 2 пациентов — до первой госпитализации в НЦЗД, в остальных случаях — после первого обследования в НЦЗД) варьировал от 20 до 168 мес, медиана 54 (42; 95) мес. Пациенты с МПС I получали ФЗТ препаратом ларонидаза в дозе 0,58 мг/кг еженедельно внутривенно, пациенты с МПС II — препаратом идурсульфаза в дозе 0,5 мг/кг еженедельно внутривенно.

Основные результаты исследования

Динамика показателей

кардиореспираторного мониторинга

ИАГ в динамике был определен у 13 из 15 больных. На момент первого обследования ФЗТ не получали 2 пациента с тяжелой формой МПС II (у одного пациента ФЗТ была начала через 7, у другого — через 8 мес после первого мониторинга), 1 пациенту с тяжелой формой МПС I первая регистрация параметров выполнена после 1-й инфузии идурсульфазы, 1 пациенту с тяжелой формой МПС II — после 2-й инфузии идурсульфазы, 1 пациенту с тяжелой формой МПС II — после 3-й инфузии идурсульфазы. Остальным пациентам первый мониторинг осуществлен через ≥ 6 мес от начала ФЗТ.

У 4 пациентов степень тяжести СОАС при втором исследовании оставалась прежней: у 1 пациента сохранялся нормальный показатель ИАГ, у 1 — свидетельствовал о СОАС легкой степени, у 1 — средней степени тяжести, у 1 — тяжелой степени. У 4 отмечалось уменьшение степени тяжести СОАС: ИАГ при первом исследовании указывал

на СОАС легкой степени у 3, при повторном — отсутствовал (ИАГ <1 /час); у 1 пациента наблюдалось уменьшение степени тяжести СОАС с тяжелой до средней. У 5 пациентов отмечено нарастание степени тяжести СОАС: у 1 с отсутствием синдрома при первом исследовании до проявления легкой степени при повторном мониторинге, у 2 произошло нарастание СОАС с легкой до тяжелой степени, у 1 — со средней степени до тяжелой. Изменений средних значений ИАГ на фоне ФЗТ не обнаружено: исходно — 3 (1,3; 7,7), при повторном определении — 2,6 (0,9; 13,5) ($p=0,507$). У одного пациента с легкой формой МПС II в интервале между кардиореспираторными мониторингами была проведена аденотомия, другие пациенты за период наблюдения не получали оперативного лечения. Показатели средней, минимальной SpO_2 , индекса десатурации и продолжительности эпизодов $SpO_2 < 90\%$ на фоне ФЗТ оставались стабильными (табл. 1).

Дополнительные результаты исследования

Динамика гипертрофии аденоидов

и небных миндалин

Статистический анализ не выявил значимых различий в степени гипертрофии аденоидов у 10 детей с МПС (у 1 с МПС IГ/Ш, у 2 с легкой формой МПС II, у 7 с тяжелой формой МПС II) до и на фоне ФЗТ, продолжительность которой между первым и повторным наблюдением составила от 4 до 51 мес, медиана 36 (22; 41) мес (табл. 2). Не выявлено изменений и в степени гипертрофии небных миндалин у 12 детей с МПС (у 1 с МПС IГ/Ш,

Таблица 1. Динамика показателей КРМ у пациентов с мукополисахаридозом, min–max

Table 1. Dynamics of CRM indices in patients with mucopolysaccharidosis, min–max

Число пациентов, n	Показатели	Первый КРМ	Повторный КРМ	p
15	Возраст на момент проведения КРМ, мес	70 (42; 106) 30–177	114 (85; 138) 59–196	0,001
15	Продолжительность ФЗТ на момент КРМ, мес	8 (0; 13)	44 (26; 63)	0,001
13	Индекс апноэ-гипопноэ*	3 (1,3; 7,7)	2,6 (0,9; 13,5)	0,507
15	Продолжительность сна во время КРМ, мин	412 (204; 500)	406 (227; 493)	0,865
13	Индекс десатурации	2 (1,3; 7,6)	2 (1; 13)	0,675
14	Средняя SpO_2 , %	97,8 (96,5; 98,5)	97,2 (95; 98)	0,100
15	Минимальная SpO_2 , %	90 (77; 92)	90 (83; 92)	1,000
15	Продолжительность эпизодов $SpO_2 < 90\%$, % от времени сна	0 (0; 2,7)	0 (0; 1,5)	0,879

Примечание. * — индекс центрального апноэ ни у кого из пациентов не превышал 0,5 событий в час. КРМ — кардиореспираторный мониторинг.

Note. * — the index of central apnoea in none of the patients exceeded 0.5 events per hour. CRM — cardiorespiratory monitoring.

Таблица 2. Динамика степени гипертрофии аденоидов у детей с мукополисахаридозом на фоне ФЗТ, min–max

Table 2. Dynamics of adenoid hypertrophy degree in children with mucopolysaccharidosis during ERT, min–max

Показатели	Первое обследование n=10	Последнее обследование на фоне ФЗТ n=10	p
Продолжительность ФЗТ на момент обследования, мес	1 (0; 9) 0–24*	40 (24; 51) 4–64	0,005
Возраст на момент обследования, мес	59 (54; 101) 11–133	99 (72; 136) 57–175	0,005
Степень гипертрофии аденоидов	2 (1,5; 2,5) 0–2,5	2,5 (2,5; 2,5) 0–3	0,237

Примечание. * — 5 из 10 пациентов на момент первого обследования ЛОР-врачом ФЗТ не получали, медиана времени до начала ФЗТ у данных пациентов на момент обследования — 9 (8; 11) мес. ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

Note. * — 5 out of 10 patients did not receive ERT at the time of the first examination by an ENT doctor, the median time before the start of ERT in these patients at the time of the survey was 9 (8; 11) months. ERT — enzyme replacement therapy.

Таблица 3. Динамика степени гипертрофии небных миндалин у детей с мукополисахаридозом на фоне ФЗТ, min–max
Table 3. Dynamics of the degree of hypertrophy of palatine tonsils in children with mucopolysaccharidosis during ERT, min–max

Показатели	Первое обследование n=12	Последнее обследование на фоне ФЗТ n=12	p
Продолжительность ФЗТ на момент обследования, мес	5 (2; 12) 0–29*	46 (32; 71) 4–90	0,002
Возраст пациентов на момент обследования, мес	60 (53; 101) 20–159	113 (90; 137) 59–200	0,002
Степень гипертрофии небных миндалин	2 (1,75; 2,25) 0–3	2 (1,75; 2,5) 1–3	0,374

Примечание. * — 2 пациентам из 12 первое обследование было выполнено до начала ФЗТ — за 2 дня и 8 мес соответственно. ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

Note. * — In 2 of 12 patients, the first examination was performed before the start of the ERT — 2 days and 8 months prior, respectively. ERT — enzyme replacement therapy.

у 2 с легкой формой МПС II, у 9 с тяжелой формой МПС II) до и на фоне ФЗТ, продолжительность которой между первым и повторным наблюдением составила от 4 до 88 мес, медиана 42 (20; 61) мес (табл. 3). Никому из пациентов в интервале между кардиореспираторными мониторингами ни тонзилло-, ни аденотомия не проводилась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Длительная ФЗТ у детей с МПС препятствует прогрессированию нарушений дыхания во сне, а также нарастанию степени гипертрофии миндалин и аденоидов.

Обсуждение основного результата исследования

В представленном исследовании по результатам двух кардиореспираторных мониторингов (второе исследование проведено через 38 (23; 48) мес ФЗТ) медианы показателя ИАГ соответствовали легкой степени синдрома обструктивного апноэ сна, медианы индекса десатурации были минимально повышены, медианы средних показателей SpO₂ соответствовали нормальным значениям, а медианы минимальных значений SpO₂ были незначительно снижены. Ни для одного показателя не выявлено статистически значимых различий между исследованиями, что с учетом подробно описанного в литературе прогрессирующего естественного течения заболевания свидетельствует о стабилизации показателей дыхания во сне у детей с МПС на фоне терапии. Данные ранее проведенных исследований о влиянии ФЗТ на характеристики дыхания во время сна у пациентов с МПС детского и взрослого возраста также указывают на улучшение или стабилизацию показателей ИАГ, уменьшение продолжительности времени десатурации, индекса десатурации, минимальной и средней SpO₂ на фоне терапии у пациентов с МПС I [22–24], МПС II [25] и МПС VI [19, 26].

Данные относительно возможности ФЗТ уменьшать или предотвращать гипертрофию миндалин и аденоидов в литературе немногочисленны. Согласно R. Tomanin и соавт., в группах пациентов с МПС II различных возрастных групп, в том числе у детей младше 5 лет, которым не была проведена аденотонзиллотомия, статистически значимого улучшения в отношении гипертрофии аденоидов и миндалин на фоне ФЗТ не получено [17].

В сообщении A. Dualibi и соавт. об эффектах ларонидазы в отношении оториноларингологических проявлений у 7 пациентов с МПС I, большая часть которых относилась к синдрому Гурлер, показано отсутствие влияния ФЗТ, проводимой в течение 16–22 мес, на гипертрофию небных и глоточной миндалин [22]. Несмотря на более длительный период наблюдения, в нашем исследовании также не продемонстрировано статистически значимой динамики в состоянии лимфоидного кольца носоглотки у детей с МПС на фоне ФЗТ, что, с одной стороны, можно рассматривать как стабилизацию гипертрофии аденоидов и небных миндалин, с другой, учитывая сохранение высоких значений медиан, как невозможность обратного развития патологических проявлений. Последнее позволяет сделать вывод о том, что ФЗТ нельзя рассматривать в качестве единственного метода терапии гипертрофии аденоидов и небных миндалин, и при наличии показаний она должна сочетаться с оперативным лечением.

Ограничения исследования

Ограничением исследования являются его ретроспективный характер и малое число пациентов, включенных в анализ показателей исходов исследования. Кроме того, в анализ были включены пациенты с различными типами МПС, что не позволяет оценить эффективность препаратов для ФЗТ изолированно для каждого типа МПС. Большей части пациентов первое обследование у оториноларинголога и первый кардиореспираторный мониторинг были проведены уже на фоне ФЗТ, что, возможно, привело к нивелированию положительной динамики показателей дыхательной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании показаны стабилизация показателей дыхания во сне на фоне длительной ФЗТ у детей с МПС, а также невозможность ликвидации гипертрофии аденоидов и небных миндалин в группе детей с МПС на фоне ФЗТ. Последнее диктует необходимость оперативных вмешательств — тонзилло- и аденотомии — при наличии показаний у пациентов, получающих патогенетическое лечение.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Л.М. Кузенкова, А.К. Геворкян, Т.В. Подклетнова, Н.Д. Вашакмадзе читают лекции для компаний «Санофи Джензайм», «Шайер», «Биомарин».

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(2):201–210. doi: 10.1007/s10545-012-9555-1.
2. Barranger JA, Cabrera-Salazar MA, editors. *Lysosomal storage disorders*. Berlin: Springer; 2007.
3. Neufeld E, Muenzer J. *The mucopolysaccharidosis*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 3421–3452.
4. Clarke LA. *Mucopolysaccharidosis Type I*. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2018. 2002 Oct 31 [updated 2016 Feb 11; cited 2018 Jan 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>.
5. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):267–277. doi: 10.1007/s00431-007-0635-4.
6. Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1228–1239. doi: 10.1542/peds.2008-0999.
7. Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM. *Neurology of hereditary metabolic disease of children*. 3rd ed. McGraw-Hill; 2006.
8. Scarpa M, Almasy Z, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:72. doi: 10.1186/1750-1172-6-72.
9. Краснопольская К.Д. *Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей*. — М.; 2005. [Krasnopol'skaya KD. *Nasledstvennyye bolezni obmena veshchestv. Spravochnoe posobie dlya vrachei*. Moscow; 2005. (In Russ).]
10. Keilmann A, Nakarat T, Bruce IA, et al. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: data from HOS - the Hunter Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(2):343–353. doi: 10.1007/s10545-011-9378-5.
11. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. (In Russ).] Доступно по: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 01.03.2018.
12. Laraway S, Mercer J, Jameson E, et al. Outcomes of long-term treatment with laronidase in patients with mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr*. 2016;178:219–226. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.033.
13. Alcalde-Martin C, Muro-Tudelilla JM, Cancho-Candela R, et al. First experience of enzyme replacement therapy with idursulfase in Spanish patients with Hunter syndrome under 5 years of age: case observations from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Eur J Med Genet*. 2010;53(6):371–377. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.07.013.
14. Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(1):51–60. doi: 10.1007/s10545-009-9007-8.

ORCID

Л.А. Осипова

<https://orcid.org/0000-0002-6545-4121>

Л.М. Кузенкова

<https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Л.С. Намазова-Баранова

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

А.К. Геворкян

<https://orcid.org/0000-0002-2731-1349>

О.В. Кожевникова

<https://orcid.org/0000-0001-5011-1081>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

15. Giugliani R, Lampe C, Guffon N, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome) 10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(8):1953–1964. doi: 10.1002/ajmg.a.36584.
16. Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics*. 2007;120(1):e37–46. doi: 10.1542/peds.2006-2156.
17. Tomanin R, Zanetti A, D'Avanzo F, et al. Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:129. doi: 10.1186/s13023-014-0129-1.
18. Horovitz DDG, Acosta AX, de Rosso Giuliani L, Ribeiro EM. Mucopolysaccharidosis type VI on enzyme replacement therapy since infancy: Six years follow-up of four children. *Mol Genet Metab Rep*. 2015;5:19–25. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.09.002.
19. deCarvalho Lopes J, Acosta AX, Terse-Ramos R. Polysomnographic characteristics of patients with mucopolysaccharidosis VI undergoing enzyme replacement therapy. *J Sleep Med Disord*. 2015;2(2):1016.
20. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., и др. Эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридами I, II и VI типов: одно-центровое когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т.17. — №1 — С. 76–84. [Osipova LA, Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy in children with mucopolysaccharidosis type I, II, and VI: a single-center cohort study. *Current pediatrics*. 2018;17(1):76–84. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v17i1.1858.
21. Dehlink E, Tan HL. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2016;8(2):224–235. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.04.
22. Dualibi AP, Martins AM, Moreira GA, et al. The impact of laronidase treatment in otolaryngological manifestations of patients with mucopolysaccharidosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(5):522–528. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.09.006.
23. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009;123(1):229–240. doi: 10.1542/peds.2007-3847.
24. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*. 2007;90(2):171–180. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.08.007.
25. Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2007;90(3):329–337. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001.
26. Brands MM, Oussoren E, Ruijter GJ, et al. Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):70–76. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.02.013.

Т.А. Калюжная^{1, 2}, М.В. Федосеенко^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, А.Г. Гайворонская¹,
Ф.Ч. Шахтактинская^{1, 2}, Н.Е. Ткаченко¹, М.И. Броева^{1, 2}, Т.Е. Привалова^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹,
Д.С. Чемакина¹, Ю.Ю. Касаткина¹, К.М. Гайворонская³

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

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

³ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Преодоление антипрививочного скепсиса: поиски решения выхода из сложившейся ситуации

Контактная информация:

Калюжная Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья консультативно-диагностического центра ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: grechukh83@rambler.ru

Статья поступила: 03.03.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

Обоснование. Проблема недоверия к иммунизации широко распространена не только в России, но и во всем мире. Многие родители отказываются прививать своего ребенка, аргументируя это тем, что вакцины могут нанести вред здоровью, иммунная система может не справиться с нагрузкой на организм, к тому же некоторые врачи сами отговаривают родителей от вакцинации. **Цель исследования** — оценить отношение к вакцинации врачей и родителей, дети которых привиты полностью либо частично; изучить наиболее частые причины отказов от прививок со стороны родителей. **Методы.** Использованы вопросники для родителей (n=114), приведших на вакцинацию своих детей впервые или повторно; анкеты для студентов 4–6-х курсов и интернов медицинских вузов (n=336), которые выражали свое отношение к вакцинации и демонстрировали знания национального и регионального календарей профилактических прививок. Компания Aston Group также проводила исследования среди врачей разных специальностей (n=307) о наиболее частых причинах отказов от вакцинации. **Результаты.** В большинстве случаев отношение родителей к вакцинации было позитивным, каждый третий представитель пациента считал, что полностью информирован в вопросах иммунизации и больше половины хотели прививаться только в рамках национального календаря профилактических прививок. Практически в 100% случаев родители доверяли информации о прививках, полученной от врача. Результаты опроса компании Aston Group показали, что самые частые мифы давали неврологи, иммунологи и хирурги. А сами родители, приходящие с детьми на прием к врачам, мотивировали свои отказы от прививок боязнью осложнений, а также считали вакцинацию вредной и бесполезной. Врачами, участвующими в опросе, были предложены методы по воздействию на родителей пациентов, а именно: обеспечение их доступной информацией о прививках, входящих в национальный календарь профилактических прививок, а также об опыте применения вакцин, в том числе в других странах. **Обсуждение.** Проведенный опрос выявил недостаточное знание Национального календаря профилактических прививок среди студентов, а также многочисленные заблуждения в отношении профилактических прививок со стороны других педиатрических специалистов (особенно детских неврологов и детских аллергологов-иммунологов), осторожное отношение в вопросах вакцинации и доверие к «мифам» о прививках среди законных представителей пациентов. **Заключение.** Эффективными мероприятиями на пути борьбы с антипрививочным скепсисом являются лекции для родителей, санитарно-просветительская работа на педиатрических участках, а также повышение квалификации врачей.

Ключевые слова: вакцинация, антипрививочный скепсис, анкетирование, отношение к вакцинации, календарь профилактических прививок, родители, студенты медицинских вузов.

(Для цитирования: Калюжная Т.А., Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С., Гайворонская А.Г., Шахтактинская Ф.Ч., Ткаченко Н.Е., Броева М.И., Привалова Т.Е., Вишнёва Е.А., Чемакина Д.С., Касаткина Ю.Ю., Гайворонская К.М. Преодоление антипрививочного скепсиса: поиски решения выхода из сложившейся ситуации. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (2): 141–148. doi: 10.15690/pf.v15i2.1871)

ОБОСНОВАНИЕ

Вакцинация является самым эффективным и экономически выгодным профилактическим мероприятием. К сожалению, большое количество детей не привито не только в рамках национального календаря профилактических прививок, но и от других смертельно опасных инфекций (например, менингококковой и папилломавирусной инфекций) [1–3]. В развитых странах вакцинация является неотъемлемой частью профилактической медицины, и список вакциноуправляемых инфекций значимо больше, чем в развивающихся странах [4, 5]. Снижение заболеваемости инфекциями, которые

можно предотвратить с помощью иммунизации, привело к уменьшению использования амбулаторных и стационарных медицинских услуг. К тому же более редкое использование антибиотиков во врачебной практике может препятствовать возникновению резистентности к противомикробным препаратам [5].

Вакцины не только обеспечивают индивидуальную защиту, но и повышают популяционный иммунитет, уменьшая распространенность заболеваний среди населения. Это особенно выгодно для уязвимых групп населения, которые по тем или иным причинам не могут быть привиты. Именно поэтому необходимо повышать уро-

вень иммунизации как в детской популяции, так и среди взрослого населения [5, 6].

Своевременная и эффективная вакцинация приносит свои плоды. Так, в период с 2000 по 2014 г. вакцинация от кори привела к снижению глобальной смертности от данного заболевания на 79%, что позволило предотвратить в мире 17,1 млн случаев смерти [7].

Обязательная вакцинация от гриппа введена в Национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям Российской Федерации и рекомендована с 6-месячного возраста. Подъем заболеваемости гриппом происходит ежегодно в осенне-зимний период. Так, за последнее десятилетие отмечались вспышки заболевания в 2009/10, 2015/16 и 2016/17 гг. Эпидемия гриппа 2015/16 г. обусловила на территории Российской Федерации 12 млн случаев заболевания и развития осложнений [8]. При этом значительная доля регистрировалась среди пациентов с хроническими заболеваниями легких, аллергическими болезнями, сахарным диабетом и другими видами хронических патологий. Растущий с каждым годом охват прививками привел к тому, что эффективность вакцинации от гриппа детей в возрасте от 6 мес до 8 лет в сезон 2016/17 г. составила 61% [8].

Сезонная вакцинация от гриппа продемонстрировала свои положительные результаты во всех возрастных группах: число госпитализаций по поводу пневмонии

среди взрослого населения уменьшилось на 40%, пациенты пожилого возраста в 45–85% случаев реже болели пневмонией; частота острого среднего отита — наиболее распространенного осложнения гриппа у детей — снизилась на 36–69%, кроме того, сократилась частота обострений хронического бронхита и бронхиальной астмы — на 20 и 60–70% соответственно [8].

Обратимся к данным, доказывающим эффективность иммунизации от дифтерии: введение в массовый календарь вакцинации от коклюша, дифтерии, столбняка в 1974 г. позволило снизить число случаев дифтерии более чем на 90% в период 1980–2000 гг., а в конце 2010 г. снижение заболеваемости до 0,01 на 100 тыс. населения [9, 10].

С 2010 г. ежегодно в осенне-зимний период в России регистрируется вспышка коревой инфекции. По данным Роспотребнадзора, с начала 2017 г. эпидемия кори зарегистрирована в 14 странах Европы (при этом подавляющее количество летальных исходов — 31 — зарегистрировано в Румынии) [6, 10].

В 2016 г. в 67 странах мира проводилось международное исследование общественного мнения State of Vaccine Confidence среди 65 819 человек, где затрагивались вопросы необходимости вакцинации, ее эффективности и безопасности. Самыми скептически настроенными в отношении безопасности и эффективности прививок оказались Франция и Босния и Герцеговина (36% населения не доверяют вакцинам), на третьем

Tatiana A. Kaliuzhnaia^{1, 2}, Marina V. Fedoseenko¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Anna G. Gaivoronskaya¹, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya¹, Natalia E. Tkachenko¹, Marika I. Broeva¹, Tatiana E. Privalova^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹, Dariya S. Chemakina¹, Yuliya Yu. Kasatkina¹, Ksenia M. Gaivoronskaya³

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

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

³ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Overcoming 'Anti-Vaccination Scepticism': Seeking a Solution to the Situation

Background. The problem of distrust of immunization is widespread not only in Russia but also all over the world. Many parents refuse to vaccinate their child reasoning that the vaccines can harm their health, the immune system may not cope with the body burden; and some doctors themselves discourage parents from vaccination. **Our aim** was to assess the attitude of doctors and parents towards vaccination whose children are vaccinated completely or partially; to study the most frequent reasons for refusals of vaccination by parents. **Methods.** We used the questionnaires for parents ($n = 114$) who brought their children for vaccination for the first time or repeatedly; and the questionnaires for students of 4–6 courses and interns of medical universities ($n = 336$) who expressed their sentiments towards vaccination and demonstrated the knowledge of the national and regional immunization schedules. AstonGroup also conducted studies among physicians of different specialties ($n = 307$) on the most frequent reasons for refusals of vaccination. **Results.** In most cases, the parents' attitude towards vaccination was positive. One in three patient representatives considered that he was fully acquainted with immunization issues, and more than half wanted to be vaccinated only within the national immunization schedule. In almost 100% of cases, parents had trust in information about vaccination received from a doctor. The results of the AstonGroup survey showed that the most frequent medical exemptions were given by neurologists, immunologists, and surgeons. And the parents themselves, who brought their children to see doctors, reasoned their refusals of vaccination with fear of complications and also considered vaccination to be harmful and useless. The doctors participating in the survey offered methods for influencing the parents, namely: providing them with accessible information about vaccinations included in the national immunization schedule as well as about the experience of using vaccines, including other countries. **Discussion.** The survey revealed insufficient knowledge of the national immunization schedule among students as well as cautious attitude towards vaccination issues and the trust in vaccination myths among legally authorized representatives of patients. **Conclusion.** The effective measures to combat 'anti-vaccination scepticism' are lectures for parents; personal, social and health education at pediatric sites as well as continuing medical education.

Key words: vaccination, anti-vaccination scepticism, questioning, attitude towards vaccination, immunization schedule, parents, students of universities.

(For citation): Kaliuzhnaia Tatiana A., Fedoseenko Marina V., Namazova-Baranova Leyla S., Gaivoronskaya Anna G., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Tkachenko Natalia E., Broeva Marika I., Privalova Tatiana E., Vishneva Elena A., Chemakina Dariya S., Kasatkina Yuliya Yu., Gaivoronskaya Ksenia M. Overcoming 'Anti-Vaccination Scepticism': Seeking a Solution to the Situation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 141–148. doi: 10.15690/pf.v15i2.1871

месте — Российская Федерация (28%). В группу стран «антипрививочников» также вошли Монголия (27%), Греция, Япония и Украина (по 25%) [6].

Несмотря на приведенные примеры, демонстрирующие эффективность иммунизации, в наши дни отказы от вакцинации встречаются достаточно часто.

Как правило, большинство родителей черпают информацию из средств массовой информации (СМИ) и телевизионных передач (ТВ) с негативными отзывами о прививках, а также доверяют мнению родственников, знакомых и врачей; в меньшей степени отказываются прививать детей по религиозным соображениям.

Наиболее распространенной причиной отказов родителей от вакцинации является ошибочное суждение о повреждающем действии вакцин, содержащих мертвые и соли алюминия, которое не было подтверждено масштабными исследованиями [11]. Еще одним серьезным препятствием к вакцинации являются мнения о ее связи с развитием рассеянного склероза и аутизма, что также было опровергнуто в ходе проведенных клинических исследований [11–13].

Некоторые родители считают, что вакцины могут навредить здоровью, что они неэффективны, так как «болезни, которые ранее вызывали страх и желание сделать прививку, сейчас встречаются редко». Другие прислушиваются к мнению друзей и знакомых, которые «не прививаются и не болеют» [14]. Существует группа родителей и врачей, считающих применение комбинированных вакцин большой «нагрузкой» на организм, с которой иммунная система может «не справиться», не учитывая того факта, что в моновакцинах антигенная нагрузка значительно выше [14, 15].

Цель исследования — оценить отношение к вакцинации и осведомленность в вопросах иммунизации, а также выяснить наиболее частые причины отказов от прививок среди родителей/законных представителей; оценить осведомленность в вопросах вакцинации студентов медицинских вузов и предложить способы преодоления антипрививочного скепсиса среди родителей, а также способы повышения квалификации среди врачей.

МЕТОДЫ

На базе отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ было проведено анкетирование родителей ($n=114$), приведших своих детей на вакцинацию. Респонденты, отвечавшие на вопросы, были на приеме впервые или повторно. Их дети были привиты от выборочных инфекций, в рамках Национального календаря профилактических прививок либо помимо основных были иммунизированы дополнительными вакцинами. С учетом ранее полученной информации об иммунизации от медицинского персонала либо из различных СМИ родители оценивали свои знания о вакцинации в целом и знания Национального и регионального календарей профилактических прививок, свое отношение к вакцинации, доверие к специалистам и к каким-либо источникам информации, а также отвечали на вопрос, в чем причина их отказа от вакцинации.

Одновременно проводилось нерандомизированное исследование среди учащихся медицинских вузов ($n=336$), из них учащихся 4-х курсов было 86, 5-х курсов — 135, 6-х курсов — 80, интернов — 35. Респонденты выражали свое отношение к вакцинации, демонстрируя знания Национального календаря профилактических

прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, а также мнение, в чем, на их взгляд, заключается основная причина отказов родителей от прививок.

Независимая компания Aston Group* проводила исследование среди врачей разных специализаций ($n=307$) на тему, какие врачи узких специальностей чаще дают медицинские отводы, а также о наиболее частых причинах отказов среди родителей.

Дизайн исследования

Данное исследование является нерандомизированным когортным. Это аналитическое одномоментное исследование, в ходе которого никаких вмешательств не проводилось. Результаты исследования оценивались путем сравнения ответов в вопросниках.

Критерии соответствия

Условиями включения *родителей* в анкетирование являлись повторное либо первичное посещение отделения вакцинопрофилактики и наличие каких-либо прививок в анамнезе; критериями включения *студентов* были учеба на одном курсе и наличие одинаковых знаний и навыков (в каждой группе).

Критериями включения в компании Aston Group было объединение врачей разных специальностей педиатрического профиля, которые наблюдают детей первых двух лет жизни.

Критерии не включения и исключения отсутствовали.

Условия проведения

Базы поиска респондентов — ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В компании Aston Group проводился опрос врачей из разных учреждений.

Продолжительность исследования

Это аналитическое одномоментное исследование. Никаких смещений запланированных временных интервалов не отмечалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отношение родителей к вакцинации

В большинстве случаев отношение к вакцинации было позитивным. Каждый третий (33/114; 28,9%) считал, что полностью информирован в вопросах иммунизации, большинство родителей (67/114; 58,8%) хотели бы знать больше о вакцинации, 1/114 (0,9%) обратился к врачу, не имея какой-либо информации о прививках, и 11/114 (9,6%) человек плохо ориентировались в вопросах вакцинации [16, 17].

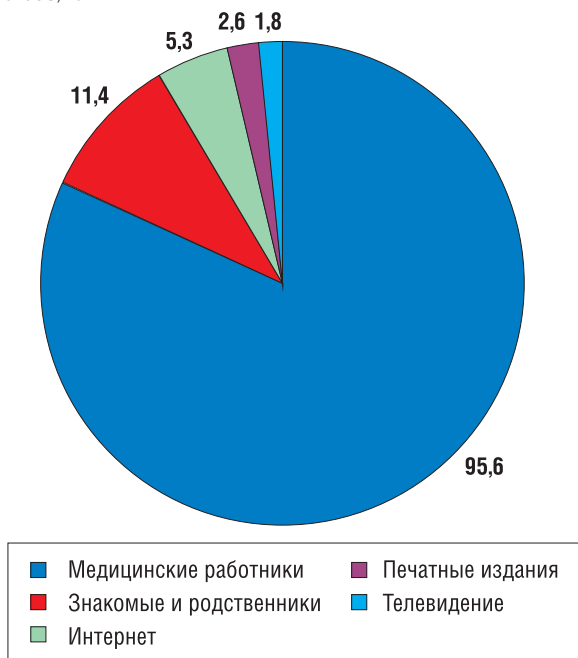
Полученные данные свидетельствуют о том, что родители нуждаются в дополнительной информации относительно вакцинации в виде специальных буклетов о современных вакцинах, лекций для родителей, специализированных сайтов, где будет использована научно подтвержденная информация.

Нами было проанализировано, кому же больше доверяют пациенты — данным СМИ, медицинским работникам или своим друзьям и знакомым. Обнаружено, что

* Астон Консалтинг — маркетинговая компания: современные технологии и проверенные данные для решения бизнес-задач производителей, дистрибьюторов, аптечных сетей, медицинских и пациентов сообществ, государственных учреждений и профессиональных ассоциаций, работающих на рынке здравоохранения.

Рис. 1. Степень доверия пациентов к различным источникам информации, %

Fig. 1. The degree of patient confidence in various information sources, %



наибольшее доверие по вопросам вакцинации вызывала информация, полученная от медицинских работников (109/114; 95,6%), реже пациенты доверяли знакомым и родственникам (13/114; 11,4%), в меньшинстве оказались интернет (6/114; 5,3%), печатные издания (3/114; 2,6%) и ТВ (2/114; 1,8%) (рис. 1).

Поскольку степень доверия пациентов по отношению к врачу высока, родители, пришедшие на вакцинацию, всегда готовы к диалогу с доктором. Компетентный совет медицинского работника убедит родителя в необходимости вакцинации, а желание потратить время на пациентов и «рассеять» мифы о прививках, несомненно, принесет свои плоды.

Однако, не все врачи способны убедить родителей в необходимости вакцинации, а некоторые из докторов,

наоборот, стараются отговорить их, настраивая подождать либо не делать прививки вообще. К сожалению, в 37,7% случаев (43/114), по мнению родителей, врачи высказывались негативно о вакцинации, а в 3,5% (4/114) — не рекомендовали прививаться вообще.

В чем же кроется причина сомнений и отказов от вакцинации родителей? Более половины из них опасались поствакцинальных осложнений (75/114; 65,8%), другие высказывались за высокую стоимость вакцины (9/114; 7,9%) и за то, что риск инфекции преувеличен (6/114; 5,3%).

На один из вопросов анкеты, считают ли родители необходимым прививать ребенка в рамках национального календаря профилактических прививок, больше половины респондентов (63/114; 55,3%) ответили положительно в пользу Национального календаря, 1/4 родителей (28/114; 24,6%) — выборочно, лишь против опасных, по их мнению, инфекций, остальные (23/114; 20,2%) желали вакцинировать детей от дополнительных инфекций. При этом примерно половина опрошенных родителей (50/114; 43,9%) не знала, что вакцинация от пневмококковой инфекции (рис. 2) входит в национальный календарь профилактических прививок, и что существует региональный календарь профилактических прививок (59/114; 51,8%), в который входят вакцинации от ротавирусной инфекции и ветряной оспы.

Опрос российских врачей по вопросам вакцинации

По данным исследования, проводимого компанией Aston Group, наиболее частыми причинами отказов от прививок (304/307; 99%) были медицинские отводы (рис. 3), которые чаще всего давали неврологи (221/307; 72%), иммунологи (150/307; 48,9%) и хирурги (49/307; 16%). Другими причинами отказов, по мнению врачей, были воздержание родителей от вакцинации (292/307; 95,1%); врачи опасались увеличения поствакцинальных реакций у себя на участке (166/307; 54,1%); отсутствие вакцины в лечебно-профилактическом учреждении (138/307; 45%).

Сами родители мотивировали свои отказы от прививок боязнью осложнений (215/292; 73,6%), считали вакцинацию бесполезной и вредной (52/292; 17,8%),

Рис. 2. Осведомленность родителей и студентов о том, что пневмококковая инфекция входит в Национальный календарь профилактических прививок

Fig. 2. Awareness of parents and students that pneumococcal infection is included in the National immunization schedule

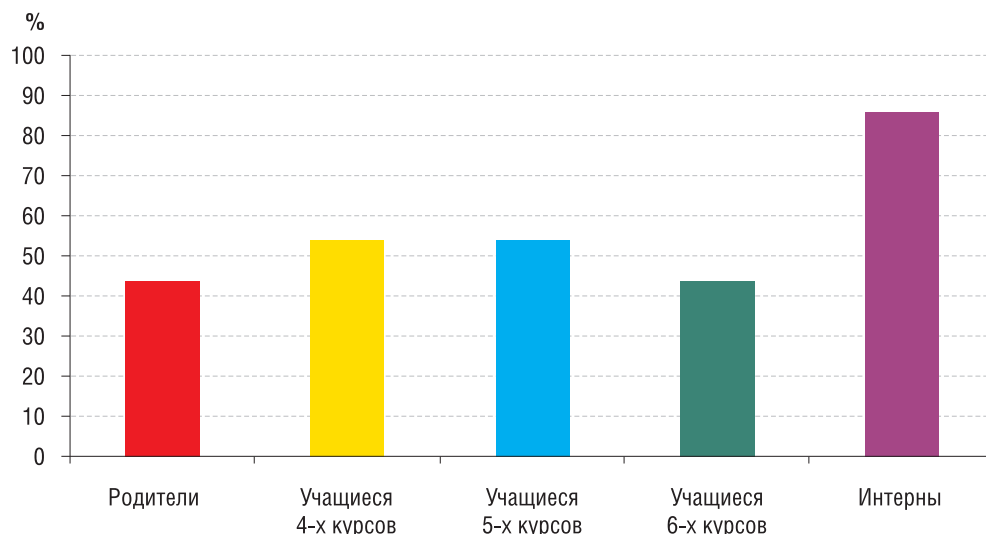
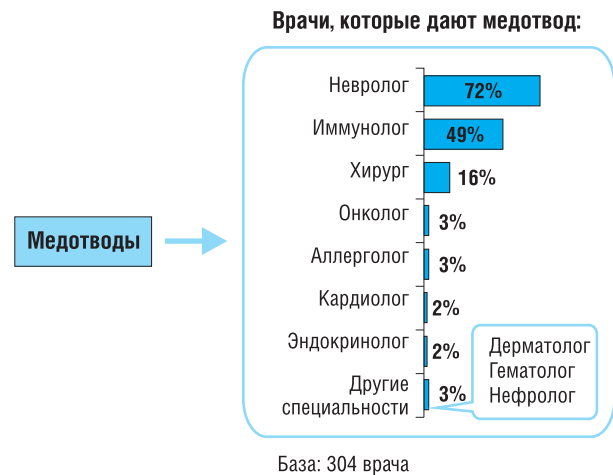


Рис. 3. Причины нарушения графика вакцинации, связанные с медицинским отводом от врачей

Fig. 3. The reasons for immunization schedule delay associated with a medical exemption from doctors



прислушивались к советам знакомых и родных, которые были настроены негативно (18/292; 6,2%). Поскольку многие родители доверяют любой информации в СМИ и мнению окружающих, то почти 60% (175/292) были не согласны прививать своего ребенка в связи с негативными отзывами о профилактических прививках и аргументировали тем, что он/она еще маленький; 45% пациентов (131/292) считали, что ребенка нельзя вакцинировать по состоянию здоровья и не хотели «ставить эксперименты» над малышом, а 24% родителей (70/292) недостаточно владели информацией для принятия решения.

Врачи, участвующие в опросе компании Aston Group, задумались об эффективных мерах, которые могли бы помочь убедить родителей в необходимости вакцинации. Мнения докторов разделились: 67,1% (206/307) считали, что необходимо рассказывать о заболеваниях и их осложнениях, которые можно предотвратить с помощью вакцинации; 45% (138/307) предложили объяснять пациентам влияние вакцины на иммунитет, а также какие побочные явления она вызывает; 43% (132/307) высказались за информирование пациента о возможности сочетания вакцин. Среди наиболее популярных ответов были следующие: обеспечить пациентов информа-

цией об опыте применения вакцины в России (126/307; 41%); объяснить, что вакцины являются обязательными и входят в Национальный календарь прививок (120/307; 39,1%), рассказать об опыте применения вакцины в других странах (98/307; 31,9%).

Отношение к вакцинации студентов медицинских вузов

Одновременно с опросом родителей мы было проведено анкетирование студентов 4–6-х курсов и интернов медицинских вузов г. Москвы. По мере приобретения знаний о вакцинации отношение к прививкам улучшалось. Так, учащиеся 4-го курса в 78% случаев (67/86) положительно относились к вакцинации и в 61,6% (53/86) рекомендовали вакцинацию своим знакомым и друзьям; учащиеся 5-го курса в 87,4% случаев (118/135) приветствовали проведение иммунизации и в 68,9% (93/135) советовали прививаться, на 6-м курсе эти показатели были выше — 87,5 (70/80) и 90% (72/80) соответственно. Молодые врачи в 91,4% (32/35) высказывали положительное отношение к вакцинации и в 85,7% (30/35) советовали прививаться своим знакомым и друзьям (рис. 4).

Итак, по мере приобретения опыта и знаний на кафедрах инфекционных болезней, поликлинической, факультетской и госпитальной педиатрии студенты осознают эффективность и безопасность вакцинации и в будущем будут рекомендовать своим пациентам прививаться.

Однако, остается непонятным результат опроса студентов о желании прививать своих детей, в ходе которого учащиеся 4-х курсов согласились в 8,1% случаев (7/86); пятикурсники дали свое согласие лишь в 5,9% (8/135), учащиеся шестых курсов — в 37,5% (30/80), врачи-интерны — в 40% (14/35). Это свидетельствует о том, что поначалу студенты обладают скудными знаниями и подвержены антипрививочному скепсису, но по мере взросления будущие доктора и молодые специалисты начинают использовать профессиональную научную литературу и стремятся правильно воспринимать полученную информацию.

С целью получения необходимых знаний в области иммунологии будущим докторам необходимы проведение базового цикла по вопросам вакцинопрофилактики, ежегодное обновление знаний с проведением аттестации не только среди молодых специалистов, но и опытных врачей, а полезным дополнением станет сотрудничество

Рис. 4. Положительное отношение к вакцинации студентов медицинских вузов

Fig. 4. Positive attitude of medical students towards vaccination

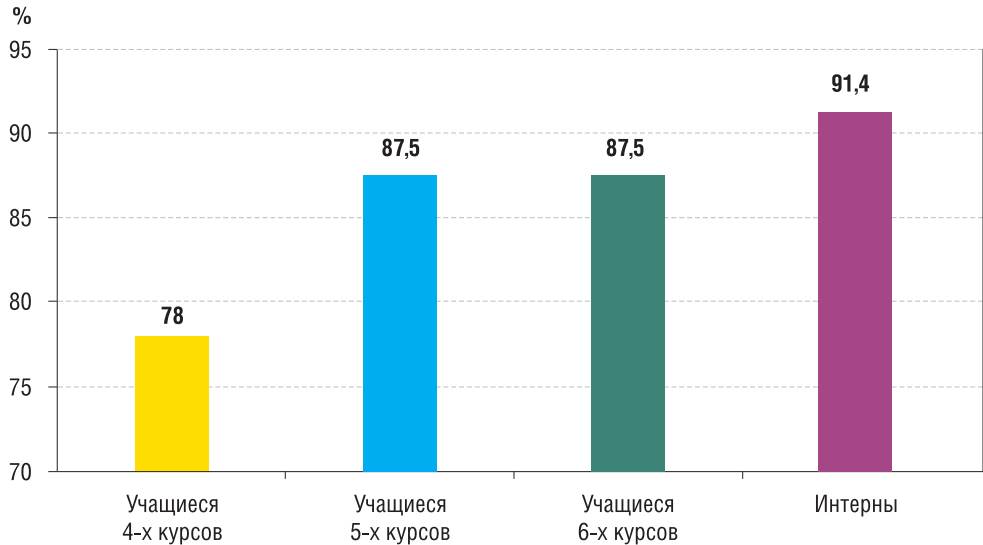
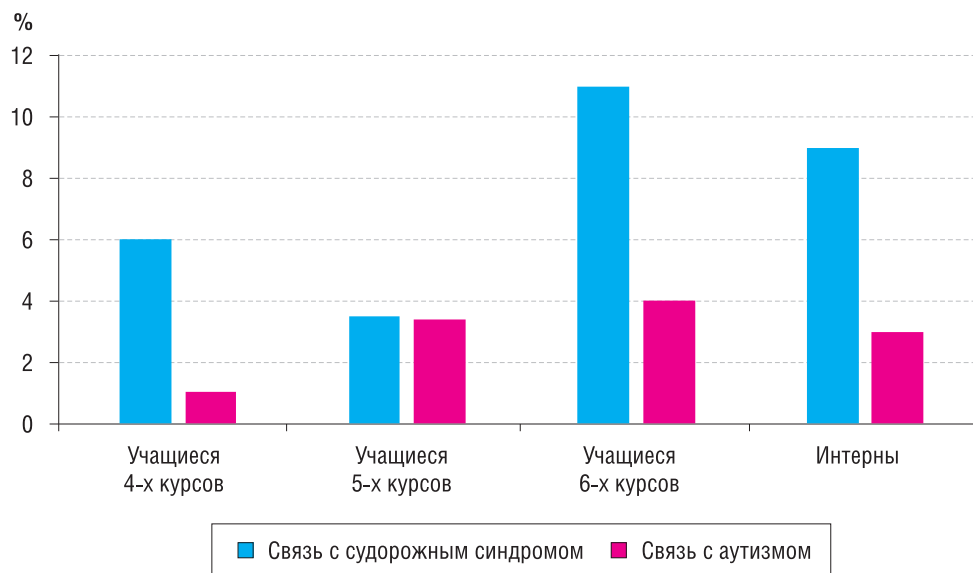


Рис. 5. Опасения о возможной связи прививок с развитием судорожного синдрома и аутизма, по мнению студентов

Fig. 5. Fears about the possible connection of vaccination with the development of convulsive syndrome and autism, according to students



с зарубежными коллегами и обмен опытом. Углубленное изучение вопросов вакцинации поможет избавиться от имеющихся предрассудков.

Мы решили узнать мнения будущих врачей, какие причины, на их взгляд, служат отказом от прививок со стороны родителей. Большинство студентов высказали мнения, что прививки опасны (93–99%), в них нет необходимости, они малоэффективны (24–31%).

В заключении мы проверили у студентов осведомленность в вопросах безопасности вакцинации и спросили, могут ли прививки привести к развитию аутизма и вызывать судорожный синдром? К сожалению, мнения разделились, и часть студентов согласилась с этими мифами (рис. 5). Возможно, это связано с тем, что молодые врачи мало интересуются научной литературой, не посещают педиатрических конференций, на которых аргументированно опровергаются различные домыслы о прививках.

Вакцинация против пневмококковой инфекции внедрена в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации в 2014 г. [1]. На 4-м и 5-м курсе об этом была осведомлена лишь половина студентов (54%), на 6-м курсе — меньше половины (44%) и не все интерны (86%) знали о том, что пневмококковая конъюгированная вакцина вошла в обязательный график иммунизации (см. рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами анкетирование среди родителей показало, что более половины из них плохо ориентируются в вопросах вакцинопрофилактики и 1/4 хотят прививать детей выборочно — от определенных инфекций. Они боятся постпрививочных реакций, а некоторых страшит высокая стоимость вакцин. При этом некоторые врачи советуют не торопиться с прививками и начать делать их как можно позже (без видимых на то показаний).

К сожалению, недостаточная осведомленность родителей в отношении вакцинации связана как с нехваткой времени искать информацию в интернете, так и с нежеланием медицинского персонала давать эту информацию пациентам, стремлением отговорить их от проведения прививок. Кроме того, пациенты чаще всего не имеют представления о тяжелых проявлениях вак-

циноуправляемых инфекций, которые могут приводить к инвалидизации ребенка и летальному исходу, а также насколько быстро распространяются инфекции в коллективах [17].

В поисках ответа на вопросы многие обращаются к порой противоречивым источникам информации. Вот почему в таких случаях просто необходимы профессиональные сайты по вакцинопрофилактике, лекции для родителей, санитарно-просветительская работа на участках, информационные постеры в поликлиниках, а также компетентный медицинский персонал, к которому всегда можно обратиться за советом.

Отметим, что наши сведения не являются показательными для всех родителей на территории Российской Федерации в целом, поскольку знания и осведомленность в вопросах вакцинации у каждого конкретно взятого отца или матери разные и зависят от желания узнать, стремления врача поликлинического звена дать родителю подробную и правдивую информацию.

С другой стороны, компания Aston Group предложила взаимодействие между врачом и родителем: доктор будет рассказывать пациенту о вакциноуправляемых инфекциях и их последствиях у непривитых детей; о возможных постпрививочных реакциях; об опытах применения вакцин в России и за рубежом, а также о возможных сочетаниях вакцин. Эти меры помогут осознать необходимость вакцинации, ведь, как показывают результаты, многим родителям не хватает времени и знаний, чтобы принять верное решение. Всеми этими знаниями в области иммунологии, эпидемиологии и инфекционных болезней должен обладать как детский врач, так и медицинский специалист любого профиля, чтобы оценить возможность проведения вакцинации в случае имеющегося у ребенка хронического заболевания, либо грамотно обосновать медицинский отвод от прививок. Кроме того, доктор должен объяснить, какие риски и опасности несет в себе отказ от иммунизации, и направить к педиатру или другому специалисту на консультацию.

Проведенный опрос среди студентов и молодых врачей выявил недостаточное знание Национального календаря профилактических прививок, осторожное отношение в вопросах вакцинации своих родственников и близких и доверие «мифам» о прививках. Учащиеся

6-х курсов в большинстве своем имели более скудные знания о вакцинации против пневмококковой инфекции, которая входит в Национальный календарь профилактических прививок, по сравнению со студентами 4-х и 5-х курсов. Вероятно, это связано с тем, что данная позиция относительно недавно появилась в графике прививок и в достаточной мере не была освещена на учебных занятиях выпускников вузов. Поскольку студенты — это будущие врачи, они должны обладать полноценными знаниями в отношении вопросов вакцинации. Именно на них возложена роль в будущем образовании родителей, поэтому все врачи и выпускники медицинских вузов нуждаются в непрерывном образовании, проведении курсов повышения квалификации с целью приобретения необходимых новых знаний в области иммунопрофилактики, программы которых должны быть максимально стандартизованными.

Ограничение исследования

При опросе студентов 4–6-х курсов и молодых врачей у нас получилось разное количество человек в группах. В случае одинакового количества человек в каждой группе результаты были бы более достоверными. Опрашивались только те родители, которые привели своих детей на вакцинацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря ежегодным программам по иммунизации удается сохранить до 6 млн детских жизней во всем мире, а также предотвратить многие случаи инвалидизации вследствие осложнений инфекционных заболеваний [9, 10]. Удалось победить такие болезни, как натуральная оспа (последний эпизод диагностирован 35 лет назад), и значительно сократить заболеваемость другими вакциноуправляемыми инфекциями. В противоположность этому снижение охвата иммунизацией привело к возвращению детских инфекций, которые считались забытыми, например к массовой вспышке полиомиелита в 1993, 1995, 2010 гг. Эпидемия полиомиелита, произошедшая в 1995 г., привела к 140 случаям паралича и 6 смертельным исходам.

Наряду с успехами вакцинопрофилактики отмечается и рост недоверия населения в отношении прививок, связанный с массовой пропагандой в СМИ и негативными настроениями среди медицинских работников. Сами пациенты «не любят приходить на уколы», негативную информацию запоминают лучше, чем научно подтвержденные факты. А неприязнь к вакцинации связана с тем, что родители не знают о путях передачи болезни, как тяжело протекают заболевания и какие осложнения вызывают, а также насколько быстро распространяются инфекции в коллективах. Именно эту информацию должен дать врач и объяснить способы профилактики.

В нашем исследовании более половины пациентов плохо ориентировались в вопросах вакцинации и чет-

верть из них хотят прививать детей выборочно, от некоторых инфекций. Они боятся осложнений, вызванных прививками, а многие считают вакцинацию бесполезной и вредной.

Опыт прошлых лет показывает, что снижение охвата вакцинацией приводит к возвращению вакциноуправляемых инфекций, течение которых может быть жизнеугрожающим.

Важнейшим инструментом врача в работе с пациентами является доверие. Профессиональный совет, использование знаний, подкрепленных доказательной медициной, и добросовестное отношение к пациенту повышает степень доверия к врачу.

Молодые доктора, выпускники медицинских вузов не всегда в достаточной мере осведомлены в вопросах иммунизации. К сожалению, они недостаточно осведомлены и в вопросах вакцинации, с неуверенностью советуют прививаться взрослым, а также верят различным «мифам» о прививках. Для повышения квалификации врача необходимо проведение циклов по вопросам вакцинации, на которых будут изучаться самые современные иммунобиологические препараты, показания к проведению профилактических прививок не только у взрослых, но и у детей с хроническими заболеваниями, которым зачастую даются ложные медицинские отводы.

Объединение родителей и врачей-иммунологов, обладающих достоверной и научно подтвержденной информацией для борьбы с антипрививочным скепсисом, несомненно, будет успешным.

ИСТОЧНИК ИССЛЕДОВАНИЯ

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>

Т.А. Калюжная

<https://orcid.org/0000-0003-1453-4671>

М.В. Федосеенко

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями от 16.06.2016; 13.04.2017). [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» (s izmeneniyami i dopolnениями ot 16.06.2016; 13.04.2017) dated 21 March 2014. (In Russ).]

2. Байбусинова А.Ж., Мусаханова А.К., Шалгумбаева Г.М. Отношение, барьеры и проблемы вакцинопрофилактики в современном мире: обзор литературы // *Наука и здравоохранение*. — 2016. — №3 — С. 123–134. [Baibusinova AZh, Musakhanova AK, Shalgumbaeva GM. Knowledge, attitude, barriers regarding vaccination current situation: review. *Nauka i zdrazvookhranenie*. 2016;(3):123–134. (In Russ).]

3. Зверев В.В., Юминова Н.В. Вакцинопрофилактика вирусных инфекций от Э. Дженнера до настоящего времени // *Вопросы вирусологии*. — 2012. — №S1 — С. 33–42. [Zverev VV,

- Yuminova NV. Vaccines. Prevention of viral infections from E. Jenner to date. *Vopr Virusol.* 2012;(S1):33–42. (In Russ).]
4. Lin Y, Huang L, Nie S, et al. Knowledge, attitudes and practices (KAP) related to the pandemic (H1N1) 2009 among Chinese general population: a telephone survey. *BMC Infect Dis.* 2011;11:128. doi: 10.1186/1471-2334-11-128.
 5. Hyde TB, Dentz H, Wang SA, et al. The impact of new vaccine introduction on immunization and health systems: a review of the published literature. *Vaccine.* 2012;30(45):6347–6358. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.08.029.
 6. Корь. Информационный бюллетень. B03. [Measles. Fact sheet. WHO. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/ru/>. Ссылка активна на 02.03.2018.
 7. Ломакин А.Г. Результаты оценки эффективности вакцин против гриппа. Ключевые аспекты обеспечения качества производства вакцин. — М.; 2017. [Lomakin AG. Rezul'taty otsenki effektivnosti vaktsin protiv grippa. Klyuchevye aspekty obespecheniya kachestva proizvodstva vaktsin. Moscow; 2017. (In Russ).]
 8. who.int [Internet]. Diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines (DTP): Recommendations for Diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines, Amendments 2003; Requirements for Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Combined Vaccines [cited 2018 Feb 12]. Available from: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/dtp/en/>
 9. who.int [интернет]. Вакцина против дифтерии. B03. 2006. [Diphtheria vaccine – WHO position paper 2006. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>. Ссылка активна на 02.03.2018.
 10. Orenstein WA, Ahmed R. Simply put: vaccination saves lives. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(16):4031–4033. doi: 10.1073/pnas.1704507114.
 11. Taylor B, Miller E, Farrington C, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet.* 1999;353(9169):2026–2029. doi: 10.1016/s0140-6736(99)01239-8.
 12. Andrews N. Thimerosal exposure in infants and development disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics.* 2004;114(3):584–591. doi: 10.1542/peds.2003-1177-l.
 13. Семенов Б.Ф., Таточенко В.К. Иммунопрофилактика детских инфекций: итоги и перспективы // *Педиатрическая фармакология.* — 2006. — Т.3. — №1 — С. 41–44. [Semenov BF, Tatochenko VK. Immunoprophylaxis of pediatric infections: results and prospects. *Pediatric pharmacology.* 2006;3(1):41–44. (In Russ).]
 14. Куличенко Т.В., Дымшиц М.Н., Лазарева М.А., и др. Нарушение календаря вакцинопрофилактики детей: взгляд врачей и родителей на проблему // *Педиатрическая фармакология.* — 2015. — Т.12. — №3 — С. 330–334. [Kulichenko TV, Dymshits MN, Lazareva MA, et al. Violation of the child vaccination calendar: the attitudes of doctors and parents. *Pediatric pharmacology.* 2015;12(3):330–334. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i3.1361.
 15. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: global insights through a 67-country survey. *EBioMedicine.* 2016;12:295–301. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042.
 16. Гайворонская А.Г., Федосеенко М.В., Калужная Т.А., и др. Результаты анализа анкетирования родителей по вопросам вакцинопрофилактики / Сб. тезисов XVII Съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»; Февраль 17–19, 2017; Москва. [Gaivoronskaya AG, Fedoseenko MV, Kalyuzhnaya TA, et al. Rezul'taty analiza anketirovaniya roditel'ei po voprosam vaktsinoprofilaktiki. (Conference proceedings) XVII S'ezd pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye problemy pediatrii»; 2017 feb 17–19; Moscow. (In Russ).]
 17. Ткачев Д. Граждане не понимают абстрактных разговоров о вакцинации. [Tkachev D. Grazhdane ne ponimayut abstraknykh razgovorov o vaktsinatsii. (In Russ).] Доступно по: <https://aftershock.news/?q=node/458860&full>. Ссылка активна на 02.03.2018.

В издательстве «ПедиатрЪ» в свет вышла 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!**

Е.А. Вишнёва¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.А. Добрынина¹, А.А. Алексеева¹,
В.И. Смирнов¹, Ю.Г. Левина¹, В.Г. Калугина¹, К.Е. Эфендиева¹, К.С. Волков¹

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

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

Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра

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 «НИИЦ здоровья детей» Минздрава России

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

Статья поступила: 18.04.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

149

Пациентские регистры помогают получать не только актуальную информацию об особенностях течения заболеваний, о безопасности и эффективности используемых медицинских технологий, но и позволяют осуществлять длительное наблюдение за исследуемой группой больных. **Цель исследования** — проанализировать эффективность и безопасность длительной таргетной терапии омализумабом (более 4 лет) у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой по данным электронной информационной базы данных клинических случаев (регистра). **Методы.** Оценка результатов терапии выполнена на основании данных регистра больных тяжелой бронхиальной астмой неконтролируемого течения. Период учета данных — с ноября 2007 по март 2018 г. Основным исход исследования: доля больных, у которых был достигнут контроль над заболеванием (≥ 20 баллов по данным C-АСТ-теста у детей в возрасте 6–11 лет или 25 баллов по АСТ-тесту у детей 12–17 лет) хотя бы в одной контрольной точке — через 4; 6; 12 или 48 мес. **Результаты.** Проанализированы результаты лечения 26 детей (мальчики — 73%), медиана возраста — 17 лет. Омализумаб использовали в дозах от 75 до 600 мг, медиана (Ме) 300 мг [225; 375]. Уровень контроля над бронхиальной астмой по результатам теста по контролю над астмой до начала терапии составил 14 баллов (Ме 14 [12; 17,5], через 48 мес — 21 балл (Ме 22 [20; 24]; $p=0,0017$). Было зафиксировано уменьшение объема ежедневной базисной терапии: до начала терапии средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидов в пересчете на флутиказон составляла 575 мкг/сут (Ме 500 [437,5; 750]), через 48 мес — 492 мкг/сут (Ме 500 [250; 562,5]; $p=0,066$); сокращение количества обострений и потребности в применении короткодействующих β_2 -агонистов — с 12 (Ме 10,5 [9,75; 13,25]) до 0,8 раз/мес (Ме [1; 0; 1]) через 4 года терапии ($p=0,000$). Нежелательных системных явлений на введение генно-инженерного биологического препарата не зафиксировано. **Заключение.** Длительная терапия омализумабом у детей с тяжелой персистирующей астмой позволяет повысить контроль над заболеванием, а использование регистра в качестве инструмента длительного мониторинга дает возможность провести комплексную оценку эффективности и безопасности лечения.

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

(Для цитирования: Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Добрынина Е.А., Алексеева А.А., Смирнов В.И., Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Эфендиева К.Е., Волков К.С. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 149–158. doi: 10.15690/pf.v15i2.1877)

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно современным клиническим рекомендациям и актуальным подходам к ведению бронхиальной астмы — международному руководству Глобальная инициатива по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma, GINA, 2014–2018 гг.), при наличии дневных симптомов астмы чаще 2 раз/нед, ночных пробуж-

дений, а также потребности в β_2 -агонистах короткого действия (чаще чем 2 ингаляции/нед) при высокой приверженности назначенной ежедневной базисной терапии высокими дозами ингаляционными глюкокортикостероидами или комбинированными препаратами у пациента диагностируют тяжелую персистирующую бронхиальную астму неконтролируемого течения [1].

У пациентов с подтвержденной бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения, у которых не удается достичь контроля, при условии высокой приверженности к лечению рекомендовано назначение таргетной терапии — генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) [2–4]. В Российской Федерации для лечения бронхиальной астмы у детей к использованию разрешен только один ГИБП — омализумаб [2]. Эффективность и безопасность омализумаба были подтверждены как в условиях реальной практики в многоцентровых обсервационных исследованиях [5, 6], так и в рандомизированных клинических наблюдениях [7–9]. Однако, хорошо спланированные исследования имеют временные ограничения [10, 11], не дают возможности оценить отсроченные нежелательные явления и дополнительные параметры эффективности.

Анализ доступной литературы показал, что период наблюдения за пациентами, получающими ГИБП, ограничен 1–2 годами [12, 13], за исключением нескольких более пролонгированных мониторингов: в Тайване проводилось наблюдение за взрослыми пациентами, получавшими омализумаб в течение 4 лет, в Голландии — в течение 5,5 лет, в Италии — в течение 7 лет [14–16]. При анализе исследований, включающих детей с тяжелой бронхиальной астмой, для оценки эффективности омализумаба отмечается такая же тенденция [17–19]. Недостаточно данных длительного мониторинга (более 2 лет) у пациентов младше 18 лет.

Целью нашего исследования было изучить эффективность и безопасность длительной терапии (более 4 лет),

включавшей омализумаб, у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование с использованием данных, аккумулированных в регистре детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой.

Критерии соответствия для включения пациентов в регистр и критерии исключения были представлены в ранее опубликованных статьях [20, 21].

Критерии включения в регистр:

- больные тяжелой персистирующей неконтролируемой atopической бронхиальной астмой в возрасте 6–17 лет;
- применение омализумаба в дополнение к базисной терапии;
- высокая приверженность к назначенной терапии;
- правильная техника использования ингаляторов.

Критерии исключения из исследования:

- дети до 6 лет, пациенты старше 18 лет;
- иная степень тяжести течения бронхиальной астмы;
- контролируемое течение;
- отсутствие возможности регулярного получения препарата;
- отказ родителей от сотрудничества;
- низкая приверженность к назначенной терапии и низкий уровень комплаенса;
- неправильная техника использования ингаляторов.

Elena A. Vishneva¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Dobrynina¹, Anna A. Alekseeva¹, Vladimir I. Smirnov¹, Julia G. Levina¹, Vera G. Kalugina¹, Kamilla E. Efendieva¹, Konstantin S. Volkov¹

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

² N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

The Long-Term Omalizumab Therapy in Children with Severe Persistent Uncontrolled Asthma: Evaluation of the Outcomes According to the Data of the Hospital Patient Registry

Background: Patient registries help to obtain relevant information about the peculiarities of certain diseases, as well as the safety and effectiveness of different medical technologies. Moreover, it allows conducting a continuous monitoring in a studied group.

Objective: to analyze the effectiveness and safety of a long-term target therapy with Omalizumab (more than 4 years) in children with severe persistent uncontrolled asthma based on the electronic clinical cases database (registry). **Methods.** The outcomes of the treatment were evaluated based on the data from the registry of patients with severe uncontrolled asthma. Time period: November 2007– March 2018. The main goal of the research was to identify the number of patients who achieved the disease control (≥ 20 points C-ACT-test in children aged 6–11 years or 25 points ACT-test in children aged 12–17 years) at least in one of the time points — in 4; 6; 12 or 48 months. **Results.** The results of the treatment of 26 children were analyzed (males — 73%), median age — 17 years. The posology of Omalizumab was 75 to 600 mg, median (Me) 300 mg [225; 375]. Asthma control test (ACT) before the start of the treatment was 14 points (Me 14 [12; 17,5], in 48 mo — 21 points (Me 22 [20; 24]; $p=0,0017$). The decrease of the amount of the daily therapy was demonstrated. The median dose of the ICS (fluticasone) was 575 mcg/day (Me 500 [437,5; 750]) before the start of the treatment, in 48 mo — 492 mcg/day (Me 500 [250; 562,5]; $p=0,066$). The decrease of the number of exacerbations and the use of SABA from 12 (Me 10,5 [9,75; 13,25]) to 0,8 times/month (Me [1; 0;1]) was observed after 4 years of treatment ($p=0,000$). No adverse events were observed. **Conclusions.** Long-term therapy with Omalizumab increases the disease control in children with severe persistent asthma. The registry as a continuous monitoring tool enables to conduct a complex evaluation of the effectiveness and safety of the treatment.

Key words: registry, severe asthma, recombinant monoclonal antibody, omalizumab, long-term therapy, effectiveness, safety, children.

(For citation: Elena A. Vishneva, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Dobrynina, Anna A. Alekseeva, Vladimir I. Smirnov, Julia G. Levina, Vera G. Kalugina, Kamilla E. Efendieva, Konstantin S. Volkov. The Long-Term Omalizumab Therapy in Children with Severe Persistent Uncontrolled Asthma: Evaluation of the Outcomes According to the Data of the Hospital Patient Registry. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 149–158. doi: 10.15690/pf.v15i2.1877)

Степень приверженности к лечению и правильная техника ингаляции проверялись на каждом визите. По результатам анализа дневников самоконтроля, опроса пациентов, проверки счетчика доз на ингаляторе оценивалась приверженность к терапии: оптимально допустимым процентом соблюдения рекомендаций считался уровень от 80 до 100%. Правильность использования ингалятора (последовательность применения и сила вдоха) проверялась с помощью тренировочного «свистка».

Критерии соответствия

Из данного регистра была проведена выборка пациентов на основании длительности терапии омализумабом (более 48 мес).

Описание медицинского вмешательства

Омализумаб — это рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG_{1k} антитело, которые селективно связываются с иммуноглобулином (Ig) E человека [22]. Данный препарат связывает свободно циркулирующие IgE, что опосредованно ведет к уменьшению FcεRI на поверхности и потенциальному снижению дегрануляции клеток и, как следствие, к отсутствию постоянного воздействия медиаторов воспаления [22].

В зависимости от уровня общего IgE и веса пациента в момент первой госпитализации, согласно инструкции, рассчитывались доза препарата и кратность введения — 1 раз в 2 или 4 нед.

Условия проведения

В регистр включали больных, госпитализированных в отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) в период с ноября 2007 по март 2018 г. для получения терапии омализумабом. Электронная база данных была создана с использованием программного обеспечения MySQL (Oracle, США).

Исходы исследования

Основной исход: доля больных, у которых было зафиксировано улучшение контроля над заболеванием по результатам АСТ-теста (Asthma Control Test).

Дополнительные исходы: количество значимых обострений бронхиальной астмы (вызов бригады скорой медицинской помощи, экстренная госпитализация); частота использования короткодействующих β₂-агонистов (КДБА); частота назначения глюкокортикостероидов (*per os*, внутримышечно); динамика показателей функции внешнего дыхания, объем базисной терапии; оценка безопасности омализумаба.

Методы регистрации исходов

Регистрация исходов болезни проводилась по данным, учитываемым при каждой госпитализации, для следующих контрольных точек: через 4; 6; 12; 24; 36 и 48 мес и далее ежегодно после начала терапии омализумабом.

Для детей в возрасте от 6 до 12 лет контроль над бронхиальной астмой фиксировали по результатам С-АСТ-теста, для детей в возрасте 12 лет и старше — АСТ-теста. С-АСТ-тест включает 7 вопросов с балльной оценкой от 0 до 5 (на первые 4 вопроса ребенок отвечает самостоятельно, на следующие три — родитель). АСТ-тест содержит 5 вопросов с 5-балльной оценкой ответов, на которые дети отвечают самостоятельно. Результаты С-АСТ-теста ≥20 баллов или АСТ-теста равные 25 баллам рассматривали в качестве критериев достижения полного контроля над бронхиальной астмой [19].

Количество значимых обострений астмы оценивались согласно анализу медицинской документации, в которой регистрировались вызовы бригад скорой медицинской помощи или экстренные госпитализации, а также учитывались случаи применения системных глюкокортикостероидов (*per os*, внутримышечно) и короткодействующих β₂-агонистов.

Этическая экспертиза

С участием юристов было разработано информированное согласие, которое содержало все необходимые сведения о регистре. Пациенты в возрасте 14 лет и старше самостоятельно подписывали согласие на обработку данных и внесение персональных сведений в электронную базу данных. За пациентов, не достигших 14 лет, все необходимые документы подписывали родители/законные представители.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (ранее НЦЗД; протокол № 11 от 23.12.2014).

Статистический анализ

Расчет необходимого объема выборки не был произведен. Для анализа данных использовался пакет статистических программ Statistica v. 22 (StatSoft Inc., США). Описание полученных результатов и анализ выполнены с указанием средних значений и стандартных отклонений при нормальном распределении данных или медианы (25-й; 75-й перцентили) при распределении данных, отличном от нормального. Анализ динамики значений количественных показателей выполнен с применением критерия знаковых рангов Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Детский регистр пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой содержит информацию о 108 детях — 33 девочках (30,55%) и 75 мальчиках (69,45%). Гендерное распределение девочек к мальчикам — 1:2,27. Средняя продолжительность терапии омализумабом — от 3 до 91 мес, медиана (Me) 31,6 мес (средняя 27 мес). Доза препарата варьировала от 75 до 600 мг (Me 300 [225; 375]). В настоящее время продолжают получать терапию омализумабом дополнительно к базисной терапии 40 пациентов.

Длительную терапию омализумабом более 4 лет получили 26 детей с бронхиальной астмой, из них 19 (73%) мальчиков. В большинстве случаев у пациентов была оформлена инвалидность по бронхиальной астме. Средняя продолжительность терапии омализумабом составила 63,81 (min 48; max 91) мес. Из данной группы в настоящее время продолжают получать омализумаб 10 пациентов (Me возраста которых составляет 12,5 [12; 13,5] года). У всех пациентов имеется сопутствующая аллергическая патология. Отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям был выявлен у 19/26 (73%) пациентов. Анализ распределения пациентов по регионам РФ показал, что 25 (96%) из 26 зарегистрированы в Центральном федеральном округе. В числе причинно-значимых аллергенов чаще всего обнаруживали аллергены деревьев и клещей домашней пыли. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Анализ ежедневной базисной терапии

Все дети получали высокие дозы комбинированных препаратов, на фоне которых не удавалось достичь стабилизации состояния пациентов, о чем свидетельст

Таблица 1. Клиническая характеристика больных
Table 1. Clinical features of the patients

Показатели	Результаты
Возраст, Ме [25-й; 75-й процентиля]	17 [13,5; 17]
Инвалидность, абс. (%)	21 (80,77)
Продолжительность терапии омализумабом, Ме [25-й; 75-й процентиля]	62,5 [57; 71]
Аллергическая патология, абс. (%): • поллиноз • пищевая аллергия • пищевая аллергия (в виде крапивницы и ангионевротического отека) • атопический дерматит • лекарственная аллергия	17/26 (65) 17/26 (65) 6/17 (35) 11/26 (42) 7/26 (27)
Наследственность по аллергическим заболеваниям, абс. (%): • отягощена • не отягощена • нет данных	19/26 (73) 3/26 (12) 4/26 (15)
Распределения по регионам РФ, абс. (%): • Москва • Московская область • Грозный	21/26 (81) 4/26 (15) 1/26 (4)
Причинно-значимые аллергены, абс. (%): • деревьев • клещей домашней пыли • кошки • злаков • сорных трав • собаки • пищевые • других животных • плесени	19/26 (75) 18/26 (70) 10/26 (37) 9/26 (33) 8/26 (30) 6/26 (23) 5/26 (20) 2/26 (6) 1/26 (4)

ло отсутствие контроля над заболеванием, при условии высокой приверженности к терапии и правильной техники ингаляции. Высокой дозой базисной терапии считалась доза более 500 мкг/сут в пересчете на флутиказон. Средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) составляла 575 мкг/сут (табл. 2).

За год до начала терапии омализумабом у всех пациентов отсутствовал контроль над бронхиальной астмой, что подтверждалось наличием ежедневных симптомов астмы как в дневное, так и ночное время, низкой непереносимо-

Таблица 2. Базисная терапия детей, включенных в регистр, до начала введения омализумаба

Table 2. Daily long-term control medicines of the children included in the registry before the start of Omalizumab treatment

Сочетание препаратов	Количество детей
Салметерол/Флутиказон	10
Будесонид/Формотерол	6
Салметерол/Флутиказон + АЛТ	5
Будесонид/Формотерол + АЛТ	2
Салметерол/Флутиказон + Флутиказона пропионат	2
Салметерол/Флутиказон + Флутиказона пропионат + АЛТ	1
Итого	26

Примечание. АЛТ — антилейкотриеновый препарат (монтелукаст)

стью физической нагрузки; как минимум одним клинически значимым обострением, потребовавшим госпитализации или введения системных глюкокортикостероидов; показателями объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁), объемом базисной терапии, а также результатами теста по контролю над астмой. Характеристика оценки контроля над болезнью пациентов до начала терапии омализумабом представлена в табл. 3.

При расчете дозы ГИБП учитывалась масса тела пациента и уровень начального общего IgE (на момент первой госпитализации), который в среднем составлял 842 МЕ/мл (Ме 675,00 [467; 1224]).

Основные результаты исследования

На фоне проводимой терапии, включавшей омализумаб, отмечена положительная динамика значений АСТ-теста (рис. 1). Вследствие малого количества детей младше 12 лет в анализируемой выборке, а также с учетом методологии оценки уровня контроля над астмой по результатам балльной оценки АСТ-теста было принято решение использовать общие значения Ме и качественный результат для оценки уровня контроля над болезнью.

До начала терапии ($n=26$) средний показатель АСТ-теста был 14 баллов (Ме 14 [12; 17,5], что соответствовало неконтролируемому течению бронхиальной астмы.

Через 4 мес ($n=26$) на фоне лечения омализумабом средний показатель АСТ-теста улучшился на 17,03% — 17 баллов (Ме 16 [15; 19,5]; $p=0,000$): у 7 (26,92%) больных удалось достичь частичного контроля над болезнью, у 3 (11,54%) детей астма стала полностью контролируемой (младше 12 лет — 2 человека).

При оценке АСТ-теста через полгода терапии ГИБП ($n=26$) средний балл составил 18 (Ме 18,5 [17; 20]; $p=0,000$): у 8 (30,77%) человек был достигнут частичный контроль, у 3 (11,54%) — полный (младше 12 лет — 2 человека).

Таблица 3. Характеристики оценки контроля над болезнью пациентов до назначения омализумаба

Table 3. Patients' disease control before the start of omalizumab treatment

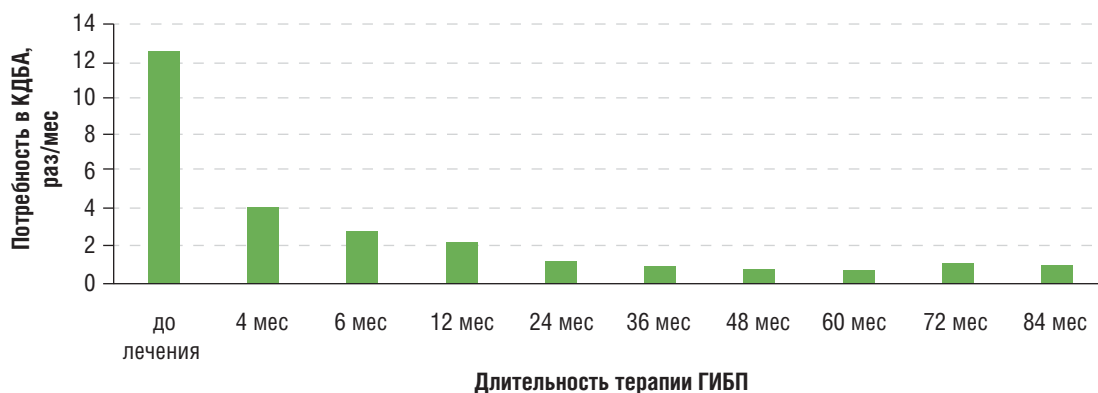
Показатели	Данные пациентов
Симптомы за 1 мес*	12,5±4,99
Наличие ночных симптомов, %	100
Непереносимость физической нагрузки (бег, тестирование на велоэргометре или степ-тесте) в течение 6 мин, %	100
Количество клинически значимых обострений**	1,096±0,807
АСТ-тест, баллы	14,42±3,36
Доза ИГКС, мкг/сут (в пересчете на флутиказона пропионат)	575±279,73
Объем форсированного выдоха за 1 сек	96,81±16,16

Примечание. * — потребность в короткодействующих β₂-агонистах; ** — количество тяжелых обострений (за год до начала терапии ГИБП), которые требовали вызовов бригад скорой медицинской помощи или госпитализации в стационар для купирования обострения назначением системных глюкокортикостероидов. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат, ИГКС — ингаляционный глюкокортикостероид.

Note. * — Short-Acting Beta Agonists requirement; ** — the number of severe exacerbations (one year before the start of Omalizumab therapy), which required emergency treatment or hospitalization and systemic corticosteroids use.

Рис. 1. Динамика потребности в КДБА на фоне терапии ГИБП (омализумабом)

Fig. 1. Dynamics of SABA use during Omalizumab treatment



Примечание. КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты, ГИБП — генно-инженерный биологический препарат (омализумаб).

Note. КДБА – Short-Acting Beta Agonists

Через 12 мес терапии ($n=26$) средний балл теста по контролю над астмой составил 20 (Ме 20 [18; 22]; $p=0,000$): у 8 (30,76%) детей был достигнут частичный контроль над заболеванием, у 5 (19,23%) — полный (младше 12 лет — 4 детей).

Через 24 мес терапии ($n=26$) средний показатель АСТ-теста был 20 баллов (Ме 20 [18; 23,25]; $p=0,000$): у 10 (38,46%) астма стала частично контролируемая, у 8 (30,76%) — контролируемая (младше 12 лет — 3 детей).

На фоне 36 мес терапии омализумабом ($n=26$) среднее значение АСТ-теста достигло 21 балла (Ме 22 [19; 24]; $p=0,017$). Согласно полученным данным, у 12 (46,15%) детей астма имела частично контролируемое течение, у 8 (30,76%) был достигнут контроль (младше 12 лет — 2 ребенка).

При оценке уровня контроля над бронхиальной астмой через 48 мес ($n=26$) средний балл АСТ-теста равнялся 21 (Ме 22 [20; 24]): у 15 (57,7%) детей бронхиальная астма имела частично контролируемое течение, у 5 (19,23%) был достигнут контроль над болезнью (младше 12 лет — 1 ребенок).

Из 17 человек, которые получали ГИБП более 60 мес, средний балл по АСТ составил 22 (Ме 24 [20; 24,5]): у 12

(70,58%) — частично контролируемая, у 2 (11,76%) — контролируемая бронхиальная астма.

Терапию в течение 72 мес получили 7 человек, средний балл теста по контролю над астмой составил 21 (Ме 23 [18; 24]). Динамика контроля над астмой на фоне терапии омализумабом представлена в табл. 4.

Дополнительные исходы исследования Динамика тяжелых обострений и потребности в КДБА (рис. 1, 2)

На фоне базисной терапии, включавшей омализумаб, было отмечено выраженное сокращение ежедневных симптомов и, как следствие, сокращение использования β_2 -агонистов короткого действия. До начала терапии ГИБП ($n=26$) потребность в КДБА в среднем составляла $12,5 \pm 4,99$ раз/мес (Ме 10,5 [9,75; 13,25], min 7; max 26). Через 4 мес ($n=26$) терапия омализумабом использование β_2 -агонистов короткого действия сократилось в 3 раза — до $4,115 \pm 2,673$ раз/мес ($p<0,001$) (Ме 3,5 [2; 6], min 0; max 8).

Анализ применения КДБА через полгода терапии ГИБП ($n=26$) показал сохраняющуюся тенденцию уменьшения ежемесячной потребности в β_2 -агонистах короткого действия ($p<0,001$). При сравнении использования

Таблица 4. Динамика контроля над астмой на фоне терапии омализумабом

Table 4. Dynamics of asthma control during Omalizumab treatment

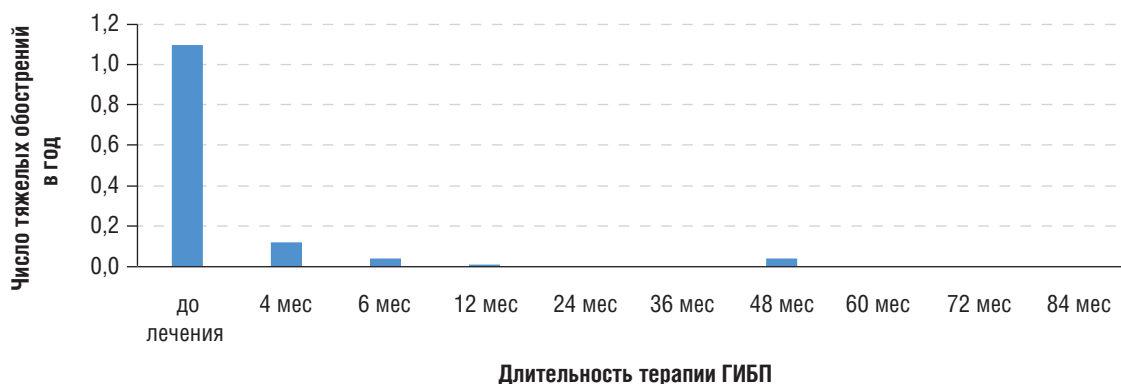
Показатель	Продолжительность терапии омализумабом									
	до	нед	мес	лет						
		16	6	1	2	3	4	5	6	7
	Число участников, n									
	26	26	26	26	26	26	26	17	7	2
АСТ-тест, баллы	14 [12; 17,5] (8; 19)	17* [15; 19,5] (12; 25)	18* [17; 20] (14; 25)	20* [18; 22] (16; 25)	20 [18; 23,25] (10; 25)	20 [19; 24] (15; 25)	21 [20; 24]; (13; 25)	22 [20; 24,5] (12; 25)	21 [18; 24] (16; 25)	20 [16; -] (16; 24)
Контроль БА*, абс. (%)										
• полный	0	3	3	5	8	8	5	2	2	-
• частичный	0	7	8	8	10	12	15	12	3	1
• отсутствие	26	16	15	13	8	6	6	3	2	1

Примечание. В круглых скобках указаны минимальные и максимальные значения, в квадратных — процентиля. * — $p<0,001$ при сравнении со значениями в предыдущей контрольной точке. Полный контроль бронхиальной астмы устанавливали при 25 баллах, частичный — при 20–24, отсутствие контроля — при ≤ 20 .

Note. In the parentheses minimal and maximum value are specified, in brackets — percentile. * — $p<0,001$ in comparison to the values in the previous control point. Complete asthma control was established at 25 points, partial at 20–24, no control at ≤ 20 .

Рис. 2. Динамика тяжелых обострений, которые требовали вызовов бригад скорой медицинской помощи или госпитализации в стационар, назначений системных глюкокортикостероидов

Fig. 2. Dynamics of the number of severe exacerbations which required emergency treatment or hospitalization and systemic corticosteroids use



Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.

КДБА через 6 мес от начала терапии омализумабом и через 4 мес терапии ГИБП потребность в КДБА сократилась еще в 2 раза и составила в среднем $2,827 \pm 1,827$ в мес (Ме 2 [1,75; 4], min 0; max 7).

Через 12 мес терапии ($n=26$) средняя потребность в β_2 -агонистах короткого действия составила $2,212 \pm 1,626$ в мес (Ме 2 [1; 3], min 0; max 6). При сравнении использования КДБА до начала терапии ГИБП и через 12 мес терапии потребность сократилась в 5,65 раз ($p < 0,001$).

Через 24 мес терапии ($n=26$) ежемесячная потребность в β_2 -агонистах короткого действия сократилась в 10 раз — до $1,212 \pm 1,079$ (Ме 1 [0; 2], min 0; max 4) ($p < 0,001$) — по сравнению с исходными данными.

В течение 36 мес терапии получили 26 человек: потребность в КДБА сократилась в 13,54 раза и составила $0,923 \pm 0,924$ в мес (Ме 1 [0; 1,25], min 0; max 3). При оценке использования β_2 -агонистов короткого действия через 48 мес ($n=26$) зафиксировано сокращение использования в 15,78 раз: средняя потребность составила $0,792 \pm 0,803$ в мес (Ме 1; [0; 1], min 0; max 3).

У 17 человек, которые получали ГИБП 60 мес, потребность использования КДБА составила $0,739 \pm 0,73$ в мес (Ме 0,9 [0; 1], min 0; max 2); 7 человек получали терапию омализумабом в течение 72 мес: потребность в препаратах «скорой помощи» в среднем составила $1,114 \pm 0,908$ в мес (Ме 1 [0; 2], min 0; max 2); для 2 человек, получавших КДБА 84 мес, — $1 \pm 1,414$ в мес (Ме 1 [0; -], min 0; max 2).

На фоне базисной терапии, включавшей ГИБП, отмечено сокращение количества тяжелых обострений, которые требовали вызовов бригад скорой медицинской помощи или госпитализации в стационар, назначения системных глюкокортикостероидов для купирования обострения.

Через 16 нед от начала лечения ГИБП отмечалось выраженное снижение тяжелых обострений на 89%, а через 6 мес — на 96%. На фоне длительной, более года, терапии омализумабом только у 1 пациента отмечалось выраженное обострение, потребовавшее внутримышечного введения системных глюкокортикостероидов, на фоне сильного стресса (причина, выявленная при сборе анамнеза, — потеря близкого родственника) (рис. 2).

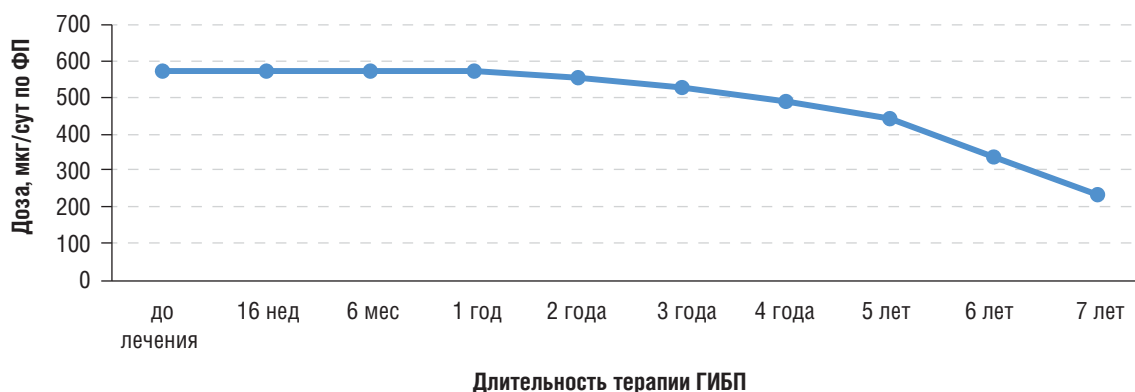
Динамика базисной терапии

На фоне базисной терапии, включавшей омализумаб, отмечено сокращение суточной дозы ИГКС (рис. 3). До начала терапии ($n=26$) средняя ежедневная дозировка ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат была $575 \pm 279,73$ мкг/сут (Ме 500 [437,5; 750], min 250; max 1250), что соответствовало высоким дозировкам. Через 4 мес ($n=26$) на фоне терапии омализумабом средний объем базисной терапии составил $575 \pm 279,73$ мкг/сут (Ме 500 [437,5; 750], min 250; max 1250).

При анализе базисной терапии через полгода лечения ГИБП ($n=26$) средняя доза ИГКС составила $279,73$ мкг/сут

Рис. 3. Динамика базисной терапии на фоне ГИБП более 48 мес

Fig. 3. Dynamics of the amount of the daily long-term control medicines use during Omalizumab treatment for more than 48 months



Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат, ФП — флутиказона пропионат.

(Ме 500 [437,5; 750], min 250; max 1250). Через 12 мес терапии (n=26) средняя ежедневная дозировка ИГКС — 279,73 мкг/сут (Ме 500 [437,5; 750], min 250; max 1250). В течение 1 года терапии омализумабом ежедневная базисная терапия не пересматривалась/оставалась в прежнем объеме. Через 24 мес терапии отмечалась тенденция к сокращению ежедневных доз ИГКС (n=26): средний объем базисной терапии — 557±285,495 мкг/сут (Ме 500 [250; 750], min 250; max 1250).

Через течение 36 мес терапии ГИБП сохранилась тенденция к сокращению ИГКС, в среднем объем был уменьшен на 9,2% (n=26): средний объем базисной терапии на фоне терапии омализумабом — 530,76±298,35 мкг/сут (Ме 500 [250; 812,5], min 100; max 1000). При оценке среднего объема базисной терапии через 48 мес (n=26) средний объем ИГКС составил 491,83±299,361 мкг/сут (Ме 500 [250; 562,5], min 100; max 1000), а по сравнению с исходными данными сократился на 14,5%.

Более 5 лет получали ГИБП 17 человек: объем базисной терапии составил 444,85±277,2 мкг/сут (Ме 500 [225; 500], min 100; max 1000). В течение 6 лет терапию омализумабом получили 7 человек: объем базисной терапии в среднем был 339,286±212,54 мкг/сут (Ме 250 [200; 500], min 100; max 750).

Динамика функции легких

На фоне базисной терапии, включавшей омализумаб, отмечалась положительная динамика функции легких (табл. 5). Однако, выраженное изменение отмечалось в течение первых 16 нед, далее скоростные показатели в подавляющем большинстве случаев оставались стабильно высокими.

Безопасность терапии

За период наблюдения с ноября 2007 по март 2018 г. не было зарегистрировано ни одного серьез-

ного нежелательного явления на введение омализумаба. У 1 больного из 26 (28/4200 инъекций, 0,007%) отмечались незначительные местные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте подкожной инъекции в начале терапии, которые купировались самостоятельно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В статье представлены результаты анализа эффективности и безопасности длительной (более 4 лет) таргетной терапии у детей с тяжелой атопической бронхиальной астмой с сочетанной патологией, выполненного на основании данных регистра. Наше исследование показало, что на фоне терапии омализумабом снижаются не только частота значимых обострений через 6 мес от начала лечения (на 96% снизилась потребность в назначении системных глюкокортикостероидов / вызовов бригад скорой медицинской помощи), но и количество ежедневных симптомов и, как следствие, потребность в β_2 -агонистах короткого действия. Через 4 года терапии омализумабом использование β_2 -агонистов короткого действия сократилось в 15,78 раза/мес. На фоне длительной терапии ГИБП была отмечена положительная динамика показателей функции легких, удалось сократить объем ежедневной базисной терапии (через 4 года средний объем ИГКС сократился на 14,5%), а также улучшился / был достигнут контроль над болезнью. Так, через 4 года средний балл теста по контролю над астмой улучшился на 46,15%: у 15 (57,7%) детей бронхиальная астма имела частично контролируемое течение, у 5 (19,23%) был достигнут полный контроль над болезнью. Анализ профиля безопасности терапии омализумабом показал, что отмечались только незначительные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте подкожной

Таблица 5. Динамика показателей ФВД на фоне длительной терапии омализумабом

Table 5. Dynamics of respiratory function during the long-term Omalizumab treatment

Показатель	Продолжительность терапии омализумабом									
	до	нед	мес	лет						
		16	6	1	2	3	4	5	6	7
	Число участников, n									
	26	26	26	26	26	26	26	17	7	2
ФЖЕЛ	103,937	110,767	109,300	111,257	109,770	111,438	110,185	112,544	114,400	120,25
ОФВ ₁	96,816	103,361	102,226	104,043	102,765	105,688	103,954*	105,233	108,088	122,65
ПСВ	98,189	100,367	99,932	100,376	102,578	104,112	105,104*	103,733	98,713	116,75
МОС ₂₅	85,205	86,689	87,805	86,286	89,148	93,092	93,346*	94,394	85,500	104,7
МОС ₅₀	70,947	75,383	74,447	75,500	77,965	81,812	83,092*	81,656	82,263	100,35
МОС ₇₅	60,395	65,739	63,611	67,452	69,691	73,324	75,977*	76,883	79,775	105,95
ΔОФВ ₁ , %	15,513	11,793	24,000	20,681	9,828	8,933	25,232	20,900	30,740	5,7
ΔОФВ ₁ , мл	219,333	206,429	198,333	219,333	215,167	202,005	170,800	268,725	160,800	163

Примечание. При сравнении показателей ФВД с исходными данными до начала терапии омализумабом (* $p<0,05$). ФВД — функции внешнего дыхания, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем выдыхаемого воздуха при максимальном форсировании в первую секунду, ПСВ — пиковая скорость выдоха, МОС — мгновенная объемная скорость после выдоха в интервале между 25 и 75%.

Note. Comparison of respiratory function before and after the start of the treatment with Omalizumab (* $p<0,05$).

инъекции, что полностью подтверждается информацией из инструкции к препарату [22]. За время длительного мониторинга также не было зарегистрировано ни одной отсроченной и редкой нежелательной реакции не только на омализумаб, но и на другую применяемую базисную терапию у данной группы пациентов.

Непрерывный длительный мониторинг позволяет проанализировать особенности течения заболевания, оценить объем проводимых мероприятий, что способствует повышению качества оказания медицинской помощи детям.

Обсуждение основного результата исследования

Состояние пациентов, получающих терапию омализумабом, исследовалось в рамках многоцентровых международных и национальных проектов. Однако, опубликованных сведений о длительных курсах терапии, особенно у пациентов детской возрастной категории, крайне мало. Одним из примеров такого наблюдения за пациентами, получающими терапию омализумабом, является исследование японских ученых, проведенное с июня 2010 по 2012 г. В данном проекте приняли участие 14 человек, четверо из которых продолжили получать терапию омализумабом в течение 4 лет. На фоне терапии ГИБП было отмечено улучшение контроля над симптомами, что подтверждалось повышением показателя теста по контролю над астмой (АСТ-тест), сокращением потребности в системных глюкокортикостероидах ($871,5$ мг/сут метилпреднизона до начала терапии и $119,0$ мг на фоне лечения; $p=0,046$) и сокращением обращений за неотложной помощью ($19,3$ до лечения и $1,2$ после; $p=0,020$). У четырех пациентов, которые получали терапию ГИБП в течение 4 лет, было отмечено сокращение ежедневных доз ИГКС.

Данное исследование подтверждает, что длительная терапия омализумабом улучшает контроль над заболеванием, значительно снижает количество обострений и потребность в использовании системных глюкокортикостероидов [23].

В 2016 г. опубликованы данные турецкого исследования, где оценивалась эффективность непрерывной 5-летней терапии омализумабом как у пациентов с атопической ($n=17$), так и неатопической ($n=16$) тяжелой персистирующей бронхиальной астмой. У всех пациентов эффективность терапии определялась в фиксированных точках (до начала терапии, через 1 год, 2 года и 5 лет) и по установленным параметрам (потребность в системных глюкокортикостероидах, обострения, уровень контроля над болезнью и $ОФВ_1$). У пациентов обеих групп отмечалось повышение уровня контроля над болезнью, выраженное повышение баллов по АСТ-тесту во всех точках ($p<0,01$), было зафиксировано уменьшение количества тяжелых обострений в группе атопической бронхиальной астмы на 77% к 5 годам терапии, однако у 47% пациентов по-прежнему отмечалось как минимум 1 обострение в течение года [24].

Еще один длительный мониторинг, который заслуживает внимания и подтверждает профиль безопасности омализумаба, — это турецкое исследование T. Tat и соавт., в которое были включены пациенты старше 65 лет ($n=19$) с рядом возрастных особенностей — наличием сопутствующей хронической патологии, физиологическими нюансами, а также невысокой приверженностью к назначенной терапии [25]. Эффективность и любые нежелательные явления на фоне терапии омализумабом оценивались на основании данных, полученных из медицинской документации.

Эффективность лечения оценивалась по уровню контроля симптомов астмы с использованием международных критериев GINA. Длительность заболевания и уровень общего IgE в сыворотке крови составляли, соответственно, 19,4 лет, и 299,1 МЕ/мл. Средняя продолжительность лечения омализумабом — 35,6 (от 9 до 66) мес. У исследуемой группы пациентов не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления на введение ГИБП. Только у 1 пациента отмечались местные реакции и еще у 1 — эпизод миалгии, который связывали с применением других лекарственных средств. На фоне терапии омализумабом у 9 (47,4%) пациентов был достигнут полный контроль над симптомами, а у 8 (42,1%) астма стала частично контролируемой. Данное исследование продемонстрировало, что омализумаб безопасен и эффективен в лечении тяжелой неконтролируемой астмы у пожилых пациентов [25].

В 2016 г. также опубликованы результаты ретроспективного исследования, целью которого было оценить отдаленные нежелательные явления после длительного курса терапии омализумабом в условиях реальной клинической практики.

В исследование были включены 105 пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой, получающих базисную терапию, соответствующую 4–5-й ступени, среднее значение $ОФВ_1$ — $66\pm 15,7\%$. Все пациенты получили курс лечения омализумабом не менее 1 года (средняя продолжительность 35,1 $\pm$ 21,7 мес). Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от их возраста: 18–39, 40–64 и ≥ 65 лет. На фоне терапии ГИБП во всех группах отмечалось снижение суточной дозы ИГКС и сокращение потребности в КДБА, увеличение показателя $ОФВ_1$. Улучшался контроль над астмой, что подтверждалось значительным повышением баллов АСТ-теста ($p<0,001$) во всех трех группах. После прекращения лечения омализумабом обострения значительно сократились, однако процент пациентов, не имеющих обострений, был выше у молодых людей (76,9%) по сравнению со пациентами средних лет (49,2%) и пожилыми (29%) ($p=0,049$). После завершения курса ГИБП риск развития обострений был ниже у лиц в возрасте 40–64 (или 0,284, 95% доверительный интервал 0,098–0,826; $p=0,021$) и 18–39 (или 0,133, 95% доверительный интервал 0,026–0,678; $p=0,015$) лет при сравнении с пожилыми астматиками [26].

В 2011 г. опубликованы данные итальянского исследования взрослых пациентов, в котором было отмечено значительное улучшение клинических показателей и функции легких у 7 больных с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой после 7-летнего курса лечения омализумабом [14].

В 2012 г. опубликованы результаты проекта длительного клинического мониторинга юго-восточной части Средиземноморья взрослых пациентов с бронхиальной астмой, получавших омализумаб, объединившего 5 центров Крита и Кипра. В регистр было включено 60 больных. Эффективность терапии оценивалась через 4 мес, 1 год и 4 года по стандартным параметрам — определение уровня контроля над заболеванием (АСТ-тест), изменение $ОФВ_1$, объем базисной терапии и частота обострений. Параметры оценивались в сравнении с показателями до начала лечения и через указанный промежуток времени в реальных клинических условиях [27].

В исследовании XPORT (Evaluating the Xolair Persistency Of Response After Long-Term Therapy) оценивалось под-

держание контроля над астмой после прекращения длительного курса лечения омализумабом (более 5 лет) у 176 пациентов старше 18 лет со среднетяжелой и тяжелой персистирующей бронхиальной астмой. Пациенты были рандомизированы на две равноценные группы по 88 человек: одна группа продолжила терапию омализумабом, другая получала плацебо в течение 1 года. У пациентов, получающих омализумаб, были лучшими как контроль над астмой, так и качество жизни, у 67% не отмечалось обострений, а в группе плацебо стабильными остались 47,7%. Данное исследование подтверждает, что на фоне длительной терапии омализумабом улучшается контроль над заболеванием и снижается риск возникновения обострений [28].

В 2017 г. были опубликованы результаты наиболее длительного итальянского исследования в условиях реальной клинической практики: 8 пациентов (43±9 лет) с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в дополнение к базисной терапии получали лечение омализумабом в течение 9 лет. У всех пациентов оценивались качество жизни (вопросник AQLQ), ОФВ₁, потребность в КДБА, наличие тяжелых обострений и назначение системных глюкокортикостероидов. К 9-му году терапии омализумабом был достигнут хороший уровень качества жизни, что подтверждалось высокими баллами по вопроснику (5,9), хорошими значениями ОФВ₁ (85,5%); среднегодовое число тяжелых обострений составило 0,63 по сравнению с 5 (значение до начала терапии омализумабом). За 9 лет наблюдения не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления на введение препарата, а за последние 5 лет не зафиксировано ни одного случая госпитализации или посещений отделения неотложной помощи.

Настоящий анализ представляет собой наиболее продолжительное клиническое наблюдение терапии омализумабом в условиях реальной клинической практики. Длительное непрерывное лечение омализумабом улучшает контроль над болезнью, переносимость физической нагрузки, сокращает потребность в КДБА и случаи тяжелых обострений, имеет высокий профиль безопасности [29].

Среди представленных выше примеров долгосрочного наблюдения пациентов старше 18 лет, к сожалению, было найдено только одно исследование у детей, длительностью более 4 лет.

В 2014 г. опубликованы результаты голландского исследования 11 пациентов (средний возраст 13,54±6,05 года), которые получали терапию омализумабом 67,73±11,64 мес: у всех был хороший ответ на лечение. У 82% больных на протяжении первых 5 мес после прекращения терапии омализумабом отмечалось выраженное обострение бронхиальной астмы, первый выраженный эпизод затрудненного дыхания проявился в среднем через 7,56±2,67 нед. В течение 1 года после прекращения терапии ГИБП отмечалось ухудшение кон-

троля над заболеванием (вопросник ACQ) и качества жизни (вопросник AQLQ), увеличились объем принимаемых глюкокортикостероидов *per os*, количество обострений в течение последних 12 мес, а также число случаев госпитализации или обращений за неотложной помощью [16].

Ограничения исследования

В данное исследование были включены пациенты с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой, получающие терапию омализумабом в течение 48 мес и более только на базе ФГАУ «НИИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Несмотря на то, что терапию омализумабом в течение 5 лет получили 17 человек, в течение 6 лет — семеро, а в течение 7 лет — всего 2 ребенка, авторы решили опубликовать данные, т.к. в мировой литературе отсутствуют публикации длительной терапии омализумабом (более 2 лет) у детей младше 18 лет. Средние показатели эффективности лечения ГИБП у детей, получавших терапию более 6–7 лет, заметно ниже, однако в современных руководствах нет критериев, которые бы четко указывали, в каких случаях необходимо завершить курс лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности применения длительной терапии омализумабом у детей. Анализ проведенной литературы показал, что данных долгосрочного мониторинга (более 4 лет) в условиях реальной клинической практики не только среди пациентов старше 18 лет, но и у детей, недостаточно: такие сведения помогли бы определить оптимальную длительность курса лечения ГИБП и критерии отмены анти-IgE-терапии. Создание единой системы мониторинга за данной группой пациентов позволит создать полную картину эффективности и безопасности применения моноклональных антител.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.А. Вишнёва

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

А.А. Алексеева

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

Е.А. Добрынина

orcid.org/0000-0002-3696-3293

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2017 [cited 2017 May 17]. Available from: www.ginasthma.org/.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой. — М.; 2016. — 33 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s bronkhial'noi astmoi*. Moscow; 2016. 33 p. (In Russ).]

3. Ильина Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Емельянов А.В., и др. Алгоритм назначения иммунобиологических препаратов при тяжелой atopической бронхиальной астме в России (согласительный документ) // *Российский аллергологический журнал*. — 2014. — №4 — С. 26–27. [Ilina NI, Namazova-Baranova LS, Emelianov AV, et al. Algorithm of immunobiologic agents usage in the treatment of severe atopic bronchial asthma in Russia (consensus document). *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*. 2014;(4):26–27. (In Russ).]

4. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976–997. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
5. Niven RM, Saralaya D, Chaudhuri R, et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ Open*. 2016;6(8):e011857. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011857.
6. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, et al. The eXpeRience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107(8):1141–1151. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.017.
7. Schleif F, Brusselle G, Louis R, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723–1732. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
8. Kupryś-Lipińska I, Majak P, Molinska J, Kuna P. Effectiveness of the Polish program for the treatment of severe allergic asthma with omalizumab: a single-center experience. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):61. doi: 10.1186/s12890-016-0224-2.
9. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):162–169.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.054.
10. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. / Под ред. Денисова И.Н., Сайтулова К.И. 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 288 с. [Greenhalgh T. *How to read a paper. The basics of evidence-based medicine*. Transl. from English. Ed by Denisov I.N., Saitulov K.I. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 288 p. (In Russ).]
11. Мелихов О.Г. Клинические исследования. 3-е изд., доп. — М.: Атмосфера; 2013. — 200 с. [Melikhov OG. *Klinicheskie issledovaniya*. 3rd ed, updated. Moscow: Atmosfera; 2013. 200 p. (In Russ).]
12. Sousa AS, Pereira AM, Fonseca JA, et al. Severe Asthma Specialist Network (Rede de Especialistas de Asma Grave REAG). Asthma control and exacerbations in patients with severe asthma treated with omalizumab in Portugal. *Rev Port Pneumol* (2006). 2015;21(6):327–333. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.03.002.
13. Gouder C, West LM, Montefort S. The real-life clinical effects of 52 weeks of omalizumab therapy for severe persistent allergic asthma. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(1):36–43. doi: 10.1007/s11096-014-0034-7.
14. *J Asthma*. 2011;48(4):387–392. doi: 10.3109/02770903.2011.561512.
15. Chen HC, Huang CD, Chang E, Kuo HP. Efficacy of omalizumab (Xolair®) in patients with moderate to severe predominately-chronic oral steroid dependent asthma in Taiwan: a retrospective, population-based database cohort study. *BMC Pulm Med*. 2016;16:3. doi: 10.1186/s12890-015-0156-2.
16. Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. *Postep Derm Alergol*. 2014;31(1):1–5. doi: 10.5114/pdia.2014.40553.
17. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1224–1233. doi: 10.1183/09031936.00149812.
18. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD003559. doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003559.pub4/full>
19. Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., и др. Анти-IgE-терапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: двухлетний опыт // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. — Т.7. — №3 — С. 57–65. [Kulichenko TV, Namazova-Baranova LS, Torshkhoeva RM, et al. Anti-IgE therapy for severe asthma in children: two-year trial. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(3):57–65. (In Russ).]
20. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Антонова Е.В., Смирнов В.И. Первая отечественная информационная система — база данных клинических случаев пациентов детского возраста с персистирующей бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т.12. — №1 — С. 18–21. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Antonova EV, Smirnov VI. The First Russian Information System — database of clinical cases of persistent bronchial asthma in pediatric patients. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(1):18–21. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i1.1242.
21. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., и др. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №6 — С. 554–559. [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Dobrynina EA, et al. Primary results of long-term dynamic monitoring of children with bronchial asthma of uncontrolled severe persistent course. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):554–559. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1668.
22. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. Омализумаб (Omalizumab): инструкция, применение и формула. [Entsiklopediya lekarstv i tovarov apetchnogo assortimenta. Omalizumab (Omalizumab): instruktsiya, primenenie i formula (In Russ).] Доступно по: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3748.htm. Ссылка активна на 22.12.2017.
23. Saji J, Yamamoto T, Arai M, et al. Efficacy of long-term omalizumab therapy in patients with severe asthma. *Respir Investig*. 2017;55(2):114–120. doi: 10.1016/j.resinv.2016.11.002.
24. Gemicioğlu B, Çalışkaner Öztürk B, Duman B. Comparison of allergic asthma patients treated with omalizumab and non-allergic patients treated with continuous oral corticosteroids: results of five-year follow-up therapies. *Tuberk Toraks*. 2016;64(2):97–104. doi: 10.5578/tt.22074.
25. Tat TS, Cilli A. Evaluation of long-term safety and efficacy of omalizumab in elderly patients with uncontrolled allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(5):546–549. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.006.
26. Sposato B, Scalese M, Latorre M, et al. Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: a real life Italian experience. *Respir Med*. 2016;119:141–149. doi: 10.1016/j.rmed.2016.09.005.
27. Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D, et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean «real-life» experience. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):77–82. doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.004.
28. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):162–169. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.054.
29. Menzella F, Galeone C, Formisano D, et al. Real-life efficacy of omalizumab after 9 years of follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):368–372. doi: 10.4168/aair.2017.9.4.368.

Е.В. Павлюкова¹, И.В. Давыдова^{1, 2}, С.Б. Лазуренко^{1, 3}, Г.В. Яцык¹, О.М. Конова¹, Е.П. Зимина^{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 Институт коррекционной педагогики Российской академии образования», Москва, Российская Федерация

Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: davydova@nczd.ru, тел.: +7 (499) 134-01-67

Статья поступила: 28.11.2017 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

Социально-экономическое бремя последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей остается актуальной проблемой здравоохранения. В обзоре обсуждаются современные представления о патогенезе церебральной ишемии у недоношенных, особенности диагностики структурных поражений головного мозга и возможности прогнозирования моторного дефицита в будущем. Описаны возможности оценки нарушения психического, моторного развития и социальной адаптации недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии на ранних этапах онтогенеза. Освещены современные взгляды на реабилитацию и восстановительное лечение недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией. Даны характеристики неинвазивным методам ранней диагностики патологии центральной нервной системы, а также терапевтическим методам с обоснованием выбора профилактических и лечебных мероприятий и дальнейшим прогнозированием течения и исходов заболевания. Освещен мировой опыт организации мультидисциплинарной реабилитации недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией.

Ключевые слова: недоношенные дети, перинатальное поражение, центральная нервная система, принципы реабилитации и восстановительного лечения.

(Для цитирования): Павлюкова Е.В., Давыдова И.В., Лазуренко С.Б., Яцык Г.В., Конова О.М., Зимина Е.П. Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 159–167. doi: 10.15690/pf.v15i2.1872

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в России наряду со снижением показателя младенческой смертности наблюдается стойкая тенденция роста количества детей, рожденных недоношенными [1]. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, доля преждевременных родов в разных странах составляет ~15% [2]. В последние годы благодаря развитию высокоэффективных неонатальных технологий (антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома недоношенных, малоинвазивная респираторная терапия согласно стратегии защиты легких, оказание первичной реанимационной помощи новорожденному в родильном зале), усовершенствованию техники маршрутизации больных, современному оснащению стационаров перинатальных центров доля выживших недоношенных детей существенно увеличилась [3]. Данная категория пациентов — это дети с высоким риском перинатальной и младенческой смертности, а также развития тяжелых инвалидизирующих осложнений в последующем [4, 5]. Выхаживание таких пациентов в специализированных медицинских учрежде-

ниях сопряжено с большими финансовыми затратами, требует мультидисциплинарного мониторинга состояния здоровья в неонатальном периоде, диспансерного наблюдения и реабилитации в более старшем возрасте [6–8]. Несмотря на предпринимаемые меры по снижению риска тяжелых осложнений и смертности среди глубоко недоношенных новорожденных, высокое качество оказываемой медицинской помощи, на сегодняшний день не отмечено тенденции к снижению уровня инвалидизации среди больных с последствиями перинатальной патологии [9–11].

Перинатальные поражения нервной системы ведут к инвалидизации 15–30% доношенных новорожденных, 40–60% недоношенных, в том числе значительного числа детей, рожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [12–14]. Перинатальная гипоксия остается одной из ведущих причин младенческой смертности и инвалидности, преимущественно за счет поражения центральной нервной системы (ЦНС), дыхательной системы, органов зрения и слуха, с формированием в дальнейшем детского церебрального паралича (ДЦП), симптоматической эпилепсии, слепоты, глухоты, задержки умственного раз-

вития, гидроцефалии [15]. ДЦП лидирует в структуре причин детской неврологической инвалидности в мире. За рубежом показатели формирования данной патологии крайне вариабельны в зависимости от срока гестации: в группе глубоко недоношенных, менее 28 нед, — до 15–30%, с 28 до 31 нед — 6,2%, с 32–36 нед — 0,7%, у доношенных новорожденных — 0,1% случаев [16]. В Российской Федерации заболеваемость ДЦП составляет в среднем 4–5 случаев на 1000 новорожденных [17], что в 3 раза выше, чем в европейских странах.

Еще одним значимым проявлением последствий перинатальной патологии является бронхолегочная дисплазия, формирование которой наряду с другими факторами в неонатальном периоде в определенной степени обусловлено гипоксией [18, 19].

В целях развития тысячелетия ООН к 2015 году одним из приоритетов было снижение младенческой смертности, в осуществлении которого достигнут существенный прогресс. В настоящее время основной акцент неонатологии и педиатрии смещается со снижения младенческой смертности на наиболее актуальный вопрос качества оказания медицинской помощи с целью повышения уровня здоровья детей и возможности последующей полноценной реализации их в обществе. В указанном контексте основными задачами специалистов являются [20]:

- 1) внедрение современных методов диагностики сочетанной перинатальной патологии;
- 2) применение эффективной медикаментозной терапии в соответствии с протоколами ведения соответствующих категорий пациентов;
- 3) определение прогноза развития и неврологического исхода у ребенка на основании современных клинико-инструментальных данных;
- 4) разработка эффективной системы комплексной реабилитации.

Особую актуальность по-прежнему сохраняют ранняя диагностика патологии ЦНС и легких, прогнозирование течения и исходов заболеваний, обоснованный выбор профилактических и лечебных мероприятий.

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

В основе патогенеза гипоксического повреждения головного мозга можно выделить два этапа, определяющих тактику, объем и своевременность лечения, непосредственно влияющих на последующий неврологический исход [21]:

- фаза ишемии с преобладанием преимущественно некротических процессов в ишемизированных областях;
- фаза реперфузии — от 2 до 6 ч после перенесенной гипоксии, характеризующаяся преобладанием процессов апоптоза клеток, выходящих за ишемические области.

Длительность второй фазы определяет период «терапевтического окна», в течение которого при грамотной и своевременно оказанной специализированной медицинской помощи большая часть изменений может носить обратимый характер [22].

Фетоплацентарная недостаточность, сопровождаемая нарушением общей и церебральной гемодинамики новорожденного, является ведущей в звене формирования церебральной ишемии с последующим развитием энергетического дефицита и лактатацидоза, фокальной ишемии и эксайтотоксичности. Гипоксемия и ацидоз вызывают значительный сдвиг в гемо-, нейро- и ликвородинамике, способствуя возникновению гипоперфузии головного мозга [23, 24]. Определяющим фактором формирования вегетовисцеральных нарушений, приводящих к развитию неврологического дефицита как в постнатальном периоде, так и в отдаленных периодах

Elena V. Pavlyukova¹, Irina V. Davydova^{1, 2}, Svetlana B. Lazurenko^{1, 3}, Galina V. Yatsyk¹, Olga M. Konova¹, Elena P. Zimina^{1, 2}

¹ Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center of Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

³ Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Correctional Pedagogy of the Russian Academy of Sciences» of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russian Federation

Opportunities for Prevention and Rehabilitation Treatment of the Consequences of Perinatal Central Nervous System Damage in Premature Infants

The socio-economic burden of the consequences of perinatal central nervous system damage in preterm infants remains an urgent healthcare issue. The review discusses the modern concepts of cerebral ischemia pathogenesis in prematures, the peculiarities of diagnosing structural brain lesions, and the ability to predict motor deficits in the future. The possibilities of assessing mental, motor development and social adaptation disorders of premature infants with consequences of perinatal pathology in the early stages of ontogenesis are described. The modern views on rehabilitation and restorative treatment of premature infants with combined perinatal pathology are highlighted. The characteristics of non-invasive methods for early diagnosis of central nervous system pathology and therapeutic methods with the rationale for choosing preventive and curative measures and the further prediction of the disease course and outcome are given. The world experience of multidisciplinary rehabilitation of premature infants with combined perinatal pathology is highlighted.

Key words: premature infants, perinatal lesion, central nervous system, principles of rehabilitation and remedial treatment.

(For citation: Pavlyukova E.V., Davydova I.V., Lazurenko S.B., Yatsyk G.V., Konova O.M., Zimina E.P. Opportunities for Prevention and Rehabilitation Treatment of the Consequences of Perinatal Central Nervous System Damage in Premature Infants. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 159–167. doi: 10.15690/pf.v15i2.1872)

онтогенеза, является гипоксическое поражение дисэнцефальных структур, продолговатого мозга с расстройством нейроэндокринной регуляции [25–27].

Другим механизмом развития тяжелых соматовегетативных нарушений является внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), типичные для перинатальных поражений мозга у детей с ЭНМТ. Практически все геморрагические повреждения головного мозга обнаруживаются в конце раннего неонатального периода и только 10% — в более позднее время [28–30]. У недоношенных детей ВЖК возникают в 20–25% случаев, у детей с ЭНМТ — в 45% [31, 32], как правило, при рождении или в первые 96 ч [33].

Современная клинко-морфологическая классификация ВЖК отличается от предложенной Papile и предусматривает три степени тяжести кровоизлияний в зависимости от источника, фазы и стадии развития [34]. Катamnестические данные показали, что среди живых детей, перенесших ВЖК 3-й степени, существует высокий риск формирования ДЦП и когнитивного дефицита. Так, в группе детей с ВЖК 3–4-й степени (согласно классификации Papile) в 27% случаев был выявлен монопарез, в 67% — гемипарез, в 35% — парапарез, в 59% — трипарез, в 48% — тетрапарез, в 39% — гипотоническая форма церебрального паралича. У 14% детей не было верифицировано каких-либо значительных моторных нарушений [31]. Геморрагические поражения в 3–15% случаев осложняются развитием геморрагического перивентрикулярного инфаркта с возможным формированием порэнцефалической кисты [29].

В настоящее время предложены три гипотезы патогенеза метаболических расстройств ЦНС новорожденных.

1. Церебральная гипотеза, согласно которой триггерным фактором является гипоксия, а повреждающее действие на головной мозг оказывают продукты патологического метаболизма. Данная гипотеза объясняет прямую взаимосвязь микроциркуляции крови с метаболизмом в головном мозге [35–37].
2. Глутаматная гипотеза предполагает возникающие вследствие гипоксии и активации каскада клеточных биохимических реакций нарушения функции клеток, приводящие к некрозу и апоптозу, при этом происходит накопление в головном мозге глутамата, гиперстимуляция глутаматных рецепторов с последующим каскадом биохимических реакций, сопровождающихся увеличением комплекса Ca^{2+} и зависимых от него процессов [38].
3. Гиперпродукция оксида азота (NO). При гипоксии, возникшей у ребенка внутриутробно и имеющей хроническое течение, повышается устойчивость организма к повторяющимся эпизодам кислородного голодания, что обуславливает эволюционное изменение экспрессии генов, кодирующих разные изоформы NO-зависимых реакций [39–41].

Таким образом, гипоксическое поражение в зависимости от степени повреждения структур головного мозга имеет прогрессивный характер, а выявление психического и моторного дефицита на протяжении раннего онтогенеза следует рассматривать как феномен отсроченных страданий [42–44].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОЯВЛЕНИЙ СОЧЕТАННОЙ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Нейросонография является важным и наиболее распространенным методом диагностики последствий постгипоксического поражения головного мозга у новорожденных. На сегодняшний день нейросонография

остается основным методом нейровизуализации структурных поражений головного мозга у данной категории детей в связи с неинвазивностью, отсутствием лучевой нагрузки и возможностью многократного динамического исследования. Нейросонография не требует специальной подготовки пациентов, безопасна и доступна практически на всех этапах оказания медицинской помощи [45–47]. Высокой чувствительностью и специфичностью отличается эхографическая диагностика внутричерепных кровоизлияний, гидроцефалий, перивентрикулярной лейкомаляции [30, 48, 49].

У недоношенных новорожденных при нейросонографии наиболее часто выявляется перивентрикулярная ишемия мозговой ткани как признак функциональной незрелости мозга [50]. Степень выраженности нарушений мозгового кровотока определяется функционированием сердечно-сосудистой системы и степенью зрелости системы ауторегуляции гемодинамики мозга у ребенка к моменту рождения [51]. Несостоятельность ауторегуляции мозгового кровотока у недоношенных новорожденных проявляется резкими изменениями линейной скорости кровотока и артериального давления. Такие колебания гемодинамических параметров в мозговых сосудах являются важными факторами патогенеза интравентрикулярных кровоизлияний [52, 53]. Несомненно, данный метод нейровизуализации имеет свои ограничения. Так, отмечено, что лишь у 30–60% детей с установленным диагнозом ДЦП по результатам нейросонографии в неонатальном периоде определяются патологические изменения [54, 55].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) также относится к неинвазивным методам нейровизуализации, дает возможность получения послойных изображений головного мозга без лучевой нагрузки [46]. По сравнению с нейросонографией МРТ имеет ряд недостатков: высокая стоимость обследования, необходимость транспортировки к месту проведения исследования и в большинстве случаев седации пациентов, что компенсируется высокой информативностью исследования [46, 56, 57]. На современном этапе внедрение магнитно-резонансных совместимых инкубаторных систем предоставило возможность безопасного проведения обследования с обеспечением терморегуляции и кардиореспираторного мониторинга без дополнительной седации ребенка [57–59]. Патологические особенности, впервые выявленные по результатам МРТ головного мозга у недоношенных детей по достижении ими пятилетнего возраста, представлены участками аномального сигнала в перивентрикулярной зоне, вентрикуломегалией, церебральной атрофией, гипоплазией мозолистого тела, уменьшением миелинизации [60, 61]. Сегодня кроме стандартного МРТ доступны такие методики, как диффузионно-тензорная томография и трактография, магнитно-резонансная спектроскопия, функциональная магнитно-резонансная томография, позволяющие обследовать ребенка в неонатальном периоде и прогнозировать его будущее развитие [62–64].

У недоношенных новорожденных наиболее информативными являются стандартная МРТ и диффузионно-тензорная томография. Стандартная МРТ позволяет оценить макроструктуру и дифференциацию серого и белого вещества головного мозга [46, 65]. Благодаря включению диффузионно-тензорной МРТ и трактографии в стандартный протокол МРТ головного мозга недоношенных новорожденных детей с постгипоксическими состояниями в первом полугодии жизни становится возможным прогнозирование развития моторно-

го дефицита в первые 12–24 мес жизни на основании выявленных микроструктурных изменений проводящих путей [66, 67].

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, к 2016 г. 2% детского населения России составляли дети-инвалиды. В числе причин преобладали психические расстройства и расстройства поведения (22,8%), генетическая патология, пороки развития (20,6%), заболевания нервной системы (20%) [68]. В отношении первичной профилактики инвалидности у недоношенных детей можно выделить следующие направления [3]:

- ограничение числа подсаженных эмбрионов при экстракорпоральном оплодотворении (не более 2);
- транспортировка недоношенного в перинатальный центр *in utero*, т.е. заблаговременная транспортировка беременной;
- пролонгирование беременности (при отсутствии пороков развития и жизнеугрожающих состояний ребенка);
- антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома недоношенных и церебральной патологии новорожденного ребенка;
- щадящее родоразрешение и адекватная первичная реанимация.

Первичная реанимация и интенсивная терапия в первые минуты, часы и дни жизни ребенка обычно относится к лечению (или к вторичной профилактике инвалидизирующих расстройств). Однако, в отношении глубоко недоношенных детей — это все же первичная профилактика, поскольку морфологический субстрат патологии у них формируется преимущественно постнатально, и адекватная реанимация позволяет эффективно использовать период «терапевтического окна» [3].

Согласно приказу Министерства здравоохранения № 921н от 15 ноября 2012 г. [24], наиболее важными технологиями первичной реанимации и интенсивного ухода для детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела являются:

- респираторная поддержка с обязательным использованием препаратов сурфактанта: высокочастотная осцилляторная вентиляция, «мягкие» режимы аппаратной искусственной вентиляции легких, ранний переход на назальный CPAP (Constant positive airway pressure);
- использование современной аппаратуры жизнеобеспечения (инкубаторы для новорожденных с сервоконтролем температуры, шприцевые насосы, ингаляторы, мониторы, неинвазивные методы обследования);
- постоянное мониторирование гемодинамики, дыхания, церебральных функций (в т.ч. пульсоксиметрия и электроэнцефалографический мониторинг с urgentной коррекцией нарушений);
- адекватное парентеральное и трофическое энтеральное питание;
- строго ограниченная и направленная фармакотерапия, прицельно воздействующая медикаментозными средствами на определенное звено патогенеза [68].

Принципы вторичной профилактики инвалидизирующих последствий (предупреждение тяжелого течения

основного патологического процесса и его осложнений) и третичной профилактики (минимизация стойких нарушений здоровья) во многом сходны. Конкретные задачи лечебно-профилактической работы определяются этапом выхаживания маловесного ребенка. При этом крайне важны современные медико-организационные технологии, обеспечивающие преемственность между различными этапами выхаживания и реабилитации пациентов, что позволяет постепенно вывести из состояния инвалидности до 20–25% больных [3, 23].

Раннее начало комплексной помощи необходимо для формирования максимальных достижений в развитии ребенка и успешной социализации с включением его в образовательную среду для последующей интеграции в общество. В настоящее время в 45 регионах Российской Федерации проводится работа, направленная на раннее выявление и профилактику инвалидности у детей [23]. Основная цель данной работы — развитие ранней помощи детям группы риска, детям-инвалидам и детям с генетическими нарушениями для организации последующего сопровождения их семей. Целевая группа определена концепцией развития ранней помощи в РФ в период до 2020 года. Ее составляют семьи с детьми в возрасте от 0 до 3 лет с отставанием в физическом или умственном развитии, нарушениями здоровья, которые с высокой вероятностью могут стать причиной задержки психического развития ребенка и осложнить процесс социальной адаптации. Совершенствование методик раннего выявления детей с ограниченными возможностями здоровья, определение критериев включения в программу детей, нуждающихся в ранней помощи, сохраняет в настоящее время свою актуальность [69].

ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННОЙ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Нормальное функционирование головного мозга, физическое здоровье, сохранность органов чувств и благополучие социальной среды, в том числе правильное воспитание, обеспечивают оптимальный темп психофизического развития ребенка [70, 71].

Исследование психической активности ребенка позволяет выявить индивидуальные характеристики и основные тенденции становления различных психологических достижений, определить благоприятные условия для реализации потенциальных возможностей ребенка, использовать их с целью формирования компенсаторных механизмов в случае отклоняющегося развития [72]. Анализ психоэмоционального развития малыша необходимо осуществлять с учетом сведений о среде, в которой он воспитывался, и тех внешних стимулов, которые оказывают влияние и определяют его поведение. Обобщая современные научные данные об онтогенетической последовательности нервно-психического развития ребенка в первые три года жизни, можно представить ранний возраст в виде девяти последовательно сменяющих друг друга психологических периодов (табл.) [73].

Однако темп формирования психологических достижений возраста у детей с перинатальной патологией нередко отличается от онтогенетического норматива, а взаимодействие со средой происходит дисгармонично, при этом нарушения психологического взаимодействия на каждом возрастном этапе имеют свою специфику.

Согласно научным данным, психическое развитие детей с перинатальной патологией может реализовываться по одному из четырех вариантов [40]:

Таблица. Периоды психологического развития ребенка в первые три года жизни

Table. Periods of psychological development of a child in the first three years of life

Период (продолжительность)	Описание
I. Допсихической активности (0–1 мес)	Сенсомоторные непроизвольные ответы ребенка на воздействие внешних раздражителей
II. Элементарной психической активности (2–3 мес)	Появляется способность эмоционального взаимодействия с окружающим миром, а также согласованность двигательных, эмоциональных и голосовых реакций при воздействии знакомых сенсорных стимулов
III. Дифференцированной психической активности (4–6 мес)	Младенец начинает по-разному, дифференцированно, реагировать на внешнее воздействие. Именно в этом возрасте формируются первые привычки и предпочтения, навык непроизвольной имитации цепочки простых социальных мимических и двигательных актов взрослого, интонации и звуков речи
IV. Согласованной психической активности (7–9 мес)	Происходит объединение отдельных ощущений и преобразование их в сложные комплексы или ассоциации, что позволяет ребенку освоить навык повторения вслед за взрослым знакомых, регулярно повторяющихся простых социальных действий
V. Самостоятельной психической активности (10–12 мес)	Появляются первые ситуативные желания, цели и мотивы психической активности. Это психологическое достижение становится основой достаточно быстрого развития равновесия, навыка постурального контроля положения тела, движений и сенсомоторной координации. Совершенствование движений позволяет ребенку в ходе имитации действий взрослого освоить умение самостоятельно выполнять предметные и орудийные* действия с игрушками
VI. Первых предметных действий (13–18 мес)	Ребенок осваивает навык практической ориентировки в пространстве и развивает способность умственно отражать действительность, узнавать окружающую обстановку, а также воспроизводить по памяти простые социально обусловленные действия с игрушкой, в том числе орудийные, осуществлять коммуникацию с помощью социальных жестов и слов
VII. Ориентировки на функциональное назначение предметов (19–24 мес)	Ребенок за счет регулярных практических действий с предметами начинает осознавать или понимать их функциональное назначение, а также обучается использовать предмет социальным образом. Накопленный ранее практический опыт способствует появлению возможности ориентировки на сенсорные признаки предмета, а также учету сенсорных характеристик предмета во время игры. В этом возрасте навык речевого общения стремительно совершенствуется
VIII. Самостоятельной предметной деятельности (25–30 мес)	Ребенок осваивает взаимосвязь между предметами, предметом и словом, словом и действием, а также начинает самостоятельно по памяти воспроизводить цепочку игровых действий, которым ранее его научили; осознает социальные отношения между людьми, становится способен соблюдать социальные нормы поведения
IX. Полной сформированности наглядно-действенного мышления (31–36 мес)	Наглядно-действенное мышление достигает определенной степени зрелости, за счет чего появляется возможность усваивать новое от взрослого в речевой форме

* — орудийные — это действия, в которых один предмет — орудие — употребляется при воздействии на другие предметы.

I вариант — близкий к нормальному, когда у детей число особенностей психологического взаимодействия минимальное. Этот вариант отмечается не более чем у 20% детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в различных клинических вариантах в виде повышенной чувствительности и быстрой истощаемости ЦНС при воздействии стимулов окружающей среды;

II вариант — незначительно отстающий от нормативного (задержанный), когда отставание не превышает двух психологических периодов, а имеющие место у ребенка различные особенности психологического взаимодействия наблюдаются периодически и быстро устраняются;

III вариант — отстающий от нормативного на несколько периодов психического развития: для него характерно большое число устойчивых особенностей психологического взаимодействия ребенка с внешним миром;

IV вариант — значительно отличающийся от нормативного, когда отставание превышает 4 психологических периода. При этом варианте психологическое взаимодействие ребенка с внешним миром осуществляется патологично, в результате чего социализация происходит крайне сложно и своеобразно.

Вариант психического развития ребенка имеет прямую связь с тяжестью и структурой перинатальной патологии [74]. Характер перинатального поражения обуславливает степень выраженности особенностей психологического взаимодействия ребенка с окружающим миром, а также проявления активности, в том числе познавательной, эмоциональное отношение к новизне и общению с людьми, способность восприятия сенсорной информации и скорость накопления практического опыта. Таким образом, вариант и темп психического развития детей определяются степенью тяжести и характером первичного нарушения здоровья, наличие которого и его негативное влияние может усугубляться несоответствием социальных условий среды особым образовательным потребностям детей [74].

Клинические сведения об особенностях здоровья, биологическом ритме и режиме воспитания ребенка должны объединяться с данными об актуальном уровне психического развития, темпе формирования новых способов взаимодействия с внешней средой, индивидуальных психологических свойствах малыша, социальных условиях его воспитания, которые были получены в ходе психолого-педагогической диагностики ребенка и его социальной ситуации развития. Все дети с пери-

натальной патологией могут быть отнесены к группе риска в силу высокой вероятности возникновения у них отклоняющегося от нормы варианта психического развития. Все они имеют особые образовательные и психологические потребности, которые необходимо учитывать при организации, определении содержания и методов индивидуальной программы комплексной медико-психолого-педагогической реабилитации. Ее неотъемлемой частью является систематическая коррекционно-педагогическая помощь, реализуемая специалистом педагогического профиля (педагогом-дефектологом), при обязательном активном участии родителей ребенка [73].

РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ СТРАТЕГИИ И СОЦИАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННОЙ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В настоящее время в отношении новорожденных и детей первых месяцев жизни наиболее распространен термин «реабилитация», включающий в себя как восстановление утраченных функций, так и создание необходимых условий для своевременного формирования новых умений и навыков. Многогранность проблем состояния здоровья маленьких пациентов требует создания продуманной многоступенчатой системы медицинской помощи с соблюдением следующих принципов [69, 75]:

- понимание организма как целостной динамичной системы;
- этапность оказания медицинской помощи: дети последовательно получают лечение на первом (родильный дом, отделение реанимации и интенсивной терапии), втором (отделение для недоношенных, отделение патологии новорожденных) этапах и восстановительное лечение на третьем этапе с последующим амбулаторным наблюдением;
- преемственность между этапами наблюдения;
- психолого-педагогическая коррекция (работа с ребенком и его семьей);
- использование как унифицированных, так и индивидуально ориентированных программ;
- нутритивная поддержка с участием специалиста-диетолога;
- обязательный контроль совокупной нагрузки при проведении реабилитации (индивидуализированный подход к детям с судорожным синдромом, гипотрофией и др.).

Внедрение и реализация таких программ требуют комплексного подхода к вопросу организации восстановительного лечения недоношенных детей с перинатальной патологией и указывают на необходимость соблюдения рациональной преемственности между этапами. Глубоко недоношенные дети должны получать восстановительное лечение в многопрофильном педиатрическом стационаре как с использованием стационарозамещающих технологий, так и (при необходимости) в условиях круглосуточного пребывания. Использование современной высокотехнологической лабораторно-инструментальной диагностической базы направлено на раннее выявление патологии у этой категории пациентов. Восстановительное лечение должно быть многоступенчатым и продолжаться до 1,5–2 лет жизни с последующей передачей в профильные отделения в случае формирования хронического заболевания. В настоящее время можно выделить следующие методы восстановительного лечения:

- медикаментозные;
- немедикаментозные;

- иммунопрофилактические (активная и пассивная иммунизация);
- нутритивная поддержка;
- психолого-педагогическая коррекция.

На этапах лечения и реабилитации по отдельным нозологическим единицам у недоношенных детей с перинатальной патологией проблематично осуществлять терапию с позиции целостного организма, крайне сложно подобрать адекватную дозировку многих медицинских препаратов, проконтролировать эффективность их применения в связи с рядом особенностей фармакокинетики и фармакодинамики у данных пациентов. Особое внимание необходимо уделить проблеме дефицита разрешенных к применению у детей грудного возраста фармакологических препаратов, так как большинство из них имеют возрастные ограничения. Требуется продолжения разработка методов восстановительного лечения [72, 76].

В настоящее время прослеживается тенденция к лимитированию лекарственной терапии в связи с возрастными ограничениями по ряду фармакологических препаратов. Лидирующее место занимают немедикаментозные методы восстановительного лечения, которые дополняют лекарственную терапию и позволяют сформировать щадящую нагрузку на организм, воздействуя на несколько функциональных систем одновременно.

Значительные успехи за последние годы достигнуты в области вакцинации недоношенных и маловесных детей. Ранее считалось, что данная категория пациентов имеет особенности иммунного ответа, выражающиеся, в частности, в более низких титрах антител при введении некоторых антигенов. Однако, в настоящее время многочисленные исследования продемонстрировали безопасность введения недоношенным детям как календарных, так и внекалендарных педиатрических вакцин (достижение защитного уровня антител при обычной частоте общих и местных реакций) [77, 78].

Для достижения наибольшей эффективности в снижении частоты формирования инвалидизирующих состояний у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС можно выделить следующие общие принципы реабилитации:

- 1) раннее начало реабилитации в отделении реанимации, включая недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении [68];
- 2) индивидуальный подход с позиций целостного организма ребенка с учетом возраста, степени зрелости, тяжести течения основной патологии, совокупности сочетанных заболеваний, индивидуальных конституционно-генетических характеристик [68];
- 3) комплексное сочетание различных методик — медикаментозных, физических, психолого-педагогических, иммунопрофилактических и нутрициологических [68];
- 4) важна преемственность между различными этапами реабилитации с соблюдением логичной последовательности [3]. Последовательное использование различных приемов и способов коррекции в процессе реабилитации, начиная с отделения реанимации и продолжением в стационарах I, II, III (психоневрологическое отделение или отделение реабилитации недоношенных детей с возможностями использования дневного стационара) этапа выхаживания, в звене амбулаторно-поликлинической службы и обязательно в семье больного ребенка, позволит максимально реализовать реабилитационный потенциал с улучшением неврологических исходов в будущем [79–81].

Детские поликлиники должны осуществлять восстановительное лечение пациентов с легким течением перинатальной патологии, не требующей сложного динамического контроля и лечения, а также контроль состояния пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением перинатальной патологии между курсами лечения. Такая система восстановительного лечения позволит значительно уменьшить инвалидизацию этих пациентов и улучшить демографическую ситуацию в стране не только количественно, но и качественно [78]. Многие авторы указывают на наибольшую эффективность комплексной реабилитации в случае ее более раннего начала (до 6 мес жизни) [3, 40, 82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важные ключевые условия для максимального развития нервной системы недоношенного ребенка с перинатальным поражением мозга — своевременное выявление патологии, получение адекватной специализированной медицинской помощи, раннее начало комплексной терапии с соблюдением мультидисциплинарного подхода к детям группы риска и созданием адекватной, мягко развивающей среды. Для каждого недоношенного ребенка в соответствии с характером, структурой и степенью тяжести нарушений здоровья,

вариантом и этапом психического развития должны быть созданы специальные условия среды, определены объем и методы комплексного восстановительного лечения, способствующие стимуляции психомоторного развития, повышению качества жизни с последующей успешной социализацией и реализацией их в обществе.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Е.В. Павлюкова

<http://orcid.org/0000-0002-9698-4811>

И. В. Давыдова

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

С.Б. Лазуренко

<http://orcid.org/0000-0003-0642-8545>

Г.В. Яцык

<http://orcid.org/0000-0001-6966-1040>

О.М. Конова

<https://orcid.org/0000-0001-8053-5985>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cheong JL, Doyle LW. Increasing rates of prematurity and epidemiology of late preterm birth. *J Pediatr Child Health*. 2012;48(9):784–788. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02536.x.
- Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):31–38. doi: 10.2471/BLT.08.062554.
- Современные медико-социальные проблемы неонатологии / Под ред. А.А. Баранова, Г.В. Яцык. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — С. 39–52. [Sovremennye mediko-sotsial'nye problemy neonatologii. Ed by A.A. Baranov, G.V. Yatsyk. Moscow: Peditr"; 2015. pp. 39–52. (In Russ).]
- Soll RF. Progress in the care of extremely preterm infants. *JAMA*. 2015;314(10):1007–1008. doi: 10.1001/jama.2015.10911.
- Ballot DE, Chirwa T, Ramdin T, et al. Comparison of morbidity and mortality of very low birth weight infants in a Central Hospital in Johannesburg between 2006/2007 and 2013. *BMC Pediatr*. 2015;15(1):20. doi: 10.1186/s12887-015-0337-4.
- Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG*. 2005;112 Suppl 1:10–15. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00577.x.
- Виноградова И.В. Заболеваемость и летальность детей с экстремально низкой массой тела // *Вестник Чувашского университета*. — 2012. — № 3 — С. 335–341. [Vinogradova IV. Morbidity and mortality of children born with an extremely low weight. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2012;(3):335–341. (In Russ).]
- Яцык Г.В., Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., и др. Диспансеризация новорожденных и детей грудного возраста // *Российский педиатрический журнал*. — 2012. — №2 — С. 22–26. [Yatsyk GV, Belyaeva IA, Bombardirova EP, et al. The specific features of medical examination of neonates and babies. *Russian journal of pediatrics*. 2012;(2):22–26. (In Russ).]
- Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ; Victorian Infant Collaborative Study Group. Changing long-term outcomes for infants 500–999 g birth weight in Victoria, 1979–2005. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(6):F443–447. doi: 10.1136/adc.2010.200576.
- Kumar P, Shankaran S, Ambalavanan N, et al. Characteristics of extremely low birth weight infant survivors with unimpaired outcomes at 30 months of age. *J Perinatol*. 2013;33(10):800–805. doi: 10.1038/jp.2013.71.
- Gargus RA, Vohr BR, Tyson JE, et al. Unimpaired outcomes for extremely low birth weight infants at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2009;124(1):112–121. doi: 10.1542/peds.2008-2742.
- Власюк В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. — СПб.: Нестор-История; 2009. — 252 с. [Vlasyuk VV. Rodovaya travma i perinatal'nye narusheniya

mozgovogo krovoobrashcheniya. St. Petersburg: Nestor-Istoriya; 2009. 252 p. (In Russ).]

13. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О., Волобуев А.И. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2006. — Т.51. — №4 — С. 41–46. [Barashnev Yul, Rozanov AV, Panov VO, Volobuev AI. Role of hypoxically traumatic brain injuries in the formation of childhood disability. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2006;51(4):41–46. (In Russ).]

14. Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity — brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol*. 2009;16(4):167–178. doi: 10.1016/j.spn.2009.09.005.

15. Намазова-Баранова Л.С., Деев И.А., Кобякова О.С., и др. Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2016. — Т.15. — №4 — С. 140–149. [Namazova-Baranova LS, Deev IA, Kobyakova OS, et al. Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature). *Bulletin of Siberian medicine*. 2016;15(4):140–149. (In Russ).] doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149.

16. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, et al. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(5):334–340. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.02047.x.

17. Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения. *Статистические материалы по заболеваемости детского населения России. Министерство здравоохранения Российской Федерации*. — М.; 2012. [Departament analiza, prognoza i innovatsionnogo razvitiya zdravookhraneniya, Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya. *Statisticheskie materialy po zaboлеваемости det'skogo naseleniya Rossii. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii*. Moscow; 2012. (In Russ).]

18. Алтунин В.В., Антонов А.Г., Баранов А.А., и др. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. *Руководство для практикующих врачей*. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 176 с. [Altunin VV, Antonov AG, Baranov AA, et al. *Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkholegочноi displazii. Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei*. Moscow: Peditr; 2013. 176 p. (In Russ).]

19. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. —

- M.; 2010. — 48 с. [Davydova IV. Formirovanie, techenie i iskhody bronkhologichnoi displazii u detei. [dissertation abstract] Moscow; 2010. 48 p. (In Russ).]
20. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — С. 85–94. [Printsipy etapnogo vykhazhivaniya nedonoshennykh detei. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Pediatr'; 2013. pp. 85–94. (In Russ).]
21. Ианг И., Розенберг Г.А. Повреждение гематоэнцефалического барьера при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях // *Stroke*. — 2012. — №1 — С. 91–96. [Yang Y, Rosenberg GA. Blood-Brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*. 2012;(1):91–96. (In Russ).]
22. Fan X, Kavelaars A, Heijnen CJ, et al. Pharmacological neuroprotection after perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Curr Neuroparmacol*. 2010;8(4):324–334. doi: 10.2174/157015910793358150.
23. Пальчик А.Б. Состояние нервной системы новорожденных. Методические рекомендации. — СПб.: СПбГПМА; 2004. — 22 с. [Pal'chik AB. Sostoyaniye nervnoi sistemy novorozhdennykh. Metodicheskie rekomendatsii. St. Petersburg: SPBGPMa; 2004. 22 p. (In Russ).]
24. Приказ Министерства здравоохранения №921н от 15 ноября 2012 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология»». [Order of the Ministry of Health No.921n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi po profilu "neonatologiya" dated 2012 November 15. (In Russ).]
25. Пальчик А.Б., Федорова Л.А. Перивентрикулярная лейкомаляция. Методические рекомендации. — СПб.: СПбГПМА; 2008. — 45 с. [Pal'chik AB, Fedorova LA. Periventrikulyarnaya leukomalyatsiya. Metodicheskie rekomendatsii. St. Petersburg: SPBGPMa; 2008. 45 p. (In Russ).]
26. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. — М.: МЕДпресс-информ; 2013. — 288 с. [Pal'chik AB, Shabalov NP. Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 288 p. (In Russ).]
27. Игнатко И.В., Рыбин М.В., Калинина Е.М. Патогенез перинатальных нарушений при беременности высокого риска // *Вопросы практической педиатрии*. — 2006. — №4 — С. 27. [Ignatko IV, Rybin MV, Kalinina EM. Patogenez perinatal'nykh narushenii pri beremennosti vysokogo riska. *Problems of practical pediatrics*. 2006;(4):27. (In Russ).]
28. Гончарова О.В., Баканов М.И., Грешилов А.А., и др. Современные биохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей // *Российский педиатрический журнал*. — 2007. — №4 — С. 13–18. [Goncharova OV, Bakanov MI, Greshilov AA, et al. Current biochemical criteria for the diagnosis of perinatal hypoxic CNS lesions in the newborn. *Russian journal of pediatrics*. 2007;(4):13–18. (In Russ).]
29. de Vries LS, Benders MJ, Groenendaal F. Progress in neonatal neurology with a focus on neuroimaging in the preterm infant. *Neuropediatrics*. 2015;46(4):234–241. doi: 10.1055/s-0035-1554102.
30. Wezel-Meijler Gv, de Vries LS. Cranial ultrasound — optimizing utility in the NICU. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(1):16–27. doi: 10.2174/157339631001140048120106.
31. Panigrahy A, Wisnowski JL, Furtado A, et al. Neuroimaging biomarkers of preterm brain injury: toward developing the preterm connectome. *Pediatr Radiol*. 2012;42 Suppl 1:S33–61. doi: 10.1007/s00247-011-2239-4.
32. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443–456. doi: 10.1542/peds.2009-2959.
33. Harteman JC, Groenendaal F, van Haastert IC, et al. Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(2):140–147. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04135.x.
34. Василюк В.В. Клинико-морфологическая классификация внутрижелудочковых кровоизлияний в мозг // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т.12. — №6 — С. 48–52. [Vasyuk VV. Clinical and morphological classification of cerebral intraventricular hemorrhages. *Current pediatrics*. 2013;12(6):48–52. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i6.873.
35. Одинак М.М., Цыган Н.В. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе. — СПб.: Наука; 2005. — 157 с. [Odinak MM, Tsygan NV. Faktory rosta nervnoi tkani v tsentral'noi nervnoi sisteme. St. Petersburg: Nauka; 2005. 157 p. (In Russ).]
36. Marro PJ. The etiology and pharmacologic approach to hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn. *Neoreviews*. 2007;3(6):e99–107. doi: 10.1542/neo.3-6-e99.
37. Bassan H, Limperopoulos C, Visconti K, et al. Neurodevelopmental outcome in survivors of periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics*. 2007;120(4):785–792. doi: 10.1542/peds.2007-0211.
38. Walgen NG, Ahmed NA. Neuroprotection in cerebral ishaemia: facts and fancies-the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17 Suppl 1:153–166. doi: 10.1159/000074808.
39. Fukuda S, Kato T, Kakita H, et al. Hemodynamics of cerebral arteries of infants with periventricular leukomalacia. *Pediatrics*. 2006;117(1):1–8. doi: 10.1542/peds.2004-1719.
40. Нейробиологические основы возникновения и восстановительного лечения перинатального поражения ЦНС у детей / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 184 с. [Neirobiologicheskie osnovy vozniknoveniya i vosstanovitel'nogo lecheniya perinatal'nogo porazheniya TsNS u detei. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Pediatr'; 2016. 184 p. (In Russ).]
41. Захарова Л.И., Тупикова С.А. Возможности нейропротективной терапии в перинатологии // *Ульяновский медико-биологический журнал*. — 2017. — №3 — С. 62–71. [Zakharova LI, Tupikova SA. Opportunities of neuroprotective therapy for perinatology. *Ulyanovsk medicobiological journal*. 2017;(3):62–71. (In Russ).] doi: 10.23648/UMBJ.2017.27.7077.
42. Фильченков А.А. Каспазы: регуляторы апоптоза и других клеточных функций // *Биохимия*. — 2003. — Т.68. — №4 — С. 453–466. [Philchenkov AA. Caspases as regulators of apoptosis and other cell functions. *Biokhimiya*. 2003;68(4):453–466. (In Russ).]
43. Chamnanvanakij S, Margraf LR, Burns D, Perlman JM. Apoptosis and white matter injury in preterm infants. *Pediatr Dev Pathol*. 2002;5(2):184–189. doi: 10.1007/s10024-001-0205-0.
44. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. — М.: Икар; 2013. — 136 с. [Gomazkov OA. Neurogenesis kak adaptivnaya funktsiya mozga. Moscow: Ikar; 2013. 136 p. (In Russ).]
45. Austin T, O'Reilly H. Advances in imaging the neonatal brain. *Expert Opin Med Diagn*. 2011;5(2):95–107. doi: 10.1517/17530059.2011.554819.
46. Kwon SH, Vasung L, Ment LR, Huppi PS. The role neuroimaging in predicting neurodevelopmental outcomes of preterm neonates. *Clin Perinatol*. 2014;41(1):257–283. doi: 10.1016/j.clp.2013.10.003.
47. Nosarti C, Walshe M, Rushe TM, et al. Neonatal ultrasound results following very preterm birth predict adolescent behavioral and cognitive outcome. *Dev Neuropsychol*. 2011;36(1):118–135. doi: 10.1080/87565641.2011.540546.
48. Кривцова Л.А., Бельский В.В. Методы нейровизуализации в построении прогноза исходов церебральной ишемии у детей первого года жизни // *Вестник новых медицинских технологий* — 2013. — Т. XX. — №2 — С. 423–427. [Krivtsova LA, Belsky VV. Neurovisualization methods for a forecast design of outcomes of cerebral ischemia in the children of the first year of life. *Journal of new medical technologies*. 2013;20(2):423–427. (In Russ).]
49. van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Semin Perinatol*. 2010;34(1):28–38. doi: 10.1053/j.semperi.2009.10.002.
50. Freeman JM. The use of amplitude-integrated electroencephalography: beware of its unintended consequences. *Pediatrics*. 2011;119(3):615–617. doi: 10.1542/peds.2006-3650.
51. Веселова А.Н., Ватолин К.В. Принципы диагностики и лечения нарушений мозгового кровотока при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных детей // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. — 2007. — Т.4. — №4 — С. 51–55. [Veselova AN, Vatolin KV. Printsipy diagnostiki i lecheniya narushenii mozgovogo krvotoka pri gipoksicheski-ishemicheskikh porazheniyakh TsNS u novorozhdennykh detei. *Vestnik pediatricheskoi farmakologii i nutritsiologii*. 2007;4(4):51–55. (In Russ).]
52. Тимошенко В.Н. Недоношенные новорожденные дети. Учебное пособие. — Ростов-на-Дону; 2007. — 184 с. [Timoshenko VN. Nedonoshennyye novorozhdennyye deti. Uchebnoye posobie. Rostov-na-Donu; 2007. 184 p. (In Russ).]
53. Дюсенова С.Б., Корнеева Е.А., Домбровская И.Л. Последствия постгипоксических изменений головного мозга у детей: клинические особенности и диагностика // *Успехи современной естественной науки*. — 2014. — №7 — С. 9–11. [Dyussenova SB, Korneyeva YA, Dombrovskaya IL. Consequences posthypoxic changes of the brain in children: clinical features and diagnosis. *Advances in current natural sciences*. 2014;(7):9–11. (In Russ).]
54. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-

- based cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(6):e119–125. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03612.x.
55. Nosarti C. *Neurodevelopmental outcomes of preterm birth: from childhood to adult life*. Nosarti C, Murray R, Hack M, editors. Cambridge: University Press; 2010. pp. 39–53.
56. Edwards AD, Arthurs OJ. Paediatric MRI under sedation: is it necessary? What is the evidence for the alternatives? *Pediatr Radiol*. 2011;41(11):1353–1364. doi: 10.1007/s00247-011-2147-7.
57. Hillenbrand CM, Reykowski A. MR imaging of the newborn: a technical perspective. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2012;20(1):63–79. doi: 10.1016/j.mric.2011.08.010.
58. Arthurs OJ, Edwards A, Austin T, et al. The challenges of neonatal magnetic resonance. *Pediatr Radiol*. 2012;42(10):1183–1194. doi: 10.1007/s00247-012-2430-2.
59. Neubauer V, Griesmaier E, Baumgartner K, et al. Feasibility of cerebral MRI in non-sedated preterm-born infants at term-equivalent age: report of a single centre. *Acta Paediatr*. 2011;100(12):1544–1547. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02388.x.
60. Mathur A, Neil JJ, Inder TE. Understanding brain injury and neurodevelopmental disabilities in the preterm infant: the evolving role of advanced MRI. *Semin Perinatol*. 2010;34(1):57–66. doi: 10.1053/j.semper.2009.10.006.
61. Мамедъяров А.М., Намазова-Баранова Л.С., Еромлина Ю.В., и др. Возможности оценки моторных и сенсорных проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной трактографии у детей с детским церебральным параличом // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2014. — Т.69. — №9–10 — С. 70–76. [Mamedyarov AM, Namazova-Baranova LS, Ermolina YV, et al. Assessment of motor and sensory pathways of the brain using diffusion-tensor tractography in children with cerebral palsy. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(9–10):70–76. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1134.
62. Tusor N, Arichi T, Counsell SJ, et al. Brain development in preterm infants assessed using advanced MRI techniques. *Clin Perinatol*. 2014;41(1):25–45. doi: 10.1016/j.clp.2013.10.001.
63. Doria V, Arichi T, Edwards DA. Magnetic resonance imaging of the preterm infant brain. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(1):48–55. doi: 10.2174/157339631001140408120821.
64. Smyser C, Kidokoro H, Inder T. MRI of the brain at term equivalent age in extremely premature neonates — to scan or not to scan? *J Paediatr Child Health*. 2012;48(9):794–800. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02535.x.
65. Hoon AH Jr, Vasconcellos Faria A. Pathogenesis, neuroimaging and management in children with cerebral palsy born preterm. *Dev Disabil Res Rev*. 2010;16(4):302–312. doi: 10.1002/ddrr.127.
66. Еролина Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М., и др. Роль диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии и трактографии в диагностике структурных повреждений головного мозга у детей с церебральными параличами // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т.15. — №2 — С. 141–147. [Ermolina YV, Namazova-Baranova LS, Mamedyarov AM, et al. The role of diffusion-tensor magnetic resonance imaging and tractography in the diagnosis of structural brain disorders in children with cerebral palsy. *Current pediatrics*. 2016;15(2):141–147. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i2.1531.
67. Еролина Ю.В. *Особенности структурных и функциональных изменений головного мозга у детей с церебральными параличами*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.: 2016. — 24 с. [Ermolina YuV. *Osobennosti strukturnykh i funktsional'nykh izmenenii golovnoy mozga u detei s tserebral'nymi paralichami*. [dissertation abstract] Moscow; 2016. 24 p. (In Russ).]
68. Распоряжение Правительства РФ от 31 августа 2016 года №1839-р. [Government Executive Order RF dated 31 August 2016 goda №1839-r. (In Russ).] Доступно по: <https://government.consultant.ru/documents/3712398>. Ссылка активна на 12.01.2018.
69. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н., Зелинская Д.И. Многоуровневая система оказания медицинской помощи детскому населению // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №2 — С. 5–10. Baranov AA, Al'bickij VJu, Terleckaja RN, Zelinskaja DI. *Mnogourovnevaya sistema okazaniya medicinskoj pomoshhi detskomu naseleniju*. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2014;13(2):5–10. (In Russ).]
70. Выготский, Л.С. *Собрание сочинений в шести томах*. — Т.2, Т.5. — М.: Эксмо; 2005. — 1136 с. [Vygotskii LS. *Sobranie sochinenii*. Vol. 2, 5. Moscow: Izd-vo Eksmo, 2005. 1136 p. (In Russ).]
71. *Психолого-педагогическая диагностика развития детей раннего и дошкольного возраста. Методическое пособие* / Под ред. Е.А. Стребелевой. — М.: Просвещение; 2005. [Psikhologo-pedagogicheskaya diagnostika razvitiya detei rannego i doskol'nogo
- vozrasta. *Metodicheskoe posobie*. Ed by E.A. Strebeleva. Moscow: Prosveshchenie; 2005. (In Russ).]
72. *Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей* / Под ред. Г.В. Яцык. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 156 с. [Diagnostika i kompleksnaya reabilitatsiya perinatal'noi patologii novorozhdennykh detei. Ed by G.V. Yatsyk. Moscow: Pediatr'; 2012g. 156 p. (In Russ).]
73. Лазуренко С.Б. *Психическое развитие детей с нарушениями здоровья в раннем возрасте*. — М.: Логос; 2014. — 266 с. [Lazurenko SB. *Psikhicheskoe razvitie detei s narusheniyami zdorov'ya v rannem vozraste*. Moscow: Logomag; 2014. 266 p. (In Russ).]
74. Лазуренко С.Б. *Организация в учреждениях системы здравоохранения коррекционно-педагогической помощи детям с поражением ЦНС (методическое письмо)*. — М.: ФГУП ЦБНТИ Росздрава; 2008. — 60 с. [Lazurenko SB. *Organizatsiya v uchrezhdeniyakh sistemy zdavoookhraneniya korrektsionno-pedagogicheskoi pomoshchi detyam s porazheniem TsNS (metodicheskoe pis'mo)*. Moscow: FGUP TsBNTI Roszdrava; 2008. 60 p. (In Russ).]
75. *Принципы этапного выхаживания недоношенных детей* / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — С. 171–237. [Printsipy etapnogo vykhazhivaniya nedonoshennykh detei. Ed by Namazova-Baranova LS. Moscow: Pediatr'; 2013. pp. 171–237. (In Russ).]
76. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. — Т.7. — №1 — С. 6–14. [Zavidova SS, Namazova-Baranova LS, Topolyanskaya SV. Clinical trials of drugs in pediatrics: problems and achievements. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(1):6–14. (In Russ).]
77. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №4 — С. 30–36. [Tatochenko VK. Vaccination of premature/low-birth-weight children. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):30–36. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i4.752.
78. Казакова К.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., и др. 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. — Т.15. — №1 — С. 43–49. [Kazakova KA, Namazova-Baranova LS, Davidova IV, et al. Primary serological status and immunological efficacy of vaccination against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(1):43–49. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i1.1842.
79. Зубова Е.П., Фаррахов А.З., Шавалиев Р.Ф., Садыков М.М. Оказание амбулаторно-поликлинической помощи детям с нарушениями развития в раннем возрасте // *Медицинский альманах*. — 2014. — №1 — С. 10–14. [Zubova EP, Farrakhov AZ, Shavaliyev RF, Sadykov MM. Outpatient care of children with development disorders at the early age. *Meditinskii al'manakh*. 2014;(1):10–14. (In Russ).]
80. Полунина В.В., Суюндукова А.С., Сергеев Е.Ю., и др. Реабилитация детей с отклонениями в здоровье в амбулаторных условиях // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т.10. — №6 — С. 14–19. [Polunina VV, Suyundukova AS, Sergeenko EYu, et al. Outpatient rehabilitation of children with health deviations. *Current pediatrics*. 2011;10(6):14–19. (In Russ).]
81. Яновская Н.В., Евтушенко О.С., Евтушенко С.К. Методика реабилитации детей 1-го года жизни с задержкой моторного и предречевого развития (угрожаемых по развитию церебрального паралича) в условиях специализированного стационарного лечения отделения Донецкого областного клинического центра нейрореабилитации // *Международный неврологический журнал*. — 2014. — №3 — С. 177–178. [Yanovskaya NV, Evtushenko OS, Evtushenko SK. Metodika reabilitatsii detei 1-go goda zhizni s zaderzhkoi motornogo i predrechevogo razvitiya (ugrozhaemykh po razvitiyu tserebral'nogo paralicha) v usloviyakh spetsializirovannogo statsionarnogo lecheniya otdeleniya Donetskogo oblastnogo klinicheskogo tsentra neiroreabilitatsii. *International neurological journal*. 2014;(3):177–178. (In Russ).]
82. Беляева И.А., Бомбардирова Е.П., Токовая Е.И., и др. Немедикаментозная абилитация детей с перинатальными поражениями нервной системы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т.16. — №5 — С. 383–391. [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Tokovaya EI, et al. Non-drug habilitation of children with perinatal affections of the nervous system. *Current pediatrics*. 2017;16(5):383–391. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i5.1802.

И.А. Беляева^{1, 2}, Е.П. Бомбардинова¹, Т.В. Потехина¹, А.С. Гурская¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи)

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья детей раннего возраста, заведующая отделением патологии новорожденных детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-15-19, e-mail: belyaeva@nczd.ru

Статья поступила: 05.04.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

168

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) у новорожденных и детей первых месяцев жизни может протекать в различных клинических формах, требующих дифференцированной терапии. Представлены особенности двух различных вариантов течения ЦМВИ — генерализованной с манифестной клинической картиной и характерными сдвигами в лабораторных анализах у ребенка в возрасте 2,5 мес с сочетанной генетической патологией и латентной внутриутробной у ребенка в возрасте 5 дней, приведшей к развитию нейросенсорной тугоухости. Освещены трудности диагностики стертой (латентной) формы болезни и выбора тактики лечения пациента. Представлен успешный результат этиопатогенетической терапии препаратом ганцикловира у ребенка с постнатальной генерализованной ЦМВИ. Подтверждены терапевтическая эффективность и безопасность off-label препаратов ганцикловира и противцитомегаловирусного иммуноглобулина. Обсуждается целесообразность включения ганцикловира в протокол ведения детей с латентными формами ЦМВИ.

Ключевые слова: новорожденные, дети первого года жизни, цитомегаловирус, генерализованная инфекция, латентная внутриутробная инфекция, ганцикловир, противцитомегаловирусный иммуноглобулин, клинические случаи.

(Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Потехина Т.В., Гурская А.С. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи). Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (2): 168–174. doi: 10.15690/pf.v15i2.1873)

Irina A. Belyaeva^{1, 2}, Elena P. Bombardirova¹, Tatiana V. Potekhina¹, Aleksandra S. Gurskaya¹¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Cytomegalovirus Infection in Infants: Course Variants, Modern Approaches to Therapy (Clinical Cases)

Cytomegalovirus infection (CMVI) in newborns and infants can occur in various clinical forms requiring a differentiated therapy. We present the peculiarities of two different variants of CMVI course — generalized with a manifest clinical picture and characteristic shifts in laboratory analyzes in a child aged 2.5 months with a combined genetic pathology, and latent intrauterine in a child aged 5 days leading to the development of neurosensory hearing loss. The difficulties in diagnosing a suppressed (latent) form of the disease and choosing a therapeutic approach have been highlighted. A successful result of etiopathogenetic therapy with ganciclovir in a child with postnatal generalized CMVI has been presented. The therapeutic efficacy and safety of off-label ganciclovir preparations and anti-cytomegalovirus immunoglobulin have been confirmed. The advisability of including ganciclovir in the management protocol of children with latent forms of CMVI is discussed.

Key words: newborns, infants, cytomegalovirus, generalized infection, latent intrauterine infection, ganciclovir, anti-cytomegalovirus immunoglobulin, clinical cases.

(For citation: Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Potekhina Tatiana V., Gurskaya Aleksandra S. Cytomegalovirus Infection in Infants: Course Variants, Modern Approaches to Therapy (Clinical Cases). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 168–174. doi: 10.15690/pf.v15i2.1873)

ОБОСНОВАНИЕ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) широко распространена в популяции. Это одна из наиболее частых из диагностируемых внутриутробных инфекций: протективные антитела к вирусу ЦМВИ обнаруживаются у 80% населения старше 35 лет, что свидетельствует о перенесенной подавляющим большинством латентной (бессимптомной) форме этой инфекции [1]. По другим данным, удельный вес серопозитивных матерей (имеющих протективные антитела) среди социально незащищенных слоев населения достигает 100% [2, 3]. Тяжелые генерализованные формы ЦМВИ отмечаются только у иммунокомпрометированных пациентов (новорожденные при внутриутробном трансплацентарном заражении, дети первых месяцев жизни, пациенты, получающие иммунодепрессанты). Не исключается интранатальное инфицирование (наличие вируса в вагинальном секрете) [1, 2]. При постнатальном инфицировании возможны контактный или алиментарный (в т.ч. с материнским молоком) пути передачи [3]. Недостаточная осторожность врачей в отношении повышенного риска постнатального инфицирования пациентов неонатальных стационаров может свести на нет усилия по выхаживанию тяжело больных детей. Так, описаны случаи тяжелой ЦМВИ с высоким риском летального исхода у недоношенных новорожденных при постнатальном инфицировании через нативное материнское молоко [4]. Вирус может длительно выделяться с мочой, калом, слюной; даже в настоящее время, когда контроль доноров достаточно строгий, допускается возможность передачи ЦМВ при гемотрансфузиях через инфицированные препараты крови [1, 5]. В этой связи к группе пациентов высокого риска тяжелых — генерализованных — форм ЦМВИ наряду с глубоко недоношенными детьми (не получившими протективных антител из-за преждевременного рождения) относятся младенцы с недостаточностью иммунной защиты и дети, перенесшие трансфузии и/или хирургические вмешательства [1–3].

В последние годы все чаще у младенцев, умерших от различных причин, при гистологическом исследовании выявляют неустовленную при жизни ЦМВИ [5]. В связи с этим обсуждаются проблемы негативного влияния латентной инфекции на онтогенез многих функциональных систем [1, 2]. Вместе с тем диагностика латентных форм инфекции у новорожденных объективно затруднительна, и часто диагноз устанавливается ретроспективно — при выявлении нарушений слуха [6] или когнитивной недостаточности [7].

Наряду с диагностическими трудностями при стертых (маломанифестных) формах ЦМВИ у младенцев существуют также разногласия по проблеме этиопатогенетического лечения, причем как в отношении манифестных, так и бессимптомных форм болезни. Так, в отечественных руководствах [8] протокол терапии манифестных форм ЦМВИ включает препараты ганцикловира, применяемые у детей до 12 лет по показаниям *off-label*, противоцитомегаловирусный иммуноглобулин, иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgM + IgA] и препарат интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный. Применять перечисленные препараты при латентных формах ЦМВИ не рекомендуется. В то же время проект новых клинических рекомендаций Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [9] включает применение при манифестной форме только ганцикловира (валганцикловира) и противоцитомегаловирусного иммуноглобулина. Применение иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] и препаратов интерферона не

рекомендовано в связи с недостаточным уровнем доказательности большинства сообщений об использовании этих лекарственных средств. Зарубежными исследователями в подавляющем большинстве публикаций при манифестных формах болезни рекомендуется использовать препараты ганцикловира; при необходимости длительных курсов показан валганцикловир как менее токсичный [6, 9, 10]. В отдельных сообщениях обсуждается возможность использования валганцикловира при подтвержденной латентной форме инфекции с целью предупреждения отсроченных нейросенсорных нарушений [11], хотя большинством исследователей в терапии латентных форм ЦМВИ использование токсичных антивирусных средств не рекомендуется [12].

В отношении противоцитомегаловирусного иммуноглобулина считается подтвержденной лишь его профилактическая эффективность при антенатальном использовании у беременных женщин [13].

В данной статье представим анализ типичной клинической ситуации, вызванной затруднениями в диагностике манифестной и стертой формы ЦМВИ у младенцев первых месяцев жизни, в разграничении внутриутробной и постнатальной инфекции, а также в выборе методов и продолжительности лечения с учетом многочисленных побочных действий препаратов ганцикловира и возможной терапевтической эффективности специфического противоцитомегаловирусного иммуноглобулина. Это важно как для образовательных целей, так и для обсуждения альтернативных вариантов терапии, особенно при латентных формах болезни.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

В практике выхаживания младенцев с сочетанной перинатальной патологией нередки ситуации, при которых затруднительно дифференцировать внутриутробное и постнатальное инфицирование ЦМВИ. В качестве примера представим две истории болезни детей, находившихся на стационарном лечении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва).

Тяжелое (генерализованное) течение ЦМВИ

Тяжелая (генерализованная) ЦМВИ диагностирована у ребенка М., возраст 2,5 мес. Мальчик родился у женщины 28 лет, страдающей болезнью Гиршпрунга и хроническим гепатитом С, не состоявшей в браке; ребенок от первой беременности, подробных сведений о течении беременности нет (женщина наблюдалась нерегулярно, на оппортунистические инфекции не обследована). Роды на 38-й нед в наблюдательном отделении; ребенок родился с массой 2670 г при длине 49 см. При рождении асфиксии не зафиксировано (оценка по шкале APGAR 8/9 баллов), но с первых минут жизни развились и прогрессировали дыхательные нарушения, общее угнетение, отмечены эрозии и буллезные элементы на коже кистей, стоп, лица (заподозрен врожденный буллезный эпидермолиз, впоследствии диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим методом). На протяжении первой недели жизни у мальчика сохранялось выраженное общее угнетение, появились признаки непроходимости кишечника — повторные рвоты с примесью желчи и кишечного содержимого. Попытки консервативной коррекции частичной кишечной непроходимости, расцененной как следствие некротизирующего энтероколита на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, оказались неэффективными: росли явления холестаза, гепатоспленомегалии, системной воспалительной

реакции и полиорганной недостаточности. В возрасте 25 сут ребенку выполнена ревизия брюшной полости, в ходе которой установлен диагноз врожденного порока развития кишечника — болезнь Гиршпрунга (сужение терминального отдела подвздошной кишки длиной 7 см); проведена резекция суженного участка, наложена терминальная илеостома. Гистологическое заключение: картина болезни Гиршпрунга — аганглиоз в мышечном слое подвздошной кишки, гиперплазия лимфоидных фолликулов. Однако после операции существенного улучшения состояния не отмечено: попытки энтерального питания были безуспешны, а илеостома — несостоятельна. Сохранились клиничко-лабораторные признаки синдрома полиорганной недостаточности и системной воспалительной реакции, по клиничко-рентгенологическим данным имела место двусторонняя пневмония. Исследования на вирусные инфекции, в т.ч. ЦМВИ, в этом периоде не проводились.

В возрасте 2 мес 18 сут ребенок был переведен в отделение хирургии новорожденных и грудных детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (Москва). При поступлении состояние мальчика тяжелое, отмечаются болевой синдром, множественные буллезно-эрозивные изменения и бледно-иктеричная окраска кожи, гепатоспленомегалия, по желудочному зонду — застойное содержимое (рис. 1).

При обследовании — выраженные признаки нарушения функций печени (при ультразвуковом исследовании — диффузные изменения паренхимы печени), повышение маркеров воспаления, анемия, тенденция к лейкопении, значительная тромбоцитопения (табл.), рентгенологические признаки интерстициальной пневмонии. В связи с вышеописанной клинической картиной проводилась дифференциальная диагностика между генерализованной бактериальной и вирусной инфекцией: стойкая тромбоцитопения, резистентная к трансфузиям тромбоконцентрата, при положительной динамике маркеров бактериального воспаления на фоне направленной антибактериальной терапии побудила провести

Рис. 1. Внешний вид ребенка М. при поступлении в стационар
Fig. 1. Appearance of the child M. when entering the hospital



исследования на ЦМВИ. Вирусологическое исследование сыворотки крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружило ДНК ЦМВ. Иммуноферментный анализ выявил анти-ЦМВ иммуноглобулина (Ig) G в титре 59 ЕД/мл (при норме <12 ЕД/мл) и анти-ЦМВ IgM в титре 40,4 ЕД/мл (при норме <18 ЕД/мл).

На основании клиничко-лабораторных данных установлен диагноз: «Острая генерализованная цитомегаловирусная инфекция (гепатит, интерстициальная пневмония с дыхательной недостаточностью II степени). Сопутствующие состояния: болезнь Гиршпрунга (состояние после хирургической коррекции), носитель илеостомы и еюностомы. Врожденный буллезный эпидермолиз. Неонатальный сахарный диабет».

После получения разрешения локального независимого этического комитета на использование по жизненным показаниям препарата ганцикловира *off-label* и оформления матерью информированного согласия на лечение ребенка этим препаратом проведено этиотропное и патогенетическое лечение: курс ганцикловира из расчета 6 мг/кг массы тела 2 раза/сут внутривенно в течение 2 нед, далее по 10 мг/кг 1 раз через сутки на 3 мес; курс противцитомегаловирусного иммуногло-

Таблица. Динамика лабораторных показателей до и после назначения противовирусной терапии

Table. The dynamics of laboratory indicators before and after the appointment of antiviral therapy

Показатель	Референсные значения	Возраст ребенка			
		2 мес 19 сут	2 мес 25 сут	3 мес	3 мес 9 сут*
Белок (плазма), г/л	51–73	39	40	58	55
Общий билирубин, мкмоль/л	3,7–20,5	17	123	138	63
Прямой билирубин, мкмоль/л	<5,1	10	85	85	40
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	<42	22	69	97	86
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	<40	56	30	43	39
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л	6–60	241	376	313	480
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	115–300	505	нд	нд	нд
С-реактивный белок, мг/л	<5	243	195	нд	нд
Гемоглобин, г/л	110–135	118	97	92	95
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,0–4,9	4,1	3,3	3,3	3,5
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6–15	7,3	5,3	18,2	23,7
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	150–580	17	13	51	118

Примечание. * — во время лечения. нд — нет данных.

Note. * — during treatment, N/A — not available.

булина — 1 мл/кг каждые 48 ч внутривенно, всего на курс 5 инъекций; кроме того, была продолжена антибактериальная и симптоматическая терапия. На фоне комплексного лечения удалось добиться существенного улучшения состояния ребенка: уменьшились проявления системной воспалительной реакции и гепатоспленомегалии; стало возможным начало энтерального питания; уменьшились проявления буллезного эпидермолиза (рис. 2). Нарос уровень тромбоцитов, результаты определения ДНК ЦМВ методом ПЦР отрицательные, что позволило в возрасте 3,5 мес выполнить хирургическую коррекцию: проведены релапаротомия, разделение спаек, наложение еюностомы (рис. 3). Учитывая отсутствие явных клинических признаков ЦМВИ (в т.ч. тромбоцитопении, гепатоспленомегалии) на первом месяце жизни ребенка и их появление в начале третьего месяца жизни в сочетании с результатами лабораторной диагностики (выявление ДНК ЦМВ в возрасте 3 мес, нарастание титра острого маркера специфического воспаления — анти-ЦМВ IgG) на четвертом месяце жизни, наиболее вероятно предположить постнатальное инфицирование и бурное развитие генерализованной ЦМВ-инфекции у иммунокомпрометированного младенца с генетической патологией; однако, нельзя полностью исключить и отсроченную постнатальную генерализацию латентной внутриутробной ЦМВИ.

Рис. 2. Внешний вид ребенка М. на фоне проводимой комплексной терапии

Fig. 2. Appearance of the child M. during combined therapy



Рис. 3. Оперативное вмешательство (иссечение спаек, наложение еюностомы) у ребенка М.

Fig. 3. Operative intervention (adhesionectomy, placement of a jejunal tube) in the child M.



Прогноз заболевания неопределенный в связи с тяжестью преморбидного фона.

Латентное течение внутриутробной ЦМВИ

Мальчик С., 5 дней, родился у женщины 25 лет, имевшей до беременности эрозию шейки матки. Беременность первая, с угрозой прерывания в первом триместре, тяжелым гестозом, анемией. Однократно (во втором триместре) перенесла острую респираторную инфекцию. При ультразвуковом исследовании заподозрена добавочная верхняя полая вена у плода (впоследствии не подтвердилось). Обследование женщины на оппортунистические инфекции не проводилось. Роды на 37-й нед с ранним излитием околоплодных вод; масса при рождении 3110 г, длина 52 см, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. В раннем неонатальном периоде состояние мальчика средней тяжести за счет общего угнетения: преобладала мышечная гипотония, снижение безусловно-рефлекторной активности. При ультразвуковом исследовании выявлено левостороннее внутрижелудочковое кровоизлияние I–II степени; отмечались единичные петехии на лице, экхимоз в затылочной области. Скрининг слуха в роддоме не выполнялся.

В возрасте 5 сут ребенок переведен в отделение патологии новорожденных детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». В стационаре второго этапа установлен диагноз перинатального гипоксически-геморрагического поражения центральной нервной системы с внутрижелудочковым кровоизлиянием слева 1–2-й степени. В качестве сопутствующих диагнозов установлены конъюгационная желтуха I–II степени и неполный свищ пупка. При ультразвуковом исследовании было подтверждено наличие разрешающегося левостороннего внутрижелудочкового кровоизлияния (впоследствии по данным магнитно-резонансной томографии — умеренное кистозное расширение боковых рогов желудочков мозга S>D). При исследовании крови однократно отмечено содержание тромбоцитов на нижней границе нормы ($15 \times 10^9/\text{л}$) и незначительное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени — 50 сек. В последующем все показатели гемограммы и коагулограммы в норме. В связи с изменениями в центральной нервной системе, наличием желтухи и тенденцией к гипокоагуляции выполнено исследование ПЦР (биологический образец — моча) на ДНК ЦМВ: дважды получен положительный результат. В возрасте 10 сут проведен скрининг слуха аппаратом «Берафон» (чирп-стимулы, 35 дБ) — тест не пройден с обеих сторон. Установлен диагноз: «Внутриутробная ЦМВИ, латентное течение, риск развития нейросенсорной тугоухости, последствия перинатального поражения центральной нервной системы, синдром двигательных нарушений». Проведен курс лечения противовицидомегаловирусным иммуноглобулином: 3 внутривенных введения из расчета 1 мл/кг каждые 48 ч внутривенно.

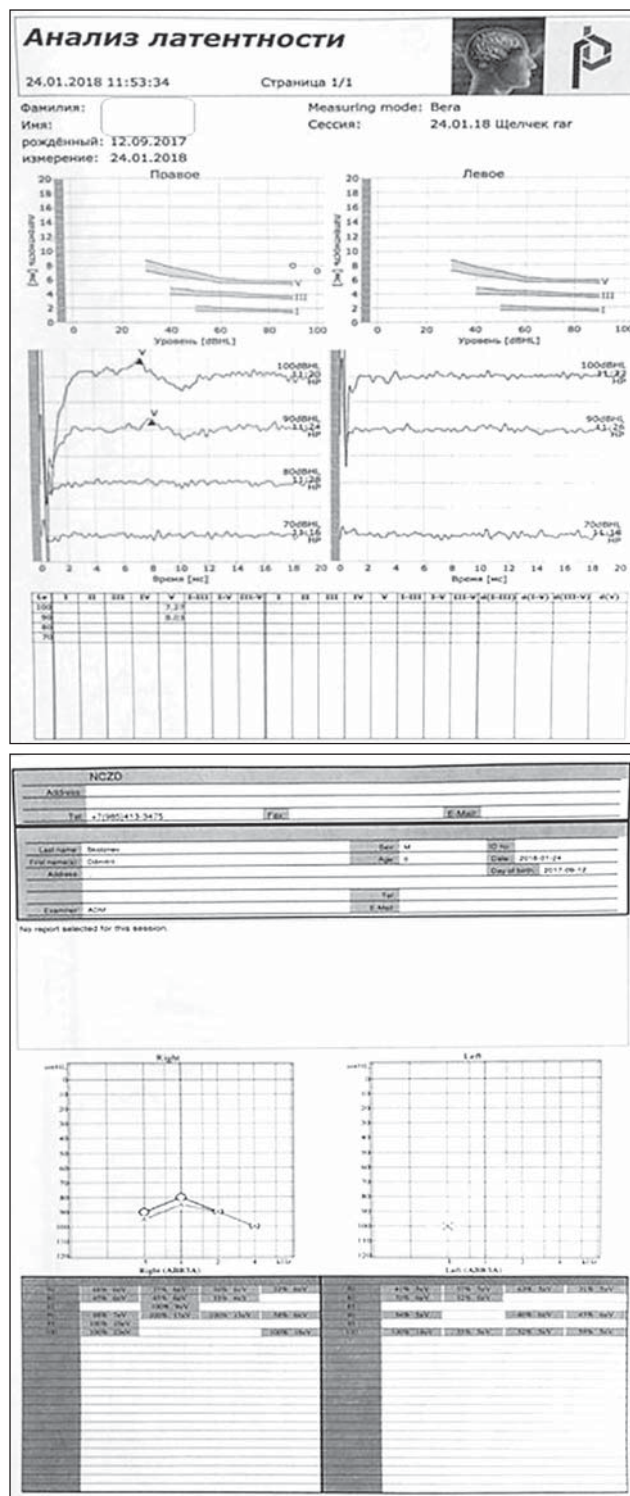
Ребенок повторно дважды госпитализировался — в возрасте 2 и 4 мес. На протяжении этого времени у него сохранялась умеренная задержка моторного развития; изменения боковых желудочков мозга по данным нейросонограммы имели тенденцию к уменьшению. Результаты динамического исследования ПЦР в моче и крови: ДНК ЦМВ не обнаружена. В возрасте 2 мес выполнено исследование коротколатентных слуховых вызванных потенциалов: при интенсивности стимуляции 70–80 дБ основных пики слева и справа не определяются, при 90–105 дБ — низкоамплитудные пики определяются неотчетливо. Латентности III и V пиков с двух сторон превышают референсный интервал. Заключение по результатам исследования коротколатентных слуховых вызванных потенциалов: выраженное нарушение проведения по слуховым структурам ствола мозга — двусторонняя нейросенсорная тугоухость. Проводилась комплексная реабилитация — музыкально-сенсорная стимуляция, механотерапия, сухая иммерсия, кинезитерапия (лечебная физкультура, массаж). Ребенок направлен в сурдологический центр.

В возрасте 4 мес у ребенка отмечалась задержка психомоторного развития, сохранялись нарушения слуха. Выполнена электроэнцефалография в состоянии дневного сна: выявлены легкие диффузные изменения биоэлектрической активности мозга, признаки дисфункции подкорковых и дизэнцефальных структур. Типичной эпилептической, пароксизмальной активности, очаговых изменений не зарегистрировано. Фотопароксизмальных реакций в ответ на ритмическую фотостимуляцию нет. Во время синхронной видеозаписи патологических движений не отмечено.

В возрасте 4 мес проведено расширенное аудиологическое исследование. Регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов: порог звуково-

Рис. 4. Результат исследования коротколатентных слуховых вызванных потенциалов у ребенка С.

Fig. 4. The result of the study of short-latent auditory evoked potentials in the child S.



сприятия (V пик) визуализируется при интенсивности стимуляции 90 дБ нормального порога слуха справа, слева не регистрируется при 100 дБ. Регистрация слуховых потенциалов мозга на постоянные модулированные тоны (Auditory Steady — State Response, ASSR): пороги звуковосприятия соответствуют двусторонней сенсонеуральной тугоухости 4-й степени (глухоте) (рис. 4).

Ребенку даны рекомендации: бинауральное протезирование цифровыми многоканальными супермощными

слуховыми аппаратами; изготовление индивидуальных ушных вкладышей; консультация сурдопедагога, оценка эффективности настройки слуховых аппаратов (определение показаний к проведению кохлеарной имплантации).

Исходя из сроков манифестации поражения слуха, можно предположить, что ребенок был внутриутробно инфицирован ЦМВ, и внутриутробный инфекционный процесс привел к развитию нейросенсорной тугоухости с поражением центральной нервной системы легкой степени и неонатальной тромбоцитопенией.

Прогноз: ребенок нуждается в наблюдении сурдолога и коррекции нарушения слуха, а также в этапной реабилитации в связи с задержкой темпов психомоторного развития.

ОБСУЖДЕНИЕ

В первом из представленных клинических примеров у ребенка с манифестными клиническими проявлениями инфекции наиболее вероятно предположить постнатальную ЦМВИ, поскольку уже на третьем месяце жизни обнаружен острофазный маркер воспаления (анти-ЦМВ IgM) в сочетании с вирусом, выделенным из крови при помощи метода ПЦР. Вместе с тем не исключаются и внутриутробное инфицирование, и отсроченная манифестация на фоне тяжелой сочетанной врожденной (генетической) патологии. Возможно, симптомы бактериальной инфекции (энтероколита) на фоне непроходимости кишечника маскировали характерные проявления врожденной ЦМВИ — увеличение паренхиматозных органов, интоксикацию, проявления интерстициальной пневмонии [1, 5, 6]. С другой стороны, постнатальное инфицирование ЦМВ у ребенка, находившегося длительное время в критическом состоянии, могло произойти либо при контакте с вирусоносителями, либо в стационаре, либо при переливаниях препаратов крови и плазмы. Обследование на специфические внутриутробные инфекции на первом месяце у ребенка не проводилось. Следует отметить, что на фоне этиотропной терапии у младенца не только купировались клинические проявления ЦМВИ (тромбоцитопения, гепатотониз, гепатоспленомегалия, желтуха), но и отмечено явное улучшение состояния кожи и функции желудочно-кишечного тракта. Отрицательные результаты ПЦР на ДНК цитомегаловируса после курса лечения, по мнению некоторых специалистов, являются показателем успешности терапии [14].

Во втором наблюдении инфицирование у ребенка произошло внутриутробно; инфекционный процесс носил характер латентного или маломанифестного (умеренная желтуха, некоторая тенденция к гипокоагуляции, признаки внутриутробного поражения центральной нервной системы), однако реализовался в нейросенсорных нарушениях слуха, которые не имели тенденции к уменьшению после курса специфической иммунотропной терапии. Тем не менее отрицательные результаты ПЦР в динамике стали основанием для отказа в данной ситуации от терапии ганцикловиром.

Известно, что у детей, перенесших генерализованную врожденную ЦМВИ, почти в 50% случаев отмечаются грубые нарушения слуха и психомоторного развития; при латентной форме врожденной ЦМВИ риск поражения слуха существенно ниже — около 7% [15, 16]. Чаще нарушения слуха выявляются уже за пределами периода новорожденности: они могут прогрессировать, периодически уменьшаться или сочетаться с вестибулярными нарушениями [17]. Надежных критериев прогноза

развития отдаленных нарушений слуха у детей как при манифестной и тяжелой, так и при латентной ЦМВИ пока не существует. Тем не менее некоторые авторы указывают, что более низкие уровни вирусемии, определяемые при ПЦР крови, сопряжены с лучшим прогнозом для развития слуха [18]. Так, при обследовании детей в возрасте 6 лет, перенесших латентную врожденную ЦМВИ, установлено, что нейросенсорная тугоухость чаще развивалась у тех из них, у которых при рождении уровень вирусемии был ≥ 17 тыс. копий/мл [19].

Проблема этиотропной терапии новорожденных с латентным (бессимптомным) течением ЦМВИ остается дискуссионной. Большинство отечественных и зарубежных исследователей [2, 5, 7] применение противовирусных препаратов при этих формах заболевания не рекомендуется. В то же время указывается, что длительная терапия врожденной латентной ЦМВИ с использованием антивирусных препаратов снижает частоту нарушений слуха [15]. В этой связи высказываются предположения по изменению общепринятых подходов в терапии бессимптомных форм инфекции, хотя бы в отношении новорожденных с выявленными при скрининге нарушениями слуха в сочетании с обнаружением ЦМВ методом ПЦР [20–22], при этом имеется в виду терапия валганцикловиром.

Таким образом, вопросы лечения младенцев с латентными формами ЦМВИ требуют дальнейшего обсуждения. В плане профилактики врожденной ЦМВИ заслуживают внимания работы по антенатальному использованию противцитомегаловирусного иммуноглобулина. Этот препарат применяют курсами в виде внутривенных введений беременным; в последние годы практикуется также интраамниотическое введение и введение в сосуды пуповины плода при подтвержденной ЦМВИ [13]. Такая профилактика хорошо переносится внутриутробным ребенком и снижает риск трансплацентарной передачи инфекции [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый из представленных примеров продемонстрировал затруднения при постановке диагноза (внутриутробной или ранней постнатальной ЦМВИ) и успешность сочетанной терапии; в то же время вторая история болезни (ребенок с латентной формой ЦМВИ) показала недостаточную эффективность одной лишь иммунозаместительной терапии (как это рекомендовано проектом Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины). Возможно, необходима дискуссия об использовании валганцикловира при высоком риске развития тугоухости вследствие латентной ЦМВИ.

В зарубежных странах принято относить противцитомегаловирусный иммуноглобулин к средствам специфической профилактики ЦМВИ, но не к средствам терапии уже развившейся инфекции. Следует отметить, что строго доказательных исследований терапевтической эффективности противцитомегаловирусного иммуноглобулина у детей раннего возраста с ЦМВИ пока нет, тем не менее проект клинических рекомендаций по лечению врожденной ЦМВИ предусматривает лечебное применение противцитомегаловирусного иммуноглобулина как при манифестных, так и при латентных формах ЦМВИ. Успешный зарубежный опыт пренатального применения (по сути, лечение внутриутробного ребенка) позволяет предположить, что и постнатально этот препарат может быть использован с лечебной целью при подтвержденной методом полимеразной цепной реакции или иммуноферментным анализом манифестной форме, а так-

же при латентной форме инфекции, в первую очередь у новорожденных с выявленными путем аудиоскрининга нарушениями слуха.

Информированное согласие

Матери пациентов подписали информированное согласие на использование медицинских данных своих детей в научных целях, а также на публикацию их изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 19.03.2018).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The «silent» global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):86–102. doi: 10.1128/CMR.00062-12.
2. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):38. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.
3. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):202–213. doi: 10.1002/rmv.655.
4. Lopes AA, Belhabri S, Karaoui L. Clinical findings and autopsy of a preterm infant with breast milk-acquired cytomegalovirus infection. *Am J Perinatol Rep.* 2016;6(2):e198–e202. doi: 10.1055/s-0035-1566249.
5. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus — who, when, what-with and why to treat? *J Infect.* 2017;74 Suppl 1:S89–S94. doi: 10.1016/S0163-4453(17)30197-4.
6. James SH, Kimberlin DW. Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(1):81–85. doi: 10.1097/MOP.0000000000000305.
7. Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S, et al. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2017;97:59–63. doi: 10.1016/j.jcv.2017.11.001.
8. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Володина Н.Н. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. — 896 с. [Neonatology: national's noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Ed by Volodin N.N. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 896 p. (In Russ).]
9. Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции. [Klinicheskie rekomendatsii [proekt] po diagnostike, lecheniyu i profilaktike vrozhdennoi tsitomegalovirusnoi infektsii. (In Russ).] Доступно по: <http://www.raspm.ru/files/CMVI.pdf>. Ссылка активна на 02.02.2018.
10. Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 2008;197(6):836–845. doi: 10.1086/528376.
11. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015;372(10):933–943. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
12. Coll O, Benoist G, Ville Y, et al. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med.* 2009;37(5):433–445. doi: 10.1515/JPM.2009.127.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ORCID

И.А. Беляева

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

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Т.В. Потехина

<https://orcid.org/0000-0002-4131-5047>

А.С. Гурская

<https://orcid.org/0000-0001-8663-2698>

13. Buxmann H, Von Stackelberg OM, Schlosser RL, et al. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. *J Perinat Med.* 2012;40(4):439–446. doi: 10.1515/jpm-2011-0257.
14. Gantt S, Bitnun A, Renaud C, et al. Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infection. *Paediatr Child Health.* 2017;22(2):72–74. doi: 10.1093/pch/pxx002.
15. Williams EJ, Kadambari S, Berrington JE, et al. Feasibility and acceptability of targeted screening for congenital CMV-related hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(3):F230–F236. doi: 10.1136/archdischild-2013-305276.
16. Kawada JI, Torii Y, Kawano Y, et al. Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening. *J Clin Virol.* 2015;65:41–45. doi: 10.1016/j.jcv.2015.01.015.
17. Muldoon KM, Armstrong-Heimsoth A, Thomas J. Knowledge of congenital cytomegalovirus (cCMV) among physical and occupational therapists in the United States. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185635. doi: 10.1371/journal.pone.0185635.
18. Gantt S, Dionne F, Kozak FK, et al. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1173–1180. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2016.
19. Forner G, Abate D, Mengoli C, et al. High cytomegalovirus (CMV) DNAemia predicts CMV sequelae in asymptomatic congenitally infected newborns born to women with primary infection during pregnancy. *J Infect Dis.* 2015;212(1):67–71. doi: 10.1093/infdis/jiu627.
20. Yilmaz Ciftoglu D, Vardar F. Effect on hearing of oral valganciclovir for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Trop Pediatr.* 2011;57(2):132–134. doi: 10.1093/tropej/fmq050.
21. Lackner A, Acham A, Alborn T, et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol.* 2009;123(4):391–396. doi: 10.1017/S0022215108003162.
22. Awad Z, Huins C, Pothier DD. Antivirals for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8):CD006987. doi: 10.1002/14651858.CD006987.pub2.
23. Blazquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;1–9. doi: 10.1080/14767058.2017.1387890.

DOI: 10.15690/pf.v15i2.1874

Н.В. Журкова, Н.Д. Вашакмадзе, К.В. Савостьянов,
А.А. Пушков, А.Н. Нестеров, Л.С. Намазова-Баранова

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

Недостаточность комплекса V дыхательной цепи митохондрий, тип 2 (АТФ-синтазы), обусловленная мутациями в гене *TMEM70*: первое в России клиническое описание

Контактная информация:

Журкова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-09-19, e-mail: n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 22.02.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

Недостаточность комплекса V дыхательной цепи митохондрий, тип 2, обусловленная мутациями в ядерном геноме — редкое наследственное заболевание, возникающее вследствие мутаций в гене *TMEM70* (трансмембранного протеина 70). С использованием технологии массового параллельного секвенирования у пациента с особенностями фенотипа, синдромом некомпактного миокарда левого желудочка и врожденным пороком сердца впервые в России в гене *TMEM70* были выявлены мутации с.317-2A>G и с.578_579del, в гетерозиготном состоянии. Мутации подтверждены методом двунаправленного автоматического секвенирования.

Ключевые слова: болезни дыхательной цепи митохондрий, АТФ-6 синтетаза, комплекс V дыхательной цепи митохондрий, недостаточность, некомпактный миокард левого желудочка, врожденный порок сердца, *TMEM70*.

(Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Нестеров А.Н., Намазова-Баранова Л.С. Недостаточность комплекса V дыхательной цепи митохондрий, тип 2 (АТФ-синтазы), обусловленная мутациями в гене *TMEM70*: первое клиническое описание в РФ. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 175–178. doi: 10.15690/pf.v15i2.1874)

ВВЕДЕНИЕ

Характеристика заболевания: этиология, патогенез

Болезни дыхательной цепи митохондрий — группа наследственных заболеваний, связанных с нарушением работы митохондрий вследствие мутационной блокады работы ферментов дыхательной цепи.

Аденозинтрифосфатсинтаза (АТФ-синтаза), называемая комплексом V дыхательной цепи митохондрий, — один из важнейших ферментов, участвующих в процессе окислительного фосфорилирования в клетке [1]. АТФ-синтаза, состоит из 16 субъединиц, две из которых (АТФ-6 синтаза и АТФ-8 синтаза) кодируются митохондриальными генами, а 14 — ядерными генами. Нарушение синтеза

Natal'ya V. Zhurkova, Nato D. Vashakmadze, Kirill V. Savost'anov,
Aleksandr A. Pushkov, Artem M. Nesterov, Leyla S. Namazova-Baranova

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

Mitochondrial Complex V (ATP-synthase) Deficiency Nuclear Type 2, Caused by Mutation in the *TMEM70* Gene: the First Case in Russia

Mitochondrial respiratory chain complex V deficiency, type 2 is a rare hereditary disease developing due to mutations in *TMEM70* (transmembrane protein 70) gene. Using massively parallel sequencing in patient with phenotype features, noncompaction of the left ventricular myocardium, and congenital heart disorder, we revealed mutations c.317-2A>G and c.578_579del in *TMEM70* gene both in a heterozygous state. The mutations were confirmed by bi-directional automatic sequencing.

Key words: mitochondrial respiratory chain diseases, ATP-6 synthetase, complex V mitochondrial respiratory chain, deficiency, noncompaction of the left ventricular myocardium, congenital heart disease, *TMEM70*.

(For citation: Zhurkova Natal'ya V., Vashakmadze Nato D., Savost'anov Kirill V., Pushkov Aleksandr A., Nesterov Artem M., Namazova-Baranova Leyla S. Mitochondrial Complex V (ATP synthase) Deficiency Nuclear Type 2, Caused by Mutation in the *TMEM70* Gene: the First Case in Russia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 175–178. doi: 10.15690/pf.v15i2.1874)

АТФ приводит к повреждению митохондрий, нарушению функций клеток, в том числе в миокарде, и возникновению сердечной недостаточности [2]. Недостаточность АТФ-синтазы, обусловленная мутациями в гене *TMEM70* (OMIM 612418), — редкое наследственное заболевание, возникающее в результате нарушения работы дыхательной цепи митохондрий [3–5]. Ген *TMEM70*, длиной 10 347 пар нуклеотидов, расположенный в хромосомной области 8q21.11, кодирует митохондриальный трансмембранный белок *TMEM70*, длиной 260 аминокислотных остатков, молекулярной массой 28 969 Да, играющий важную роль в биогенезе митохондриальной АТФазы. Мутации в этом гене вызывают развитие митохондриальной энцефалокардиомиопатии, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу, возникающей вследствие дефицита АТФ-синтазы [1].

Эпидемиология

Впервые заболевание было описано в 2008 г. у пациента с кардиомиопатией, задержкой физического и психомоторного развития, фенотипическими особенностями [6]. В общей сложности на данный момент опубликовано описание 48 случаев данного заболевания [7], 4 из которых — в арабских [2], а 27 — в румынских семьях [5, 8].

Клиническая картина

Заболевание манифестирует с первых дней жизни. Дети рождаются с низкой массой тела. С возрастом задержка физического развития становится более выраженной. У всех детей описаны следующие особенности фенотипа: плоское лицо, плоское переносье, длинный фильтр, микрогнатия, ретрогнатия, широкая спинка носа, вздернутый нос, тонкая верхняя губа, низко посаженные диспластичные ушные раковины, пупочная и пахово-мошоночная грыжа [3, 6, 7]. Основные клинические проявления заболевания характеризуются задержкой физического и психомоторного развития, выраженной диффузной мышечной гипотонией, поражением сердечно-сосудистой системы, синдромом псевдообструкции кишечника. У большинства детей наблюдаются прогрессирующие неврологические нарушения вплоть до тяжелой лейкоэнцефалопатии и судорожного синдрома. У отдельных пациентов наблюдаются эпизоды энцефалопатии во время острых респираторных вирусных инфекций, инфекционных заболеваний, после физических и эмоциональных перегрузок. Со стороны сердечно-сосудистой системы описаны различные формы кардиомиопатии, включая синдром некомпактного миокарда левого желудочка и тяжелые аритмии (табл.) [6, 7]. У всех пациентов выявляются выраженный лактат-ацидоз, гипераммониемия, во время кризов — гипераланиниемия и 3-метилглутаконовая ацидурия [4, 5].

Дифференциальный диагноз

Проводится с заболеваниями из группы органических ацидурий, нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот; болезнями дыхательной цепи митохондрий, обусловленных недостаточностью I II III, IV комплексов дыхательной цепи митохондрий; в связи с наличием у ребенка особенностей фенотипа и задержки физического и психомоторного развития — с хромосомными заболеваниями, особенно с синдромами микроделеций и микродупликаций хромосом, включая микроделецию короткого плеча хромосомы 1 (1p36).

Таблица. 1. Показатели МРТ сердца с внутривенным контрастированием обследованного пациента

Table. 1. Parameters of cardiac MRI with intravenous contrasting of the examined patient

Показатель		Значение	Нормальные значения для возраста [6]
LV EDV	мл	59,0	–
LV EDV/BSA	мл/м ²	41,2	56–104
LV ESV	мл	34,0	–
LV ESV/BSA	мл/м ²	23,7	16–40
LV SV	мл	25,0	–
LV SV/BSA	мл/м ²	17,4	36–72
LV EF	%	42,4	56–76
RV EDV	мл	49,0	–
RV EDV/BSA	мл/м ²	34,2	60–108
RV ESV	мл	26,0	–
RV ESV/BSA	мл/м ²	18,1	18–46
RV SV	мл	23,0	–
RV SV/BSA	мл/м ²	16,1	36–68
RV EF	%	46,9	54–70

Примечание. LV EDV — конечно-диастолический объем левого желудочка (ЛЖ), BSA — площадь поверхности тела, LV ESV — конечно-систолический объем ЛЖ, LV SV — ударный объем ЛЖ, LV EF — фракция выброса ЛЖ. RV — правый желудочек.

Note. LV EDV — left ventricular (LV) end diastolic volume, BSA — body surface area, LV ESV — LV end-systolic volume, LV SV — LV stroke volume, LV EF — LV ejection fraction. RV — right ventricle.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем первое клиническое описание российского пациента с недостаточностью комплекса V дыхательной цепи митохондрий, тип 2, обусловленной мутациями ядерного генома, которая была диагностирована в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ [9].

Мальчик, возраст 4 года, 4 мес. Наблюдается в Центре по поводу неклассифицируемой кардиомиопатии: «Гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная. Повышенная трабекулярность левого желудочка. Врожденный порок сердца: частичный аномальный дренаж левых верхнедолевых легочных вен, супракардиальная форма. Двустворчатый легочный клапан. Нарушение ритма сердца: мономорфная желудочковая экстрасистолия. ФК II по Ross. Нарушение психоречевого развития, вторичный миопатический синдром».

Семейный анамнез отягощен: брат пробанда умер на вторые сутки жизни. Ребенок от 6-й беременности, протекавшей без особенностей; от 3-х родов на 36-й неделе гестации путем планового кесарева сечения. На 32-й неделе гестации, по данным проведенной Эхо-КГ, обнаружена аномалия развития, мама ребенка направлена в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева для обследования — выявлена гипертрофия миокарда. Масса при рождении 2400 г, длина тела 48 см, оценка по APGAR 7/8 баллов. С первых дней жизни отмечалась плохая прибавка в массе тела, задержка моторного и психоречевого развития. До одного года наблюдался с диагнозом «Гипертрофическая кардиомиопатия необструктивная, умеренный стеноз

легочной артерии». Ребенку исключена хромосомная патология — кариотип 46 XY, нормальный мужской; исключена болезнь Ниманна–Пика, тип C.

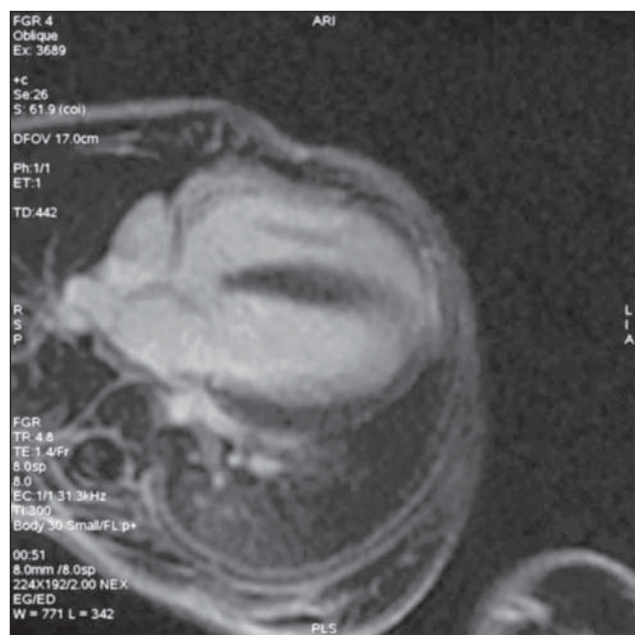
Впервые обследован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ в возрасте 2,5 лет. При осмотре выявлены следующие особенности фенотипа: антимонголоидный разрез глаз, тонкие узкие брови, диспластичные низко посаженные ушные раковины, микрогнатия, широкая шея с крыловидными складками. Наблюдались задержка физического развития, выраженная диффузная мышечная гипотония, особенности поведения, задержка психоречевого развития. По данным УЗИ сердца заподозрена кардиомиопатия: концентрическая кардиомиопатия миокарда желудочков сердца, локальное утолщение базального сегмента межжелудочковой перегородки и передней перегородочной стенки без обструкции выводных трактов желудочков, двустворчатый клапан легочной артерии без нарушения гемодинамики.

С целью оценки сердечного ритма и проводимости выполнен суточный холтеровский мониторинг ЭКГ: выявлена умеренно частая желудочковая экстрасистолия. В рамках дообследования проведена КТ органов грудной клетки с контрастированием: частичный аномальный дренаж верхней доли левого легкого через вертикальную вену в устье безымянной вены. По данным МРТ сердца с контрастным усилением подтвержден диагноз некомпактного миокарда левого желудочка с умеренным (42%) снижением его сократительной способности (рис. 1).

МРТ сердца с внутривенным контрастированием: качество исследования снижено вследствие малого возраста пациента и его пребывания в состоянии медикаментозного сна. Получены изображения в 2-, 3-, 4-камерной проекциях и в проекции по коротким

Рис. 1. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением

Fig. 1. Cardiac magnetic resonance imaging with contrast enhancement



Примечание. МР картина гипертрофии миокарда левого желудочка с истончением компактного слоя и умеренным снижением сократительной активности.

Note. MR pattern of myocardial hypertrophy of the left ventricle with thinning of the compact layer and a moderate decrease in contractile activity.

осям. Кино-режим: сократительная активность правого и левого желудочков умеренно снижена. Вдоль боковых и нижних стенок в среднем и верхушечном сегментах отмечаются часто расположенные разнонаправленные трабекулы. Максимальная толщина трабекулярного слоя до 9 мм, компактного — до 3 мм. Отмечается умеренное истончение и снижение сократительной способности компактного слоя миокарда вдоль трабекул. Толщина перегородки до 4–5 мм. T2-IR stir (Short tau inversion recovery, короткое время инверсии): патологических изменений в структуре миокарда не определяется. T1-IR: патологических изменений в структуре миокарда не определяется. Перфузия: участков замедления перфузии не определяется. Легочные вены от верхней доли левого легкого впадают в вертикальную вену, проходящую вдоль плевры и впадающую в область соединения левой подключичной и левой яремной вен. Раннее контрастирование: МР-признаков воспалительных изменений не определяется. Позднее отсроченное контрастирование (8-20 мин): МР-признаков структурных изменений не определяется. Перикард четкий, ровный, патологических скоплений жидкости не визуализируется. Вдоль диафрагмы выпот до 3 мм.

Учитывая, фенотипические особенности ребенка, наличие врожденного порока сердца и задержки психоречевого развития ребенку проведен хромосомный микроматричный анализ. Молекулярно-цитогенетическое исследование геномной ДНК, выделенной из цельной венозной крови ребенка, проведено на микроматрицах высокого разрешения Affymetrix CytoScan HD (США). Делеций и дупликаций размером более 50 тыс пар нуклеотидов не обнаружено, анеуплоидий и аномальное число участков, протяженностью более 3000 тысяч пар нуклеотидов с потерей гетерозиготности, не выявлено.

Ребенку назначена и проведена *тандемная масс-спектрометрия*: показателей, свидетельствующих о развитии наследственных аминокислотопатий, дефектов митохондриального бета-окисления и органических ацидурий, не выявлено.

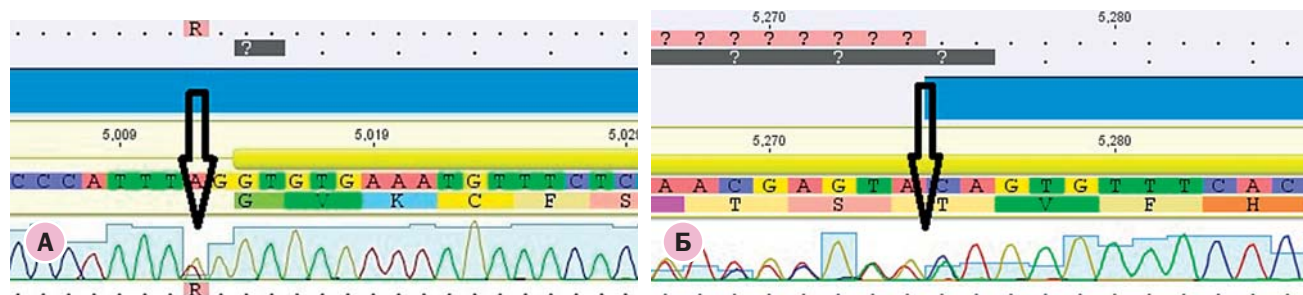
ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с наличием у ребенка гипертрофической кардиомиопатии, снижением сократительной способности миокарда левого желудочка по данным МРТ и мышечной слабости с целью верификации диагноза проведено молекулярно-генетическое обследование с использованием технологии массового параллельного секвенирования, позволяющее проанализировать таргетные области 404 генов, мутации которых приводят к развитию генетически детерминированных кардиомиопатий и каналопатий синдромальной и несиндромальной природы [9].

В интроне 02 гена *TMEM70* выявлена мутация с.317-2A>G в гетерозиготном состоянии, приводящая к нарушению сплайсинга, тогда как в экзоне 03 гена *TMEM70* — мутация с.578_579del (рис. 2) в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания *p.Thr193Serfs*6*. Мутации описаны ранее у пациентов с недостаточностью АТФ-синтетазы и неонатальной митохондриальной энцефалокардиомиопатией [4, 6]. Обе мутации, выявленные методом массового параллельного секвенирования, подтверждены методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Посредством проведенных исследований был установлен диагноз «Недостаточность комплекса V дыхательной цепи митохондрий, тип 2 (недостаточность АТФ-

Рис. 2. Мутации c.317-2A>G и c.578_579del в гетерозиготном состоянии в гене *TMEM70*
Fig. 2. Mutations c.317-2A>G and c.578_579del in the heterozygous state in the *TMEM70* gene



Примечание. Слева (А) хроматограмма сплайсинговой мутации c.317-2A>G в гетерозиготном состоянии. Справа (Б) хроматограмма делеции c.578_579del в гетерозиготном состоянии в гене *TMEM70*

Note. On the left (A), a chromatogram of c.317-2A>G splicing mutation in the heterozygous state. On the right (B), a chromatogram of c.578-579del deletion in the heterozygous state in the *TMEM70* gene

синтетазы), аутосомно-рецессивный тип наследования». Ребенок получает метаболическую терапию (левокарнитин, убидекаренон), направленную на восстановление работы дыхательной цепи митохондрий, а также терапию хронической сердечной недостаточности, антиагрегантную и антиаритмическую терапию (каптоприл, метопролол сулцинат, ацетилсалициловую кислоту), на фоне чего отмечается положительная динамика: значительное повышение физической активности, уменьшение функционального класса сердечной недостаточности, значительное улучшение сократительной способности левого желудочка от 42% до нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкие наследственные заболевания встречаются в практике врачей практически всех специальностей. Верификация точного диагноза наследственного заболевания с использованием современных молекулярно-генетических методов, особенно такого редкого как недостаточность комплекса V дыхательной цепи митохондрий, тип 2 (АТФ-синтазы), обусловленной мутациями в гене *TMEM70*, дает возможность назначить ребенку необходимую терапию, провести медико-генетическое консультирование семьи, при необходимости предложить пренатальную и/или предимплантационную диагностику, а также использовать другие профилактические методы высокотехнологичных репродуктивных технологий, направленные на снижение повторных случаев возникновения данного заболевания в отягощенной семье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jonckheere AI, Smeitink JA, Rodenburg RJ. Mitochondrial ATP synthase: architecture, function and pathology. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(2):211–225. doi: 10.1007/s10545-011-9382-9.
2. Long Q, Yang K, Yang Q. Regulation of mitochondrial ATP synthase in cardiac pathophysiology. *Am J Cardiovasc Dis*. 2015;5(1):19–32.
3. Braczynski AK, Vlaho S, Müller K, et al. ATP synthase deficiency due to TMEM70 mutation leads to ultrastructural mitochondrial degeneration and is amenable to treatment. *Biomed Res Int*. 2015;2015:462592. doi: 10.1155/2015/462592.
4. Spiegel R, Khayat M, Shalev SA, et al. TMEM70 mutations are a common cause of nuclear encoded ATP synthase assembly defect: further delineation of a new syndrome. *J Med Genet*. 2011;48(3):177–182. doi: 10.1136/jmg.2010.084608.
5. Wortmann SB, Kluijtmans LA, Rodenburg RJ, et al. 3-Methylglutaconic aciduria — lessons from 50 genes and 977 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(6):913–921. doi: 10.1007/s10545-012-9579-6.
6. Cizkova A, Stranecky V, Mayr JA, et al. TMEM70 mutations cause isolated ATP synthase deficiency and neonatal mitochondrial

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Н.Д. Вашакмадзе читает лекции для компаний «Санофи Джензайм», «Шайер», «Биомарин».

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

ORCID

Н.В. Журкова

<http://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Н.Д. Вашакмадзе

<http://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

К.В. Савостьянов

<http://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

А.А. Пушков

<http://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

А.М. Нестеров

<http://orcid.org/0000-0003-3244-2391>

Л.С. Намазова-Баранова

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

encephalocardiomyopathy. *Nat Genet*. 2008;40(11):1288–1290. doi: 10.1038/ng.246.

7. Magner M, Dvorakova V, Tesarova M, et al. Erratum to: TMEM70 deficiency: long-term outcome of 48 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):417–426. doi: 10.1007/s10545-014-9774-8.

8. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:29. doi: 10.1186/s12968-015-0111-7.

9. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2017. — Т.72. — №4 — С. 242–253. [Savostyanov KV, Namazova-Baranova LS, Basargina EN, et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017;72(4):242–253. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn872.

С.Г. Макарова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Н.Н. Мурашкин¹,
Р.В. Епишев¹, Т.Р. Чумбадзе¹, Д.С. Ясаков¹

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

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

Целесообразность исследования состава тела с целью оценки и мониторинга нутритивного статуса у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза

Контактная информация:

ФИО, должность

Адрес: , тел.: +7

Статья поступила: 26.03.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

Обоснование. Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) относится к группе редких наследственных заболеваний с тяжелым поражением кожи. Для дистрофической формы ВБЭ характерна полиорганный патология, сопровождающаяся нарушением нутритивного статуса. Для более точной оценки нутритивного статуса, планирования и контроля эффективности нутритивной поддержки помимо антропометрических индексов важно оценивать показатели состава тела. **Цель исследования** — изучить возможность и целесообразность использования методов оценки состава тела у детей с дистрофической формой ВБЭ. **Методы.** В исследование включены 43 ребенка с дистрофической формой ВБЭ в возрасте от 2 мес жизни до 16 лет 2 мес. Антропометрические индексы Z-scores масса тела/возраст (WAZ), длина тела/ возраст (HAZ) и индекс массы тела/возраст (BAZ) оценивались с помощью компьютерной программы WHO AnthroPlus. Воздушная бодиплетизмография проводилась на аппарате PEA POD (LMi, США), предназначенном для использования у детей первых месяцев жизни. Биоимпедансометрия выполнена детям старше 6 лет по стандартной тетраполярной схеме. **Результаты.** Для детей с дистрофической формой ВБЭ характерно снижение индексов WAZ ($-2,24 \pm 1,46$) и BAZ ($-2,5 \pm 1,74$). Индекс BAZ ниже -3 (тяжелая недостаточность питания) зарегистрирован у 21 ребенка. Биоимпедансометрия имела существенные ограничения (поражение кожи и/или наличие рубцов в местах стандартного наложения электродов), была проведена 5 участникам исследования и дала искаженные результаты (процентное содержание жира и активной клеточной массы оказались нормальными даже у детей с умеренной и тяжелой нутритивной недостаточностью). Воздушная бодиплетизмография продемонстрировала корректные результаты, однако данный метод имел ограничения по весу ребенка и состоянию кожных покровов. **Заключение.** Методы оценки состава тела нецелесообразно применять в клинической практике для оценки нутритивного статуса и его динамического контроля у детей с дистрофической формой ВБЭ.

Ключевые слова: дети, врожденный буллезный эпидермолиз, бодиплетизмография, биоимпедансометрия, состав тела, нутритивный статус.

(Для цитирования: Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Ясаков Д.С. Целесообразность исследования состава тела с целью оценки и мониторинга нутритивного статуса у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 179–183. doi: 10.15690/pf.v15i2.1875)

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — группа редких (орфанных) наследственных заболеваний, характеризующихся нарушением межклеточных связей в эпидермисе или эпидермально-дермальном соединении, приводящим к образованию пузырей на коже и/или слизистых оболочках даже при незначительном их травмировании. Буллезный эпидермолиз характеризуется врожденным началом либо формированием болезни с первых месяцев жизни, непрерывным течением с частыми обострениями [1].

Для дистрофических форм болезни свойственно крайне тяжелое течение, в большинстве случаев ВБЭ сопровождается нутритивной недостаточностью много-

факторного генеза, причины которой носят как эндогенный, так и экзогенный характер и, по сути, включают в себя все возможные патогенетические механизмы формирования недостаточности питания [2–4].

Помимо недостаточного набора массы тела, для детей с дистрофической формой ВБЭ характерно и отставание в росте, причина которого до конца не ясна. По всей видимости, имеет значение характер мутации: так, задержка физического развития у детей с рецессивным дистрофическим ВБЭ начинается во внутриутробном периоде [5]. Также считается, что имеют значение хроническое воспаление и продукция провоспалительных цитокинов [2].

Антропометрические данные, в том числе и такой показатель, как индекс массы тела (отношение веса

в килограммах к квадрату роста в метрах), позволяющий оценить соответствие веса для данного роста, ничего не говорит о соотношении массы жировой ткани и безжировой массы тела. Именно поэтому для более точной оценки нутритивного статуса и контроля эффективности, а также коррекции нутритивной поддержки помимо антропометрических показателей важно оценивать показатели состава тела. Применение классической калиперометрии, заключающейся в плотном захвате прибором кожи вместе с подкожной жировой клетчаткой на определенных участках тела, у детей с ВБЭ невозможно по этическим причинам. Из общепринятых в настоящее время более точным считается метод воздушной бодиплетизмографии [6, 7], который позволяет определять безжировую (тощую) массу, жировую массу (в кг) и относительное содержание жира в тканях детей и взрослых. У младенцев с массой тела менее 8 кг успешно используется аппарат PEA POD (LMi, США) [8]. Для детей в возрасте старше 5 лет наиболее широко используется биоэлектрическая биоимпедансометрия по стандартной четырехкомпонентной схеме, позволяющая определять следующие параметры: жировую массу тела, безжировую (тощую) массу, процентное содержание жира, активную клеточную массу, удельный (нормированный на площадь поверхности тела) основной обмен, общее содержание воды в организме, объем внеклеточной жидкости и др. [9–11].

Целью настоящего исследования было изучение возможности и целесообразности использования методов оценки состава тела (биоимпедансометрии и бодиплетизмографии) у детей с дистрофической формой ВБЭ.

Работа выполнена в рамках научной темы «Оптимизация общих подходов к диагностике, лече-

нию и реабилитации хронических дерматозов у детей» (номер регистрационной карты в ЕГИСУ НИОКР АААА-А17-117041800111-7, раздел «Изучение нутритивного статуса и научное обоснование персонализированной нутритивной поддержки детей с дистрофической формой буллезного эпидермолиза». На проведение исследования было получено разрешение Локального этического комитета ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России № 2/16 от 26 января 2016 г.

МЕТОДЫ

Продолжительность исследования и условия проведения

Работа проводилась в период с января 2016 по декабрь 2017 г. в НИИ педиатрии (директор — академик РАН, профессор Л.С. Намазова-Баранова) ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор — академик РАН, профессор А.А. Баранов) в отделениях дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением — докт. мед. наук, профессор Н.Н. Мурашкин) и профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением — докт. мед. наук, профессор С.Г. Макарова).

Описание методов

Биоимпедансный анализ у детей старше 6 лет проводился с использованием биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс» (НТЦ «Медасс», Москва) — прибора функциональной диагностики, позволяющего получить объективные данные о составе тела человека [12].

Svetlana G. Makarova^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Nikolay N. Murashkin¹, Ruslan V. Epishev¹, Tamara R. Chumbadze¹, Dmitry S. Yasakov¹

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

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

Feasibility of Studying Body Composition in Order to Assess and Monitor the Nutritional Status in Children with Congenital Dystrophic Epidermolysis Bullosa

Background. Congenital epidermolysis bullosa (CEB) belongs to the group of rare hereditary diseases with severe skin lesions. Congenital dystrophic epidermolysis bullosa (CDEB) is characterized by multiple organ dysfunction accompanied by impaired nutritional status. For a more accurate assessment of nutritional status, planning and control of the efficacy of nutritional support, it is important to assess body composition parameters in addition to anthropometric indices. **Our aim** was to study the possibility and advisability of using methods for assessing the body composition of children with CDEB. **Methods.** The study included 43 children with CDEB aged from 2 months to 15 years. Z-scores anthropometric indices weight-for-age (WAZ), height-for-age (HAZ), and body-mass-index-for-age (BAZ) were estimated using the WHO AnthroPlus software. Air displacement plethysmography was performed on the PEA POD (LMi, USA) intended for use in infants. Bioimpedansometry was performed in children older than 6 years according to the standard tetrapolar technique. **Results.** For children with CDEB, a decrease in the indices of WAZ (-2.24 ± 1.46) and BAZ (-2.5 ± 1.74) is typical. BAZ below -3 (severe nutritional deficiency) is recorded for 21 children. Bioimpedansometry had significant constraints (skin lesion and/or scarring at the sites for standard positioning of electrodes), was performed for 5 study participants and produced erroneous results (the percentage of fat and active cell mass turned out to be normal even in children with moderate and severe nutritional deficiency). Air displacement plethysmography showed correct results, but this method had baby weight and skin state limitations. **Conclusion.** Methods for assessing the body composition should be applied in clinical practice to assess the nutritional status and its dynamic control in children with CDEB.

Key words: children, congenital epidermolysis bullosa, body plethysmography, bioimpedansometry, body composition, nutritional status.

(For citation: Makarova Svetlana G., Namazova-Baranova Leyla S., Murashkin Nikolay N., Epishev Ruslan V., Chumbadze Tamara R., Yasakov Dmitry S. Feasibility of Studying Body Composition in Order to Assess and Monitor the Nutritional Status in Children with Congenital Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 179–183. doi: 10.15690/pf.v15i2.1875)

Измерительные и токовые электроды накладывались по стандартной тетраполярной схеме. Принцип работы анализатора основан на измерении электрического сопротивления тканей организма — биоимпеданса, по которому количественно оцениваются различные компоненты тела.

Определяли следующие параметры:

- индекс массы тела;
- жировую массу, нормированную по росту;
- тощую массу;
- активную клеточную массу (АКМ) и процентное содержание активной клеточной массы (% АКМ);
- скелетно-мышечную массу;
- объем жидкостных секретов организма;
- уровень основного обмена;
- удельный обмен;
- фазовый угол.

Для определения нормальных значений применялись центильные кривые распределения средних показателей, а также показатели компонентного состава тела.

Воздушная бодиплетизмография проводилась на аппарате, предназначенном для детей первых месяцев жизни, — PEA POD (LMI, США): определялись безжировая (тощая) масса (кг), жировая масса (кг) и относительное содержание жира в тканях (%) у детей с массой тела до 8000 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 43 ребенка с дистрофической формой ВБЭ, поскольку, как показали результаты собственного анализа, проведенного ранее, именно для детей с дистрофической формой заболевания характерным является выраженное нарушение нутритивного статуса [13]. Соответственно, именно у этой категории больных остро стоит вопрос необходимости организации нутритивной поддержки и контроля ее эффективности. Возраст детей составлял от 2 мес до 16 лет 2 мес. У всех детей проводились измерения массы и длины тела с последующим расчетом при помощи компьютерной программы WHO AnthroPlus антропометрических индексов, которые характеризуют нутритивный статус ребенка: Z-scores масса тела/возраст (weight-age z-scores, WAZ), длина тела/возраст (height-age z-score HAZ) и индекс массы тела/возраст (body mass index, BMI; BMI-age z-score, BAZ).

Антропометрические показатели

Результаты анализа антропометрических данных представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, для детей с дистрофической формой ВБЭ характерно выраженное снижение индексов WAZ и BAZ, при этом индекс BAZ

ниже -3 (что соответствует тяжелой недостаточности питания) был определен почти у половины больных. Все это отражает важность оценки нутритивного статуса при этой форме ВБЭ.

Следует отметить, что проведение биоимпедансометрии имеет у больных с буллезным эпидермолизом существенные ограничения. Связано это со следующими трудностями:

- участки кожи в области стандартного наложения измерительных и токовых электродов по тетраполярной схеме у этой категории больных часто бывают поражены и закрыты повязками или находятся в фазе заживления, что тоже затрудняет наложение электродов;
- если в месте наложения электродов имеются рубцы, то электропроводность кожи в этой зоне меняет свои характеристики и результаты биоимпедансометрии могут быть изменены, поскольку принцип работы анализатора основан на измерении электрического сопротивления тканей организма.

В связи с этим биоимпедансометрия была проведена всего 5 (трое из них с мозаичной формой заболевания) из 43 пациентов с дистрофической формой ВБЭ. Однако, и в этих случаях трактовка результатов была затруднена. В связи с одновременным снижением жировой и тощей массы тела процентное содержание жира и активной клеточной массы в ряде случаев оказалось нормальным даже у детей с умеренной и тяжелой нутритивной недостаточностью. По этой же причине отмечались высокая процентная доля скелетно-мышечной массы и высокий фазовый угол. Активная клеточная масса (кг) имела разнонаправленные показатели без связи с нутритивным статусом ребенка. Содержание общей и внеклеточной жидкости у 4 детей соответствовало нормальным показателям. В результате проведенных исследований сделан вывод, что метод биоимпедансометрии имеет значительные ограничения у этой категории больных, а полученные данные с трудом поддаются трактовке и малоинформативны. Таким образом, применение биоимпедансометрии для оценки нутритивного статуса у детей с дистрофической формой буллезного эпидермолиза нецелесообразно даже при технической возможности его проведения.

Воздушная бодиплетизмография проведена у 3 детей первого года жизни.

Следует отметить, что метод воздушной бодиплетизмографии также имеет ограничения в применении у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза:

- ребенок должен быть помещен в данный аппарат без одежды и бинтов, что возможно только в ходе перевязки;
- наличие эрозий делает исследование невозможным, но даже при отсутствии эрозированных участков

Таблица 1. Антропометрические показатели у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза

Table 1. Anthropometric indices in children with congenital dystrophic epidermolysis bullosa

Показатель	Дети с дистрофической формой ВБЭ (n=43)			
	Среднее арифметическое значение	Стандартное отклонение	Минимальное значение	Максимальное значение
WAZ	-2,24	1,46	-4,52	0,90
HAZ	-1,37	1,68	-5,51	1,4
BAZ	-2,5	1,74	-6,40	0,84

Таблица 2. Результаты воздушной бодиплетизмографии на аппарате PEA POD (LMi, США), предназначенном для использования у детей первых месяцев жизни

Table 2. The results of aerial body plethysmography on the device PEA POD (LMi, USA) intended for use in infants

Показатель	Ребенок 1 9 мес	Ребенок 2 8 мес	Ребенок 3 2 мес
Результаты антропометрии			
Масса тела, г	5860	6260	4100
Рост, см	70	68	58
Z-score, HAZ/WAZ/BAZ	0,1/-3,01/-4,17	-0,58/-2,78/-2,82	-1,36/-3,6/-4,04
Состав тела (результаты бодиплетизмографии)			
Жировая масса, % (% fat)	7,9	14,5	8,6
Безжировая масса, % (% fat free mass)	92,1	85,5	91,4
Жировая масса, кг (fat)	0,461	0,910	0,355
Безжировая масса, кг (fat free mass)	5,400	5,350	3,745

Примечание. fat — жир.

существует риск возникновения новых эрозий и пузырей (в настоящем исследовании подобных осложнений не отмечалось);

- вес ребенка первых месяцев жизни не должен превышать 8 кг.

Кроме того, поскольку дорогостоящее оборудование для воздушной бодиплетизмографии имеется только в крупных медицинских центрах, это значительно ограничивает применение метода для долгосрочного мониторинга эффективности проводимой нутритивной поддержки, который необходим для этой категории больных.

Анализ результатов воздушной бодиплетизмографии (табл. 2) показал, что метод дает корректные результаты у пациентов с дистрофической формой буллезного эпидермолиза, однако проведение исследования сопряжено с риском дополнительной травмы кожи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Методы оценки состава тела применяются как в научных исследованиях, так и в клинической нутрициологии для более точной и целенаправленной организации нутритивной поддержки различным категориям больных, а также с целью коррекции питания у здоровых лиц. И воздушная бодиплетизмография [7, 8, 14], и биоимпедансометрия [15–17] рекомендованы к использованию в клинической практике. Известно, что дистрофические формы врожденного буллезного эпидермолиза в большинстве случаев сопровождаются тяжелой нутритивной недостаточностью [1–3], что показало и наше исследование. Однако, попытка использования методов оценки состава тела для оптимизации организации и мониторинга нутритивной поддержки этой тяжелой категории больных не дала желаемого результата. Ограничения практического использования бодиплетизмографии связаны с риском травмирования кожи, а также с невозможностью организации долгосрочного мониторинга по месту жительства ребенка. Биоимпедансометрия выполнима у ограниченного контингента больных с дистрофическими формами врожденного буллезного эпидермолиза и даже при возможности ее проведения дает искаженные результаты. По всей видимости, связанное

с генетическим дефектом отсутствие коллагена 7-го типа, свойственное дистрофическим формам заболевания [1, 2], сопровождается искаженным прохождением электрического импульса через кожу, что делает этот метод оценки состава тела неприменимым у данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ показал, что для оценки нутритивного статуса, а также его динамического контроля у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза методы оценки состава тела (биоимпедансометрию и воздушную бодиплетизмографию) в клинической практике применять нецелесообразно.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность фонду «Дети-бабочки» за финансовую поддержку проведения обследования и лечения детей с ВБЭ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки и/или конфликта интересов, которые необходимо обозначать.

ORCID

- С.Г. Макарова**
<http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>
Л.С. Намазова-Баранова
<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>
Н.Н. Мурашкин
<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>
Р.В. Епишев
<http://orcid.org/0000-0002-4107-4642>
Т.Р. Чумбадзе
<http://orcid.org/0000-0002-8172-5710>
Д.С. Ясаков
<http://orcid.org/0000-0003-1330-2828>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
2. Буллезный эпидермолит / Под ред. Дж.Д. Файна, Х. Хинтнера. — М.; 2014. — 357 с. [Bulleznyy epidermoliz. Ed by JD. Fine, H. Hintner. Moscow; 2014. 357 p. (In Russ).]
3. Watkins J. Diagnosis, treatment and management of epidermolysis bullosa. *Br J Nurs*. 2016;25(8):428–431. doi: 10.12968/bjon.2016.25.8.428.
4. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., и др. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза диагностика в педиатрии // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №6 — С. 577–587. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, et al. Correction of nutritional status in complex therapy for children suffering from dystrophic forms of innate epidermolysis bullosa. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):577–586. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1672.
5. Fox AT, Alderdice F, Atherton DJ. Are children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa of low birthweight? *Pediatr Dermatol*. 2003;20(4):303–306. doi: 10.1046/j.1525-1470.2003.20404.x.
6. Wells JC, Fewtrell MS. Is body composition important for paediatricians? *Arch Dis Child*. 2008;93(2):168–172. doi: 10.1136/ad.2007.115741.
7. Wrottesley SV, Pisa PT, Micklesfield LK, et al. A comparison of body composition estimates using dual-energy X-ray absorptiometry and air-displacement plethysmography in South African neonates. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1254–1258. doi: 10.1038/ejcn.2016.91.
8. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Тарзьян Э.О., и др. Особенности физического развития и состава тканей тела недоношенных детей, получавших различные виды вскармливания (при выписке из стационара 2-го этапа выхаживания) // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2014. — Т.69. — №5–6 — С. 71–80. [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Tarzyan EO, et al. Peculiarities of physical growth and body composition of preterm infants, received different types of feeding, at the discharge from hospital. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(5–6):71–80. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v69i5-6.1047.
9. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(3):311–317. doi: 10.1097/01.mco.0000165011.69943.39.
10. Böhm A, Heitmann BL. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67 Suppl 1:S79–85. doi: 10.1038/ejcn.2012.168.
11. Николаев Д.В., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ: основы метода, протокол обследования и интерпретация результатов // *Спортивная медицина: наука и практика*. — 2012. — №2 — С. 29–36. [Nikolaev DV, Rudnev SG. Bioimpedansnyi analiz: osnovy metoda, protokol obsledovaniya i interpretatsiya rezul'tatov. *Sport medicine*. 2012;(2):29–36. (In Russ).]
12. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. — М.: Наука; 2009. — 392 с. [Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaya IG, Rudnev SG. *Bioimpedansnyi analiz sostava tela cheloveka*. Moscow: Nauka; 2009. 392 p. (In Russ).]
13. Makarova S, Namazova-Baranova L, Murashkin N, et al. Nutritional status in patients with different forms of epidermolysis bullosa. *Arch Dis Child*. 2017;102(Suppl 2):A49–A50. doi: 10.1136/archdischild-2017-313273.127.
14. Fields DA, Gunatilake R, Kalaitzoglou E. Air displacement plethysmography: cradle to grave. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(2):219–226. doi: 10.1177/0884533615572443.
15. Kyle UG, Genton L, Pichard C. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. *Clin Nutr*. 2013;32(2):294–299. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.001.
16. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis, part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1430–1453. doi: 10.1016/j.clnu.2004.09.012.
17. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №920н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «диетология» (зарегистрировано в Минюсте России 17.04.2013 №28162). [Order of the Ministry of Health of Russia №920n “Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi naseleniyu po profilu “dietologiya” dated November 15, 2012 (zaregistrirovano v Minyuste Rossii 17.04.2013 №28162). (In Russ).]

Аллергология и иммунология.

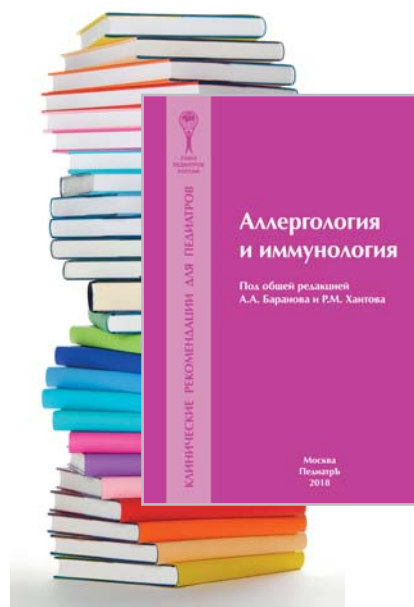
Клинические рекомендации для педиатров

Под общей редакцией Л.С. Намазовой-Барановой,
А.А. Баранова и Р.М. Хаитова

4-е изд., испр. и доп. М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2018. — 492 с.

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням и патологии иммунной системы, а также вакцинации, которые подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и других профессиональных ассоциаций врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Помимо общих вопросов вакцинации, авторы акцентируют внимание на иммунопрофилактике наиболее «проблемной» категории пациентов—детей с аллергической патологией и иммунодефицитными состояниями.

Книга предназначена для практикующих врачей: педиатров, терапевтов, аллергологов, дерматологов, иммунологов; студентов медицинских вузов, а также научных сотрудников.



М.А. Федяков^{1, 2}, Ю.А. Барбитов^{2, 3}, Е.А. Серебрякова^{1, 2, 4}, Т.М. Первунина⁵, Н.Н. Власов⁶, Е.А. Корниенко⁶, А.С. Глотов^{1, 2}, А.М. Сарана^{1, 2}, С.Г. Щербак^{1, 2}, О.С. Глотов^{1, 2, 7}

¹ Городская больница № 40, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

³ Институт биоинформатики, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

⁷ Лаборатория пренатальной диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Исследование частоты встречаемости дефицита лизосомной кислой липазы в российской популяции

Контактная информация:

Федяков Михаил Андреевич, врач-генетик городской больницы № 40 Курортного административного района Санкт-Петербурга

Адрес: 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, тел.: +7 (812) 437-31-11, e-mail: fedyakovma@mail.ru

Статья поступила: 03.04.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

Дефицит лизосомной кислой липазы — редкая наследственная прогрессирующая болезнь обмена липидов, приводящая к развитию атеросклероза, гепатоспленомегалии, цирроза печени, мальабсорбции и других симптомов. При отсутствии специфического лечения прогноз для пациента неблагоприятный, поэтому крайне важна своевременная диагностика болезни. Частота встречаемости дефицита лизосомной кислой липазы в Российской Федерации неизвестна; учитывая редкость случаев заболевания, высока вероятность гиподиагностики. В этой связи особую актуальность имеют представленные результаты исследования распространенности данной болезни.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, болезни накопления, мутации, частота встречаемости, дети.

(Для цитирования: Федяков М.А., Барбитов Ю.А., Серебрякова Е.А., Первунина Т.М., Власов Н.Н., Корниенко Е.А., Глотов А.С., Сарана А.М., Щербак С.Г., Глотов О.С. Исследование частоты распространения дефицита лизосомной кислой липазы в российской популяции. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 184–185. doi: 10.15690/pf.v15i2.1876)

Mikhail A. Fedyakov^{1, 2}, Yuriy A. Barbitov^{2, 3}, Elena A. Serebryakova^{1, 2, 4}, Tatiana M. Pervunina⁵, Nikolay N. Vlasov⁶, Elena A. Kornienko⁶, Andrey S. Glotov^{1, 2}, Andrey M. Sarana^{1, 2}, Sergey G. Shcherbak^{1, 2}, Oleg S. Glotov^{1, 2, 7}

¹ City Hospital No.40, St. Petersburg, Russian Federation

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

³ Institute of Bioinformatics, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ National Medical Research Center named after V.A. Almazov, St. Petersburg, Russian Federation

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

⁷ Laboratory of Prenatal Diagnostics of the FSBSI «The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O.Ott», St. Petersburg, Russian Federation

The Incidence of Lysosomal Acid Lipase Deficiency in the Russian Population

Lysosomal acid lipase deficiency is a rare hereditary progressive disease of lipid metabolism leading to the development of atherosclerosis, hepatosplenomegaly, liver cirrhosis, malabsorption, and other symptoms. In the absence of specific treatment, the prognosis for the patient is unfavourable, so timely diagnosis of the disease is extremely important. The incidence of lysosomal acid lipase deficiency in the Russian Federation is unknown. Given its rarity, there is a high probability of hypodiagnosis. In this regard, the presented results of the study of this disease prevalence are of particular relevance.

Key words: lysosomal acid lipase deficiency, accumulation diseases, mutations, incidence, children.

(For citation: Fedyakov Mikhail A., Barbitov Yuriy A., Serebryakova Elena A., Pervunina Tatiana M., Vlasov Nikolay N., Kornienko Elena A., Glotov Andrey S., Sarana Andrey M., Shcherbak Sergey G., Glotov Oleg S. The Incidence of Lysosomal Acid Lipase Deficiency in the Russian Population. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 184–185. doi: 10.15690/pf.v15i2.1876)

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — редкая наследственная прогрессирующая болезнь обмена липидов [1]. Патогенез связан с накоплением эфиров холестерина и триглицеридов в органах и тканях, что приводит к развитию атеросклероза, гепатоспленомегалии, цирроза печени, мальабсорбции и других симптомов. В зависимости от остаточной активности фермента лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) выделяют различные формы заболевания.

Болезнь Вольмана — ранняя тяжелая форма, активность ЛКЛ — менее 1% [2, 3].

Болезнь накопления эфиров холестерина — поздняя форма, более мягкое течение, активность фермента в пределах 1–12% [4].

У большинства пациентов выявляются гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене *LIPA*, который кодирует ЛКЛ. В настоящее время описано более 40 различных мутаций [5]. Патогенный вариант с.894G>A — самый частый для европейцев, встречается в 50–61% случаев [6–8].

Суммарная частота ДЛКЛ составляет 1/40 000–300 000 для различных популяций [7, 8]. Данные о частоте заболевания в России отсутствуют. Ожидаемая цифра составляет 1/100 000–150 000 [9, 10]. В недавнем времени в Санкт-Петербурге для двух пациентов был генетически подтвержден диагноз ДЛКЛ, что говорит о клинической настороженности врачей первичного звена. Тем не менее вопрос о реальной распространенности заболевания остается открытым.

Данное исследование представляет собой пилотный проект для получения актуальных данных о частоте ДЛКЛ в Российской Федерации.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки частоты ДЛКЛ в российской популяции были выгружены данные экзомного и геномного секвенирования 523 человек из Северо-Западного и Центрального регионов РФ (секвенирование проведено на базе РЦ «Биобанк» СПбГУ). В данную выборку вошли образцы крови пациентов с моногенными (моногенные формы сахарного диабета, наследственные нарушения соединительной ткани, наследственные нарушения обмена веществ и другие орфанные заболевания) и мультифакторными заболеваниями (ожирение, сахарный диабет 2-го типа), а также образцы крови контрольной популяционной группы. Пациентов с клиническим диагнозом ДЛКЛ

в представленной выборке не было. Проводился анализ генотипов по патогенному варианту с.894G>A.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа данных в 2 образцах из 523 был выявлен вариант с.894G>A в гетерозиготном состоянии, что соответствует частоте 1/262 в исследуемой популяции. Таким образом, расчетная частота гетерозиготного носительства всех патогенных вариантов в гене *LIPA* может достигать 1/130. По закону Харди–Вайнберга это соответствует оценочной частоте заболевания 1/67 600.

ВЫВОДЫ

ДЛКЛ — редкое аутосомно-рецессивное заболевание с экстремально низкой частотой в европейских популяциях. Предполагается, что большая часть пациентов остается необследованной или поступает в сеть национального здравоохранения с другими диагнозами, что не позволяет оценить реальную заболеваемость населения. Проведенный анализ данных секвенирования 523 человек из российской популяции дал основание полагать, что частота ДЛКЛ в РФ может составлять 1/67 600. Для более точного расчета планируется расширить исследуемую группу за счет контрольных образцов, имеющихся в распоряжении РЦ «Биобанк» СПбГУ и Биобанка СПб ГБУЗ «Городская больница» № 40.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование поддерживается грантом РНФ № 14-50-00069.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Не указан.

ORCID

Федяков М.А.

<http://orcid.org/0000-0002-3291-3811>

Глотов О.С.

<http://orcid.org/0000-0002-7465-4504>

Глотов А.С.

<http://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

Серебрякова Е.С.

<http://orcid.org/0000-0002-7583-3379>

Барбитов Ю.А.

<http://orcid.org/0000-0002-3222-440X>

Щербак С.Г.

<http://orcid.org/0000-0001-5036-1259>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Young EP, Patrick AD. Deficiency of acid esterase activity in Wolman's disease. *Arch Dis Child*. 1970;45(243):664–668. doi: 10.1136/adc.45.243.664.
2. Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *Am J Dis Child*. 1956;91(3):282–286. doi: 10.1001/archpedi.1956.02060020284010.
3. Aslanidis C, Ries S, Fehrer P, et al. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics*. 1996;33(1):85–93. doi: 10.1006/geno.1996.0162.
4. Fredrickson DS. Newly recognized disorders of cholesterol metabolism. *Ann Intern Med*. 1963;58(4):718. doi: 10.7326/0003-4819-58-4-718_1.
5. Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The human gene mutation database: 2008 update. *Genome Med*. 2009;1(1):13. doi: 10.1186/gm13.
6. Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol*. 2013;58(6):1230–1243. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.014.
7. Lohse P, Maas S, Lohse P, et al. Compound heterozygosity for a Wolman mutation is frequent among patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res*. 2000;41(1):23–31.
8. Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(8):1866–1868. doi: 10.1161/Atvbaha.107.146639.
9. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №3 — С. 239–243. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gundobina OS, et al. Deficiency of lysosomal acid lipase: clinical recommendations for child health care delivery. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(3):239–243. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i3.1573.
10. Строкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы // *Русский медицинский журнал*. — 2017. — Т.25. — №19 — С. 1346–1351. [Strokovaya TV, Bagaeva ME, Matinyan IA. Defitsit lizosomnoi kisloi lipazy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;25(19):1346–1351. (In Russ).]

XX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

16–18 февраля 2018 г. проходил XX Конгресс педиатров России, в рамках которого состоялись VI Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология», VII Евразийский форум по редким болезням, XI Международный форум детских хирургов и VIII Форум детских медицинских сестер.

В работе юбилейного XX Конгресса педиатров России участвовало более 9500 делегатов из 173 городов Российской Федерации: руководители органов управления и учреждений здравоохранения, научные работники, детские специалисты амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений всех уровней здравоохранения, в числе которых 408 детских медицинских сестер. В мероприятиях Конгресса приняли участие 302 иностранных делегата из 18 государств, что в 2 раза (!) больше, чем в прошлом году.

Трансляцию симпозиумов в сети Интернет посмотрели 10 114 человек из 28 стран, а общее количество участников составило почти 20 000.

XX Конгресс педиатров был аккредитован Координационным советом по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию Минздрава России, и члены профессиональной ассоциации получили соответствующие свидетельства, а также международные сертификаты Европейской аккредитационной организации непрерывного медицинского образования.

Программа Конгресса педиатров была представлена и в виде мобильного приложения для Android и iOS.

Приветствие участникам Конгресса прислала министр здравоохранения России В.И. Скворцова. Поздравили собравшихся с открытием столь значимого для педиатрической общественности мероприятия первый заместитель Председателя Комитета по образованию и науке Государственной Думы РФ по образованию и науке академик РАН Г.Г. Онищенко и президент Национальной медицинской палаты Л.М. Рошаль. Добрые пожелания Патриарха Московского и Всея Руси Кирилла от Его имени огласил священник Фёдор Лукьянов — консультант пресс-службы Патриарха Московского и Всея Руси по биоэтике. От Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) гостей и делегатов XX Конгресса педиатров России приветствовали глава представительства ВОЗ в Российской Федерации доктор Мелита Вуйнович и глава Европейского офиса ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними доктор Жоао Бреда.

Основные результаты работы Союза педиатров России в 2017 году были представлены в фильме «СПР — Итоги 2017», ярко отразившего научные и профессиональные достижения ассоциации детских врачей за этот период.

На пленарном заседании директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации Е.Н. Байбарина осветила принципиально важные задачи органов здравоохранения по охране здоровья детей в России на ближайший период.



Награды конкурсантам вручает Г.Г. Онищенко



С приветственным словом к делегатам обратился Л.М. Рошаль



Делегатов Конгресса приветствует Ж. Бреда



Обращение члена президиума академика А.А. Баранова к участникам Конгресса (слева от выступающего Е.Н. Байбарина, справа — Л.С. Намазова-Баранова)

Председатель Исполкома Союза педиатров России, заместитель директора по научной работе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России академик Л.С. Намазова-Баранова обнародовала результаты первого года работы по проекту содействия здоровью детей и развитию сети школ здоровья в РФ и странах Восточной Европы и Центральной Азии. Доклад произвел глубокое впечатление: это был не формальный перечень сухих статистических данных, а профессиональный и масштабный анализ ситуации со здоровьем школьников в стране. Так, сообщалось, что, не обращая должного внимания на состояние здоровья детей школьного возраста, мы программируем серьезные проблемы социального плана, поскольку это поколение в скором будущем станет активной частью общества. Особый акцент был сделан на необходимость ведения профилактической работы с привлечением родителей, которые зачастую не знают о формировании хронического патологического процесса у своего ребенка, не уделяют достаточного внимания соблюдению здорового образа жизни в семье.

Союз педиатров России постоянно возвращается к истории педиатрии, чтобы новые поколения детских врачей не забывали имена своих великих предшественников и их вклад в современные достижения: 100-летию возникновения службы охраны материнства и детства в нашей стране был посвящен доклад на пленарном заседании проф. В.Ю. Альбицкого.

Научная программа XX Конгресса стартовала двумя мастер-классами:

- по детской аллергологии-иммунологии;
- по применению высокореалистичной симуляции в педиатрической практике.

Одним из ключевых событий Конгресса педиатров России стало совещание главных педиатров, главных детских специалистов по профилактической медицине, главных специалистов по гигиене детей и подростков, главных детских ревматологов, а также руководителей службы охраны материнства и детства органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации с участием директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России Е.Н. Байбариной, главного специалиста-педиатра Минздрава России академика РАН А.А. Баранова, главного детского специалиста по профилактической медицине Минздрава России академика РАН Л.С. Намазовой-Барановой, главного специалиста по гигиене детей и подростков Минздрава России члена-корреспондента РАН В.Р. Кучмы, главного специалиста детского ревматолога Минздрава России члена-корреспондента РАН Е.И. Алексеевой.

Эксперты ответили на сложные вопросы, связанные с аккредитацией специалистов здравоохранения, обсудили роль профессиональных стандартов в подготовке практических врачей.

Самыми актуальными на сегодняшний день остаются вопросы аудита качества медицинской помощи детям: здесь как нигде важна обратная связь. Многообещающими результатами этого проекта, начатого в 2015 г., поделились ведущие специалисты ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России и представители 5 регионов, добившихся наиболее впечатляющих показателей (ХМАО — Югра, Ростовская и Тюменская области, Чеченская Республика и Республика Хакасия).

Огромный интерес вызвали симпозиумы и мероприятия, посвященные модернизации национального календаря профилактических прививок и пилотному проекту Минздрава России «Современная модель охраны здоровья детей в образовательных организациях». Уже ясно, что это — два основных направления в реализации программы «Десятилетие детства», и за ними — будущее.

Было также отмечено существенное улучшение снабжения детей с ревматическими болезнями патогенетическими препаратами; обсуждены новые критерии и правила присвоения инвалидности детям; представлены результаты исследования, доказывающие эффективность и безопасность вакцинации иммунокомпрометированных детей, в том числе с ревматическими заболеваниями.

Одним из важных результатов Конгресса стало обновление Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, утвержденной Союзом педиатров России в 2009 г.: проведено всестороннее обсуждение дискуссионных вопросов, в документ внесены некоторые изменения и дополнения.

Решение демографической проблемы требует бережного сохранения каждой жизни, и одними из первых с ней сталкиваются неонатологи. Эффективность и безопасность пассивной иммунизации паливизумабом у детей групп высокого риска тяжелого течения респираторной синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ) определяет высокий интерес представителей практического здравоохранения и организаторов здравоохранения в регионах к данной проблеме. На симпозиуме обсуждалась воз-



Лекцию читает проф. Т.В. Куличенко



В перерывах между симпозиумами

188

можность включения месяца апреля в эпидемический сезон РСВИ в РФ в связи с участвовавшими в весенние месяцы вспышками заболеваемости, обусловленной данным возбудителем, у детей до 2 лет жизни, недоношенных или имеющих тяжелую кардиореспираторную патологию. Особенно актуальной данная проблема остается для группы недоношенных детей до 6 месяцев жизни, рожденных с экстремально низкой массой тела, поскольку затраты здравоохранения на их реанимацию, выхаживание и восстановительное лечение уже настолько велики, что летальность на фоне тяжелых РСВИ-бронхиолитов в первом полугодии жизни является недопустимой.

На многих симпозиумах особое внимание было уделено профилактике и ранней диагностике хронических болезней, дебютирующих в детском возрасте. Так, например, коллегами из Екатеринбурга было представлено приложение на платформе программы Microsoft Office Excel для автоматического расчета риска раннего дебюта артериальной гипертензии. Выявление групп риска крайне важно, так как позволяет организовать целенаправленную раннюю профилактику артериальной гипертензии у детей. Ученые из Санкт-Петербурга

провели исследование, показавшее преобладание алиментарного ожирения и, как следствие, отсутствие необходимости всем детям с ожирением проводить исследование широкого спектра гормонов в случаях, когда нет нарушений (задержки или ускорения) роста, известен анамнез (исключено гипоталамическое ожирение) или отсутствуют неврологические симптомы. А в работе из Иркутска убедительно показано, что социальный стресс в детстве может играть определенную роль в раннем развитии хронического заболевания в дальнейшей жизни, в том числе сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, дети, страдающие от хронического стресса, как правило, характеризуются низкой приверженностью к ведению здорового образа жизни.

На XI Международном форуме детских хирургов широкая возможность выступить была предоставлена молодым ученым. Особый интерес вызвали сообщения о внедрении в детской хирургии малоинвазивных методов — эндолюминального способа лечения гидронефроза, дистанционной ударно-волновой литотрипсии, лечения рубцовых стриктур пищевода при буллезном эпидермолизе путем баллонной дилатации. Специалисты ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России информировали о начале операций по пересадке почки, а также о первой операции по одномоментному разделению пальцев кисти у ребенка с рубцовыми контрактурами и псевдосиндактилией на фоне буллезного эпидермолиза.

VI Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология» под председательством проф. Л.М. Рошала отличалась мультидисциплинарным подходом и включала вопросы хирургического лечения репродуктивной сферы, нейрохирургии, реабилитации, использования цифровых технологий, борьбы с раневой инфекцией, политравмой.

На церемонии торжественного открытия XX Конгресса педиатров Почетной награды Союза педиатров России — медали «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей», посвященной выдающемуся российскому детскому врачу академику Георгию Несторовичу Сперанскому, — были удостоены Арсентьев Вадим Геннадьевич, главный педиатр Министерства обороны России, участвующий в оказании помощи детям в районе боевых действий, профессор Военно-медицинской академии, и Володин Николай Николаевич, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, академик РАН, ведущий специалист в области неонатологии в нашей стране.



Освоение навыков отоскопии: интерактивный мастер-класс для педиатров (слева — лектор проф. Ю.Ю. Русецкий, справа — практическое применение знаний)



Сфотографироваться с легендой: мечты сбываются...

Знаком Почета и грамотой Союза педиатров России награждены заслуженный деятель науки РФ, заместитель главного редактора Российского педиатрического журнала, почетный профессор Научного центра здоровья детей, один из создателей патофизиологической школы в отечественной педиатрии доктор медицинских наук, профессор Смирнов Иван Евгеньевич и отличник здравоохранения, заслуженный врач Республики Татарстан, почетный гражданин г. Набережные Челны, победитель конкурса «Детский врач 2004 года», кавалер ордена «Знак почета» и медали «За доблестный труд», один из старейших педиатров нашей страны кандидат медицинских наук Ахмерова Флюра Гариповна.

Лауреатами ежегодного Конкурса Союза педиатров России «Лучший детский врач» по итогам 2017 года стали:

- 1) заведующая педиатрическим отделением Кинешемской ЦРБ (Кинешма, Ивановская обл.) Кудрявцева Надежда Викторовна в номинации «Педиатр центральной районной больницы»;
- 2) заведующая отделением новорожденных детей с инфекционной патологией перинатального центра Краевой клинической больницы № 2 (Краснодар) Анастасиади Людмила Анатольевна в номинации «Специалист-неонатолог»;
- 3) заведующая педиатрическим отделением Областной детской клинической больницы № 1 (Екатеринбург) Бахарева Людмила Ивановна в номинации «Организатор здравоохранения»;
- 4) заведующая педиатрическим отделением Ивановской областной детской клинической больницы» (Иваново)



Преемственность поколений: победители Конкурса молодых ученых с корифеями педиатрии



Профессионалы среднего медицинского звена с Л.С. Намазовой-Барановой (слева)

Иванищук Галина Николаевна в номинации «За верность профессии».

В Конкурсе Союза педиатров России «Детская медицинская сестра 2017 года» победили:

- 1) Копытова Лариса Александровна, участковая медицинская сестра педиатрического отделения поликлиники Областной больницы № 14 (село Казанское, Тюменская область), в номинации «Участковая медсестра»;
- 2) Борисова Виктория Викторовна, старшая медсестра педиатрического отделения Ухтинской детской больницы (Ухта, Республика Коми), в номинации «Старшая медицинская сестра педиатрического отделения»;
- 3) Петайкина Елена Юрьевна, старшая медсестра отделения анестезиологии и реанимации Детской республиканской клинической больницы (Саранск, Республика Мордовия), в номинации «Старшая медицинская сестра отделения анестезиологии и реанимации»;
- 4) Минкина Галина Адольфовна, старшая медсестра детского поликлинического отделения городской поликлиники № 37 (Санкт-Петербург), в номинации «За верность профессии»;
- 5) Гончар Наталья Владимировна, палатная медсестра Северодвинского специализированного дома ребенка для детей с поражением ЦНС (Северодвинск, Архангельская область), в номинации «За мужество и милосердие».

Лауреатами Конкурса Союза педиатров России «Лучшее лечебно-профилактическое учреждение педиатрического профиля 2017» стали:

- 1) ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 39» Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач Павлова Светлана Викторовна);
- 2) МБУЗ «Молочная кухня», г. Нижний Новгород (директор Бугрова Ирина Станиславовна);
- 3) ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан (главный врач Шавалиев Рафаэль Фирнаялович).

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

- Диплом I степени получил Ким Андрей Вячеславович за очерк «Сто лет на страже детского здоровья: Детская поликлиника № 12 г. Санкт-Петербурга, история и современность», г. Санкт-Петербург.
- Диплом II степени вручен Н.С. Кольцовой, Д.В. Печурову, Г.А. Маковецкой, Л.И. Захаровой,

Г.Ю. Порецковой (Самара) за работу «Детский доктор из «глубинки» — трудом и милостью божьей...».

На церемонии вручения наград с музыкальным приветствием выступили студенты Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н. Огарёва.

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

- 1-е место присуждено Лебедеву Владиславу Витальевичу (врач функциональной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва) за работу «Исследование нарушения дыхания во время сна при широком спектре этиологических факторов у детей».
- 2-е место поделили:
 - Тупыленко Артём Викторович (аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва) с работой «Внутрипросветное лечение стриктур пищевода у детей при буллезном эпидермолизе»;
 - Рупп Регина Александровна (аспирант ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург) с работой «Опыт диагностики и лечения болезни Кавасаки».
- 3-е место заняли:
 - Богдасова Дарья Сергеевна, Евсеев Станислав Игоревич (студенты ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск) за работу «Влияние перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) на психомоторное развитие детей раннего возраста»;
 - Козловский Денис Александрович, Козловская Ирина Анатольевна (студенты Гомельского государственного медицинского университета, Республика Беларусь) за работу «Некоторые аспекты питания детей раннего возраста в Гомельском регионе»;



Музыкальное приветствие от студентов медицинского института из Саранска



Переполненные залы Конгресса, и, конечно же, по давней традиции — Гимн педиатров

- Николаева Кристина Игоревна (аспирант Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург) за работу «Партисипативная модель профилактики дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем, среди детей-сирот и детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации».

Победителями постерной сессии научных работ детских медицинских сестер стали:

- 1-е место получил коллектив сотрудников ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за работы:
 - Шенцева Е.В., Лашнева М.А., Орешина М.Л. «Эффективность массажа у детей младенческого возраста с перинатальным поражением ЦНС»;
 - Котельников П.С., Гончаров Р.В. «Массаж у детей при лечении плоскостопия от 3 до 7 лет»;
 - Семикина М.Г., Орешина М.Л. «Методика лечебной гимнастики для детей с несовершенным остеогенезом»;
 - Маевский Ю.С., Орешина М.Л. «Методика ЛФК при мышечной дистрофии Дюшена»;
 - Аштаева О.В., Янчич Я.В., Орешина М.Л. «Эффективность дифференцированного массажа и корригирующей лечебной гимнастики при неврите лицевого нерва от 0 до 12 с различными способами вскармливания»;
 - Гварамия Н.А., Варфоломеева Е.Ю., Орешина М.Л. «Методика ЛФК для стимуляции мышц сводов стопы».
- 2-е место: Букина Т.А., Попова Л.А. «Патронажная паллиативная помощь» (Новокузнецк, Кемеровская обл.) и Попова Л.А., Букина Т.А. «Роль волонтеров в работе детского хосписа» (Новокузнецк, Кемеровская обл.).
- 3-е место поделили Хитяева Ю.Н. «Современный подход к решению проблем семей, имеющих детей с орфанными заболеваниями, в рамках проекта «Координаторы здоровья» (Чита, Забайкальский край) и Зыкова Т.В. «Сестринский взгляд на проблему ухода за пациентами с буллезным эпидермолизом» (Москва).

XX Конгресс педиатров определил пути развития профессиональной ассоциации и наметил новые точки отсчета для решения стоящих перед детскими врачами задач по реализации программы «Десятилетие детства».

Резолюция XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

16–18 февраля 2018 г. в Москве прошел XX Конгресс педиатров России, в рамках которого состоялись VI Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология», VII Евразийский форум по редким болезням, XI Международный форум детских хирургов и VIII Форум детских медицинских сестер.

По итогам работы XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» принята **резолюция**:

Заслушав и обсудив выступления докладчиков по основным вопросам педиатрии, делегаты и участники XX Конгресса педиатров России считают необходимым:

1. Обратиться:

1.1. В **Государственную Думу Федерального Собрания** Российской Федерации с предложением:

1.1.1. Срочно принять Федеральный закон «О профилактике среди населения Российской Федерации состояний, обусловленных природным дефицитом йода».

1.1.2. Привести федеральное законодательство в отношении охраны здоровья детей в соответствии с Конвенциями ООН «О правах ребенка» и «О правах инвалидов».

1.1.3. Продолжить гармонизацию законодательных и подзаконных актов государств-участников СНГ в отношении охраны здоровья детей в соответствии с Конвенцией ООН «О правах ребенка» и Конвенцией ООН «О правах инвалидов».

1.1.4. Внести изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», предусмотрев расширение возможности проведения клинических исследований с участием детей.

1.2. В **Правительство Российской Федерации** с предложением:

1.2.1. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 35% от консолидированного регионального бюджета здравоохранения.

1.2.2. Принять меры к организации отечественного производства современных лекарственных препаратов для детей, включая иммунобиологические, в том числе комбинированные, вакцины.

1.2.3. Включить в перечень индикаторов эффективности деятельности исполнительной власти субъектов Российской Федерации показатель смертности детей в возрасте до 5 лет и смертности детей всех возрастов от внешних и инфекционных причин, уровень инвалидности детского населения.

1.2.4. Принять решение о полном переходе Российской Федерации при установлении инвалидности детям на Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

1.2.5. Рассмотреть вопрос о передаче в систему здравоохранения функции установления инвалидности детям.

1.2.6. Рассмотреть вопрос о включении ювенильного артрита, тирозинемии, цистиноза, фенилкетонурии, несовершенного остеогенеза, болезней Помпе, Фабри, Нимана–Пика и других редких болезней из списка «24 нозологий» в Программу «Организация обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей лекарственными препаратами по перечню, утверждаемому Правительством Российской Федерации и сформированному в установленном им порядке» («7 нозологий») из федерального бюджета.

1.3. К **органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации и муниципальных образований**:

1.3.1. Разработать и реализовывать региональные программы по снижению младенческой и детской смертности, инвалидности детей (с учетом их уровня, структуры, социально-экономической, экологической ситуации и др.).

1.3.2. Не допускать введения системы медицинского обеспечения детей врачом общей практики (за исключением труднодоступных и отдаленных территорий при отсутствии врача-педиатра).

2. Просить **Министерство здравоохранения** Российской Федерации:

2.1. Продолжить работу по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации:

— расширить Национальный календарь профилактических прививок за счет введения вакцинации против инфекций, вызванных ротавирусом, папилломавирусом, вирусами ветряной оспы, гепатита А, менингококком, дополнительных ревакцинаций против коклюша в дошкольном и подростковом возрасте, а также прописать в нем значимое место для использования многокомпонентных (5 и более) вакцин.

2.2. Повысить доступность и качество комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детям-инвалидам;

2.2.1. Создать условия (подготовить и утвердить нормативную правовую базу) для развития системы учреждений по оказанию помощи

по комплексной медицинской реабилитации детей в соответствии с Перечнем поручений Президента Российской Федерации по итогам заседания Координационного совета при Президенте Российской Федерации по реализации Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы от 21.06.2014 г. № Пр-1464.

2.2.2. Обратиться в Правительство Российской Федерации с предложением разработать и принять программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам реабилитационной помощи:

2.2.3. Укомплектовать федеральные и межрегиональные учреждения и подразделения комплексной медицинской реабилитации современным реабилитационным оборудованием.

2.2.4. Разработать, согласовать и представить на утверждение в установленном порядке проект Государственной программы «Профилактика инвалидности среди детей в Российской Федерации».

2.2.5. Разработать и принять изменения и дополнения в нормативную правовую базу, определяющую содержание медицинской помощи детям-инвалидам:

2.2.6. Внести изменения и дополнения в приказ Минздравсоцразвития России от 04.08.2008 г. № 37н «О разработке индивидуальных программ реабилитации инвалидов» в части разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации ребенку-инвалиду и контроля за ее эффективностью и качеством.

2.3. Ввести в институт главных специалистов главного внештатного детского специалиста дерматолога.

2.4. Разработать стандартизованные программы преподавания социальной педиатрии и по иммунопрофилактике на до- и последипломном этапах педиатрического образования.

2.5. Предусмотреть в детских поликлиниках должности заместителя главного врача по профилактической медицине.

3. Просить **Министерство образования и науки** Российской Федерации:

3.1. Принять все возможные меры по повышению доступности и обеспечению качества питания детей в образовательных организациях.

3.2. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных Программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся (воспитанников).

4. Просить **Министерство здравоохранения** Российской Федерации и **Министерство образования и науки** Российской Федерации:

4.1. Продолжить совершенствование педиатрического образования на этапах высшего и дополнительного профессионального образования в рамках существующих организационных систем (педиатрические образовательные организации и факультеты) с постоянным совершенствованием специальных образовательных программ.

4.2. Закончить разработку и внедрить новый ФГОС высшего образования по специальности 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) в соответствии с профессиональным стандартом «врач-педиатр участковый» с включением интегрированного ведения болезней детского возраста и карманного справочника-руководства по лечению наиболее распространенных болезней у детей ВОЗ.

5. Рекомендовать **органам управления здравоохранением** субъектов Российской Федерации:

5.1. Создать условия для расширения сети и организации работы отделений медико-социальной помощи.

5.2. Принять меры по расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих комплексную реабилитационную помощь детям на региональном и муниципальном уровнях.

5.3. Провести работу по совершенствованию сестринской помощи в регионах и муниципальных образованиях.

5.3.1. Продолжить работу по введению в структуру органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации должности главного специалиста по сестринскому делу в педиатрии.

5.3.2. Предусмотреть активное привлечение среднего медицинского персонала к реализации мероприятий по формированию устойчивых стереотипов здорового образа жизни детей и подростков.

Резолюция принята единогласно 18 февраля 2018 г.
