

Педиатрическая фармакология



Союз педиатров России

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

Заместитель главного редактора

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Научные редакторы

Макинтош Д., проф.;

Петтоэлло-Мантовани М., проф.;

Эйгенманн Ф., д.м.н., проф.

Ответственный редактор

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Куличенко Т.В., д.м.н.,

Вишнёва Е.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.

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

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

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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.

Константинополус А. (Афины, Греция), проф.

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

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

Макарова С.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Рахманина Н. (Вашингтон, США), 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.

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.

Чюлю-Кокуграш Ф. (Стамбул, Турция)

Эрих Й. (Ганновер, Германия)

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

277

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2018 / ТОМ 15 / № 4

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-72-04



Журнал «Педиатрическая фармакология» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 11.03.2002 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ № ФС77-22767.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответствен-

ность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель» 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48.

Тел. +7 (499) 737-78-04.

Тираж 3000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

Подписной индекс в каталоге «Почта России» – П4902

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 15/ № 4/ 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

286 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Н.И. Брико, В.А. Коршунов, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.В. Лобзин, А.А. Баранов, Н.А. Костенко, М.В. Федосеенко, Е.В. Кайтукова, Е.В. Вишнёва, Н.Е. Ткаченко, Т.А. Калюжная, Ф.Ч. Шахтактинская, М.И. Броева, Е.Л. Семикина, Н.А. Маянский

287 **РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХЛЕТНЕЙ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИИ**

Е.Н. Серебрякова, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева, Д.К. Волосников

300 **ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Ф.А. Кочкорова, Р.М. Атамбаева, Г.С. Китарова

310 **ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ШКОЛЬНИКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЮЖНЫХ РЕГИОНАХ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, Д.В. Фёдоров

318 **ИННОВАЦИИ В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, ОСЛОЖНЕННОГО ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.Ю. Захарова, Е.Ю. Воскобоева, А.Н. Семякина, Н.Д. Вашакмадзе, А.И. Гамзатова, С.В. Михайлова, С.И. Куцев

324 **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА ХАНТЕРА**

Л.С. Намазова-Баранова, К.А. Елецкая, Е.В. Кайтукова, С.Г. Макарова

333 **ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ СРЕДНЕГО И СТАРШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОДНОМОМЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Ю.А. Петровская, Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский

343 **ПРИНЦИПЫ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ О НАЗНАЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ЧТО ЕЩЕ НАДО ЗНАТЬ ПРИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ?**

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

Э.И. Пильгуй, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Гундаров

349 **МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 0–14 ЛЕТ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

354 **КРАСАВИНА НАТАЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

РАСШИРЯЯ ИХ ГОРИЗОНТЫ



Улучшение ожидаемой
продолжительности жизни
пациентов с МПС II*

Элапраза®
(Идурсульфаз)

* По данным Реестра исходов синдрома Хантера (HOS) за 10 лет
Burton B.K, Jago V, Mikl J, Jones S.A. J Inherit Metab Dis. 2017; 40(6):867-874.

Материал предназначен только для медицинских работников

Регистрационный номер: ЛСР-001413/08

МНН: идурсульфаз

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий **Фармакотерапевтическая группа:** Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ — ферменты. **Фармакодинамика.** Идурсульфаз — это очищенная форма лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы, полученная на линии клеток человека, обеспечивающей профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю фермента. Элапраза®, вводимая внутривенно пациентам с синдромом Хантера, обеспечивает поступление экзогенного фермента в клеточные лизосомы. Первичным критерием оценки эффективности являлся двухкомпонентный комбинированный показатель на основе суммы рангов изменения от начала до конца исследования состояния, пройденного за шесть минут (6-минутный тест ходьбы или 6-МТ), в качестве показателя выносливости, и процент прогнозируемой форсированной ЖЕЛ в качестве показателя функции легких. Этот критерий существенно различался у пациентов в группах еженедельного лечения и плацебо ($p = 0,0049$). Дополнительный анализ клинической эффективности проводился по отдельным компонентам первичного комбинированного критерия, абсолютным изменениям форсированной ЖЕЛ, изменениям концентрации ГАГ в моче, размеров печени и селезенки, объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и изменениям массы левого желудочка (МЛЖ). **Показания для применения.** Элапраза® показана для длительного лечения пациентов с синдромом Хантера (мукополисахаридозом II типа, МПС II). **Противопоказания.** Клинически выраженная или представляющая угрозу для жизни пациентов повышенная чувствительность к идурсульфазе или любому из вспомогательных веществ в тех случаях, когда симптомы не устраняются при проведении соответствующего лечения. **Состорожностью.** Дети с полным отсутствием (делецией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой) в ответ на введение препарата имеют высокий риск образования антител к идурсульфазе, в том числе нейтрализующих антител (см. раздел «Особые указания»). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Отсутствуют данные о применении идурсульфазы у беременных женщин. В качестве меры предосторожности, предпочтительно избегать применения препарата Элапраза® во время беременности. Неизвестно, выделяется ли идурсульфаз с грудным молоком. Невозможно исключить риск для детей, получающих грудное вскармливание, поэтому решение о продолжении грудного вскармливания или продолжении приема препарата Элапраза® должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом Элапраза® для кормящей. **Способ применения и дозы.** Только для внутривенных инфузий. Введение препарата Элапраза® необходимо проводить под контролем врача или другого медицинского работника, который имеет опыт лечения пациентов с мукополисахаридозом II типа или другими наследственными нарушениями метаболизма. Препарат Элапраза® следует вводить внутривенно капельно в течение 3 часов в дозе 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. Время введения можно постепенно уменьшить до 1 часа, если на фоне инфузий не развиваются нежелательные реакции. **Применение у детей.** У детей и подростков доза составляет 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. **Применение у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.** Опыт клинического применения препарата у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствует. **Побочное действие.** Нежелательные реакции, отмеченные в клиническом исследовании препарата Элапраза®, почти во всех случаях были легкими или умеренными по степени тяжести. Наиболее часто наблюдались реакции, связанные с инфузионным введением препарата. Наиболее часто инфузионные реакции проявлялись как кожные реакции (сыпь, зуд, крапивница), лихорадка, головная боль, повышение артериального давления (АД) и «приливы» крови к коже лица. По мере продолжения терапии частота развития реакций, связанных с инфузией, снижалась. **Нарушения со стороны нервной системы:** очень часто — головная боль; часто — головокружение, тремор; **Нарушения со стороны сердца:** часто — цианоз, аритмия, тахикардия; **Нарушения со стороны сосудов:** очень часто — повышение АД, приливы «крови» к коже лица; часто — снижение АД; **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** очень часто — свистящее дыхание, одышка; часто — гипоксия, учащенное дыхание, бронхоспазм, кашель; **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто — боль в животе, тошнота, диспепсия, диарея, рвота; часто — отек языка; **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** очень часто — крапивница, сыпь, зуд; часто — эритема; **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** часто — артралгия; **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** очень часто — лихорадка, боль в груди, отечность в области инфузии; часто — отек лица, периферический отек; **Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:** очень часто — реакции, связанные с инфузионным введением препарата. **Иммуногенность:** В рамках 4-х проведенных исследований (ТКТО08, ТКТО18, ТКТО24/024EXT) у 53/107 пациентов (50 %) в различные сроки вырабатывались антитела класса IgG к идурсульфазе. Частота случаев формирования нейтрализующих антител составила 24 % (у 26/107 пациентов). У детей: Нежелательные лекарственные реакции, наблюдаемые у детей, не отличались от соответствующих реакций у взрослых пациентов. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка.** Неизвестны случаи передозировки препарата Элапраза®. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Не проводилось исследований взаимодействия препарата Элапраза® с другими лекарственными средствами. Учитывая метаболизм идурсульфазы в клеточных лизосомах, межлекарственные взаимодействия, опосредованные системой цитохрома P450, маловероятны. **Особые указания.** **Реакции, связанные с инфузионным введением препарата.** У пациентов, получавших идурсульфазу, могут развиваться реакции, связанные с инфузионным введением препарата. Во время клинических исследований наиболее частыми реакциями, связанными по времени с инфузионным введением идурсульфазы, были кожные реакции (сыпь, зуд, крапивница), лихорадка, головная боль, повышение АД и «приливы» крови к коже лица. Побочные реакции купировали путем снижения скорости введения препарата, прекращения инфузий или введения антигистаминных и жаропонижающих средств, низких доз глюкокортикостероидов (преднизолона и метилпреднизолона), или ингаляции бета-агонистов. Особые меры предосторожности необходимы при введении препарата Элапраза® пациентам с тяжелым сопутствующим заболеванием дыхательных путей. Следует отложить введение препарата Элапраза®, если у пациента развилось острое респираторное заболевание с повышением температуры тела. Для пациентов, применяющих заместительную кислородотерапию, необходимо иметь запас кислорода во время введения препарата на случай развития нежелательной реакции. **Анафилактические/анафилактические реакции.** У нескольких пациентов, получавших лечение идурсульфазой, потенциально жизнеугрожающие анафилактические/анафилактические реакции были зарегистрированы через несколько лет после начала терапии. Отсроченные признаки анафилактических/анафилактических реакций наблюдались и спустя 24 часа после первоначальной реакции. При развитии анафилактической/анафилактической реакции инфузию следует немедленно прекратить, начать соответствующее лечение и наблюдение. Тяжелые или опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, являются противопоказанием для повторного применения препарата (см. раздел «Противопоказания»). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.** Элапраза® не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту.

Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:

000 «Шайер Биотех Рус», Российская Федерация 119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе д. 11, стр. 1, этаж 6, пом. I, ком. 6; 8; 12 Тел.: +7 (495) 787-04-77 Факс: +7 (495) 787-04-78

Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата («ИМП»).

Настоящая сокращенная инструкция по применению («СИП») представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата.

СИП (V.3) от 29.03.2018 на основании ИМП от 07.02.2018.

Название «Shire» и логотип Shire являются зарегистрированными торговыми марками компании Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited или ее аффилированных компаний.

© Markus Mueller

G-APROM/RUS//1334, июль 2018

Подготовлено ООО «Шайер Биотех Рус»: г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

CONTENT

EDITOR'S NOTE	
286	Leyla S. Namazova-Baranova
ORIGINAL ARTICLES	
	Nikolay I. Briko, Vladimir A. Korshunov, Leyla S. Namazova-Baranova, Juriy V. Lobzin, Alexander A. Baranov, Natalia A. Kostenko, Marina V. Fedoseenko, Elena V. Kajtukova, Elena V. Vishneva, Natalia E. Tkachenko, Tatiana A. Kaljuzhnaya, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya, Marika I. Broeva, Elena L. Semikina, Nikolay A. Mayanskiy
287	THE RESULTS OF A THREE-YEAR PNEUMOCOCCAL VACCINATION OF CHILDREN IN RUSSIA
	Elena N. Serebryakova, Leyla S. Namazova-Baranova, Irina A. Belyaeva, Dmitrii K. Volosnikov
300	THE PREVALENCE OF CHRONIC DISEASES IN CHILDREN WHO HAVE UNDERGONE CRITICAL PERIODS WITH A DIFFERENT SEVERITY OF ORGAN DYSFUNCTION IN THE NEONATAL PERIOD: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY
	Feruzha A. Kochkorova, Raisa M. Atambaeva, Gulzhan S. Kitarova
310	PHYSICAL DEVELOPMENT OF SCHOOLCHILDREN RESIDING IN THE SOUTHERN REGIONS OF THE KYRGYZ REPUBLIC
	Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Dmitriy V. Fedorov
318	INNOVATIONS IN THE THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS COMPLICATED BY A SECONDARY INFECTION
LITERATURE REVIEW	
	Ekaterina Yu. Zakharova, Elena Yu. Voskoboeva, Alla N. Semyachkina, Nato D. Vashakmadze, Amina I. Gamzatova, Svetlana V. Mikhailova, Sergey I. Kutsev
324	CURRENT APPROACHES TO THE TREATMENT OF HUNTER SYNDROME
	Leyla S. Namazova-Baranova, Ksenia A. Yeletskaia, Elena V. Kaytukova, Svetlana G. Makarova
333	EVALUATION OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN OF SECONDARY SCHOOL AGE: AN ANALYSIS OF THE RESULTS OF A CROSS-SECTIONAL STUDY
DISCUSSION ISSUES OF PHARMACOTHERAPY	
	Yuliya A. Petrovskaya, Ludmila M. Ogorodova, Fedor I. Petrovskiy
343	PRINCIPLES OF DECISION MAKING ON THE PRESCRIPTION OF MEDICINES. WHAT ELSE DO YOU NEED TO KNOW WHEN INTERPRETING THE RESULTS OF CLINICAL TRIALS?
FOR PEDIATRICIAN'S PRACTICE	
	Eleonora I. Pilguy, Leyla S. Namazova-Baranova, Igor A. Gundarov
349	INTER-REGIONAL VARIABILITY IN THE INCIDENCE OF SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISEASES OF CHILDREN AGED 0–14 YEARS IN THE RUSSIAN FEDERATION (A POPULATION-BASED STUDY)
IN MEMORY OF	
354	KRASAVINA NATALIA ALEXANDROVNA

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

Research editors

McIntosh E.D.G., prof.;
Pettoello-Mantovani M., PhD, professor;
Eigennmann Ph., prof.

Associate Editor

Margieva T.V., MD

Secretaries-general

Kulichenko T.V., MD, PhD,
Vishneva E.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	Nabiev Z.N. (Dushanbe, Tajikistan), PhD, professor
Alexeeva E.I. (Moscow), MD, PhD, professor, RAS cor. member	Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan), PhD, professor, RAS cor. member
Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor	Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor
Balykova L.A. (Saransk), PhD, professor, RAS cor. member	Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor
Baranov A.A. (Moscow), MD, PhD, professor, academician of RAS	Ogorodova L.M. (Tomsk), PhD, professor, RAS cor. member
Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, professor	Petoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), prof.
Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member	Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD, professor
Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor	Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS
Cullu-Cokugras F. (Istanbul, Turkey), PhD, professor	Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, professor
Ehrich J. (Hannover, Germany), prof.	Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor
Gerber-Grote A. (Zurich, Switzerland), PhD, professor	Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAS member
Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD	Savvina N.V. (Yakutsk), PhD, professor
Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS	Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor
Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor	Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor
Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor	Somekh E. (Holon, Israel), professor
Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor	Stasii E.D. (Kishinev, Moldova), PhD, professor
Konstantopoulos A. (Athens, Greece), PhD, professor	Uchaikin V.F. (Moscow), PhD, professor, RAS academician
Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor	Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor
Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor, RAS cor. member	Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor
Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAS academician	Van Den Anker J.N. (Washington, USA), MD, PhD
Makarova S.G. (Moscow), PhD, professor	Yang Ya. (Beijing, China), prof.
Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor	Zakharova I.N. (Moscow), PhD, professor
Mestrovic J. (Split, Croatia), 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
омализумаб

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 рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). Показания: лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелого и тяжелого 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 болезнями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инвазий. При применении препарата Ксолар®, как и при применении любых других протеинсодержащих 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, головноекружение, 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, алопеция, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, аллергический гранулематозный васкулит (синдром Чарга-Стросса), 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 вирусной этиологии, 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, 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 (УСР-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/XoL/A4/03.2018/0



NOVARTIS

Тонзиллиты? Частые простуды?
Лекарственный растительный препарат

Тонзилгон® Н



Для детей
от 1 года
и взрослых*

Рег. уд. П № 014245/01; П № 014245/02

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

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru



РЕКЛАМА

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

Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный
препарат

Канефрон® Н



Рег. уд. П № 014244/01; П № 014244/02

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru

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



РЕКЛАМА



Уважаемые читатели!

Педиатры Национального научно-практического центра здоровья детей и Союз педиатров России подготовили для вас книгу полезных советов на каждый день о детях в возрасте от 0 до 18 лет.

В первой части вас ждут ответы на вопросы:

- Как правильно кормить ребенка?
 - Как выбрать подгузник?
 - Почему малыш плачет?
 - В чем причина плохой успеваемости в школе?
 - Вредные привычки, общение в социальных сетях, первая влюбленность...
- Вторая часть издания посвящена проблемам здоровья.
- Что могут означать те или иные симптомы?
 - Когда нужно срочно идти к врачу?

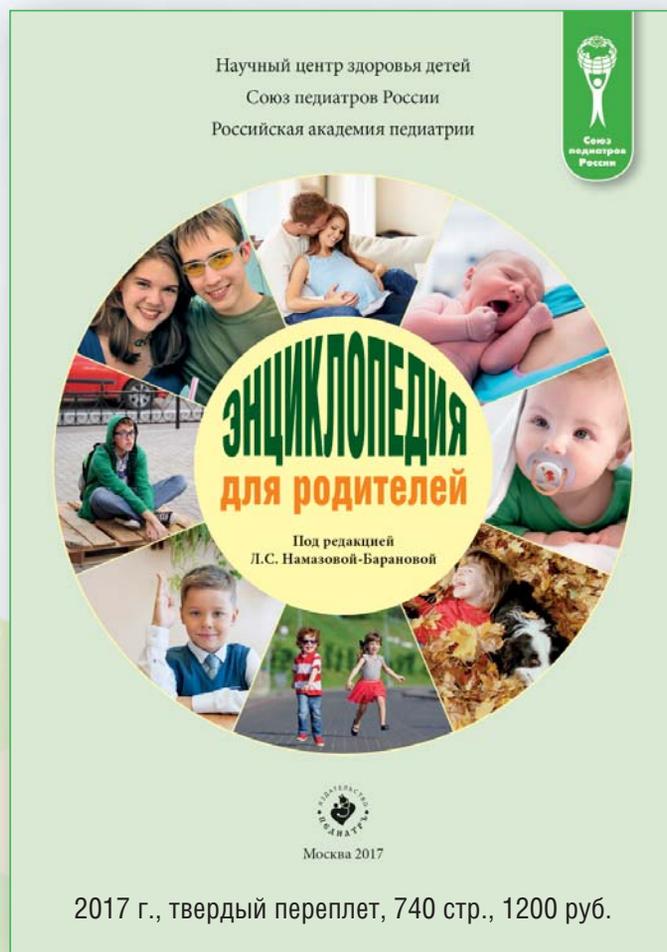
В энциклопедии также предусмотрены советы по оказанию первой помощи до обращения к врачу, изложены юридические и социальные аспекты «надлежащего родительства».

Книгу можно приобрести на сайте:

<http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/entsiklopediya-dlya-roditeley/>

Звоните по тел.: +7 (499) 132-72-04

По Москве возможна доставка курьером.



2017 г., твердый переплет, 740 стр., 1200 руб.



Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Лето, как всегда, пролетело быстро, особенно для тех членов СПР, которые не переставали повышать свой профессиональный уровень, осознав реальную необходимость «непрерывного медицинского образования» даже в этот чудесный традиционно отпускной период года.

Но на пороге осень, и потому стоит вернуться в лоно повседневных педиатрических забот и тревог. Не скрою, мы все живем в переломный период нашей истории и, безусловно, надеемся на изменения только к лучшему, прежде всего в нашей любимой педиатрии. Но переломное это время требует очень быстрых изменений и даже «перезагрузок» как от нас самих, так и от тех, кто работает вместе с нами. Ведь изменяются принципы работы медицинских организаций, формы отчетности, приоритеты научных разработок, основы преподавания в медицинских вузах и многое-многое другое, причем очень быстро. И мы понимаем, как много вопросов возникает у вас, наших дорогих коллег, в повседневной жизни. А вот для того, чтобы вы могли их как можно успешнее решать, нам

и нужны, что называется, ваши «запросы с мест». Пишите о том, что вас волнует, чем вы озабочены, делитесь положительным опытом — личным, своего учреждения или региона, и имейте в виду, ключевое слово в этой фразе — «делитесь»!

Спешим сообщить, что мы вновь подготовили изменение, вернее, актуализацию концепции работы наших журналов, которую вскоре с удовольствием представим на ваш суд...

А пока наслаждайтесь номером и сохраняйте в памяти калейдоскоп самых ярких воспоминаний — от прочитанного в свежем номере «Педиатрической фармакологии» вперемешку с самыми вкусными и впечатляющими моментами последних теплых месяцев!

**С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
директор Института подготовки медицинских кадров НМИЦ здоровья детей,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического
факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова,
советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

Dear colleagues! Dear friends!

Summer passed by quickly as it used to, especially for those UPR members who continued to raise their professional level admitting the crucial role of «continued medical education» even during the most wonderful traditionally holiday period of the year.

But the autumn is already round the corner, therefore, return to the bosom of everyday pediatric worries and anxieties is worthy. I must admit that we all live in a critical period of our history and, obviously, we hope that changes will bring only the best particularly in our beloved pediatrics. But this crucial time requires very rapid changes and even «reloads» both from ourselves and from those who cooperate with us. After all, the principles of medical facilities' management, reporting form samples, priorities of academic research, fundamentals of teaching in medical schools and much more are changing very quickly. And we understand how many questions arise in your, dear colleagues, everyday life. But in order for you to solve the emerging issues in the most successful way, we need your «local inquiries», as they say. Please, share your worries, your concerns, successful practices experience — personal, institutional or regional; and keep in mind, the key word in this phrase is «share»!

We are glad to inform you that we have prepared a change again, or it is better to say, a concept actualization of the work of our journals which we will be pleased to present to your attention soon ...

In the meantime, enjoy the current journal issue and remember the kaleidoscope of the most vivid memories: take away from the articles published in the latest issue of Pediatric Pharmacology mixed with the most delicious and impressive moments of the latest warm months!

**Sincerely,
Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Deputy Director for Science of National Medical Research Center of Children's Health
Director of the Healthcare Personnel Training Institution of NMRCC, H,
Head of the Pediatric Department 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**

Н.И. Брико¹, В.А. Коршунов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, Ю.В. Лобзин⁴, А.А. Баранов²,
Н.А. Костенко⁵, М.В. Федосеенко^{2, 3}, Е.В. Кайтукова², Е.В. Вишнёва², Н.Е. Ткаченко²,
Т.А. Калюжная^{2, 3}, Ф.Ч. Шахтактинская^{2, 3}, М.И. Броева^{2, 3}, Е.Л. Семикина^{2, 3}, Н.А. Маянский²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

⁴ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Результаты трехлетней вакцинации детей против пневмококковой инфекции в России

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии, отдела стандартизации и клинической фармакологии; врач-педиатр отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

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

Статья поступила: 14.06.2018 г., принята к печати: 28.07.2018 г.

Обоснование. После включения в Национальный календарь профилактических прививок вакцинации против пневмококковой инфекции очень важно оценить эффективность проводимой более 3 лет рутинной иммунизации детского населения. Полученные результаты позволят проанализировать проблемы в достижении цели, установить их причины и предложить пути преодоления. **Цель исследования** — изучить результаты трехлетнего периода вакцинации детей против пневмококковой инфекции. **Методы.** Проведена оценка качества иммунопрофилактики пневмококковой инфекции на территории Российской Федерации путем анализа охвата прививками, своевременности их проведения после включения пневмококковой вакцины в Национальный календарь профилактических прививок. Выполнена оценка фактической эпидемиологической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции на основании заболеваемости и смертности внебольничными пневмониями, заболеваемости острым отитом среди детского населения. Путем анкетирования родителей (n=352), обратившихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, установлена своевременность вакцинации младенцев против пневмококковой инфекции. **Результаты.** В большинстве регионов достигнут высокий уровень охвата детей прививкой против пневмококковой инфекции (87%). При этом большинство детей (73%) были вакцинированы несвоевременно. В частности, результаты анкетирования, проведенного в центре вакцинации г. Москвы, указывают на недостаточную информированность родителей о необходимости вакцинации младенцев против пневмококковой инфекции специалистами первичного звена и, как следствие, низкий уровень своевременного начала введения вакцины (40,1%). Внедрение плановой вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции в России позволило на 35% снизить смертность детей от внебольничных пневмоний, привело к уменьшению заболеваемости острыми средними отитами. **Заключение.** Внедрение плановой вакцинопрофилактики детей против *Streptococcus pneumoniae* способствует снижению заболеваемости и смертности от пневмококковых инфекций. Система эпиднадзора за внебольничными пневмониями требует дальнейшего совершенствования. Целесообразно проведение дополнительного анализа причин отказов и медицинских отводов от вакцинации; важное значение имеет повышение профессионального уровня врачей-педиатров по вопросам вакцинопрофилактики.

Ключевые слова: пневмококковые инфекции, дети, вакцинация, *Streptococcus pneumoniae*, внебольничные пневмонии.

(Для цитирования: Брико Н.И., Коршунов В.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Баранов А.А., Костенко Н.А., Федосеенко М.В., Кайтукова Е.В., Вишнёва Е.В., Ткаченко Н.Е., Калюжная Т.А., Шахтактинская Ф.Ч., Броева М.И., Семикина Е.Л., Маянский Н.А. Результаты трехлетней вакцинации детей против пневмококковой инфекции в России. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 287–299. doi: 10.15690/pf.v15i4.1943)

ОБОСНОВАНИЕ

Streptococcus pneumoniae является распространенной причиной заболеваемости и смертности детей как в Российской Федерации (РФ), так и во всем мире [1–3]. Пневмококковые инфекции включают в себя как

инвазивные, так и неинвазивные клинические формы, в которых этиологическая доля пневмококка варьирует в широких пределах, достигая 20% и более при гнойных бактериальных менингитах, 60% при острых средних отитах и до 90% у детей при внебольничных пневмониях [2,

4]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. от пневмонии умерли 920 136 детей в возрасте до 5 лет, что составляет 15% всех случаев смерти детей этого возраста во всем мире [1]. Заболеваемость пневмококковым менингитом в Европейском регионе оценивается в 5–9 случаев на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет, летальность при этом составляет 32–58% [4]. Как минимум один эпизод острого среднего отита переносят более 67% детей до достижения возраста 3 лет [5]. Все это обуславливает высокую социальную и эпидемиологическую значимость пневмококковой инфекции и целесообразность проведения вакцинопрофилактики.

Пневмококковая вакцина введена в универсальные графики иммунизации 134 стран мира, в том числе и в РФ [1, 6]. Эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции подтверждена результатами многочисленных исследований. Так, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers of Disease Control and Prevention, CDC), заболеваемость инвазивными формами пневмококковой инфекции среди детей в возрасте до 2 лет после начала плановой вакцинации в 2000 г. в США снизилась по сравнению с 1998 г. на 69% [7]. Выявлено снижение на 65% частоты госпитализаций среди детей до 2 лет по поводу пневмококковой пневмонии через 5 лет после введения программы иммунизации детей раннего возраста в 2000 г. Одновременно отмечалось снижение на 39% госпитализации младенцев по поводу пневмоний любой этиологии в сравнении с перио-

дом до начала вакцинации [7]. Продемонстрировано снижение случаев обращаемости младенцев в поликлинику по поводу острых средних отитов и уменьшение числа назначений антибактериальной терапии при амбулаторном обращении по этому поводу [8]. Показано значительное снижение частоты инвазивных и неинвазивных форм пневмококковой инфекции после внедрения плановой вакцинопрофилактики в европейских странах: в частности, в Великобритании среди младенцев первых 2 лет жизни — на 89%, в Норвегии — на 100%; в Дании снижение инвазивных форм пневмококковой инфекции составило 84% [9–11]. За 15-летний период иммунизации с применением пневмококковой конъюгированной вакцины удалось предотвратить порядка 250 000 смертельных случаев среди детей во всем мире [12]. Однако, необходимо отметить, что наиболее заметное сокращение заболеваемости проявляется только при регулярной в течение нескольких лет массовой иммунизации (3–4 года) и при высоком (95%) уровне охвата профилактическими прививками [13]. В частности, в Мадриде (Испания) результатом отмены массовой иммунизации в 2012 г. вследствие экономического кризиса и, соответственно, снижения охвата вакцинацией, стало замедление и прекращение падения заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями и пневмококковым менингитом среди детского населения, что потребовало повторного введения вакцинации в универсальный календарь прививок в 2014 г. [14].

Nikolay I. Briko¹, Vladimir A. Korshunov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}, Yuriy V. Lobzin⁴, Alexander A. Baranov², Natalia A. Kostenko⁵, Marina V. Fedoseenko^{2, 3}, Elena V. Kajtukova², Elena V. Vishneva², Natalia E. Tkachenko², Tatiana A. Kaljuzhnaya², Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya^{2, 3}, Marika I. Broeva^{2, 3}, Elena L. Semikina^{2, 3}, Nikolay A. Mayanskiy²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

⁴ Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵ The Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The Results of a Three-Year Pneumococcal Vaccination of Children in Russia

Background. After inclusion of pneumococcal vaccination in the National Vaccination Schedule, it is very important to evaluate the efficacy of routine immunisation of the child population for more than 3 years. The obtained results provide opportunity to analyse the problems in achieving the goal, determine their causes, and suggest the ways of overcoming. Our aim was to study the results of a three-year period of pneumococcal vaccination of children. **Methods.** The quality of immunoprophylaxis of pneumococcal infection in the territory of the Russian Federation were assessed by analysing the coverage of vaccination and timeliness of its conduct after the inclusion of pneumococcal vaccine in the National Vaccination Schedule. The actual epidemiological efficacy of pneumococcal vaccination was assessed based on morbidity and mortality due to community-acquired pneumonia, incidence of acute otitis media among children. By questioning parents ($n = 352$) who applied to the Federal State Autonomous Institution of the Russian Federation Ministry of Health 'National Medical Research Centre for Children's Health, the timeliness of pneumococcal vaccination for infants was established. **Results.** In most regions, a high level of pneumococcal vaccination coverage was reached (87% of children). Despite the fact that the majority of children (73%) were vaccinated timely. In particular, the results of a questionnaire survey conducted in the Moscow vaccination centre indicate insufficient awareness of parents for the need to vaccinate infants against pneumococcal infection by primary care professionals and, as a consequence, a low level of timely initiated vaccine introduction (40.1%). The introduction of routine prophylactic pneumococcal vaccination in Russia resulted in a 35% reduction in the death rate of children from community-acquired pneumonia, led to a decrease in the incidence of acute otitis media. **Conclusion.** The introduction of routine prophylactic vaccination of children against *Streptococcus pneumoniae* helps to reduce morbidity and mortality from pneumococcal infections. The surveillance system for community-acquired pneumonia requires further improvement. It is advisable to conduct an additional analysis on the reasons for refusals and medical exemptions to vaccination. It is important to increase the professional level of paediatricians in prophylactic vaccination.

Key words: pneumococcal infections, children, vaccination, *Streptococcus pneumoniae*, community-acquired pneumonia.

(For citation): Briko Nikolay I., Korshunov Vladimir A., Namazova-Baranova Leyla S., Lobzin Yuriy V., Baranov Alexander A., Kostenko Natalia A., Fedoseenko Marina V., Kajtukova Elena V., Vishneva Elena V., Tkachenko Natalia E., Kaljuzhnaya Tatiana A., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Broeva Marika I., Semikina Elena L., Mayanskiy Nikolay A. The Results of a Three-Year Pneumococcal Vaccination of Children in Russia. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (4): 287–299. doi: 10.15690/pf.v15i4.1943

В России проводились выборочные исследования результатов вакцинации лиц разного возраста и групп риска, в которых также была продемонстрирована высокая эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. Показано, что применение пневмококковой вакцины среди детей с органическим поражением центральной нервной системы снижает заболеваемость инфекционными заболеваниями органов дыхания в 6 раз [15]. Результаты сравнительного проспективного исследования свидетельствуют о снижении риска развития острых респираторных и ЛОР-инфекций у детей с хроническими болезнями носоглотки, вакцинированных 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной [16]. Вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте 2–5 лет в зонах паводкового наводнения в Амурской области позволила снизить в 2,3 раза заболеваемость острыми респираторными инфекциями и пневмонией [17]. Рутинная иммунизация детей первого года жизни против пневмококковой инфекции 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной включена в календарь профилактических прививок РФ в 2014 г. и проводится в виде двукратной первичной вакцинации (в 2 и 4,5 мес) и ревакцинации на втором году жизни (в 15 мес) [6].

Цель исследования

Изучить предварительные результаты трехлетней вакцинации детей против пневмококковой инфекции.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В ходе общероссийского эпидемиологического исследования были проанализированы следующие показатели:

- уровень охвата вакцинацией детей различных возрастных групп (по данным форм федерального статистического наблюдения: Форма № 5 «Сведения о профилактических прививках», Форма № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний»);
- доля медицинских отводов и отказов от вакцинации (данные регионов в соответствии с разработанной анкетой-вопросником);
- заболеваемость и смертность от внебольничной пневмонии детей различных возрастных групп (Форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», Форма № 51С «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти»);
- заболеваемость детей до 14 лет острыми средними отитами (Форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»).

Проведены одномоментные исследования по вопросам вакцинации против пневмококковой инфекции путем анкетирования 352 родителей, обратившихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва; далее НМИЦ здоровья детей). По результатам анкетирования проанализирована своевременность введения первой дозы пневмококковой вакцины у 252 младенцев.

Выполнен серологический мониторинг напряженности иммунитета к пневмококковой инфекции среди 1693 подростков в возрасте 11–12 и 15–16 лет в семи регионах России. Определение уровня специфических антител класса G (иммуноглобулин G, IgG) против пневмококковых капсульных полисахаридов в сыворотке крови выполнено методом количественного иммуноферментного анализа (ELISA).

Условия проведения

Выполнен ретроспективный анализ стандартных форм статистического наблюдения на всей территории РФ, позволивший оценить качество проводимой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, а также проанализировать уровень заболеваемости внебольничными пневмониями и острыми средними отитами среди детского населения в период 2014–2017 гг.

Продолжительность исследования

Глубина исследования определялась доступностью имеющихся данных. Так, сведения о внебольничных пневмониях были введены в ежемесячные и ежегодные формы государственного статистического наблюдения в 2011 г.; информация об охвате вакцинацией против пневмококковой инфекции доступна по Форме № 5 с 2014 г., по Форме № 6 — с 2016; данные по смертности от внебольничных пневмоний доступны по Форме № 51С за 2011–2017 гг., о заболеваемости острыми средними отитами — за 2009–2016 гг.

Анкетирование родителей в Московском центре вакцинопрофилактики выполнялось дважды на протяжении месяца в 2017 и 2018 гг.

Исследование напряженности иммунного ответа к пневмококковой инфекции среди детей-подростков в крупных регионах России в рамках проекта совершенствования школьной медицины проводилось в течение 2017 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Определение уровня охвата профилактическими прививками против пневмококковой инфекции у детей и своевременности их проведения.

Оценка влияния проводимой вакцинации на уровень заболеваемости и смертности внебольничными пневмониями, заболеваемости острыми средними отитами среди детского населения.

Дополнительные исходы исследования

Оценка информированности родителей о вакцинации против пневмококковой инфекции на примере центра вакцинопрофилактики в г. Москве.

Определение напряженности иммунного ответа к пневмококкам среди подростков в различных федеральных (ФО) и автономных (АО) округах Российской Федерации.

Методы регистрации исходов

По данным форм федерального статистического наблюдения проанализированы уровень охвата вакцинацией детей различных возрастных групп (Форма № 5, Форма № 6), доля медицинских отводов и отказов от вакцинации (данные регионов в соответствии с разработанной анкетой-вопросником), заболеваемость и смертность от внебольничной пневмонии (Форма № 2, Форма № 51С), заболеваемость острыми средними отитами (Форма № 12).

Охват прививками подсчитывался стандартным методом среди лиц определенной возрастной группы, проживающих на определенной территории в период с начала внедрения вакцинации в Национальный календарь профилактических прививок в 2014 г. и по 2017 г. включительно. При расчете охвата прививками учитывали и детей, находящихся в процессе вакцинации, т.е. получивших хотя бы одну прививку.

Уровень заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний оценивался на протяжении 2011–2017 гг., уровень заболеваемости острым средним отитом — за 2009–2016 гг.

Проведены одномоментные исследования по вопросам вакцинации против пневмококковой инфекции путем анкетирования 352 родителей, обратившихся в НИИЦ здоровья детей в 2017 и 2018 гг. Вопросы в анкете касались информированности родителей о вакцинации против пневмококковой инфекции младенцев и ее источнике, возрасте ребенка на момент первой прививки, причинах отказа или отвода от вакцинации.

Этическая экспертиза

Исследования не требовали проведения этической экспертизы.

Статистический анализ

Обработка данных и анализ результатов были проведены с использованием программы Microsoft Excel (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

За первый (2014–2015) год внедрения вакцинации против пневмококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок были привиты 133 тыс. младенцев, а в последующие годы (2015–2017) ежегодную вакцинацию против пневмококковой инфекции получили около 1,8 млн детей (Форма № 5). В результате к 2017 г. охват первичной вакцинацией детей, достигших возраста 12 мес, составил 87,7%. Данный показатель на 12,6% лучше, чем в предыдущем 2016 г., — 75,1%.

Во всех федеральных округах охват превысил 80%, при этом в Южном и Сибирском ФО достиг 94 и 92,5% соответственно. Максимально уровень привитых младенцев по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года вырос в Южном (на 26,2%) и Центральном (на 17,3%) ФО. Показатели охвата улучшились за последний год как в целом по стране, так и в большинстве регионов. Так, в Краснодарском крае, Владимирской области и Республике Татарстан они выросли более чем в 2 раза, в Еврейском АО, Алтайском крае, Республике Алтай, Республике Северная Осетия — Алания, Мурманской области — на 30–50%. В результате в 41 регионе страны в 2017 г. уровень охвата первичной серией прививок против пневмококковой инфекции детей в возрасте 12 мес достиг 95% и более. Наиболее высоким охват был в Краснодарском крае (98,8%), Республике Северная Осетия — Алания (98,7%), Магаданской области (98,1%) и Кабардино-Балкарской Республике (98,1%). Минимальные уровни зарегистрированы в Чеченской Республике (23,1%), Чукотском АО (58,7%), Московской области (62,2%), Ненецком АО (66,6%), Свердловской области (68,2%). При этом в ряде регионов страны (Ненецкий АО, Чеченская Республика, Тверская обл., Свердловская обл.) охват вакцинацией в 2016–2017 гг. оставался на относительно невысоком уровне на фоне отсутствия значимого роста данного показателя.

Следует отметить, что большая часть детей до 1 года жизни получила вакцинацию против пневмококковой инфекции в возрасте 6–12 мес (Форма № 6), в то время как в Национальном календаре профилактических прививок РФ (Приказ МЗ РФ № 125н от 21.03.2014) [6] массовая вакцинопрофилактика с целью обеспечения ее максимальной эффективности предусмотрена по схеме

2+1 начиная с возраста 2 мес жизни. Так, в 2017 г. лишь 26,6% привитых против пневмококковой инфекции младенцев были вакцинированы в первом полугодии жизни, т.е. в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации и ведущими рекомендациями ВОЗ, остальные 73,4% детей из привитых до 1 года жизни получили вакцинацию против пневмококковой инфекции в возрасте от 6 до 12 мес [1, 6]. В результате охват возрастной группы 6–12 мес составил 83%, группы 0–6 мес — только 31%.

Максимальная доля детей, вакцинированных в первом полугодии жизни, наблюдается в Северо-Кавказском ФО (39,3%), минимальная — в Северо-Западном ФО (21,4%). Лишь в Республике Дагестан (52,9%) и Смоленской области (50,5%) более половины детей до 1 года были привиты в возрасте 0–6 мес жизни. В большинстве регионов (63 региона) данный показатель не превышает 30%, а в 6 субъектах РФ (Костромская область, Республика Коми, Республика Ингушетия; Кировская, Курганская области; Чукотский АО) все 100% детей, привитых в возрасте до 1 года, были вакцинированы в возрасте от 6 до 12 мес (рис. 1).

Следует отметить, что в 2017 г. в РФ было вакцинировано против пневмококковой инфекции 620 тыс. детей в возрасте 1 года – 2 лет и 276 тыс. детей в возрасте 2–3 лет жизни. Все это свидетельствует о **позднем начале и несвоевременности проведения вакцинопрофилактики детей против пневмококковой инфекции**, что может отразиться на ее эффективности. При этом в 2017 г. по причине медицинских отводов и отказов от вакцинации не были привиты 8% детей в возрасте до 1 года (9,3% в 2016 г.), из них 4,6% по причине отказа, 3,4% — по причине отвода. Распределение детей, не привитых по причине медицинских отводов и отказов, по федеральным округам приведены в рис. 2.

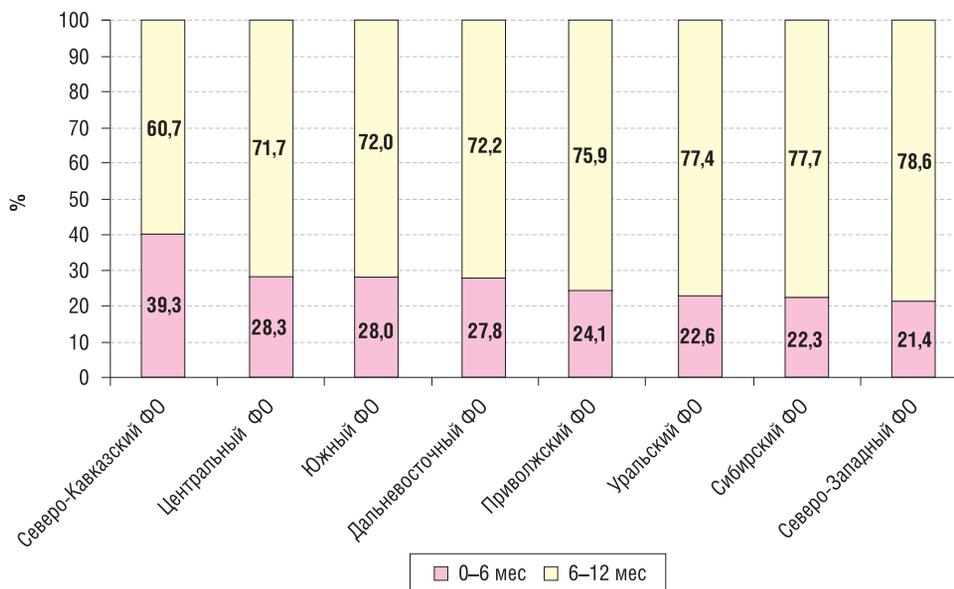
Максимальная доля детей в возрасте до 1 года, не привитых по причине медицинских отводов, в 2017 г. была зафиксирована в Северо-Кавказском (5,6%) и Дальневосточном ФО (5,4%), при этом в СКФО данный показатель вырос на 3,1% по сравнению с 2016 г. Минимальные уровни медицинских отводов были зарегистрированы в Южном (1,5%), Сибирском (2,3%) и Уральском (2,5%) федеральных округах.

Среди регионов Российской Федерации по числу отводов от вакцинации против пневмококковой инфекции выделяются Чеченская Республика (23% от числа детей первого года жизни), Саратовская область (17,9%), Еврейский АО (16,6%), Приморский край (11,8%); в перечисленных субъектах в 2017 г. зарегистрированы максимальные по стране уровни данного показателя. При этом в Чеченской Республике отмечен рост доли детей с медицинскими отводами на 19,7% по сравнению с 2016 г., в Еврейском АО — на 10,6%. В 20 регионах страны отводов практически не зарегистрировано: доля детей, их имеющих, не превысила 1% в Краснодарском крае (0%), Карачаево-Черкесской Республике (0,1%), Псковской (0,3%), Липецкой (0,3%) областях, Республике Крым (0,3%) и др.

В 2017 г. не привиты по причине отказа от вакцинации 4,6% детей в возрасте до 1 года. Среди федеральных округов максимальная доля отказов зафиксирована в Северо-Кавказском (10,3%), минимальная — в Сибирском (2,2%). В целом в стране отмечается снижение доли детей, не привитых по причине отказа от вакцинации (на 1,3% по сравнению с 2016 г.), число регионов с долей отказов от вакцинации более 10% уменьшилось

Рис. 1. Доля детей в возрасте от 0 до 1 года, привитых против пневмококковой инфекции в возрасте 0–6 мес и 6 мес – 11 мес 29 сут в Российской Федерации в 2017 г.

Fig. 1. The proportion of children aged from 0 to 1 years vaccinated against pneumococcal infection at the age of 0–6 months and 6–11 months 29 days in the Russian Federation in 2017



Примечание. Вычисление данных проводилось путем расчета разности и отношения числа детей, получивших вакцинацию против пневмококковой инфекции в возрасте 0 мес – 11 мес 29 сут, и числа детей, вакцинированных в возрасте 6 мес – 11 мес 29 сут, по данным Формы № 6. ФО — федеральный округ.

Note. Data was determined by calculating the difference and ratio of the number of children who received vaccination against pneumococcal infection at the age of 0–11 months 29 days and the number of children vaccinated at the age of 6–11 months 29 days, according to Form No. 6. ФО — federal district.

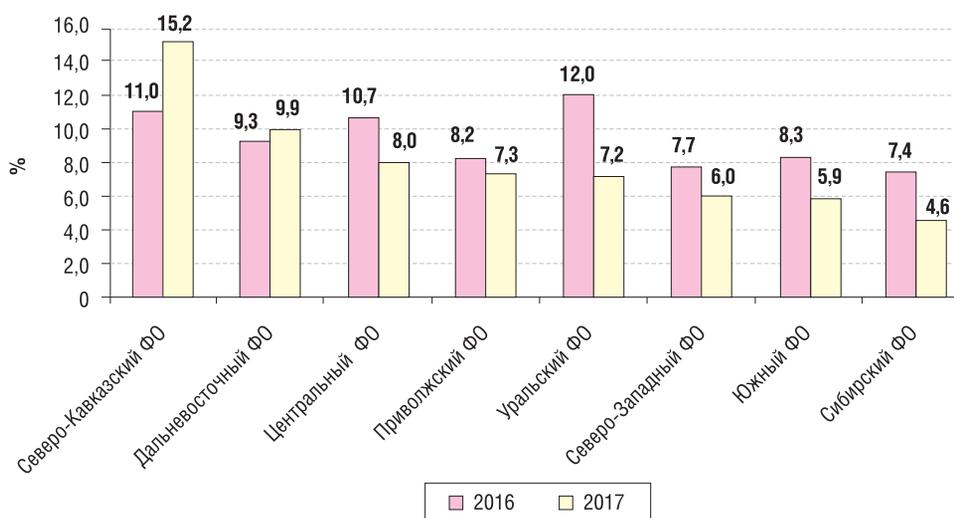
с 14 до 6, количество субъектов РФ с низким уровнем отказов, напротив, увеличилось с 38 до 45. В ряде регионов не было зафиксировано отказов от вакцинации против пневмококковой инфекции (Забайкальский и Краснодарский край), либо их доля была минимальна, как в Новгородской (0,1%), Ростовской (0,1%), Брянской (0,2%), Свердловской (0,3%), Магаданской (0,5%), Амурской (0,9%) областях, Республике Тыва (0,2%), Пермском крае (0,4%), Республике Алтай (0,4%). Наиболее неблагоприятная ситуация по числу отказов сохраняется в Чеченской (27%), Карачаево-Черкесской

(14,7%) республиках, Владимирской (14,3%), Московской (12,9%) областях, Республике Адыгея (11,7%).

Известно, что наиболее значимой группой риска по заболеваемости внебольничной пневмонией являются дети в возрасте до 2 лет [2]. Именно поэтому важно своевременное проведение не только первичной серии вакцинаций против пневмококковой инфекции в первом полугодии жизни младенцев, но и введение бустерной дозы в возрасте 15 мес. Так, в 2017 г. на детей первых 2 лет жизни приходилось более 1/3 (37%) всех случаев внебольничных пневмоний среди детей (Форма № 2).

Рис. 2. Доля детей, не вакцинированных по причине медицинских отводов и отказов в Российской Федерации в 2016–2017 гг.

Fig. 2. The proportion of children not vaccinated due to medical exemptions and refusals in the Russian Federation in 2016–2017



Примечание. ФО — федеральный округ.

Note. ФО — Federal District.

Заболееваемость внебольничными пневмониями детей в возрасте от 1 года до 2 лет наиболее высокая среди всех возрастных групп: в 2017 г. составила 1470,1 на 100 тыс. населения. За ней следует возрастная группа до 1 года (1177,6 на 100 тыс. населения) и дети в возрасте 3–6 лет (894,2 на 100 тыс.). В период с 2011 по 2017 г. имеется умеренно выраженная тенденция к росту заболеваемости внебольничными пневмониями во всех указанных выше возрастных группах. При этом данная тенденция имеет место как до начала вакцинопрофилактики, так и в период после ее введения (рис. 3).

Динамика заболеваемости по федеральным округам в целом схожа с общероссийской. Выделяется Дальневосточный ФО, в котором начиная с 2015 г. наблюдается выраженный рост заболеваемости внебольничными пневмониями детей в возрасте 1 года – 2 лет (с 2089,8 на 100 тыс. в 2015 г. до 2948,7 в 2017) и рост заболеваемости детей до 1 года за весь период наблюдения (с 1284,8 в 2011 до 2280,1 в 2017). В Уральском ФО отмечается снижение заболеваемости внебольничными пневмониями детей до 1 года жизни (с 1402,7 в 2014 г. до 1005,6 в 2017) и в возрасте 1–2 лет (с 2131,4 на 100 тыс. в 2014 г. до 1496,2 в 2017). Наблюдается выраженное снижение заболеваемости внебольничными пневмониями детей до 1 года в Сибирском ФО начиная с 2013 г. (с 2058,3 до 1566,2 в 2017).

Динамика заболеваемости внебольничными пневмониями в регионах РФ существенно варьирует. В ряде регионов наблюдается рост заболеваемости внебольничными пневмониями среди детей в возрасте до 2 лет на протяжении всего периода наблюдения (Новгородская область, Республика Калмыкия, Псковская область, Приморский край и др.), в других субъектах — выраженный рост в 2011–2013/2014 гг. сменяется последующим резким снижением в 2014/2015–2017 гг. (Ненецкий АО, Забайкальский край, Республика Тыва, Удмуртская Республика, Костромская область и др.). В республиках

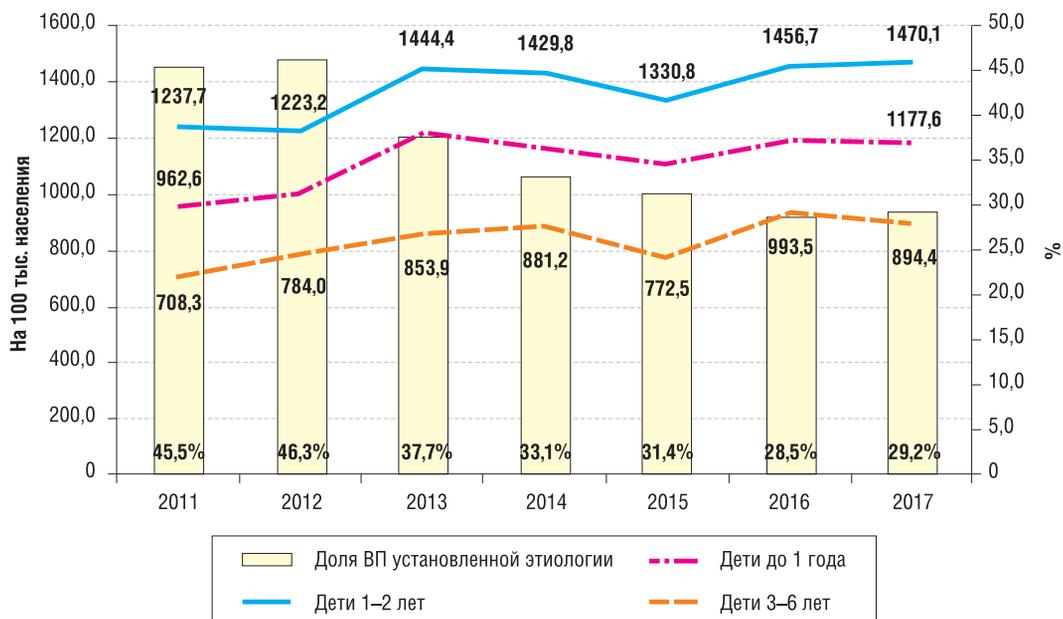
Бурятия, Мордовия, Тюменской, Пензенской областях и ряде других регионов отмечается снижение данного показателя на протяжении всего периода наблюдения.

Отсутствие снижения заболеваемости внебольничными пневмониями и ее рост в ряде регионов не стоит однозначно расценивать как отсутствие эффективности вакцинопрофилактики, так как внебольничные пневмонии могут быть вызваны различными возбудителями. В свою очередь анализ внебольничных пневмоний с учетом их этиологического агента (бактериального, пневмококкового) затруднителен, так как уровень этиологической расшифровки крайне низкий. О неудовлетворительной этиологической расшифровке внебольничных пневмоний в медицинских организациях в целом по стране свидетельствуют данные Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 г.» подчеркивается высокий уровень зарегистрированных случаев внебольничных пневмоний (более 50%), остающихся с неподтвержденной этиологией [18]. Так, если в 2011 г. была установлена вирусная либо бактериальная природа в 46% всех случаев внебольничных пневмоний, то в последующие годы она постоянно снижалась, и в 2017 г. доля внебольничных пневмоний с установленной этиологией составляла лишь 29%. В результате, несмотря на наличие в формах статистического наблюдения информации о заболеваемости бактериальными внебольничными пневмониями, использовать ее для оценки эффективности вакцинопрофилактики можно весьма ограниченно.

Нами был отобран ряд регионов со стабильным и высоким (более 90%) уровнем установления этиологической структуры внебольничных пневмоний (Кировская, Ленинградская, Смоленская, Астраханская области, Чукотский АО, Республика Башкортостан,

Рис. 3. Заболеваемость внебольничными пневмониями детей различных возрастных групп в Российской Федерации в 2011–2017 гг. (на 100 тыс. населения) и доля внебольничных пневмоний установленной этиологии (Форма № 2)

Fig. 3. The incidence of community-acquired pneumonia in children of different age groups in the Russian Federation in 2011–2017 (per 100,000 population) and the proportion of community-acquired pneumonia of established aetiology (Form No. 2)



Примечание. ВП — внебольничные пневмонии.

Note. ВП — community-acquired pneumonia.

Кабардино-Балкарская Республика). Анализ многолетней динамики заболеваемости бактериальными внебольничными пневмониями в данных регионах показал ее разнонаправленный характер. Так, в Республике Башкортостан, Ленинградской, Смоленской, Кировской областях наблюдается рост заболеваемости бактериальными внебольничными пневмониями, в Астраханской области и Чукотском АО — снижение. При этом уровень охвата вакцинацией детей, достигших возраста 12 мес жизни, в 2016 г. составил более 90% в Кировской (94,9%), Смоленской (95%) областях, Кабардино-Балкарской Республике (93,5%) и был на относительно невысоком уровне в Республике Башкортостан (84,2%), Ленинградской (74%), Астраханской (73,1%) областях, Чукотском АО (47,9%) (рис. 4).

Установление пневмококковой этиологии внебольничной пневмонии сопряжено с определенными трудностями, связанными, прежде всего, со сложностью лабораторной диагностики пневмококка [19]. Так, пневмонии пневмококковой этиологии составляют 1,2% всех зарегистрированных и 3,8% бактериальных форм у детей 1–2 лет (Форма № 2), при том что, по данным литературы, *Streptococcus pneumoniae* является наиболее распространенной причиной внебольничных бактериальных пневмоний у детей [1].

Следует отметить, что установление пневмококковой этиологии внебольничных пневмоний проводится не во всех регионах страны. Так, среди детей до 1 года жизни данная идентификация не осуществлялась в 32 регионах РФ на протяжении всего периода наблюдения (2011–2017). При этом если в среднем по РФ заболеваемость пневмококковой пневмонией среди детей до 1 года не превышала 15 на 100 тыс. населения, то в регионах, осуществляющих расшифровку, данный показатель в отдельные годы достигал 200–240.

Смертность от внебольничных пневмоний детей (0–17 лет) в РФ в период с 2011 по 2017 г. находилась на стабильном уровне и составляла (по средне-

многолетним данным за указанный период) 0,4 на 100 тыс. населения (Форма № 2). Наиболее высокие показатели отмечались в Дальневосточном (0,66 на 100 тыс. населения), низкие — в Северо-Кавказском (0,05 на 100 тыс.) ФО. С момента начала вакцинации против пневмококковой инфекции наблюдается снижение смертности от внебольничных пневмоний в Центральном (с 0,52 на 100 тыс. в 2011–2014 гг. до 0,37 в 2015–2017) и Сибирском (с 0,45 до 0,31 соответственно) ФО.

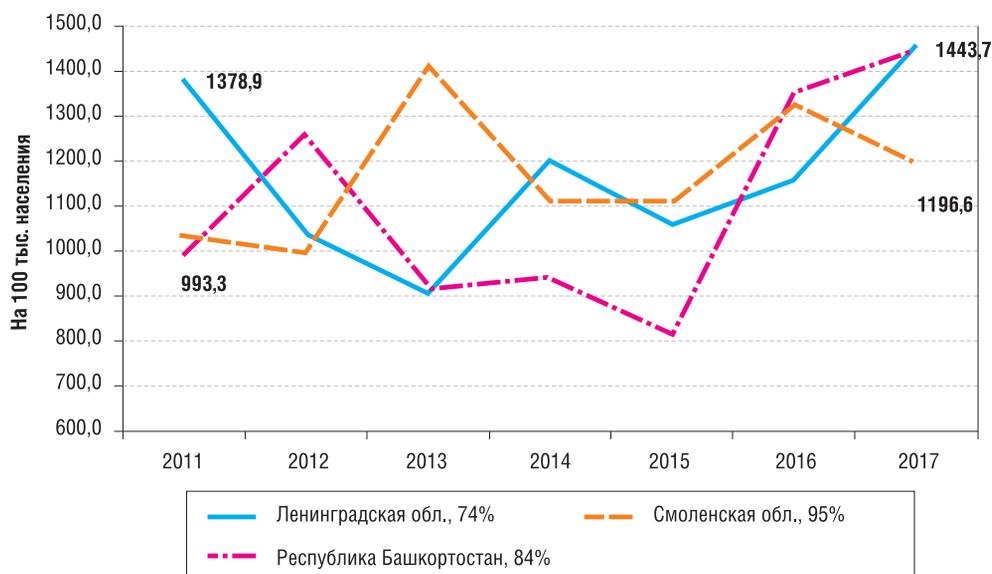
По данным Формы № 51с федерального статистического наблюдения, начиная с 2015 г. наметилось снижение смертности от пневмоний во всех возрастных группах детей (до 1 года, 1 год, 2 года, 1–4 года, 5–9 лет и в целом по группе 0–17 лет). Так, смертность детей до 1 года от пневмоний снизилась на 35% — с 27,7 на 100 тыс. населения в 2014 г. (529 случаев) до 17,9 в 2016 (346 случаев). Смертность от бактериальной пневмонии данной возрастной группы детей также уменьшилась: с 4,9 на 100 тыс. в 2014 г. (93 случая) до 3,0 в 2016 (58 случаев).

Начиная с 2015 г. в динамике смертности от пневмоний в возрастной группе детей 1–2 лет наметилось снижение (рис. 5). Так, если в 2014 г. смертность от всех пневмоний составляла 3,74 на 100 тыс. населения (135 случаев), то в 2016 г. она снизилась до 2,61 (100 случаев). Наблюдается снижение смертности и от бактериальной пневмонии — с 0,75 на 100 тыс. населения в 2014 г. (27 случаев) до 0,47 в 2016 (18 случаев).

Заболеваемость детей до 14 лет острыми средними отитами до введения вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, по среднемноголетним данным за 2010–2014 гг., составляла 3001,2 на 100 тыс. населения, и к 2016 г. снизилась до 2852,2 (рис. 6). В 2017 г. наметившееся ранее снижение заболеваемости острыми средними отитами среди детского населения до 14 лет продолжилось и достигло уровня 2702,2 на 100 тыс. населения [18].

Рис. 4. Заболеваемость детей в возрасте 1 года – 2 лет бактериальными внебольничными пневмониями в некоторых регионах Российской Федерации в 2011–2017 гг.

Fig. 4. Morbidity of children aged 1–2 years due to bacterial community-acquired pneumonia in some regions of the Russian Federation in 2011–2017



Примечание. Показан уровень охвата вакцинопрофилактикой против пневмококковой инфекции в данных регионах детей в возрасте до 12 мес жизни.

Note. The coverage of children under 12 months of age with prophylactic pneumococcal vaccination in these regions is shown.

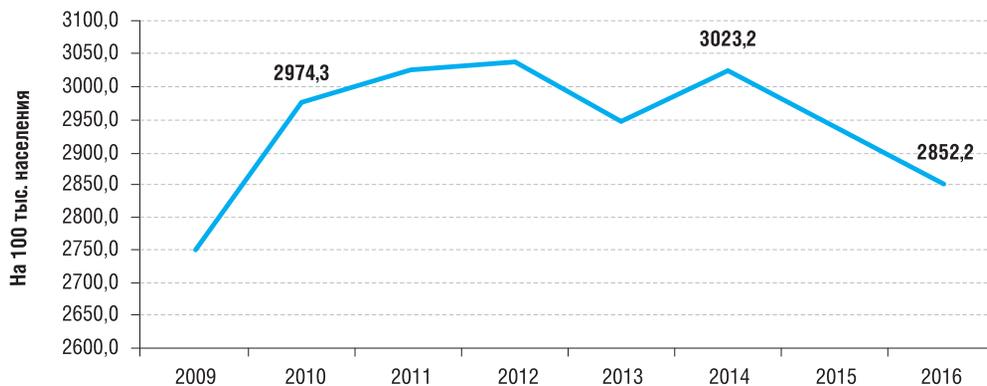
Рис. 5. Смертность детей в возрасте 1 года – 2 лет от пневмоний в Российской Федерации в 2009–2016 гг. (абс. число случаев), Форма № 51с

Fig. 5. Mortality of children aged 1–2 years due to pneumonia in the Russian Federation in 2009–2016 (absolute number of cases), Form No. 51s



Рис. 6. Заболеваемость острым средним отитом детей в возрасте до 14 лет в Российской Федерации в 2009–2016 гг. (Форма № 12)

Fig. 6. Incidence of acute otitis media in children under 14 years of age in the Russian Federation in 2009–2016 (Form No. 12)



Дополнительные результаты исследования

О проблеме и причинах низкого охвата пневмококковой вакцинацией в Москве и Московской области могут свидетельствовать в частности результаты опроса родителей, проведенного в отделении вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НМИЦ здоровья детей в 2017 г. Одновременное исследование путем анкетирования 100 родителей по вопросам отношения к прививкам показало низкий уровень их осведомленности о необходимости вакцинации детей против пневмококковой инфекции [20]. Оказалось, что чуть менее половины опрошенных родителей (43; 43%), впервые обратившихся в отделение, даже не были извещены участковым педиатром о внесении прививки против пневмококковой инфекции в список календарных вакцин. При этом большинство родителей (56; 56%) хотели бы получать более подробную информацию о вакцинации, и в первую очередь от медицинских работников, поскольку именно они вызывают наибольшее доверие (91; 91%).

Проведенный в январе-феврале 2018 г. повторный опрос родителей ($n=252$) в отделении вакцинопрофилактики НМИЦ здоровья детей о вакцинации детей против пневмококковой инфекции еще раз указал на серьезную недоработку специалистов первичного звена в вопросах своевременности донесения гражданам полной и объективной информации о необходимости профилактических прививок, включенных в Национальный календарь [21]. Несмотря на то, что преимущественное большинство младенцев (180; 71,4%) с рождения наблю-

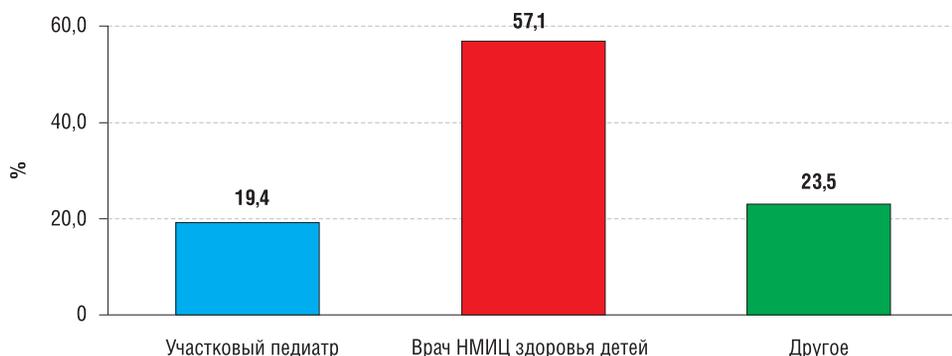
далось в муниципальной поликлинике, где проводились профилактические прививки в первые месяцы жизни ребенка, лишь каждый пятый родитель (49; 19,4%) был ознакомлен участковым педиатром с расширением списка обязательных прививок. В большинстве случаев (144; 57,1%) родители впервые узнавали о рутинной пневмококковой вакцинации лишь у нас, в центре иммунопрофилактики (рис. 7).

Среди причин отказа от своевременной вакцинации против пневмококковой инфекции 1/3 всех опрошенных (102; 40,5%) отметили отсутствие информации о ее необходимости, в ряде случаев (42; 16,7%) педиатром поликлиники был дан отвод от введения пневмококковой вакцины, а некоторые родители (23; 9,1%) даже упомянули совет врача в качестве основной причины отказа от прививки против пневмококковой инфекции (рис. 8). Среди причин отводов от вакцинации многие состояния, такие как бронхиальная астма, недоношенность, частая респираторная заболеваемость, являются первоочередными по риску развития тяжелых форм пневмококковой инфекции и потому требуют обязательного и своевременного введения пневмококковой вакцины.

С учетом данных фактов и упущенного времени в центре иммунопрофилактики НМИЦ здоровья детей 101 (40,1%) младенец был вакцинирован в возрасте до 6 мес, дети второго полугодия жизни получили первую дозу пневмококковой вакцины лишь в 19,4% (49) случаев (рис. 9). В половине случаев (133; 52,8%) вакцинация против пневмококковой инфекции проводилась одно-

Рис. 7. Первоисточник информирования родителей о вакцинации против пневмококковой инфекции

Fig. 7. The primary source of informing parents about pneumococcal vaccination

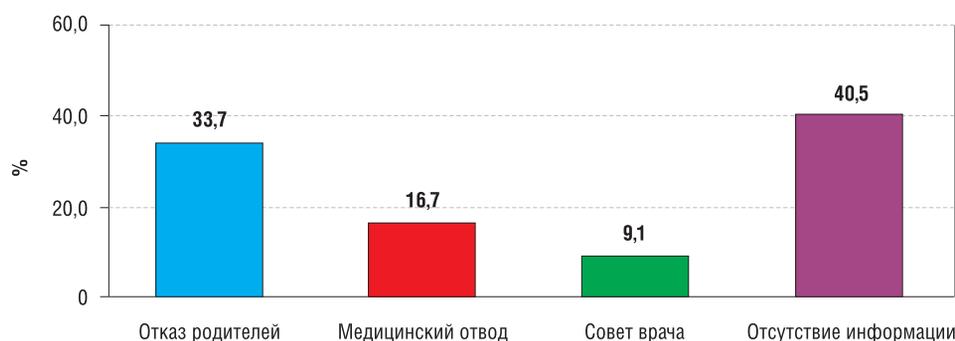


Примечание. По данным отделения вакцинопрофилактики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, n=252 [21].

Note. According to the Department of Prophylactic Vaccination of the Federal State Autonomous Institution of the Russian Federation Ministry of Health 'National Medical Research Centre for Children's Health', n=252 [21].

Рис. 8. Причины отказа от своевременной вакцинации против пневмококковой инфекции

Fig. 8. The reasons for refusal of timely pneumococcal vaccination

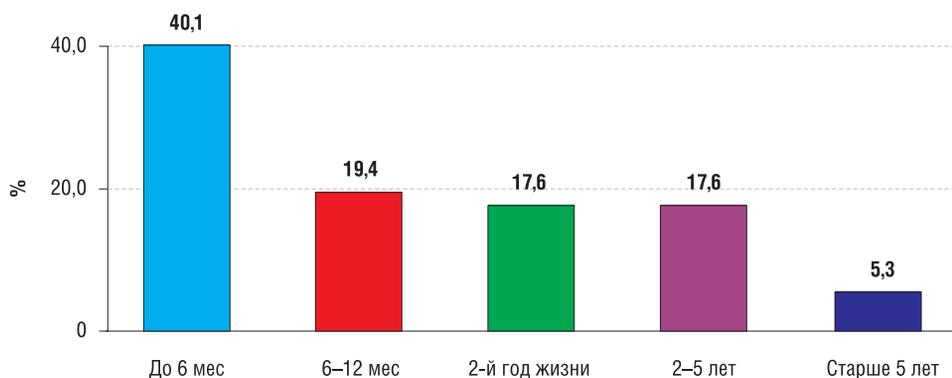


Примечание. По данным отделения вакцинопрофилактики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, n=252 [21].

Note. According to the Department of Prophylactic Vaccination of the Federal State Autonomous Institution of the Russian Federation Ministry of Health 'National Medical Research Centre for Children's Health', n=252 [21].

Рис. 9. Возраст первой вакцинации против пневмококковой инфекции

Fig. 9. Age of the first pneumococcal vaccination



Примечание. По данным отделения вакцинопрофилактики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, n=252 [21].

Note. According to the Department of Prophylactic Vaccination of the Federal State Autonomous Institution of the Russian Federation Ministry of Health 'National Medical Research Centre for Children's Health', n=252 [21].

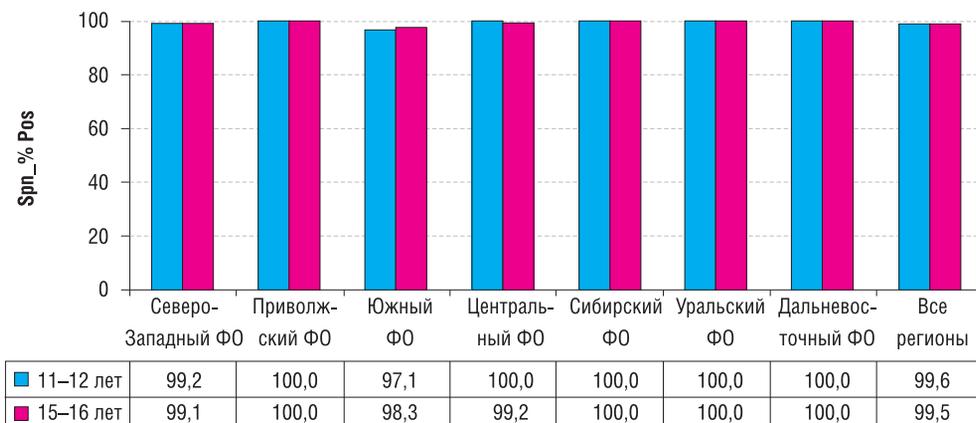
временно с другими прививками, что не оказало влияния на ее переносимость и профиль безопасности.

Сотрудниками НМИЦ здоровья детей в сотрудничестве с ВОЗ (WHO Collaborating Center) и при поддержке Минздрава России был проведен Проект по комплексной оценке здоровья российских подростков, направленный на содействие улучшению здоровья детей школьного возраста и совершенствование системы

оказания педиатрической помощи в образовательных учреждениях России. В рамках проекта были выполнены выезды бригад специалистов во все федеральные округа РФ для комплексной оценки состояния здоровья школьников в возрасте 11 и 15 лет (обследовано более 1500 школьников). В семи федеральных округах (Северо-Кавказский, Дальневосточный, Центральный, Приволжский, Южный, Сибирский, Уральский) проведе-

Рис. 10. Распространенность выявления специфических антител IgG к пневмококку в зависимости от возраста подростков и региона России, n=1693 [21]

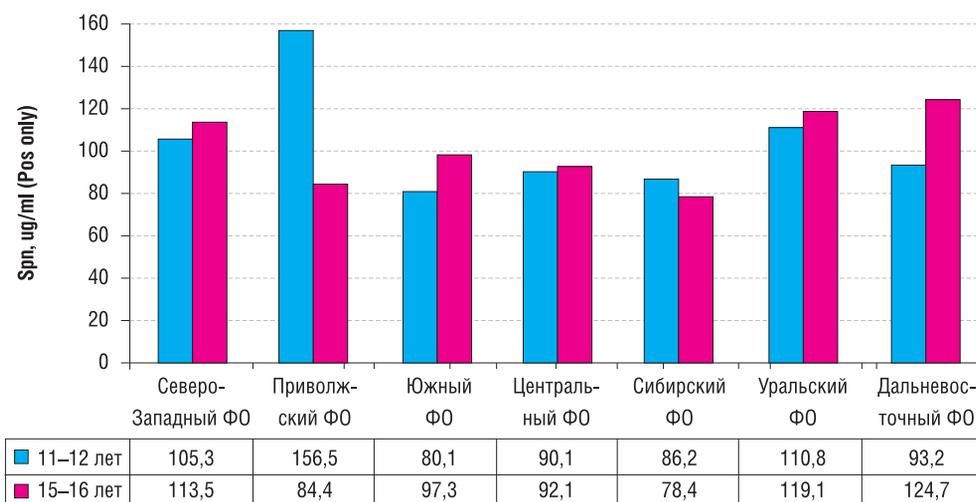
Fig. 10. The prevalence of the detection of specific pneumococcal IgG antibodies, depending on the age of adolescents and the Russian region, n=1,693 [21]



Примечание. ФО — федеральный округ.
Note. ФО — Federal District.

Рис. 11. Уровень специфических антител IgG к пневмококку в зависимости от возраста подростков и региона России, n=1693 [21]

Fig. 11. The level of specific pneumococcal IgG antibodies, depending on the age of adolescents and the Russian region, n=1,693 [21]



Примечание. ФО — федеральный округ.
Note. ФО — Federal District.

но изучение напряженности иммунитета у подростков против вакциноуправляемых инфекций, в том числе против пневмококка [21]. В частности, специфические IgG антитела к пневмококкам различных серотипов были выявлены у всех детей (99,5%) независимо от региона и возрастной группы (рис. 10). Концентрация антител значительно превышала уровень защитных титров специфических антител против пневмококковой инфекции, определяемых методом ELISA, критерием которых принято считать 0,35 мкг/мл (рис. 11) [22, 23].

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Согласно данным форм государственного статистического наблюдения, к 2017 г. удалось достичь достаточно высокого уровня охвата детей первых лет жизни (87,7%) вакцинацией против пневмококковой инфекции, в некоторых регионах приближающегося к 100%. Несмотря на непродолжительный период от начала вакцинации против пневмококковой инфекции, уже имеются свиде-

тельства ее эффективности. Так, снизилась смертность детей в возрасте до 2 лет как в целом от пневмоний, так и от пневмонии бактериальной этиологии. В ряде федеральных округов (Центральный, Сибирский) наблюдается ее уменьшение среди всех детей. Наиболее значимое снижение смертности от внебольничных пневмоний (на 35%) было зафиксировано среди младенцев первого года жизни. После начала вакцинации против пневмококковой инфекции наметилось снижение заболеваемости острыми средними отитами среди детей до 14 лет.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты исследования продемонстрировали проблему позднего, несвоевременного начала вакцинации младенцев против пневмококковой инфекции (73,4% детей до 1 года в РФ получили вакцинацию против пневмококковой инфекции не в первом полугодии жизни, а в возрасте от 6 до 12 мес). В некоторых регионах остается относительно высоким уровень отказов и медицинских отводов от вакцинации, в других — непро-

тив, он близок к нулю, что может свидетельствовать о недостатках регистрации. Таким образом, для полноценного анализа вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции требуется выполнение дополнительных исследований: серологического мониторинга, мониторинга побочного действия вакцин, выборочных исследований по выявлению уровней отказов и медицинских отводов от вакцинации и т.д. Кроме того, для улучшения ситуации в регионах видится целесообразным проведение дополнительного анализа причин отказов (недостаточный уровень осведомленности врачей относительно эффективности и безопасности иммунобиологических медицинских препаратов, недостаток информации для родителей и т.д.) и медицинских отводов от вакцинации (недостаточный уровень осведомленности врачей относительно показаний к вакцинации — временных и постоянных, и т.д.).

Обсуждение дополнительного результата исследования

Полученные данные серологического исследования напряженности иммунитета к пневмококкам косвенно свидетельствуют о перенесенных подростками в анамнезе и, по-видимому, неоднократно различных формах пневмококковой инфекции.

Ограничения исследования

Оценка документированного уровня охвата вакцинопрофилактикой по учетно-отчетным формам является в известной степени ориентировочной: она не отражает главного результата — фактической привитости и защищенности.

Другой существенной проблемой анализа эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции является неполнота регистрации и этиологической расшифровки внебольничных пневмоний. Клиническими рекомендациями по внебольничной пневмонии и СП 3.1.2.3116-13 «Профилактика внебольничных пневмоний» проведение микробиологических исследований рекомендовано только при пневмониях тяжелого течения и госпитализированным пациентам. При лечении внебольничных пневмоний в амбулаторных условиях микробиологические исследования рутинно не проводятся, так как они считаются недостаточно информативными и не оказывают существенного влияния на тактику лечения и прогноз [24, 25]. Вероятно, этим и объясняется низкий уровень этиологической расшифровки внебольничных пневмоний. Так, сразу после включения внебольничных пневмоний в форму федерального статистического наблюдения уровень установления их этиологии не превышал половины всех случаев (46% в 2011 г.), снизившись до 29% к 2017 г. Крайне низким является и уровень установления пневмококковой этиологии: в 32 регионах РФ верификация не осуществлялась ни в один из годов на протяжении всего периода наблюдения. Все это делает невозможным прямой анализ влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на заболеваемость детей и взрослых пневмококковыми внебольничными пневмониями. Оценка эффективности вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции по уровню и динамике заболеваемости всеми внебольничными пневмониями является косвенной, так как они имеют весьма разнообразную этиологическую картину. Так, по последним данным, в структуре этиологических агентов внебольничных пневмоний у детей до 2 лет преобладают вирусы (55%), а также хламидии и микоплазмы (31%). На долю «типичных» бактериальных возбудителей приходится 13% [26].

Вероятно, в том числе и этим фактом объясняются отсутствие положительного результата вакцинопрофилактики и рост заболеваемости внебольничных пневмоний в некоторых регионах, несмотря на документированные успехи вакцинации против пневмококковой инфекции.

Результаты анкетирования родителей по вопросам вакцинации пневмококковой инфекции отражают отношение отдельной группы семей, обращающихся во внебюджетные медицинские учреждения в счет личных средств, что свидетельствует об их изначальной заинтересованности в проведении вакцинопрофилактики детей. Таким образом, ситуация в целом по стране относительно охвата и своевременности вакцинации против пневмококковой инфекции может быть еще более неблагоприятной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За прошедший с введения плановой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции период в большинстве регионов был достигнут высокий уровень охвата прививками (87%). При этом большинство детей (73%) были вакцинированы несвоевременно. Внедрение плановой вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции позволило на 35% снизить смертность детей от внебольничных пневмоний, привело к уменьшению заболеваемости острыми средними отитами. При этом доля внебольничных пневмоний установленной этиологии составляет всего 29%, что затрудняет оценку эффективности вакцинации в их отношении и требует дальнейшего совершенствования системы эпиднадзора.

Одной из серьезных проблем несвоевременной вакцинации младенцев против пневмококковой инфекции является неудовлетворительная информационная работа специалистов первичного звена, что требует организации и усовершенствования подготовки медицинских кадров как на этапе студенческого образования, так и в дальнейшем, регулярного повышения квалификации практикующих педиатров. Целесообразно проведение дополнительного анализа причин отказов и медицинских отводов от вакцинации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

ORCID

Н.И. Брико

<http://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

В.А. Коршунов

<http://orcid.org/0000-0002-2562-9695>

Л.С. Намазова-Баранова

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

А.А. Баранов

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

Ю.В. Лобзин

<http://orcid.org/0000-0002-6934-2223>

Н.А. Костенко

<http://orcid.org/0000-0001-6290-6586>

М.В. Федосеенко

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

Е.А. Вишнёва

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

М.И. Броева

<http://orcid.org/0000-0002-4669-9510>

Е.Л. Семикина

<http://orcid.org/0000-0001-8923-4652>

Н.А. Маянский

<http://orcid.org/0000-0001-8077-5313>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. who.int [интернет]. Иммунизация, вакцины и биологические препараты. Пневмококковая инфекция [доступ от 21.08.2018]. [Immunization, vaccines and biologicals. Pneumococcal disease. (In Russ.)] Доступ по ссылке <http://www.who.int/immunization/diseases/pneumococcal/ru/>.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т.12. — №5 — С. 550–558. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, et al. Vaccinal prevention of pneumococcal infection in children. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(5):550–558. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v12i5.1457.
3. Брико Н.И. Бремя пневмококковых инфекций и направления совершенствования эпидемиологического надзора в России // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2013. — №6 — С. 4–9. [Briko NI. The burden of pneumococcal infections and the directions of improving epidemiological surveillance in Russia. *Epidemiology and infectious diseases*. 2013;(6):4–9. (In Russ.)]
4. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Костинов М.П., и др. *Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции: междисциплинарное учебное пособие для врачей*. — М.; 2017. — 112 с. [Briko NI, Namazova-Baranova LS, Kostinov MP, et al. *Epidemiologiya, klinika i profilaktika pneumokokkovoï infektsii: mezhdistsiplinarnoe uchebnoe posobie dlya vrachei*. Moscow; 2017. 112 p. (In Russ.)]
5. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012;7(4):e36226. doi: 10.1371/journal.pone.0036226.
6. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Order of the Ministry of Health of Russia № 125n dated 21 March 2014 «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam». (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/70647158/>. Ссылка активна на 22.06.2018.
7. Федосеенко М.В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: современный взгляд на проблему // *РМЖ*. — 2009. — Т.17. — №1 — С. 36–41. [Fedoseenko MV. Perspektiva vaksinoprofilaktiki pneumokokkovoï infektsii: sovremennyy vzglyad na problemu. *RMZh*. 2009;17(1):36–41. (In Russ.)]
8. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997–2004. *Pediatrics*. 2008;121(2):253–260. doi: 10.1542/peds.2007-0619.
9. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):535–543. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70044-7.
10. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013;31(52):6232–6238. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.032.
11. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis*. 2014;59(8):1066–1073. doi: 10.1093/cid/ciu524.
12. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health*. 2018;6(7):e744–e757. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X.
13. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., и др. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т.15. — №1 — С. 58–74. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Vishneva EA, et al. Theoretical background and real results: a data review on vaccine prevention of pneumococcal infection in the world. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(1):58–74. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v15i1.1844.
14. Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. *Vaccine*. 2017;35(35 Pt B):4646–4651. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.070.
15. Бровкина А.А., Балькова Л.А., Кулагина Н.Б. Опыт применения пневмококковой конъюгированной вакцины в интернатном учреждении Республики Мордовия // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т.11. — №6 — С. 120–124. [Brovkina AA, Balykova LA, Kulagina NB. The experience of pneumococcal conjugate vaccine usage in orphanage institution of the Republic of Mordovia. *Current pediatrics*. 2012;11(6):120–124. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v11i6.503.
16. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Профилактика пневмококковой инфекции у детей с хроническими заболеваниями носоглотки снижает уровень заболеваемости другими инфекциями респираторного тракта: результаты проспективного сравнительного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т.14. — №5 — С. 557–563. [Vavilova VP, Vavilov AM, Cherkaeva AN. Prevention of pneumococcal infection in children with chronic diseases of the nasopharynx reduces the incidence of other respiratory tract infections: results of a comparative prospective study. *Current pediatrics*. 2015;14(5):557–563. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v14i5.1439.
17. Чучалин А.Г., Онищенко Г.Г., Колосов В.П., и др. Клинико-эпидемиологическая оценка эффективности вакцинации детей против пневмококковой инфекции в Амурской области // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2016. — №3 — С. 57–63. [Chuchalin AG, Onischenko GG, Kolosov VP, et al. Clinical and epidemiological assessment of the effectiveness of vaccination of children against pneumococcal infection in the Amur region. *Journal of microbiology, epidemiology, and immunobiology*. 2016;(3):57–63. (In Russ.)]
18. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2018. — 268 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2017 godu: gosudarstvennyy доклад. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2018. 268 p. (In Russ.)] Доступно по: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf. Ссылка активна на 2.06.2018.

19. *Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: методические указания.* — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2014. — 39 с. [*Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnykh pnevmonii: metodicheskie ukazaniya.* Moscow: Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii Rosпотреbnadzora; 2014. 39 p. (In Russ).]
20. Гайворонская А.Г., Федосеенко М.В., Калюжная Т.А., и др. Результаты анализа анкетирования родителей по вопросам вакцинопрофилактики. / XIX Конгресс 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 vaksino profilaktiki. (Conference proceedings) XIX Kongress pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye problemy pediatrii»; 2017 feb 17–19; Moscow. (In Russ).]
21. Намазова-Баранова Л.С. Вакцинация против пневмококковой инфекции — фактор формирования здоровья детей. / XIX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»; Февраль 17–19, 2017; Москва. [Namazova-Baranovoia LS. Vaksinatziya protiv pnevmokokkovoi infektsii — faktor formirovaniya zdorov'ya detei. (Conference proceedings) XIX Kongress pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye problemy pediatrii»; 2017 feb 17–19; Moscow. (In Russ).]
22. Jódar L, Butler J, Carlone G, et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine.* 2003;21(23):3265–3272. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00230-5.
23. Икоев В.Н., Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., и др. Особенности изучения иммуногенности бактериальных вакцин в клинических исследованиях // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2013. — №1 — С. 6–11. [Ikoev VN, Nikityuk NF, Obukhov YI, et al. Highlights of studying bacterial vaccines immunogenicity in clinical trials. *Biopreparaty.* 2013;(1):6–11. (In Russ).]
24. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. *Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации* [интернет]. — М.; 2018 [доступ от 22.06.2018]. Доступ по ссылке http://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/?clear_cache=Y.
25. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 62 от 18 ноября 2013 года «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3116-13 «Профилактика внебольничных пневмоний»». [Decision of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation № 62 dated 18 November 2013 «Ob utverzhdenii sanitarno-epidemiologicheskikh pravil SP 3.1.2.3116-13 “Profilaktika vnebol'nichnykh pnevmonii”». (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/499059987>. Ссылка активна на 22.06.2018.
26. Горбич О.А. Эпидемиологическая характеристика и профилактика внебольничных пневмоний у детей: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — Минск; 2018. [Gorbich OA. *Epidemiologicheskaya kharakteristika i profilaktika vnebol'nichnykh pnevmonii u detei.* [dissertation abstract] Minsk; 2018. (In Russ).] Доступно по: <http://www.vak.org.by/sites/default/files/2018-05/%D0%90%D0%B2%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%B5%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%82%20%D0%93%D0%BE%D1%80%D0%B1%D0%B8%D1%87.pdf>. Ссылка активна на 22.04.2018.

Е.Н. Серебрякова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, И.А. Беляева^{2, 3}, Д.К. Волосников¹¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Хронические заболевания у детей дошкольного возраста, перенесших в неонатальном периоде критические состояния: одноцентровое когортное исследование

Контактная информация:

Серебрякова Елена Николаевна, доцент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «ЮГМУ» Минздрава России

Адрес: 454080, Челябинск, ул. Воровского, д. 64, тел.: +7 (351) 260-74-57, e-mail: doctor-hit@yandex.ru

Статья поступила: 08.06.2018 г., принята к печати: 28.07.2018 г.

Предполагается, что тяжесть синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, может оказывать влияние на частоту хронических заболеваний в дошкольном возрасте. **Цель исследования** — изучить связь органических дисфункций у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния, с развитием хронических заболеваний в дошкольном возрасте. **Методы.** В исследование включали детей дошкольного возраста (6–7 лет), перенесших СПОН в неонатальном периоде. Тяжесть СПОН оценивали по шкале NEOMOD: ≥ 5 баллов — тяжелая дисфункция (основная группа), ≤ 4 баллов — умеренная (группа сравнения). Данные о частоте хронических заболеваний получены из истории развития ребенка (форма № 112/у), карты профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего (форма № 030-ПО/у-12), данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования, данных осмотра узкими специалистами. **Результаты.** В исследование включено 198 детей, из них 100 с тяжелыми и 98 с умеренными проявлениями СПОН. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, социальным факторам (возраст и уровень образования родителей), месту проживания (город/село). Хронические заболевания в дошкольном возрасте имели место в 54 и 26% случаев соответственно ($p < 0,001$). Наиболее частыми были психические расстройства и расстройства поведения — 40 и 16% ($p < 0,001$), в том числе грубая задержка психомоторного развития в 18 и 1% ($p < 0,001$) случаев соответственно; заболевания нервной системы — 30 и 14% ($p = 0,010$), в том числе детский церебральный паралич в 25 и 8% ($p = 0,002$) случаев соответственно; заболевания глаз и придаточного аппарата — 28 и 24% ($p = 0,517$), в том числе амблиопия в 8 и 3% случаев соответственно ($p = 0,113$). Инвалидность имела место в 19 (19%) случаях в основной группе и в 5 (5%) — в группе сравнения ($p = 0,003$). **Заключение.** Тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде ассоциируются с более высокой частотой грубой задержки психомоторного развития и детского церебрального паралича в дошкольном возрасте, чем умеренные проявления СПОН; тяжелые проявления СПОН не связаны с увеличением частоты патологии глаза и придаточного аппарата.

Ключевые слова: новорожденные, дети дошкольного возраста, синдром полиорганной недостаточности, хронические заболевания, недоношенность.

(Для цитирования: Серебрякова Е.Н., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Волосников Д.К. Хронические заболевания у детей дошкольного возраста, перенесших в неонатальном периоде критические состояния: одноцентровое когортное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 300–309. doi: 10.15690/pf.v15i4.1944)

ОБОСНОВАНИЕ

Позитивная динамика численности детского населения в Российской Федерации, обусловленная повышением рождаемости с максимумом в 2012 г., в последние несколько лет характеризуется стагнацией и некоторым снижением, обусловленным снижением рождаемости [1]. Совершенствование медицинских технологий, применяемых в перинатологии, привело к значительному снижению перинатальной и неонатальной смертности [2], и в то же время к росту инвалидности, поэтому профилактика детской инва-

лидности и эффективная социальная и медицинская реабилитация детей с ограниченными возможностями здоровья остаются важным приоритетом социальной политики.

Стабилизация показателей общей заболеваемости детей в последние годы имеет место, однако уровень общей заболеваемости среди детей остается высоким [1]. Сохраняется на высоком уровне заболеваемость детей, обусловленная перинатальной патологией, ведущей к детской инвалидности и смертности. В 2016 г. общая заболеваемость среди детей в возрасте 0–14

лет в Российской Федерации составила 224 933,5, в том числе психические расстройства и расстройства поведения — 2859,1, болезни нервной системы — 9285,4 (на 100 000 населения) [1].

В последние десятилетия все больше оснований получает концепция «первых 1000 дней» [3] о ведущей роли стартовых этапов онтогенеза в происхождении отсроченной патологии. Неонатальный период является критическим для развития нервной системы, и воздействие повреждающих факторов в этот период (гипоксия, ишемия, инфекция) значительно увеличивает риск возникновения заболеваний нервной системы и психических расстройств [4–6]. Связь между тяжестью состояния ребенка в неонатальном периоде и частотой хронических заболеваний в школьном возрасте показана в ряде исследований [4, 6]. Как известно, успешное освоение школьной программы ребенком тесно связано с достигнутым к дошкольному возрасту уровнем нервно-психического развития и соматическим здоровьем [7]. В настоящее время остается недостаточно изученной взаимосвязь между частотой хронических заболеваний у детей дошкольного возраста и тяжестью состояния в неонатальном периоде. Использование валидированной шкалы оценки тяжести органных дисфункций NEOMOD, обладающей высокой прогностической ценностью [8, 9], обеспечивает высокий методологический уровень проведенного исследования.

Целью настоящего исследования было изучить связь органных дисфункций у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния, с развитием хронических заболеваний в дошкольном возрасте.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое когортное исследование с проспективной оценкой исходов.

Данная работа является частью исследования патогенеза критических состояний у новорожденных и возможности прогнозирования отдаленных исходов критических состояний, перенесенных детьми в неонатальном периоде. Согласно анализу частоты острых респираторных инфекций у детей дошкольного возраста более высокая распространенность выявлена среди детей с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) в неонатальном периоде [10].

Критерии соответствия

Критерии включения:

- развитие СПОН в возрасте от 0 до 7 сут жизни;
- возраст ребенка 6–7 лет на момент анализа частоты хронических заболеваний;
- информированное согласие законных представителей ребенка на использование в научных целях данных, полученных при клиническом, лабораторном, инструментальном обследовании.

Критерии невключения:

- пребывание ребенка в стационаре в неонатальном периоде менее 48 ч;
- фенотипические признаки хромосомных аномалий, подтвержденные кариотипированием;
- выявленные при обследовании врожденные пороки развития и наследственные заболевания;
- начало посещения школы ребенком.

Elena N. Serebryakova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{2,3}, Irina A. Belyaeva^{2, 3}, Dmitrii K. Volosnikov¹

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

The Prevalence of Chronic Diseases in Children who Have Undergone Critical Periods with A Different Severity of Organ Dysfunction in the Neonatal Period: A Retrospective Cohort Study

It is assumed that the severity of the multiple organ dysfunctions syndrome (MODS) in children who have experienced critical conditions in the neonatal period may influence the prevalence of chronic diseases in the preschool age. **The aim of the study** was to study the relationship between the severity of organ dysfunction in children who had undergone critical conditions in the neonatal period, and the prevalence of chronic diseases in preschool age. **Methods.** The study included children with MODS, the severity of which was assessed on the NEOMOD scale (moderate dysfunction ≤ 4 points, severe ≥ 5 points). Data on the prevalence of chronic diseases were obtained from the history of the child's development (form № 112/y), a card for preventive medical examination of a minor (form № 030-PO/y-12), objective examination data, laboratory and instrumental survey methods, examination data by narrow specialists. **Results.** The study included 198 children, 100 of them with severe manifestations of SPON and 98 with moderate manifestations of SPON. The groups were comparable by sex, age, social factors (age and level of education of parents), place of residence (city/village). Chronic diseases in preschool age occurred in 54% and 26% of cases, respectively, $p < 0.001$. The most frequent were psychiatric and behavioral disorders: 40% and 16%, $p < 0.001$, including coarse psychomotor development delay (PDD) of 18% and 1%, $p < 0.001$; diseases of the nervous system: 30 and 14%, $p = 0.010$, including cerebral palsy (CP) 25% and 8%, $p = 0.002$; diseases of the eye: 28% and 24%, $p = 0.517$, including amblyopia 8% and 3% of cases, $p = 0.113$, respectively. Disability occurred in 19 (19%) cases in the main group, and in 5 (5%) cases in the comparison group ($p = 0.003$). **The conclusion.** Severe manifestations of MODS in the neonatal period are associated with a higher frequency of coarse PDD and CP in preschool age than mild manifestations of MODS, severe manifestations of MODS are not associated with an increase in the frequency of pathology of the eye.

Key words: newborns, preschool children, polyorganic insufficiency syndrome, chronic diseases, prematurity.

(For citation: Serebryakova Elena N., Namazova-Baranova Leyla S., Belyaeva Irina A., Volosnikov Dmitrii K. The Prevalence of Chronic Diseases in Children who Have Undergone Critical Periods with A Different Severity of Organ Dysfunction in the Neonatal Period: A Retrospective Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (4): 299–309. doi: 10.15690/pf.v15i4.1944)

Диагностические критерии

СПОН устанавливали при поступлении ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при наличии признаков дисфункции ≥ 2 систем органов и ≥ 2 критериев синдрома системного воспалительного ответа [11, 12]. Наличие дисфункции определяли по шкале NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score, Неонатальная шкала оценки тяжести полиорганной недостаточности), оценивая состояние семи систем организма новорожденного (табл. 1).

Шкала позволяет оценить тяжесть органных дисфункций независимо от срока гестации, массы тела при рождении и инвазивности вмешательства на протяжении всего неонатального периода. При отсутствии признаков дисфункции системы органов присваивали 0 баллов, при умеренной дисфункции системы — 1 балл, при выраженной — 2 балла (см. табл. 1) [8, 9]. Высокая валидность шкалы NEOMOD показана в ряде исследований [13, 14]. Критериями системного воспалительного ответа считали следующие [12]:

- частоту сердечных сокращений <100 или >190 уд./мин;
- частоту дыхания >68 в минуту;
- температуру тела $<36^\circ\text{C}$ или $>38,5^\circ\text{C}$;
- общее количество лейкоцитов $>34 \times 10^9/\text{л}$.

Условия проведения

Исследование проведено в Челябинской областной детской клинической больнице (Челябинская ОДКБ): ОРИТ № 1 и № 2, педиатрическое отделение для новорожденных детей, консультативная поликлиника Челябинской ОДКБ. В исследование включали детей,

родившихся в 15 из 16 городских округов и в 25 из 27 муниципальных районов в учреждениях родовспоможения Челябинской области в период с сентября 2009 по май 2011 г. Дети находились под наблюдением с момента поступления в ОРИТ до выписки из стационара. Продолжительность наблюдения участием в исследовании не определялась.

Исходы исследования

Основной исход исследования: число случаев, структура и тяжесть хронических заболеваний у детей дошкольного возраста с разной тяжестью СПОН в раннем неонатальном периоде.

Дополнительные исходы исследования: число, структура и тяжесть случаев хронических заболеваний у детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, в зависимости от сроков гестации (доношенные/недоношенные) и этиологии органных дисфункций.

Методы регистрации исходов исследования

Тяжесть СПОН определяли с учетом максимальной оценки дисфункции систем по шкале NEOMOD, зарегистрированной в раннем неонатальном периоде. Выделяли детей с тяжелыми (оценка ≥ 5 баллов) и умеренными (≤ 4 баллов) проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде [8, 13].

На основании данных истории болезни изучали анамнестические и клинические данные, результаты лабораторного и инструментального обследования, особенности проведенного стационарного лечения. Анамнестические данные уточняли, проводя интервьюирование матерей

Таблица 1. Показатели, используемые для определения в неонатальном периоде дисфункции систем органов (шкала NEOMOD, адаптировано из [8])

Table 1. The indices used to determine the dysfunction of organ systems in the neonatal period (the NEOMOD scale, adapted from [8])

Система	Показатели
Центральная нервная система	0 — отсутствие ВЖК или ВЖК I ст. 1 — ВЖК II–III ст. 2 — кровоизлияние в паренхиму мозга, тяжелая гидроцефалия, ПВЛ, атрофия мозга
Гемостаз	0 — тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$ 1 — тромбоциты $30\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ 2 — тромбоциты $<30 \times 10^9/\text{л}$
Дыхательная система	0 — спонтанное дыхание без респираторной поддержки 1 — потребность в СДППД, фракция кислорода во вдыхаемом воздухе $>0,21$, SaO_2 88–94% при дыхании комнатным воздухом 2 — ИВЛ через интубационную трубку
Желудочно-кишечный тракт	0 — энтеральное питание или комбинация энтерального и парентерального питания 1 — полное парентеральное питание 2 — признаки ЯНЭК, перфорация кишечника
Сердечно-сосудистая система	0 — среднее АД в пределах нормы 1 — показана лекарственная терапия для поддержания АД 2 — лекарственная терапия не обеспечивает поддержание АД
Мочевыделительная система	0 — диурез >1 мл/кг в час 1 — диурез $0,2\text{--}1$ мл/кг в час 2 — диурез $<0,2$ мл/кг в час или проведение перитонеального диализа
Кислотно-основной баланс	0 — дефицит оснований <7 ммоль/л 1 — дефицит оснований $7\text{--}15$ ммоль/л 2 — дефицит оснований >15 ммоль/л

Примечание. ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние, ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция, СДППД — система дыхания под постоянным положительным давлением, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, SaO_2 — процент насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, ЯНЭК — язвенно-некротический энтероколит, АД — артериальное давление.

Note. ВЖК — intraventricular haemorrhage, ПВЛ — periventricular leukomalacia, СДППД — respiratory system with a constant positive airway pressure, ИВЛ — artificial lung ventilation, SaO_2 — arterial oxygen saturation, ЯНЭК — necrotizing enterocolitis, АД — arterial blood pressure.

включенных в исследование детей. Оценку по шкале NEOMOD проводили ежедневно, учитывали наилучшие показатели за прошедшие сутки.

Число случаев, структуру, тяжесть хронических заболеваний и наличие инвалидности оценивали на основании данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных данных, данных осмотра узкими специалистами. Анализировали данные, представленные в истории развития ребенка (форма № 112/у), карте профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего (форма № 030-ПО/у-12). Объективный осмотр включенных в исследование детей проводился в условиях консультативной поликлиники Челябинской ОДКБ, куда дети в возрасте 6–7 лет были приглашены на прием к педиатру на основании запроса на имя районных педиатров районов и округов Челябинска и Челябинской области. История развития ребенка (форма № 112/у) и карта профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего (форма № 030-ПО/у-12) предоставлялись также на основании официального запроса на имя районных педиатров районов и округов Челябинска и Челябинской области. Выявленные хронические заболевания у детей группировали по классам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВО «ЮГМУ» Минздрава России (протокол № 12 от 15.12.2011).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены с указанием медианы и 95% доверительного интервала (ДИ) для медианы. Для сравнения количественных при-

знаков в независимых группах использован критерий Манна–Уитни, для качественных признаков — точный тест Фишера (анализ основных результатов исследования) или критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на множественные сравнения (анализ дополнительных результатов исследования).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика полученных данных

С сентября 2009 по май 2011 г. в ОРИТ Челябинской ОДКБ было госпитализировано 292 новорожденных ребенка со СПОН. Летальный исход до выписки из стационара наступил в 48 (16,4%) случаях. Остальные дети ($n=244$) были выписаны под наблюдение педиатра по месту жительства. После выписки из стационара в 6 (2,5%) случаях из 244 было зафиксировано наступление, летального исхода: 5 — в грудном и раннем возрасте (4 случая смерти по причине тяжелого перинатального поражения центральной нервной системы, 1 — по причине тяжелой бронхолегочной дисплазии) и 1 — в дошкольном возрасте (несчастный случай — отравление угарным газом). Кроме того, в анализ исходов исследования не включены 40 (16,8%) детей из 238: 13 (5,5%) по причине переезда за пределы Челябинской области, 27 (11,3%) из-за отсутствия медицинской документации в медицинском учреждении по месту жительства детей. Таким образом, анализ числа случаев, структуры и тяжести хронических заболеваний проведен у 198 (83,2%) из 238 детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде.

Из 198 детей тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде имели место у 100 (основная группа), умеренные проявления СПОН — у 98 (группа сравнения). Группы были сопоставимы по полу, доле детей, родившихся недоношенными (до завершения 37-й нед гестации) и с низкой массой тела (табл. 2). Оценка по шкале APGAR на 1-й и 5-й мин

Таблица 2. Сравнительная характеристика детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде

Table 2. Comparative characteristics of children who underwent critical conditions in the neonatal period

Показатель	Тяжелый СПОН, $n=100$	Умеренно выраженный СПОН, $n=98$	p
Девочки, абс. (%)	38 (38)	42 (43)	0,563
Доношенные, абс (%), • гестационный возраст, нед	31 (31) 38 (38–39)	30 (31) 38 (38–39)	1,000 0,672
Недоношенные, абс (%), • гестационный возраст, нед	69 (69) 32 (30–33)	68 (69) 32 (30–34)	1,000 0,645
Оценка по шкале APGAR на 1-й мин, баллы • ≤ 3 балла, абс. (%)	4 (4–5) 27 (27)	5 (5–5) 19 (19)	0,368 0,136
Оценка по шкале APGAR на 5-й мин, баллы • < 7 баллов, абс (%)	6 (6–6) 41 (41)	6 (6–7) 34 (35)	0,045 0,161
Возраст при поступлении в ОРИТ, сут	3 (3–4)	3 (2–4)	0,456
Возраст на момент выписки из ЧОДКБ, сут	33 (29–41)	25 (22–32)	0,001
Масса тела при рождении, абс. (%) • НМТ (1500–2499 г) • ОНМТ (1000–1499 г) • ЭНМТ (< 1000 г)	49 (49) 14 (14) 4 (4)	38 (39) 15 (15) 6 (6)	0,192 0,953 0,733

Примечание. Тяжесть СПОН устанавливали на основании значений шкалы NEOMOD, при 2 баллах фиксировали тяжелые проявления, при 1 — умеренно выраженные. СПОН — синдром полиорганной недостаточности, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ЧОДКБ — Челябинская областная детская клиническая больница.

Note. The severity of MODS was established based on the NEOMOD scale values; severe manifestations were registered at 2 points, moderately expressed ones — at 1 point. СПОН — multiple organ dysfunction syndrome, ОРИТ — intensive care unit, ЧОДКБ — Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital.

после рождения была низкой у большинства включенных в исследование детей. Выявлены различия групп в оценке по шкале APGAR на 5-й мин после рождения: среди детей основной группы оценка по шкале APGAR <7 баллов имела место чаще, чем в группе сравнения. Сравнимые группы были сопоставимы по срокам поступления в ОРИТ с момента рождения. Вместе с тем детей с тяжелым СПОН позже выписывали из стационара (см. табл. 2).

В табл. 3 и 4 представлена структура перинатальной патологии у детей основной группы и группы сравнения в зависимости от срока гестации. Сравнимые группы имеют различия по частоте респираторного дистресс-синдрома, неонатального сепсиса, церебральной ишемии, у недоношенных детей — по частоте внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Различий по частоте врожденной пневмонии, менингита, неонатальной аспирации мекония, задержки внутриутробного развития не обнаружено. Следует отметить, что у всех включенных в исследование детей имела место сочетанная патология перинатально-го периода.

РДС как этиологический фактор СПОН с умеренными проявлениями значительно чаще встречался у новорожденных группы сравнения, в то время как в основной группе преобладала частота неонатального сепсиса, имевшего тяжелые проявления СПОН, вероятно, в связи с более интенсивной активацией системного воспалительного ответа.

Всем детям, включенным в исследование, в неонатальном периоде проводилась этапная терапия в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями, включающая в себя по показаниям оксигенотерапию, респираторную поддержку, инотропную поддержку; инфузионную терапию, парентеральное питание, энтеральное питание с учетом толерантности желудочно-кишечного тракта; антибактериальную терапию; по показаниям проводились гемотранфузионная терапия, введение иммуноглобулинов.

Диагноз бронхолегочной дисплазии на момент выписки из отделения новорожденных Челябинской ОДКБ имел место у 35 (35%) детей основной группы и у 9 (9%) группы сравнения ($p=0,000$). Легкая степень бронхолегочной дисплазии имела место в 24 случаях в основной

Таблица 3. Структура перинатальной патологии у доношенных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде

Table 3. The structure of perinatal pathology in term infants who underwent critical conditions in the neonatal period

Показатель	Основная группа n=31	Группа сравнения n=30	p*
РДС, абс. (%)	12 (39)	25 (83)	0,001
Врожденная пневмония, абс. (%)	2 (7)	1 (3)	1,000
Менингит, абс. (%)	2 (7)	2 (7)	1,000
САМ, абс. (%)	18 (58)	16 (53)	0,799
Неонатальный сепсис, абс. (%)	13 (42)	2 (7)	0,002
ЦИ, I / II / III степени, абс. (%)	7 (23)/17 (55)/7 (23)	12 (40)/17 (57)/1 (3)	0,033*
ЗВУР, абс. (%)	2 (7)	3 (10)	0,671

Примечание. * — анализ частоты церебральной ишемии проводился для $df=2$ (от degrees of freedom — степень свободы). РДС — респираторный дистресс-синдром, САМ — синдром аспирации меконием, ЦИ — церебральная ишемия, ЗВУР — задержка внутриутробного развития.

Note. * — The analysis of the frequency of cerebral ischemia was carried out for $df=2$ (degrees of freedom). РДС — respiratory distress syndrome, САМ — meconium aspiration syndrome, ЦИ — cerebral ischemia, ЗВУР — intrauterine growth restriction.

Таблица 4. Структура перинатальной патологии у недоношенных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде

Table 4. The structure of perinatal pathology in premature infants who underwent critical conditions in the neonatal period

Показатель	Основная группа n=69	Группа сравнения n=68	p*
РДС, абс. (%)	25 (36)	49 (72)	<0,001
Врожденная пневмония, абс. (%)	3 (4)	3 (4)	1,000
Менингит, абс. (%)	4 (6)	2 (3)	0,681
Неонатальный сепсис, абс. (%)	27 (39)	4 (6)	<0,001
ЦИ, I / II / III степени, абс. (%)	0 (0)/46 (67)/23 (33)	2 (3)/59 (87)/7 (10)	0,011*
ВЖК, абс. (%) I / II / III степени	8 (12)/17 (25)/10 (15)	11 (16)/2 (3)/0 (0)	<0,001*
ПВЛ, абс. (%)	24 (35)	4 (6)	<0,001
ЗВУР, абс. (%)	2 (3)	5 (7)	0,274

Примечание. * — анализ частоты церебральной ишемии и внутрижелудочковых кровоизлияний проводился для $df=2$. РДС — респираторный дистресс-синдром, ЦИ — церебральная ишемия, ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние, ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция, ЗВУР — задержка внутриутробного развития.

Note. * — The analysis of the frequency of cerebral ischemia and intraventricular haemorrhages was carried out for $df=2$. РДС — respiratory distress syndrome, ЦИ — cerebral ischemia, ВЖК — intraventricular haemorrhage, ПВЛ — periventricular leukomalacia, ЗВУР — intrauterine growth restriction.

Таблица 5. Особенности социального анамнеза детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде**Table 5.** Features of the social anamnesis of children who underwent critical conditions in the neonatal period

Показатель	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=98	p
Возраст матери, лет	27 (27–30)	26 (25–28)	0,278
Возраст отца, лет	29 (28–32)	28 (27–30)	0,269
Высшее образование, абс. (%)			
• у матери	15 (15)	20 (20)	0,355
• у отца	9 (9)	13 (13)	0,373
Неполная семья*	24 (24)	21 (21)	0,736
Место проживания (село), абс. (%)	38 (38)	54 (55)	0,387

Примечание. * — проживание только с одним из родителей.

Note. * — Living with only one parent.

группе и в 5 — в группе сравнения, средняя степень тяжести — в 9 и 3, тяжелая степень — в 2 и 1 соответственно ($p=0,529$).

В табл. 5 представлен социальный анамнез детей, включенных в исследование (возраст родителей указан на момент анализа распространенности хронических заболеваний). Сравнимые группы сопоставимы по возрасту родителей, распространенности высшего образования среди родителей, месту проживания, проживанию с одним из родителей.

Основные результаты исследования

Хронические заболевания были выявлены у 56 (56%) детей основной группы и у 26 (26%) группы сравнения ($p<0,001$). В табл. 6 представлено ранговое распределение выявленной хронической патологии у включенных в исследование детей по основным классам заболеваний. Ранжирование по частоте встречаемости хронических заболеваний проведено в основной группе детей; данные представлены в сопоставлении обеих групп участников исследования.

Таблица 6. Ранговое распределение хронических заболеваний у включенных в исследование детей по основным классам выявленных заболеваний**Table 6.** Rank distribution of chronic diseases among children enrolled in the study according to the main classes of diagnosed diseases

Класс заболеваний	Код по МКБ-10	Основная группа n=100, абс (%)	Группа сравнения n=98, абс (%)	p
Психические расстройства и расстройства поведения	F00–F99	40 (40)	16 (16)	0,001
Болезни нервной системы	G00–G98	30 (30)	14 (14)	0,01
Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00–H59	28 (28)	23 (24)	0,517
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	E00–E90	16 (16)	5 (5)	0,011
Болезни крови и кроветворных органов, и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	D50–D89	13 (13)	10 (10)	0,348
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M00–M99	10 (10)	4 (4)	0,088
Болезни органов пищеварения	K00–K93	10 (10)	1 (1)	0,005
Болезни органов дыхания	J00–J99	7 (7)	3 (3)	0,174
Болезни мочеполовой системы	N00–N99	4 (4)	0 (0)	0,121
Болезни системы кровообращения	I00–I99	2 (2)	0 (0)	0,254
Болезни уха и сосцевидного отростка	H60–H95	2 (2)	4 (4)	0,332
Болезни кожи и подкожной клетчатки	L00–L99	2 (2)	4 (4)	0,332

В структуре психических расстройств и расстройств поведения грубая задержка психомоторного развития в группе детей с тяжелым СПОН имела место в 18 (18%) случаях, в группе с умеренным СПОН — в 1 (1%) ($p<0,001$). Легкие и умеренные нарушения в психомоторной, эмоционально-вегетативной сфере, легкие и умеренные когнитивные нарушения имели место у 22 (22%) детей основной группы и у 15 (15%) группы сравнения ($p=0,153$).

В структуре заболеваний нервной системы наиболее частой нозологической формой был детский церебральный паралич (ДЦП) — у 25 (25%) детей с тяжелым СПОН и у 8 (8%) с умеренным СПОН ($p=0,001$). Следует отметить, что ДЦП был диагностирован у 18 из 19 детей с выявленной грубой задержкой психомоторного развития.

В структуре болезней глаза и его придаточного аппарата косоглазие имело место у 12 (12%) детей с тяжелым СПОН и у 11 (11%) с умеренным СПОН ($p=0,521$), гиперметропия — у 9 (9%) и 8 (8%) ($p=0,518$), астигматизм — у 4 (4%) и 8 (8%) ($p=0,177$), миопия — у 5 (5%) и 7 (7%) ($p=0,370$), амблиопия — у 8 (8%) и 3 (3%) детей ($p=0,113$).

соответственно. По поводу рубцовой ретинопатии недоношенных наблюдались у офтальмолога 6 (6%) детей с тяжелым СПОН; случаев рубцовой ретинопатии недоношенных среди детей с умеренным СПОН не было ($p=0,029$). Следует отметить, что у детей часто имела место сочетанная патология глаза и его придаточного аппарата.

В структуре заболеваний эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ низкорослость выявлена у 18 (18%) детей с тяжелым СПОН и 1 (1%) с умеренным СПОН ($p<0,001$), ожирение — у 3 (3%) и 6 (6%) ($p=0,329$), соответственно.

В структуре болезней крови и кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, во всех выявленных случаях имела место железодефицитная анемия легкой степени.

В структуре болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани наиболее распространенной нозологической формой были контрактуры суставов верхних и нижних конечностей — в 10 (10%) и 1 (1%) ($p=0,005$) случаях соответственно у детей основной группы и группы сравнения с тяжелыми формами ДЦП.

В структуре болезней органов пищеварения наиболее частой нозологической формой были хронические запоры — у 5 (5%) детей с тяжелым СПОН и 1 (1%) с умеренным СПОН ($p=0,111$). В 5 из 10 выявленных случаев заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с тяжелым СПОН хронический гастрит имел место в 3 (3%) случаях, желчнокаменная болезнь — в 1 (1%), синдром короткой кишки — в 1 (1%) (исход язвенно-некротического энтероколита, оперативное вмешательство в неонатальном периоде).

В структуре болезней органов дыхания выявлены бронхиальная астма у 5 (5%) и 2 (2%) ($p=0,231$), аллергический ринит — у 5 (5%) и 3 (3%) ($p=0,372$) детей с тяжелым и умеренным СПОН соответственно. Сочетание бронхиальной астмы и аллергического ринита имело место в большинстве выявленных случаев заболеваний органов дыхания.

У детей с тяжелым СПОН случаи диспансерного наблюдения имели место у 2 (2%) по поводу дисфункции синусового узла в структуре болезней системы кровообращения и у 4 (4%) по поводу инфекции мочевыводящих путей в структуре болезней мочеполовой системы. В структуре болезней уха и сосцевидного отростка наиболее частой нозологической формой была тугоухость — у 2 (2%) и 3 (3%) детей с тяжелым и умеренным СПОН соответственно ($p=0,490$). В структуре болезней кожи и подкожной клетчатки выявленной нозологической формой был atopический дерматит.

Инвалидность имела место у 19 (19%) детей с тяжелым СПОН и у 5 (5%) с умеренным СПОН ($p=0,003$). Из всех 24 случаев инвалидности на долю ДЦП пришлось 19 (80%).

Дополнительные результаты исследования

Частота грубой задержки психомоторного развития среди детей, родившихся доношенными ($n=61$), составила 5 (8%) случаев, среди родившихся недоношенными — ($n=137$) — 14 (10,2%) ($p=0,853$); частота ДЦП — 6 (10%) и 27 (19,7%) ($p=0,130$) соответственно.

Частота патологии глаза и придаточного аппарата среди детей, родившихся доношенными, составила 10 (16%) случаев, среди родившихся недоношенными — 41 (19,7%) ($p=0,031$). Средний срок гестации среди детей с выявленной патологией зрения ($n=51$) составил 32 (95% ДИ 31–33) нед, среди детей без патологии зрения ($n=147$) — 34 (95% ДИ 33–35) нед ($p=0,005$). Частота

патологии глаза и придаточного аппарата у недоношенных детей с выявленной ретинопатией ($n=77$) составила 34 (44%) случая, среди детей без ретинопатии ($n=60$) — 7 (12%) ($p<0,001$). Следует отметить, что частота рубцовой ретинопатии ($n=6$) из всех выявленных случаев ретинопатии недоношенных ($n=77$) составила 7,8% случаев. Рубцовая ретинопатия имела место у 6 из 11 детей с выявленной амблиопией.

Частота анемии среди детей, родившихся доношенными, составила 2 (3%) случая, среди родившихся недоношенными — 21 (15,3%) ($p=0,028$).

Статистически значимых различий по частоте заболеваний эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ, костно-мышечной системы и соединительной ткани, мочеполовой системы, системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения, заболеваний уха и сосцевидного отростка, кожи и подкожной клетчатки у включенных в исследование детей в зависимости от срока гестации не получено.

Среди детей, перенесших неонатальный сепсис ($n=46$), грубая задержка психомоторного развития имела место в 8 (17%) случаях, а среди детей без неонатального сепсиса в анамнезе ($n=152$) — в 11 (7,2%) ($p=0,078$), ДЦП, соответственно, — в 14 (30%) и 19 (12,5%) ($p=0,008$).

Среди детей, перенесших неонатальный сепсис, частота ВЖК II–III степени составила 10 (22%) случаев, ПВЛ — 9 (19%), церебральной ишемии III степени — 8 (17%); очень низкую и экстремально низкую массу тела (ОНМТ, ЭНМТ) при рождении имели 4 (9%) детей.

Среди недоношенных детей ($n=137$) с перенесенными в неонатальном периоде ВЖК II–III степени ($n=29$) грубая задержка психомоторного развития имела место в 9 (31%) случаях, среди детей без ВЖК ($n=89$) либо с ВЖК I степени ($n=19$) — в 5 (4,6%) ($p<0,001$). Частота ДЦП среди недоношенных детей с перенесенными ВЖК II–III степени составила 13 (45%) случаев, у детей без ВЖК или с ВЖК I степени — 14 (13%) ($p<0,001$).

Среди недоношенных детей с ПВЛ ($n=28$) частота грубой задержки психомоторного развития составила 13 (46%) случаев, среди детей без ПВЛ ($n=109$) — 1 (0,9%) ($p<0,001$), частота ДЦП, соответственно, — 18 (64%) и 9 (8,3%) ($p<0,001$).

Среди детей с бронхиальной астмой ($n=7$, в том числе 2 родившихся доношенными и 5 — недоношенными) в структуре перинатальной патологии в 4 случаях имел место неонатальный сепсис, в 2 — бронхолегочная дисплазия, в 1 — врожденная пневмония, в 1 — респираторный дистресс-синдром, в 1 — синдром аспирации меконием.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Частота хронических заболеваний среди детей дошкольного возраста, перенесших тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде, значительно выше, чем среди детей, перенесших умеренные проявления СПОН. Наиболее распространенной патологией у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, являются психические расстройства и расстройства поведения, заболевания нервной системы, болезни глаза и придаточного аппарата. Частота психических расстройств и расстройств поведения, в том числе грубой задержки психомоторного развития, частота заболеваний нервной системы, в том числе детского церебрального паралича, значительно выше у детей,

перенесших тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде. Тяжелые проявления СПОН не связаны с увеличением частоты заболеваний глаза и придаточного аппарата. Частота детского церебрального паралича значительно выше у детей, перенесших неонатальный сепсис. У детей от преждевременных родов частота грубой задержки психомоторного развития и детского церебрального паралича выше при наличии ВЖК II–III степени и ПВЛ.

Обсуждение основного результата исследования

Полученная в нашем исследовании взаимосвязь между тяжестью состояния в неонатальном периоде и состоянием здоровья детей в последующие возрастные периоды была показана в ряде исследований. В исследовании Е. Курзиной и соавт. [4, 6] показана взаимосвязь между тяжестью состояния ребенка в неонатальном периоде и частотой хронических заболеваний в возрасте 8–11 лет, в том числе патологии центральной нервной системы, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта. В работе Н. Мерзловой и соавт. [2] показана взаимосвязь между тяжестью состояния новорожденного в раннем неонатальном периоде и отдаленными исходами, в структуре которых наиболее частым было органическое поражение центральной нервной системы с формированием ДЦП. Доля ДЦП в структуре патологии, которая потребовала оформления инвалидности у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, по данным исследования Н. Мерзловой и соавт., составила 70% [2]. В нашем исследовании получены аналогичные данные: доля ДЦП в структуре инвалидности у детей, перенесших критические состояния, составила 80%. Следует отметить, что частота ДЦП среди детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, значительно выше, чем в популяции в целом. Заболеваемость ДЦП в Российской Федерации составляет 2,3 случая на 1000 детей (0,23%), схожий уровень заболеваемости ДЦП у детей имеет место и за рубежом [15]. По данным Н. Мерзловой и соавт. [2], частота ДЦП среди детей с ОНМТ и ЭНМТ, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, составила 25%; по нашим данным, ДЦП имел место в 25% случаев у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде и в 8% у детей с умеренными проявлениями СПОН. Наиболее тяжелые проявления СПОН у новорожденных были обусловлены двумя нозологическими формами перинатальной патологии — неонатальным сепсисом и тяжелыми перинатальными поражениями центральной нервной системы: в возрасте 6–7 лет именно у этих пациентов отмечена высокая частота ДЦП. Отсутствие статистически значимых различий по частоте ДЦП у детей в зависимости от срока гестации, вероятно, связано с небольшим объемом выборки доношенных детей в нашем исследовании.

Частота выявленной патологии глаза и придаточного аппарата в дошкольном возрасте не увеличивалась в зависимости от тяжести состояния в неонатальном периоде, большинство детей с выявленной патологией глаза и придаточного аппарата рождены на сроке гестации ≤ 33 нед. Частота патологии глаза и придаточного аппарата в нашем исследовании была значительно выше среди детей с выявленной в первые месяцы жизни ретинопатией; рубцовая ретинопатия имела место у большинства детей с выявленной амблиопией. По данным исследования И. Бойчук и соавт., ретинопатия недоношенных может оказывать влияние на формирование

глазного яблока и увеличивать вероятность патологии глаза и придаточного аппарата [16].

Более высокая частота железодефицитной анемии легкой степени у детей дошкольного возраста, родившихся недоношенными, свидетельствует о длительно сохраняющемся с перинатального периода дефиците железа и, возможно, о нарушениях усвоения железа на протяжении первых лет жизни, а также о необходимости устранения у них дефицита железа, поскольку это оказывает неблагоприятное воздействие на уровень физического и нервно-психического развития ребенка [17].

Низкорослость вне зависимости от срока гестации у детей дошкольного возраста встречалась чаще у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде. Полученные нами данные соотносятся с таковыми Е. Курзиной и соавт. [4, 6] об увеличении частоты эндокринной патологии у детей с нарастанием тяжести состояния в неонатальном периоде. Развитие критического состояния в неонатальном периоде у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН сопровождается активацией системного воспалительного ответа и синтезом цитокинов, оказывающих негативное влияние на становление регуляции синтеза соматотропного гормона, что является одной из возможных причин последующей задержки роста [18].

В группе детей с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде частота неонатального сепсиса, ПВЛ и ВЖК была значительно выше, чем у детей с умеренными проявлениями СПОН. Наличие неонатального сепсиса, ПВЛ и ВЖК, перенесенных в неонатальном периоде, значительно увеличивало частоту ДЦП и задержки психомоторного развития у детей. Повышенная частота хронических заболеваний у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде, вероятно, связана с воздействием на организм новорожденного, прежде всего на центральную нервную систему, медиаторов системного воспалительного ответа и других индукторов апоптоза, что влечет за собой каскад патобиологических реакций. Таким образом, в периоде новорожденности у младенцев с тяжелой сочетанной перинатальной патологией развивается каскад патофизиологических процессов, которые клинически проявляются синдромом полиорганной недостаточности, «срывом» компенсаторных механизмов; на тканевом и клеточном уровнях наблюдается активация индукторов системного воспаления, оксидативного стресса, нарушений микроциркуляции; происходит дисбаланс гемостаза, развивается митохондриальная дисфункция, что способствует выраженности нейронального апоптоза [19–22]; таким образом, страдание целостного организма реализуется преимущественно в глубоких расстройствах нейроэндокринной регуляции и отсроченном формировании грубой органической патологии центральной нервной системы.

Ограничения исследования

В исследование включены данные пациентов, родившихся и проживающих только на территории Челябинской области, имеющей различия в особенностях организации медицинской помощи новорожденным и в уровне жизни в сравнении с другими регионами Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение состояния здоровья детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, позво-

ляет оценить эффективность постоянно совершенствующихся перинатальных медицинских технологий. Тяжесть состояния ребенка в неонатальном периоде, возможно, является интегративным критерием, позволяющим изучать универсальные механизмы формирования здоровья у детей с тяжелыми заболеваниями неонатального периода. В нашем исследовании получена статистически значимая взаимосвязь между тяжестью органических дисфункций в неонатальном периоде, сроком гестации, и частотой хронических заболеваний у детей дошкольного возраста. Тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде ассоциируются с более высокой частотой психических расстройств и расстройств поведения, заболеваний нервной и эндокринной систем, органов пищеварения. Формирование в неонатальном периоде органического поражения центральной нервной системы у детей с тяжелыми проявлениями СПОН увеличивает риск детского церебрального паралича и грубой задержки психомоторного развития. Выделение детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде в группу высокого риска формирования органического поражения центральной нервной системы позволит осуществлять лечебные и реабилитационные мероприятия в оптимальные сроки, обеспечивая максимально возможное восстановление нарушенных функций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления // *Казанский медицинский журнал*. — 2018. — Т.99. — №4 — С. 698–705. [Baranov AA, Albitskiy VYu. State of health of children in Russia, priorities of its preservation and improving. *Kazan Med Zh*. 2018;99(4):698–705. (In Russ).] doi: 10.17816/kmj2018-698.
2. Мерзлова Н.Б., Курносов Ю.В., Винокурова Л.Н., Батулин В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — №3 — С. 121–125. [Merzlova NB, Kurnosov YV, Vinokurova LN, Baturin VI. Catamnesis of child which were born with very low baby weight and extremely low baby weight. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;(3):121–125. (In Russ).]
3. Cunha AJ, Leite AJ, Almeida IS. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6 Suppl 1):S44–51. doi: 10.1016/j.jped.2015.07.002.
4. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., и др. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2010. — №1 — С. 22–27. [Kurzina EA, Jidkova OB, Petrenko UV, et al. Prediction of the health condition of newborn endured severe perinatal diseases in catamnesis. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2010;(1):22–27. (In Russ).]
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов В.И. Перспективы инновационных исследований в педиатрии // *Российский педиатрический журнал*. — 2013. — №1 — С. 11–17. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Smirnov VI. Prospects for innovative research in pediatrics. *Russian journal of pediatrics*. 2013;(1):11–17. (In Russ).]
6. Курзина Е.А., Иванов Д.О., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В. Связь тяжести течения болезни в перинатальном периоде и состояние здоровья детей в школьном возрасте // *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. — 2013. — №2 — С. 38–44. [Kurzina EA, Ivanov DO, Gidkova OB, Petrenko YuV. Connection between severity of neonatal illness and the health of children. *Biulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2013;(2):38–44. (In Russ).]
7. Гуткина Н.И. *Психологическая готовность к школе*. 4-е изд., перераб. и дополн. — СПб.: Питер; 2004. — 208 с. [Gutkina NI. *Psikhologicheskaya gotovnost' k shkole*. 4th ed. revised and updated. St. Petersburg: Piter; 2004. 208 p. (In Russ).]
8. Janota J, Simak J, Stranak Z, et al. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir J Med Sci*. 2008;177(1):11–17. doi: 10.1007/s11845-008-0115-5.
9. Reinheimer C, Kempf VA, Wittekindt BE, et al. Group B streptococcus infections in neonates admitted to a German NICU: Emphasis on screening and adherence to preanalytical recommendations. *Early Hum Dev*. 2016;103:37–41. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.07.007.
10. Серебрякова Е.Н., Беляева И.А., Волосников Д.К. Острые респираторные инфекции у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния с разной тяжестью органических дисфункций: ретроспективное когортное исследование // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т.14. — №6 — С. 469–477. [Serebryakova EN, Belyaeva IA, Volosnikov DK. The incidence of acute respiratory infections in children who have undergone critical conditions in the neonatal period, depending on the severity of organ dysfunction. Retrospective cohort study. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):469–477. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i6.1830.
11. Baue AE. MOF, MODS, and SIRS: what is in a name or an acronym? *Shock*. 2006;26(5):438–449. doi: 10.1097/01.shk.0000228172.32587.7a.
12. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(4):2–8. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
13. Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К. Прогностическая значимость шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении риска летального исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности // *Трудный пациент*. — 2016. — Т.14. — №8–9 — С. 19–22. [Serebryakova EN, Volosnikov DK. Prognostic significance of SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD scales in relation to the risk of death in newborns with multiple organ dysfunction syndrome. *Trudnyi patsient*. 2016;14(8–9):19–22. (In Russ).]
14. Бударова К.В., Шмаков А.Н., Сирота С.И. Сравнительная оценка информативности шкал полиорганной недостаточности у новорожденных с некротизирующим энтероколитом // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2017. — Т.7. — №3 — С. 82–86. [Budarova KV, Shmakov AN, Sirota SI. Comparison of information value of the scale estimating multiple organ failure in new-

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

И.А. Беляева сотрудничает с компанией «Пфайзер Инновации».

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

ORCID

Е.Н. Серебрякова

<http://orcid.org/0000-0002-4692-4802>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-00022209-7531>

И.А. Беляева

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

Д.К. Волосников

<http://orcid.org/0000-0001-6090-830X>

borns with necrotizing enterocolitis. *Rossiiskii vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2017;7(3):82–86. (In Russ.)]

15. Белых О.Ю., Сергеенко Е.Ю., Фрадкина М.М., Ковалева М.Ю. Роботизированная «Система для локомоторной терапии» — первый опыт применения у детей с детским церебральным параличом // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №6 — С. 104. [Belyh OYu, Sergeenko EYu, Fradkina MM, Kovaleva MYu. Robotic «System for locomotor therapy» — the first experience in children with cerebral palsy. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(6):104. (In Russ).]

16. Бойчук И.М., Кацан С.В., Стоянова Е.С., Заичко Е.С. Нарушения рефракции и косоглазие у детей с ретинопатией недоношенных // *Офтальмологический журнал*. — 2013. — №2 — С. 26–29. [Boychuk IM, Katsan SK, Stoyanova ES, Zaichko ES. Refraction disturbances and squint in children with retinopathy of prematurity. *Oftalmol Zh*. 2013;(2):26–29. (In Russ).]

17. Тарасова И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т.10. — №2 — С. 40–48. [Tarasova IS. Iron deficiency anemia in children and adolescents. *Current pediatrics*. 2011;10(2):40–48. (In Russ).]

18. Захарова Л.А. Пластичность нейроэндокринной и иммунной систем в раннем развитии // *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. — 2014. — №5 — С. 437–447. [Zaharova LA. Plasticity of the neuroendocrine and immune systems in early development. *Izv Akad Nauk Ser Biol*. 2014;(5):437–447. (In Russ).]

19. An G, Nieman G, Vodovotz Y. Toward computational identification of multiscale “tipping points” in acute inflammation and multiple organ failure. *Ann Biomed Eng*. 2012;40(11):2414–2424. doi: 10.1007/s10439-012-0565-9.

20. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(2):153–159. doi: 10.1097/MCC.0b013e328344b446.

21. Ware LB, Fessel JP, May AK, Roberts LJ, 2nd. Plasma biomarkers of oxidant stress and development of organ failure in severe sepsis. *Shock*. 2011;36(1):12–17. doi: 10.1097/SHK.0b013e32818217025a.

22. Sharron M, Hoptay CE, Wiles AA, et al. Platelets induce apoptosis during sepsis in a contact-dependent manner that is inhibited by GPIIb/IIIa blockade. *PLoS One*. 2012;7(7):e41549. doi: 10.1371/journal.pone.0041549.

Ф.А. Кочкорова¹, Р.М. Атамбаева¹, Г.С. Китарова²

¹ Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

² Кыргызско-российский славянский университет имени Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

Физическое развитие школьников, проживающих в южных регионах Кыргызской Республики: одномоментное исследование

Контактная информация:

Китарова Гульжан Сапаровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры физики, медицинской информатики и биологии Кыргызско-российского славянского университета имени Б.Н. Ельцина; директор Республиканской научной медицинской библиотеки Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, д. 1, тел.: +996 (312) 66-20-05, e-mail: g_kitarova@mz.med.kg

Статья поступила: 05.06.2018 г., принята к печати: 28.07.2018 г.

Физическое развитие (ФР) детей — один из главных критериев состояния здоровья детской популяции, отражающий влияние на организм эндогенных и экзогенных факторов. **Цель исследования** — изучить физическое развитие школьников, проживающих в южных регионах Кыргызской Республики. **Методы.** Проводили измерения роста, массы тела и окружности грудной клетки у городских и сельских школьников, проживающих с рождения в южных регионах Кыргызстана. Период проведения исследования — с октября 2015 по январь 2017 г. **Результаты.** По результатам исследований, наименьшие прибавки длины и массы тела наблюдаются в возрасте от 7 до 8 лет у школьников обоих полов. Темпы прибавки веса — 1,0–1,2 кг, роста — 3,0–3,3 см. Наибольшая величина разности ростовых колебаний среди школьников выявлена в возрасте 11 и 12 лет ($p < 0,001$), среди школьниц — в 11, 12 и 16 лет ($p < 0,001$). Годовой прирост длины тела в среднем за год в возрасте 7–17 лет среди городских и сельских мальчиков составил 4,4 и 2,9 см, среди девочек — 2,8 и 2,7 см соответственно. Замедление роста у мальчиков отмечается в 17 лет с темпом прироста 1,3%, у девочек — в 15 лет с темпом прироста 1,8%. Наибольший прирост в весе у городских школьников обоих полов наблюдался в возрасте между 10 и 11 годами (5,6%), у сельских — между 12–13 годами (5,3%). Годовой прирост окружности грудной клетки в среднем за год в возрасте 7–17 лет среди городских школьников составил 2,5 см, среди школьниц — 2,2 см, а среди сельских детей этот показатель находился на уровне 2,0 и 2,1 см соответственно. **Заключение.** Изученные данные антропометрических показателей использованы в разработке стандартов физического развития городских и сельских детей школьного возраста (7–17 лет) южного региона Кыргызстана, дана оценка их физического развития.

Ключевые слова: дети, подростки, школьники, Кыргызская Республика, физическое развитие, длина тела, масса тела, окружность грудной клетки, годовой прирост, темпы прироста.

(Для цитирования): Кочкорова Ф.А., Атамбаева Р.М., Китарова Г.С. Физическое развитие школьников, проживающих в южных регионах Кыргызской Республики: одномоментное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 310–317. doi: 10.15690/pf.v15i4.1945)

ОБОСНОВАНИЕ

Физическое развитие детей и подростков отражает здоровье будущего поколения, благополучие окружающей среды [1, 2], позволяет прогнозировать долголетие и устойчивость популяции к воздействию неблагоприятных факторов [3] и является основным маркером социально-экономического благополучия государства [4, 5].

Физическое развитие растущего организма является основным показателем состояния здоровья ребенка. На уровень физического развития влияют эндогенные (генетический контроль воздействует в течение всего периода роста человека) и экзогенные (недостаточность микро- и макронутриентов, в частности витаминов, незаменимых аминокислот, микроэлементов; социальная среда, определяющая воздействие чрезмерной физической нагрузки, и т.п.) факторы [6, 7]. Кроме того, известно, что физическое развитие детей подвержено колебаниям в зависимости от географических, климатических, экологических и иных факторов.

Разнообразие климатогеографических условий, особенности хозяйственной деятельности и быта населения создают необходимость регионального подхода к изучению и мониторингованию физического развития подрастающего поколения [8–11].

В литературных источниках имеются научные данные исследований физического развития детей и подростков школьного возраста, проживающих в сельской местности Кыргызстана, и более новые данные по северному региону республики [12–14]. По южному региону страны исследования физического развития школьников не проводились более 20 лет, а стандарты физического развития требуют регулярного обновления — не реже 1 раза в 5–10 лет [15]. Вместе с тем чрезвычайно актуальными представляются вопросы изучения комплексного влияния разнообразных средовых риск-факторов на физическое развитие и здоровье детей.

Цель исследования — изучить физическое развитие школьников, проживающих в южных регионах Кыргызской Республики.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: городские и сельские школьники (1–10-й классы), имеющие I и II группу здоровья, проживающие с рождения в южных регионах Кыргызской Республики.

Критерии невключения: при обработке материала были исключены школьники с различными эндокринными заболеваниями, заболеваниями костно-мышечной системы и школьники, имеющие антропометрические данные, резко отличающиеся от общей совокупности.

Условия проведения

Было проведено сплошное исследование среди учеников общеобразовательных школ, с рождения проживающих в городах Ош, Джалалабад, Бактен, Кызыл-Кыя и селах Сузакского, Базар-Коргонского, Кара-Суйского районов юга республики.

Период проведения исследования

С октября 2015 по январь 2017 г.

Исходы исследования

Антропометрические данные, собранные в репрезентативных группах детей с целью оценки их физического развития, использованы в разработке нормативов (стандартов) физического развития городских и сельских детей школьного возраста (7–17 лет), проживающих на территории южного региона Кыргызской Республики.

Антропометрические измерения

Антропометрические исследования включали измерение длины и массы тела, окружности грудной клетки по общепринятым методикам с использованием стандартных измерительных приборов (напольные весы, напольный ростомер), прошедших сертификацию.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Excel 2000 (Microsoft Co, 2000; США) и с использованием программы ANALYSIS (Epi info 6, США). Анализ количественных признаков выполняли в несколько этапов. На первом этапе производили проверку сформированных выборок на нормальность распределения по изучаемым признакам, дальнейший статистический анализ производили с применением параметрических критериев. На втором этапе вычисляли средние величины (M), рассчитывали стандартные отклонения, стандартные ошибки соответствующих показателей. На третьем этапе производили оценку достоверности различий между средними и относительными величинами с расчетом критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

Проведено изучение антропометрических показателей (длины и массы тела, окружности грудной клетки) 9985 школьников в возрасте от 7 до 17 лет (мальчиков — 50,3%, девочек — 49,7%), обучающихся в общеобразовательных школах юга республики, из них 4024 человека — в сельских, 5961 — в городских школах.

Школьники были распределены по 11 возрастным группам, на городских и сельских, на девочек и мальчиков (табл. 1).

Основные результаты исследования

Динамика прибавки длины и массы тела в возрасте от 7 до 8 лет у школьников обоих полов имела сравнительно низкие показатели — от 3,0 до 3,3 см и от 1,0 до 1,2 кг соответственно, что, возможно, связано с процессами адаптации к обучению в школе.

Feruz A. Kochkorova¹, Raisa M. Atambaeva¹, Gulzhan S. Kitarova²

¹ Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Ahunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

Physical Development of Schoolchildren Residing in the Southern Regions of the Kyrgyz Republic

The physical development (FR) of children is one of the main criteria for the health status of the child population, reflecting the effect on the body of endogenous and exogenous factors. The purpose of the study is to study the physical development of schoolchildren living in the southern regions of the Kyrgyz Republic. **Methods.** Measurements of growth, weight, and circumference of the thorax were taken in urban and rural schoolchildren residing in the southern regions of the Kyrgyz Republic. The study period was from October 2015 to January 2017. **Results.** According to the results of the studies, the smallest increases in length and body weight were observed between the ages of 7 and 8 in schoolchildren of both sexes. The rate of weight gain was from 1.0 to 1.2 kg and growth was from 3.0 to 3.3 cm. The greatest difference in the growth rate among schoolchildren was found at the age of 11 and 12 ($p < 0.001$), in girls at the age of 11, 12 and 16 years of age ($p < 0.001$). The annual average increase in body length at the age of 7–17 in urban and rural boys was 4.4 and 2.9 cm, respectively, in girls — 2.8 and 2.7 cm. The growth retardation of boys was observed at 17 years with a growth rate of 1.3%, and in girls aged 15 years — 1.8%. The greatest increase in weight in urban schoolchildren of both sexes was observed between the ages of 10 and 11 (5.6%), and in rural aged 12–13 years (5.3%). The annual average increase in the chest circumference at the age of 7–17 years in urban schoolchildren was 2.5 cm, in girls — 2.2 cm, and in rural schoolchildren this indicator was at the level of 2.0 and 2.1 cm, respectively. **The conclusion.** The studied data of anthropometric indicators was used in the development of standards for the physical development of urban and rural children (7–17 years) of school age in the southern region of the Kyrgyz Republic, and their physical development was assessed.

Key words: children and adolescents of school age, southern regions, physical development, length and body weight, chest circumference, annual increment and rates of growth.

(For citation: Kochkorova FA, Atambaeva RM, Kitarova GS. Physical Development of Schoolchildren Residing in the Southern Regions of the Kyrgyz Republic. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2018; 15 (4): 310–317. doi: 10.15690/pf.v15i4.1945)

Таблица 1. Возрастно-половая структура обследованных школьников

Table 1. The age-sex structure of the schoolchildren enrolled in the survey

Возраст, лет	Город, n=5961 (59,7%)		Село, n=4024 (40,3%)	
	Мальчики n=2844 (47,7%)	Девочки n=3117 (52,3%)	Мальчики n=2178 (54,1%)	Девочки n=1846 (45,9%)
7	223	167	222	156
8	226	203	224	212
9	252	199	244	198
10	259	191	262	184
11	227	226	233	146
12	359	344	182	159
13	306	327	212	214
14	278	336	224	175
15	299	478	146	170
16	234	391	127	131
17	181	255	102	101

Среди школьников старше 8 лет прибавка показателей физического развития начинает постепенно увеличиваться. Так, прибавка веса у 9-летних школьниц составила 3,2 кг, у школьников — 3,0 кг, на 10-м году — 3,2 и 2,9 кг, а на 11-м году — 6,0 и 5,6 кг соответственно

(табл. 2). Темпы прибавки длины тела у 9-, 10- и 11-летних девочек и мальчиков составляли соответственно 4,6 и 5,4; 6,1 и 5,1; 8,0 и 7,2 см (табл. 3). Таким образом, девочки становятся выше и тяжелее своих сверстников-мальчиков к 11 годам жизни.

Таблица 2. Статистические параметры массы тела детей школьного возраста (от 7 до 17 лет) южных регионов Кыргызстана (n=9985; 95% ДИ), в кг

Table 2. Statistical parameters of the body weight in school age children and adolescents (from 7 to 17 years) in the southern regions of the KR (n=9985, kg, 95% ДИ)

Возраст, лет	Мальчики n=5022		Девочки n=4963	
	Город n=2844	Село n=2178	Город n=3117	Село n=1846
7	22,4 (22,0–22,8)	22,3 (21,9–22,7)	22,0 (21,4–22,6)	21,8 (21,2–22,4)
8	23,5 (23,1–23,9)	23,2 (22,8–23,6)	23,1 (22,5–23,7)	23,0 (22,6–23,4)
9	26,5 (26,1–26,9)	26,1 (25,7–26,5)	26,3 (25,7–26,9)	26,1 (25,5–26,7)
10	29,4 (28,8–30,0)	28,9 (28,3–29,5)	29,3 (28,7–29,9)	29,5 (28,7–30,3)
11	36,4** (35,4–37,4)	33,0 (32,0–34,0)	36,5* (35,7–37,3)	34,4 (33,6–35,2)
12	39,2* (38,4–40,0)	37,1 (35,9–38,3)	38,9** (38,1–39,7)	36,3 (35,1–37,5)
13	42,9 (42,1–43,7)	41,9 (40,9–42,9)	42,6 (41,8–43,4)	43,2 (41,8–44,6)
14	46,6 (45,6–47,6)	46,4 (45,4–47,4)	47,3 (46,5–48,1)	46,6 (45,4–47,8)
15	50,3 (49,5–51,1)	49,3 (47,7–50,9)	49,6 (49,0–50,2)	49,9 (48,9–50,9)
16	55,6 (54,6–56,6)	54,9 (53,5–56,3)	52,9 (52,1–53,7)	53,1 (51,7–54,5)
17	58,6 (57,4–59,8)	58,3 (56,9–59,7)	53,0 (52,0–54,0)	53,6 (52,2–55,0)

Примечание. * — $p < 0,001$, различия достоверны при сравнении массы тела городских и сельских мальчиков; ** — $p < 0,001$, различия достоверны при сравнении массы тела городских и сельских девочек.

Note. * — $p < 0,001$, differences are relevant when comparing the body weight of urban and rural boys; ** — $p < 0,001$, differences are relevant when comparing the body weight of urban and rural girls.

Таблица 3. Статистические параметры длины тела детей школьного возраста (от 7 до 17 лет) из южных регионов Кыргызстана ($n=9985$; 95% ДИ), в см

Table 3. Statistical parameters of body length in school age children and adolescents (from 7 to 17 years) in the southern regions of the KR ($n=9985$; cm, 95% DI)

Возраст, лет	Мальчики $n=5022$		Девочки $n=4963$	
	Город $n=2844$	Село $n=2178$	Город $n=3117$	Село $n=1846$
7	119,2 (118,5–119,9)	118,7 (117,9–119,5)	118,6 (117,6–119,6)	118,3 (117,3–119,3)
8	122,5 (121,5–123,5)	121,9 (120,9–122,9)	121,7 (120,7–122,7)	121,8 (120,8–123,8)
9	127,9 (126,9–128,9)	127,0 (126,0–128,0)	127,3 (126,3–128,3)	127,4 (126,4–128,4)
10	133,2 (132,4–134,0)	132,7 (131,7–133,7)	133,1 (132,1–134,1)	132,2 (131,2–133,2)
11	141,5** (140,3–142,7)	138,8 (137,4–140,2)	142,2* (141,2–143,2)	139,1 (138,1–140,1)
12	147,3* (146,5–148,1)	145,1 (143,9–146,3)	146,9** (146,1–147,7)	143,9 (142,7–145,1)
13	151,7 (150,7–152,7)	151,0 (149,8–152,2)	151,4 (150,8–152,2)	151,8 (150,8–152,8)
14	157,2 (156,2–158,2)	156,2 (155,2–157,2)	156,4 (155,6–157,2)	155,5 (154,5–156,5)
15	159,5 (158,7–160,3)	160,1 (158,7–161,5)	158,3 (157,7–158,9)	157,2 (156,2–158,2)
16	165,3 (164,1–166,5)	165,2 (163,8–166,6)	161,3** (160,5–162,1)	158,8 (157,6–160,0)
17	167,2 (165,8–168,6)	167,4 (166,0–168,8)	161,9 (161,1–162,7)	160,7 (159,5–161,9)

Примечание. * — $p<0,001$, различия достоверны при сравнении длины тела городских и сельских мальчиков; ** — $p<0,001$, различия достоверны при сравнении длины тела городских и сельских девочек.

Note. * — $p<0,001$, differences are relevant when comparing the body length of urban and rural boys; ** — $p<0,001$, differences are relevant when comparing the body length of urban and rural girls.

Показатели массы тела

Различия по массе тела среди городских и сельских мальчиков и девочек высоко достоверны ($p<0,001$) только в возрастных группах 11 и 12 лет.

Масса тела городских мальчиков и девочек до 14-летнего возраста имела примерно одинаковые значения, различия составляли от 0,1 до 0,4 кг. В 14-летнем возрасте масса тела девочек становится больше массы тела мальчиков, но с 15-летнего возраста уже мальчики начинают превосходить девочек по массе тела. Среди сельских школьников превалирование массы тела девочек наблюдалось в возрасте 10, 11, 13 и 15 лет.

Темпы увеличения массы тела у школьников неравномерны. Среди школьников старше 8 лет мы наблюдали постепенное увеличение прибавки веса. Наименьший прирост массы тела городских школьников наблюдался в 8 лет — 1,1 кг, а среди школьниц, наоборот, в 17-летнем возрасте — 0,1 кг. Максимальный прирост среди школьников обоих полов наблюдался в 11 лет — 7,0 и 7,2 кг у мальчиков и девочек соответственно. В отличие от городских мальчиков годовой прирост массы тела сельских школьников колебался от 0,9 кг (в 8 лет) до 5,6 кг (в 13 лет) с темпами прироста 4,0 и 11,4%, а среди сельских школьниц прирост составил 0,5 кг в 17-летнем возрасте и 6,9 кг в 13-летнем. Годовой прирост массы тела городских и сельских мальчиков в возрасте 7–17 лет увеличивался в среднем за год на 3,6 кг, городских

девочек — на 3,1 кг, сельских — на 3,2 кг. К 17 годам темп прироста по весу у мальчиков и у девочек замедляется (см. табл. 2).

Показатели роста

Наибольший прирост длины тела (на 8,3 см) наблюдался в 11 лет с темпом прироста 5,9%. В остальных возрастных группах городских школьников темпы прироста колеблются от 1,1% у 17-летних до 4,2% у 9-летних. Резкое замедление роста мальчиков отмечается в возрасте 17 лет. Среди сельских мальчиков 7–17 лет годовой прирост тела составлял в среднем 2,9 см, наибольший прирост наблюдался в возрасте 11 лет — 8,4 см. Замедление роста сельских мальчиков также отмечается в 17 лет с темпом прироста 0,4%.

В среднем за год у городских девочек в возрасте 7–17 лет прирост длины тела составил 2,8 см, у сельских — 2,7 см. Максимальный уровень прироста отмечается среди 11-летних городских (7,2 см) и 13-летних сельских (6,9 см) девочек. Снижение темпов прироста у школьниц начинается с 15-летнего возраста (см. табл. 3).

Показатели окружности грудной клетки

Величина окружности грудной клетки в паузе как у мальчиков, так и у девочек с возрастом увеличивалась неравномерно, причем окружность грудной клетки мальчиков 7–17 лет была больше, чем у девочек соответствующего

Таблица 4. Статистические параметры окружности грудной клетки детей школьного возраста (от 7 до 17 лет) из южных регионов Кыргызстана ($n=9985$; 95% ДИ), в см

Table 4. Statistical parameters of the chest circumference of the chest circumference in school age children and adolescents (from 7 to 17 years) in the southern regions of the KR ($n=9985$; cm, 95% ДИ)

Возраст, лет	Мальчики $n=5022$		Девочки $n=4963$	
	Город $n=2844$	Село $n=2178$	Город $n=3117$	Село $n=1846$
7	57,1 (56,5–57,7)	57,0 (56,4–57,6)	55,7 (55,1–56,3)	55,7 (55,1–56,3)
8	59,1 (58,5–59,7)	59,1 (58,5–59,7)	58,0 (57,4–58,6)	58,0 (57,4–58,6)
9	61,5 (60,9–62,1)	61,6 (61,0–62,2)	61,1 (60,5–61,7)	61,4 (60,8–62,0)
10	62,7 (62,3–63,1)	63,1 (62,7–63,5)	62,5 (61,9–63,1)	63,0 (62,2–63,8)
11	67,1* (66,3–67,9)	65,3 (64,7–65,9)	67,1 (66,1–68,1)	65,6 (64,8–66,4)
12	70,5* (69,9–71,1)	65,9 (64,7–67,1)	69,7 (69,1–70,3)	68,6 (67,4–69,8)
13	71,6 (70,8–72,4)	70,8 (69,8–71,8)	71,6 (70,8–72,4)	71,5 (70,5–72,5)
14	74,1 (73,3–74,9)	73,4 (72,6–74,2)	75,5 (74,5–76,5)	74,7 (73,7–75,7)
15	78,5* (77,7–79,3)	75,0 (74,0–76,0)	78,4** (77,8–79,0)	76,5 (75,5–77,5)
16	82,4* (81,2–83,6)	78,6 (77,4–79,8)	79,6** (79,0–80,2)	78,4 (77,4–79,4)
17	84,4* (83,2–85,6)	79,5 (78,1–80,9)	80,4 (79,6–81,2)	78,9 (77,7–80,1)

Примечание. * — $p<0,001$, различия достоверны при сравнении окружности грудной клетки городских и сельских мальчиков; ** — $p<0,05$, различия достоверны при сравнении окружности грудной клетки городских и сельских девочек.

Note. * — $p<0,001$, differences are relevant when comparing the chest circumference of urban and rural boys; ** — $p<0,05$, differences are relevant when comparing the chest circumference of urban and rural girls.

ющих возрастов (табл. 4). При сравнении окружности грудной клетки городских и сельских подростков высоко достоверное различие наблюдалось в возрасте 11, 12, 15, 16 и 17 лет ($p<0,001$), среди девочек — в возрасте 15 ($p<0,001$) и 16 ($p<0,05$) лет. Хотя в других возрастных группах также отмечались различия, но они были статистически недостоверны.

Годовой прирост окружности грудной клетки городских школьников колеблется от 1,1 см (в 13 лет) до 4,4 см (в 11 и 15 лет), а у городских школьниц наименьший темп прироста отмечается в 17 лет (1,0%), наибольший с темпом 6,9% — в 11-летнем возрасте. В отличие от городских мальчиков годовой прирост сельских школьников колеблется от 0,6 см (в 12 лет) до 4,9 см (в 13 лет) с темпами прироста 0,9 и 6,9% соответственно; среди сельских школьниц прирост составил 0,5 см у 17-летних и 3,4 см у 9-летних. Годовой прирост окружности грудной клетки среди городских школьников в возрасте 7–17 лет в среднем за год составил 2,5 см, у школьниц — 2,2 см, а среди сельских школьников этот показатель находился на уровне 2,0 и 2,1 см соответственно.

Прибавки в продольном росте резко возрастают среди 11-летних городских и 13-летних сельских подростков. В это время у них начинается развитие вторичных половых признаков. Происходит так называемый пубертатный скачок роста, и уже мальчики по продольным размерам обгоняют своих сверстниц («второй перекрест

ростовых кривых»), что в основном и определяет длину тела будущих мужчин.

К концу подросткового периода жизни, к 16–17 годам, длина тела мальчиков достигает 90–97% своей окончательной (дефинитивной) величины.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования, динамика прибавки длины и массы тела в возрасте от 7 до 8 лет у школьников обоих полов имела сравнительно низкие показатели. Максимальный прирост длины тела наблюдался на 11-м году жизни (8,0 см у девочек и 7,2 см у мальчиков), такие же данные были получены при изучении физического развития школьников северных, высокогорных, регионов Кыргызстана. Соответствие данным исследований российских ученых, возможно, связано с процессами адаптации к обучению в школе [16–18].

Одним из важнейших показателей физического развития является масса тела: в отличие от длины тела она является показателем лабильным, который зависит от условий жизни и свойств организма приспосабливаться к условиям внешней среды. Южный регион республики отягощен не только сухим и жарким климатом, но и отличается хозяйственной деятельностью и бытом населения. Табаководство относится к экономической составляющей региона со всеми вытекающими из этого вредными факторами (пестициды, минеральные удобрения

ния, отсутствие механизации, тяжелый физический труд), чем можно объяснить факт отставания в физическом развитии сельских детей при сравнении роста-весовых показателей городских и сельских школьников [19]. По данным наших исследований, различия по массе тела среди городских и сельских мальчиков и девочек были высоко достоверны в возрастных группах 11 и 12 лет в сравнении с показателями школьников Башкортостана [20], где регистрировалась достоверно большая масса тела мальчиков во всех возрастных группах, кроме 11, 12 и 13 лет. По отчетным данным за 2017 г., темпы увеличения веса у школьников были неравномерны, такие же показатели получены при изучении физического развития школьников северных и высокогорных регионов Кыргызстана. При этом И. Мусина и соавт. [21] отмечают у школьников г. Уфы более стабильную динамику прибавки массы тела.

Размеры грудной клетки служат показателем гармоничного развития ребенка, в некоторой степени характеризуют функциональное состояние органов грудной клетки и зависят от массы тела ребенка и его физического развития [22, 23]. В нашем случае получены достоверные различия годового прироста среди городских и сельских школьников: колебания составили от 0,6 см (в 12 лет) до 4,9 см (в 13 лет), темп прироста — 0,9 и 6,9% соответственно. При сравнении антропометрических показателей школьников г. Бишкека [24] с ростом-весовыми показателями детей южного региона выявлено, что физическое развитие последних отстает от такового у сверстников столицы, но достоверно выше, чем у школьников, проживающих высокогорных регионах страны [25]. Это согласуется с существующим фактом, что чем выше местность проживания, тем выше степень отставания биологического возраста от паспортного и выше процент дисгармоничного развития [26].

Взаимосвязь длины тела и полового развития подростков обусловлена как обменными процессами, так и развитием отдельных функциональных систем и организма в целом. Так, мальчики до начала полового созревания имеют более высокие антропометрические показатели [27].

По литературным данным, на 12-м году жизни у девочек возрастает прибавка в продольном росте, и по длине тела они начинают обгонять своих сверстников-мальчиков [27], что соответствует первому перекресту возрастных кривых. В это время начинается развитие вторичных половых признаков. Наибольшие половые различия между мальчиками и девочками обнаруживаются в возрасте 12 лет, затем скорость продольного роста девочек снижается [27].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лаптева Е.А. Возрастные особенности морфофункционального становления детей разных возрастных групп // *Современные проблемы науки и образования*. — 2013. — №5 — С. 481. [Lapteva EA. Age features of resistance variation characteristic of different age group children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;(5):481. (In Russ).]
2. Максимова Т.М., Лушкина Н.П. Физическое развитие детей России: определение путей оценки и развития подрастающего поколения // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2013. — №4 — С. 3–7. [Maksimova TM, Lushkina NP. The physical development of children in Russia: the specification of means to evaluate and identify the problematic situation in process of growing and development of oncoming generation. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranennii Istor Med*. 2013;(4):3–7. (In Russ).]

По результатам наших исследований, первый перекрест ростовых данных происходил на 11-м году жизни, такие же показатели были получены у школьников высокогорных и северных регионов. В эти же возрастные периоды у детей начиналось развитие вторичных половых признаков. Так называемый пубертатный скачок роста происходил к 13 годам, и уже мальчики по продольным размерам обгоняли своих сверстниц («второй перекрест ростовых кривых»). Среди школьников высокогорных районов второй перекрест наблюдался в 14-летнем возрасте. В отличие от наших результатов, С. Изаак и соавт. [27] отмечают у школьников низкогогорья Кабардино-Балкарии только второй перекрест роста-весовых кривых. По данным исследований В. Полякова [18], среди школьников г. Самары первый физиологический перекрест показателей физического развития происходил в 10 лет.

Ограничения исследования

Исследование проведено на базе общеобразовательных школ городов Ош, Джалалабад, Бактен, Кызыл-Кыя и сел Сузакского, Базар-Коргонского, Кара-Суйского районов юга республики. В исследовании не участвовали дети, отсутствовавшие в школе в момент проведения профилактического осмотра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Кыргызской Республике более 20 лет не проводилось комплексного исследования по оценке физического развития детей и подростков. Результаты исследования свидетельствуют о региональных особенностях, позволяющих разработать стандарты физического развития детей и подростков с целью мониторинга формирования их здоровья.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kochkorova F.A.

<https://orcid.org/0000-0002-1632-0063>

Atambaeva R.M.

<https://orcid.org/0000-0002-6156-2643>

Китарова Г.С.

<https://orcid.org/0000-0002-2679-0480>.

3. Глухова Ю.А., Федоров Е.В. Антропометрическая характеристика лиц юношеского возраста различных групп здоровья // *Вестник ВолгГМУ*. — 2016. — №3 — С. 29–31. [Glukhova YuA, Fyodorov EV. Anthropometric characteristics of juvenile persons of the different health groups. *Vestnik VolGМУ*. 2016;(3):29–31. (In Russ).]
4. Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2017. — Т.62. — №6 — С. 62–68. [Kildiyarova RR. Evaluation of physical development of newborns and children of early age. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2017;62(6):62–68. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-62-68.
5. Кусельман А.И., Антохина Ю.А., Горшкова Л.В. Особенности физического развития детей Ульяновской области //

- Ульяновский медико-биологический журнал. — 2015. — №4 — С. 84–93. [Kuselman AI, Antokhina YuA., Gorshkova LV. Features of the physical development of children in the Ulyanovsk region. *Ulyanovsk medico-biological journal*. 2015;(4):84–93. (In Russ.)]
6. Биянова И.Г., Мерзлова Н.Б., Биянова А.Н. Физическое развитие детей раннего возраста города Перми // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т.12. — №1 — С. 154–161. [Biyanova IG, Merzlova NB, Biyanova AN. Physical development of Perm infants. *Current pediatrics*. 2013;12(1):154–161. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v12i1.573.
7. Якунова Е.М. Повышение эффективности профилактики экзогенно конституционального ожирения у детей школьного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара; 2012. [Yakunova EM. *Povyshenie effektivnosti profilaktiki ekzogenno konstitutsional'nogo ozhireniya u detei shkol'nogo vozrasta*. [dissertation abstract] Samara; 2012. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/povyshenie-effektivnosti-profilaktiki-ekzogenno-konstitutsionalnogo-ozhireniya-u-detey-shkolnogo-vozrasta>. Ссылка активна на 14.06.2018.
8. Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н. Особенности физического развития младших школьников, обучающихся в школах разного типа // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2013. — №3–1 — С. 118–121. [Tkachuk EA, Martynovich NN. Features of physical development of the primary schoolchildren who are studying in schools of different types. *Byuleten VSNTS SO RAMN*. 2013;(3–1):118–121. (In Russ.)]
9. Жданова О.А., Стахурлова Л.И., Гулович О.В. Сравнительная оценка физического развития школьников, проживающих в городских и сельских поселениях Воронежской области // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. — 2014. — №57 — С. 24–28. [Zhdanova OA, Stakhurlova LI, Gulovich OV. Comparative evaluation of physical development of urban and rural school children in Voronezh region. *Nauchno-meditsinskii vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya*. 2014;(57):24–28. (In Russ.)]
10. Мукатаева Ж.М., Кабиева С.Ж. Мониторинг физического развития и здоровья учащихся Павлодарской области // *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета*. — 2014. — Т.14. — №1 — С. 51–70. [Mukataeva ZhM, Kabieva SZh. Monitoring of physical development and health of pupils of the Pavlodar region. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2014;14(1):51–70. (In Russ.)]
11. Абдылдаева А.А. Влияние средовых факторов риска на физическое развитие детей Кыргызстана: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Бишкек; 2009. — 25 с. [Abdyldaeva AA. *Vliyanie sredovykh faktorov riska na fizicheskoe razvitie detei Kyrgyzstana*. [dissertation abstract] Bishkek; 2009. 25 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/vliyanie-sredovykh-faktorov-riska-na-fizicheskoe-razvitie-detey-kyrgyzstana>. Ссылка активна на 04.06.2018.
12. Айдыралиева К.К. Социально-гигиеническая оценка роста и развития детей в условиях сельского региона Киргизии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Фрунзе; 1978. [Aidyralieva KK. *Sotsial'no-gigienicheskaya otsenka rosta i razvitiya detei v usloviyakh sel'skogo regiona Kirgizii*. [dissertation abstract] Frunze; 1978. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/vliyanie-sredovykh-faktorov-na-fizicheskoe-razvitie-detey-kyrgyzstana>. Ссылка активна на 24.06.2018.
13. Бакасов С.С. Состояние здоровья, календарный и биологический возраст школьников сельской местности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Фрунзе; 1984. — 22 с. [Bakasov SS. *Sostoyanie zdorov'ya, kalendarnyi i biologicheskii vozrast shkol'nikov sel'skoi mestnosti*. [dissertation abstract] Frunze; 1984. 22 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/vliyanie-sredovykh-faktorov-na-fizicheskoe-razvitie-detey-kyrgyzstana>. Ссылка активна на 26.03.2018.
14. Атамбаева Р.М., Китарова Г.С., Кондратьева Е.И. Влияние медико-социальных факторов на репродуктивное здоровье современных девушек-подростков Кыргызской Республики // *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. — 2014. — Т.14. — №10 — С. 80–83. [Atambayeva RM, Kitarova GS, Kondratieva EI. Influence of medical and social factors on reproductive health of modern female adolescents in the Kyrgyz Republic. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo slavyanskogo universiteta*. 2014;14(10):80–83. (In Russ.)]
15. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) [в 2 т.] / Под ред. Баранова А.А., Щеплягиной Л.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. [Fiziologiya rosta i razvitiya detei i podrostkov (teoreticheskie i klinicheskie voprosy). Ed by Baranov A.A., Shcheplyagina L.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ.)]
16. Воронина Е.Н. Диагностика и коррекция нарушений физического развития у детей с хронической патологией дыхательной и пищеварительных систем: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара; 2015. [Voronina YeN. *Diagnostika i korrektsiya narushenii fizicheskogo razvitiya u detei s khronicheskoi patologiei dykhatel'noi i pishchevaritel'nykh sistem*. [dissertation abstract] Samara; 2015. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/diagnostika-i-korrektsiya-narusheniy-fizicheskogo-razvitiya-u-detey-s-hronicheskoy-patologией-dykhatel'noi-i-pischevaritel'n>. Ссылка активна на 14.08.2018.
17. Питание и пищевой статус детей и подростков в северных, южных и высокогорных регионах Кыргызской Республики на современном этапе: отчет НИР за 2017 г. — Бишкек; 2017. — 110 с. [Pitanie i pishchevoi status detei i podrostkov v severnykh, yuzhnykh i vysokogornnykh regionakh Kyrgyzskoi Respubliki na sovremennom etape: otchet NIR za 2017 g. Bishkek; 2017. 110 p. (In Russ.)]
18. Поляков В.К. Состояние здоровья школьников: соматометрические показатели, особенности питания и коррекция нарушений нутритивного статуса: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Самара; 2010. — 40 с. [Polyakov VK. *Sostoyanie zdorov'ya shkol'nikov: somatometricheskie pokazateli, osobennosti pitaniya i korrektsiya narusheniy nutritivnogo statusa*. [dissertation abstract] Samara; 2010. 40 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/sostoyanie-zdorovya-shkolnikov-somatometricheskie-pokazateli-osobennosti-pitaniya-i-korrektsiya-narusheniy-nutritivnogo-s>. Ссылка активна на 30.04.2018.
19. Ахмедова Х.Р., Кожоназаров К.К., Бакас С.С. Состояние здоровья детей Тюпского района Иссык-Кульской области // Сб. науч. ст. КНИИАиП «Вопросы акушерства и педиатрии». — Бишкек; 1995. — С. 14–15. [Ahmadova KhR, Kozhonazarov KK, Bakas SS. *Sostoyanie zdorov'ya detei Tyupskogo raiona Issyk-Kul'skoi oblasti*. In: (Collection of scientific articles) KNIIAiP “Voprosy akusherstva i pediatrii”. Bishkek; 1995. pp. 14–15. (In Russ.)]
20. Зулкарнаева А.Т., Поварго Е.А., Зулкарнаев Т.Р. Физическое развитие школьников г. Уфы // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2012. — Т.7. — №5 — С. 20–23. [Zulkarnaeva AT, Povargo EA Zulkarnaev TR. The physical development of schoolchildren in Ufa. *Bashkortostan medical journal*. 2012;7(5):20–23. (In Russ.)]
21. Мусина И.А., Ширяева Г.П., Муталов А.Г., и др. Особенности физического и биологического развития детей и подростков республики // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2012. — Т.7. — №2 — С. 11–15. [Musina IA, Shirayeva GP, Mutalov AG, et al. Peculiarities of physical and biological development of children and adolescents in Bashkortostan Republic. *Bashkortostan medical journal*. 2012;7(2):11–15. (In Russ.)]
22. Никитушин В.Г., Спирин В.К. Морфофункциональные показатели и физическая подготовленность детей разного возраста, пола и состояния здоровья // *Физическая культура: воспитание, образование, тренировка*. — 2001. — №4 — С. 13–18. [Nikitushin VG, Spirin VK. *Morfofunktsional'nye pokazateli i fizicheskaya podgotovlennost' detei raznogo vozrasta, pola i sostoyaniya zdorov'ya*. *Fizicheskaya kul'tura: vospitanie, obrazovanie, trenirovka*. 2001;(4):13–18. (In Russ.)]
23. Антонюк С.Д. Особенности морфологического статуса детей 4–6 лет различных соматометрических групп // *Российские морфологические ведомости*. — 1999. — №1–2 — С. 184–

187. [Antonyuk SD. Osobennosti morfologicheskogo statusa detei 4–6 let razlichnykh somatometricheskikh grupp. *Rossiiskie morfologicheskije vedomosti (Morphological newsletter)*. 1999;(1–2):184–187. (In Russ).]
24. Атамбаева Р.М. *Стандарты физического развития детей школьного возраста (от 7 до 18 лет) г. Бишкек. Методические рекомендации.* / Под ред. Атамбаевой Р.М., Мингазовой Э.Н., Эсенамановой М.К., Кочкоровой Ф.А. — Бишкек; 2014. — 64 с. [Atambaeva RM. *Standarty fizicheskogo razvitiya detei shkol'nogo vozrasta (ot 7 do 18 let) g. Bishkek. Metodicheskie rekomendatsii.* Ed by Atambaeva R.M., Mingazova E.N., Esenamanova M.K., Kochkorova F.A. Bishkek; 2014. 64 p. (In Russ).]
25. Щербакова В.И., Сулин В.Ю., Валамов Г.А. Сравнительная характеристика состояния здоровья учащихся традиционных и инновационных школ // *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация.* — 2014. — №2 — С. 102–107. [Scherbakova VI, Sulin VY, Valamov GA. Comparative characteristic of pupils' state of health of traditional and innovative schools. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2014;(2):102–107. (In Russ).]
26. Соськин В.Д. Физиология новорожденного ребенка. В кн.: *Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы).* / Под ред. Баранова А.А., Щеплягиной Л.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. — С. 232–270. [Sonkin VD. *Fiziologiya novorozhdenного rebenka.* In: *Fiziologiya rosta i razvitiya detei i podrostkov (teoreticheskie i klinicheskie voprosy).* Ed by Baranov A.A., Shcheplyagina L.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. pp. 232–270. (In Russ).]
27. Изаак С.И., Панасюк Т.В., Индреева А.М. Возрастная динамика физического развития школьников Кабардино-Балкарии, проживающих на различной высоте над уровнем моря // *Гигиена и санитария.* — 2007. — №2 — С. 50–51. [Izaac SI, Panasyuk TV, Indreyeva AM. Age related changes in the physical development of Kabardin-Balkarian schoolchildren living at various heights above sea level. *Hygiene and Sanitation.* 2007;(2):50–51. (In Russ).]

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, А.И. Материкин¹, Э.Т. Амбарчян¹, Р.В. Епишев¹, Д.В. Фёдоров¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Инновации в терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА»; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 30.07.2018 г., принята к печати: 28.07.2018 г.

Снижение барьерных свойств кожного покрова у пациентов с атопическим дерматитом (АтД) во многом обусловлено изменениями микробиома и обширной колонизацией кожи *Staphylococcus aureus*. В связи с этим наружный покров больных АтД требует постоянного ухода и использования различных эмоленов. Включение в состав эмоленов лизатов непатогенных микроорганизмов и пребиотиков обеспечивает нормализацию состава микробиома и иммунологического барьера кожи. В статье представлены результаты собственных наблюдений применения у детей с АтД, осложненным вторичной инфекцией, двух косметических средств по уходу за поврежденной кожей с витамином F, при этом состав одного из них дополнительно обогащен церамидами и пребиотиком. Показана безопасность и высокая эффективность обоих препаратов, однако наличие в составе эмоленов церамидов и пребиотиков позволяет добиваться выраженного снижения степени колонизации кожного покрова *S. aureus*.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, витамин F, церамиды, пребиотики.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В. Инновации в терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 318–323. doi: 10.15690/pf.v15i4.1946)

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) у детей является одной из актуальных проблем педиатрии и детской дерматологии. Раннее начало болезни и быстрое развитие ее хронической формы привело к отмечаемому в последнее вре-

мя увеличению распространенности патологии в детской популяции [1, 2]. При этом тяжесть АтД, а также его рецидивирующее течение создают условия для снижения качества жизни детей, что приводит к ограничению их жизнедеятельности, социальной дезадаптации и инвалидизации.

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Alexander I. Materikin¹, Eduard T. Ambarchian¹, Roman V. Epishev¹, Dmitriy V. Fedorov¹¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Innovations in the Therapy of Atopic Dermatitis Complicated by a Secondary Infection

Reduced skin barrier properties in patients with atopic dermatitis (AtD) are largely caused by microbiome changes and extensive *Staphylococcus aureus* colonisation of the skin. In this regard, the integument of patients with AtD requires constant care and the use of various emollients. The inclusion of lysates of non-pathogenic microorganisms and prebiotics in the composition of emollients ensures the normalisation of the microbiome composition and the immunological barrier of the skin. The article presents the results of our own observations on the application of two cosmetic skin-care products for damaged skin with vitamin F in children with AtD complicated by a secondary infection, while the composition of one of the products is additionally enriched with ceramides and prebiotics. The safety and high efficacy of both products have been shown, however, the presence of ceramides and prebiotics in the emollient composition makes it possible to achieve a marked decrease in the degree of *S. aureus* colonisation of the skin.

Key words: atopic dermatitis, children, vitamin F, ceramides, prebiotics.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Fedorov Dmitriy V. Innovations in the Therapy of Atopic Dermatitis Complicated by a Secondary Infection. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (4): 318–323. doi: 10.15690/pf.v15i4.1946)

Больные АтД, как правило, имеют наследственную предрасположенность к atopическим заболеваниям [1, 3]. Однако, не вызывает сомнений, что АтД — это заболевание мультифакториальной природы, значимую роль в развитии которого играют как генетические, так и факторы окружающей среды [4, 5]. Повышенная проницаемость кожи больных АтД для аллергенов и других триггеров обусловлена повреждением и истончением водно-липидной мантии, усиленной трансэпидермальной потерей воды и снижением содержания основных компонентов липидного слоя [5].

Основные молекулы, задерживающие жидкость в межклеточном пространстве рогового слоя эпидермиса, — это керамиды. У пациентов с АтД синтез керамидов в значительной степени нарушен, что приводит не только к разрушению липидной мантии, но и повышению колонизации кожи *Staphylococcus aureus* [1, 4]. Установлено, что бактерии, колонизирующие кожу больных АтД, секретуют ферменты, которые усиливают трансэпидермальную потерю воды, замедляя восстановление барьерного слоя эпидермиса [6–8]. Особое значение в патогенезе АтД придается также снижению содержания антимикробных пептидов (кателицидинов и дефензинов) в коже больных, что формирует дополнительные условия для инфицирования *S. aureus* даже в отсутствии видимых клинических проявлений заболевания [9–11].

Скорость бактериальной колонизации кожи при АтД повышается в период обострения заболевания и напрямую зависит от тяжести поражения кожи (степень колонизации *S. aureus* на поврежденной коже больше, чем на здоровой) [12, 13]. Клеточные стенки стафилококка содержат рецепторы (адгезины) к ламелину и фибронектину эпидермиса и дермы. Между клетками стафилококка и корнеоцитами присутствуют фибриллярные и аморфные структуры, формируя бактериальную биопленку на поверхности кожи, усиливающую адгезию стафилококка [14]. *S. aureus* способны вырабатывать не только адгезины, но и антифагоцитарные факторы и экзотоксины [15]. Наиболее важную роль отводят стафилококковым энтеротоксинам А и В — белкам, вызывающим воспалительную реакцию в коже, сопровождающуюся активацией моноцитов и лимфоцитов, резким увеличением синтеза ряда провоспалительных цитокинов. Необходимо также отметить, что указанные энтеротоксины через воздействие на Т-клетки участвуют в индукции резистентности к топическим глюкокортикостероидам (ТГКС) [16].

Одной из особенностей энтеротоксинов *S. aureus* является их способность действовать как аллергены, вызывая выработку гистамина базофилами, способствуя дегрануляции тучных клеток после проникновения через эпидермальный барьер и, как результат, возникновению зуда, воспаления, хронизации болезни [17]. Еще одним белком, вырабатываемым *S. aureus*, является альфа-токсин, который при низких концентрациях стимулирует активную выработку цитокинов, а при высоких — приводит к нанонекрозам в клеточных мембранах [16].

Таким образом, с одной стороны, нарушение барьерных свойств кожного покрова создает предпосылки для присоединения вторичной инфекции, с другой — микробная обсемененность патогенными бактериальными агентами усугубляет нарушение структурной целостности кожных барьеров. Эпидермальные дефекты у пациентов с АтД обуславливают повышенную трансдермальную абсорбцию антигенов, формируя порочный круг болезни, приводящий к хронизации воспаления и иммунологическим дисфункциям.

ПРИНЦИПЫ ТОПИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Основой терапии больных АтД являются средства базисного ухода, действие которых направлено на восстановление и поддержание барьерных свойств кожного покрова, а также увлажнение эпидермиса на должном уровне. Для формирования межклеточных связей между кератиноцитами в роговом слое требуется достаточное количество липидов.

На фармакологическом рынке для больных АтД в дополнение к традиционно используемым кремам на ланолиновой основе с добавлением активных веществ появились новые наружные средства для постоянного применения — эмоленты. Появление этих лекарственных препаратов весьма своевременно, так как традиционные средства часто неудобны в применении, не обеспечивают достаточной комплаентности больных, к тому же к содержащемуся в их основе ланолину у детей часто развивается непереносимость [18, 19]. Применение современных эмолентов значительно повышает качество жизни пациентов с АтД [18]. Кроме того, регулярное использование увлажняющих и смягчающих кожу препаратов может свести потребность в ТГКС и ингибиторах кальциневрина к минимуму, понизив риск развития обострений [19]. Так, в результате проведенного ранее нами исследования при комбинированном использовании эмолента с топическим кортикостероидом происходит более быстрое уменьшение основных проявлений АтД по сравнению с монотерапией ТГКС. Отмечалось, что увлажненность кожи в группе, применявшей комбинированную терапию превышал этот показатель в 1-й группе на 10,8%. ТЭПВ к окончанию лечения в 1-й группе соответствовала коже с нарушенным трансэпидермальным барьером, а во 2-й группе — нормальной коже с несколько пониженным барьером. Интенсивность эритемы во 2-й группе снижалась несколько быстрее [20].

Использование эмолентов является совершенно неотъемлемой частью комплексного лечения АтД и показано на всех стадиях заболевания. Ежедневное применение именно такой формы препаратов обеспечивает уменьшение сухости кожи, увлажнение эпидермиса и восстановление функции эпидермального барьера [18]. Эмоленты нужно использовать в достаточном количестве: эффект достигается именно при обильном и многократном использовании препаратов в течение дня, при этом минимальная необходимая доза в неделю составляет около 250 г [18, 19].

На сегодняшний день в арсенале дерматолога имеется огромное количество увлажняющих средств, и одной из задач врача является индивидуальный подбор эмолента. Комбинация трех полиненасыщенных жирных кислот, таких как линолевая, линоленовая и арахидоновая (витамин F), представляет собой основу для синтеза собственных керамидов — липидов, которые являются неотъемлемой частью кожного барьера и поддерживают его функции, способствуя удержанию влаги [21]. Наружное применение витамина F нормализует синтез фосфолипидов, укрепляет структуры клеточных мембран, обеспечивает противовоспалительное и антиаллергическое действие [21], осуществляя тем самым поддержку барьерных свойств кожи. Новое поколение эмолентов, используемых при лечении больных АтД, содержит в своем составе лизаты непатогенных микроорганизмов и пребиотиков, обеспечивающие нормализацию микробиома и восстановление иммунологического барьера кожи [19, 21]. Целями наружной терапии

с использованием таких эмолентов являются восстановление структурной целостности кожного барьера и продление ремиссии у пациентов, страдающих атопическим дерматитом, а также минимизация использования ТГКС.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

На базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва) изучали клиническую эффективность, безопасность и переносимость увлажняющих косметических средств с витамином F у 30 пациентов детского возраста (девочек — 47%), разделенных поровну на две группы, с подострым течением АтД, осложненным вторичной инфекцией (клинически отмечались корочки смешанного характера в области высыпаний, наличие обильного/сплошного роста *S. aureus*). Дизайн исследования схематично представлен на рис. 1.

Пациенты группы 1 получали крем «Librederm Витамин F липидовосстанавливающий крем с церамидами и пребиотиком для тела» российской компании ООО «Зелдис-Фарма», дети группы 2 — крем того же производителя «Librederm Витамин F крем жирный». При необходимости детям обеих групп могли назначить ТГКС или комбинированный лекарственный препарат (ТГКС + антибиотик). Нанесение крема на пораженную область проводилось тонким слоем в среднем 2 раза/сут в течение 12 нед. В качестве применяемых средств, содержащих ТГКС, был рекомендован бетаметазон; основу терапии ТГКС + антибиотик составили бетаметазон и гентамицин, детям младше 1 года жизни рекомендовали метилпреднизолона ацепонат. Количество ТГКС, измеряемого принятым стандартом («единица на кончике пальца», ЕКП) в течение 12 нед наблюдения, оценивали по сведениям в картах, которые заполняли представители пациента. На старте и через 12 нед наблюдения проводили оценку биофизических параметров кожи (сухости, жирности). Измерения проводили с помощью аппарата Aramo SG 3GV2-0088000 (Южная Корея). Оценка роста *S. aureus* в пораженных областях кожного покрова проводилась на этапе скрининга и по завершении наблюдения на основании результатов бактериологического исследования.

Группы наблюдения исходно были сопоставимы по возрасту ($8,1 \pm 4,8$ и $8,2 \pm 3,4$ года), полу [гендерное соотношение пациентов: 16 (53,3%) мальчиков и 14 (46,7%) девочек] и оценке степени тяжести АтД по шкале SCORAD (Scoring of atopic dermatitis) ($33 \pm 5,3$ и $31 \pm 4,9$ баллов соответственно).

Динамика индекса SCORAD

Во время второго визита — через 7 сут терапии — у всех детей отмечалось улучшение клинической картины АтД. Индекс SCORAD в группе 1 после проведения лечения улучшился на 34% и составил $21 \pm 4,1$ балла, в группе 2 — на 25% и составил $24 \pm 3,9$ балла. Таким образом, за первую неделю наблюдения более выраженный терапевтический эффект отмечен в группе, получавшей крем с пребиотиком и церамидами. Через 12 нед терапии значения индекса SCORAD в группах снизились до $7,0 \pm 6,2$ и $14,0 \pm 9,1$ баллов соответственно (рис. 2).

Анализ динамики отдельных параметров индекса SCORAD показал следующее:

- уровень сухости кожи у пациентов группы 1 снизился с исходных $2,5 \pm 0,7$ баллов до $1,57 \pm 0,8$ через 7 сут и до $1,02 \pm 0,6$ — через 12 нед терапии;

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

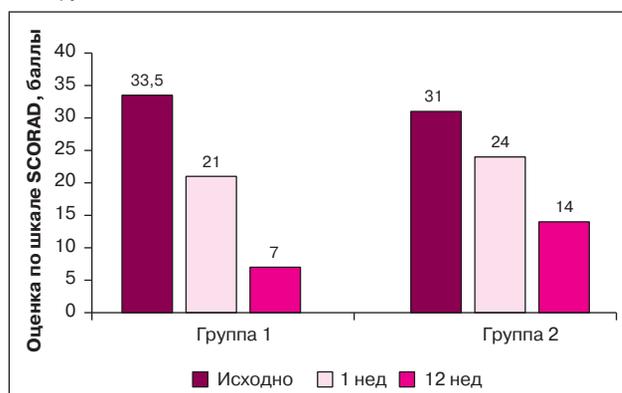


Примечание. АтД — атопический дерматит, ТГКС — топический глюкокортикостероид, АБ — антибиотик, SCORAD — шкала оценки тяжести атопического дерматита.

Note. AtD — atopic dermatitis, TGCS — topical glucocorticosteroid, AB — antibiotic, SCORAD — severity scoring of atopic dermatitis.

Рис. 2. Динамика индекса SCORAD у детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией, на фоне топической терапии с применением косметических средств с витамином F

Fig. 2. Dynamics of the SCORAD index in children with AtD complicated by a secondary infection, under pressure of topical therapy with the use of cosmetics with vitamin F



Примечание. В группе 1 лечебный эмолент дополнительно содержал церамиды и пребиотик. При необходимости дети получали ТГКС или комбинированный лекарственный препарат (ТГКС + антибиотик). ТГКС — топический глюкокортикостероид.

Note. In Group 1, the therapeutic emollient additionally contained ceramides and prebiotic. If necessary, children received a TGCS or a combination medicinal product (TGCS + antibiotic). TGCS — topical glucocorticosteroid.

- выраженность воспалительных процессов кожи к 12-й нед наблюдения в группе 1 по оценочной шкале составляла $1,5 \pm 0,4$ балла, т.е. снизилась на 42,3%, в группе 2 — $1,7 \pm 0,4$ балла (снижение на 31,5%);
- уровень выраженности зуда (диапазон возможных значений от 0 до 10) в группе 1 к 12-й нед наблюдения снизился до $3,4 \pm 0,8$ баллов (на 30,6%), в группе 2 — до $4,1 \pm 0,7$ (на 28,1%).

Динамика биофизических параметров кожи

Уровень увлажненности кожного покрова на фоне терапии лечебными эмульентами имел тенденцию к стабилизации: так, если у пациентов группы 1 в начале исследования показатели соответствовали $26 \pm 3,8$ баллов, то к концу терапии достигли $49 \pm 3,9$ СМ, что соответствует достаточному уровню увлажненности. Результаты жирности кожи были сопоставимы в обеих группах — $18 \pm 3,1$ и $19 \pm 3,2$ балла соответственно: у детей группы 1 жирность кожи составила $25 \pm 2,6$ rH% (от редукции Hydroqenii — редокс-потенциал, показатель химической и биологической активности воды), у пациентов группы 2 — $23 \pm 4,1$ rH%.

Динамика колонизации *S. aureus* в очагах поражения

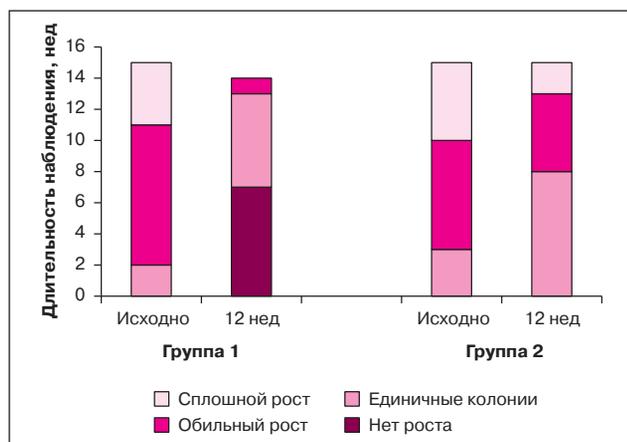
Бактериологическое исследование продемонстрировало нормализацию микрофлоры кожи в типичных местах поражения (локтевых сгибах и подколенных ямках) у 50% пациентов группы 1; в группе 2 рост колоний *S. aureus* ни у одного пациента остановить не удалось (рис. 3).

Потребность в ТГКС

У пациентов обеих групп в терапии АтД с целью купирования признаков вторичного инфицирования на фоне обострения заболевания использовались ТГКС (у 5, или 16,6%) и ТГКС в сочетании с антибиотиком (у 25; 83,4%) кратностью приема 2 раза/сут на про-

Рис. 3. Динамика колонизации *Staphylococcus aureus* в очагах поражения у детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией, на фоне топической терапии с применением косметических средств с витамином F

Fig. 3. Dynamics of *Staphylococcus aureus* colonisation in affected areas in children with AtD complicated by a secondary infection, under pressure of topical therapy with the use of cosmetics with vitamin F

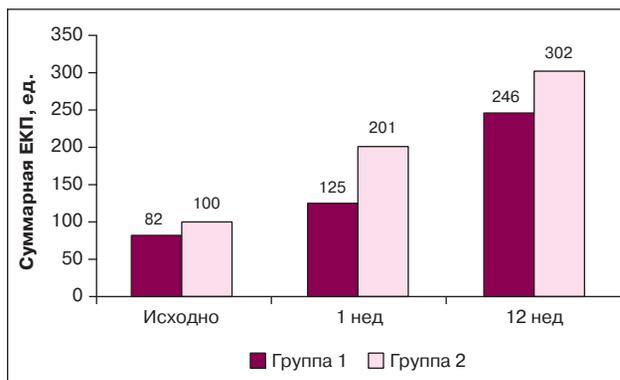


Примечание. В группе 1 лечебный эмульгент дополнительно содержал керамиды и пребиотик.

Note. In Group 1, the therapeutic emollient additionally contained ceramides and prebiotic.

Рис. 4. Потребность в комбинированных ТГКС у детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией, на фоне топической терапии с применением косметических средств с витамином F

Fig. 4. The need for combined TGCSs in children with AtD complicated by a secondary infection, under pressure of topical therapy with the use of cosmetics with vitamin F



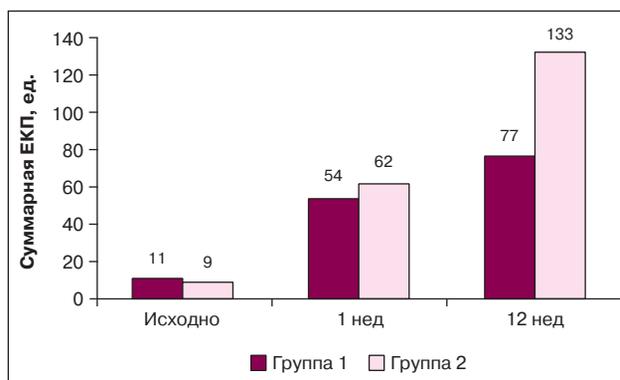
Примечание. В группе 1 лечебный эмульгент дополнительно содержал керамиды и пребиотик. ЕКП — стандарт измерения «единица на кончике пальца», ТГКС — топический глюкокортикостероид.

Note. In Group 1, the therapeutic emollient additionally contained ceramides and prebiotic. FTU — fingertip unit (a standard measure), TGCS — topical glucocorticosteroid

тяжении первых 10–14 дней наблюдения. Начиная с 3-й нед всем пациентам обеих групп было рекомендовано продолжить применение монокомпонентного ТГКС в комбинации с исследуемыми эмульентами. В группе 1 суммарное применение (за 12 нед) ЕКП составило 323 единицы (в среднем $21,5 \pm 6,8$), в группе 2 — 435 (в среднем $29 \pm 7,1$). Динамика потребности в монокомпонентных и комбинированных ТГКС представлена на рис. 4 и 5.

Рис. 5. Потребность в монокомпонентных ТГКС у детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией, на фоне топической терапии с применением косметических средств с витамином F

Fig. 5. The need for monocomponent TGCSs in children with AtD complicated by a secondary infection, under pressure of topical therapy with the use of cosmetics with vitamin F



Примечание. В группе 1 лечебный эмульгент дополнительно содержал керамиды и пребиотик. ТГКС — топический глюкокортикостероид.

Note. In Group 1, the therapeutic emollient additionally contained ceramides and prebiotic. TGCS — topical glucocorticosteroid.

Длительность ремиссии АтД

В группе 1 у 12/15 (80%) пациентов на фоне терапии монокомпонентным ТГКС кратностью 2 раза/нед и эмоленом с витамином F, дополнительно обогащенным церамидами и пребиотиком, отмечалась ремиссия АтД длительностью $7,0 \pm 1,5$ нед. У 7/15 (47%) пациентов группы 2, в терапии которых использовались монокомпонентный ТГКС и крем с витамином F, наблюдалась ремиссия длительностью $4,5 \pm 1,7$ нед, что достоверно ($p < 0,05$) ниже в сравнении с группой 1.

ВЫВОДЫ

На основании вышеизложенных результатов можно сделать следующие выводы. По истечении 12 нед наблюдения в группе 1, использовавшей косметическое средство с витамином F, церамидами и пребиотиком, проявления АтД были менее выражены, чем в группе 2 (в составе крема — только витамин F). В обеих группах наблюдалась положительная динамика течения заболевания, что выражалось снижением показателей по шкале тяжести АтД SCORAD. Это указывает на восстановление структурной целостности кожного барьера при ежедневном использовании эмоленов.

Через 12 нед наблюдения было установлено, что применение эмоленга с витамином F, церамидами и пребиотиком привело к снижению степени колонизации *S. aureus* у 100% участников исследования, применение препарата только с витамином F — у 62% пациентов.

Разрешению корочек и трещин в области пораженных участков кожи у пациентов лучше способствовал крем, обогащенный церамидами и пребиотиком. Вероятно, такие результаты обусловлены положительным действием дополнительных компонентов в составе эмоленга, направленным на восстановление кожного барьера, нормализацию микробиома и иммунологических процессов в коже пациентов с АтД [18, 21]. Важно также отметить, что применение препарата с церамидами и пребиотиком повлекло некоторое снижение суммарной потребности в ТГКС.

Во время проведения исследования не зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты применения эмоленга (крема) с витамином F, церамидами и пребиотиком показывают его

высокую эффективность и безопасность в топической терапии детей с АтД. Фармакокосметологические инновации, примененные в разработке лечебного эмоленга, позволяя положительно воздействовать на эпидермальный барьер кожи, восстанавливая его свойства и оказывая положительный эффект на микробиом кожи пациентов, пролонгируя таким образом ремиссию АтД.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании ООО «Зелдис-Фарма».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

А. И. Материкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma, Libriderm.

Э. Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Jansen, Libriderm.

Р. В. Епишев — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Jansen, Libriderm.

Д. В. Фёдоров подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ORCID

Н. Н. Мурашкин

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

Р. В. Епишев

<http://orcid.org/0000-0002-4107-464>

А. И. Материкин

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Э. Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Д. В. Фёдоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
2. Baron SE, Cohen SN, Archer CB, et al. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37 Suppl 1:7–12. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04336.x.
3. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):209–213. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.043.
4. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2314–2324. doi: 10.1056/NEJMc042803.
5. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. 2012; 67(12):1475–1482. doi: 10.1111/all.12049.
6. Jordan HF, Todd G, Sinclair W, Green RJ. Aetiopathogenesis of atopic dermatitis. *S Afr Med J*. 2014;104(10):706–709. doi: 10.7196/samj.8840.
7. Aberg KM, Man MQ, Gallo RL, et al. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and anti-

microbial barriers. *J Invest Dermatol*. 2008;128(4):917–925. doi: 10.1038/sj.jid.5701099.

8. Biedermann T. Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(2):99–109. doi: 10.2340/00015555-0047.

9. Breuer K, Wittmann M, Bosche B, et al. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to Staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy*. 2000;55(6):551–555. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00432.x.

10. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):769–779. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.008.

11. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, et al. Atopic Dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):14–30. doi: 10.1038/jid.2008.259.

12. Niebuhr M, Werfel T. Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(5):463–468. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833e3163.

13. Кудрявцева А.В., Катосова Л.К., Балаболкин И.П., Асеева В.Г. Роль золотистого стафилококка при atopическом дерматите у

- детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2003. — Т.82. — №6 — С. 32–36. [Kudryavtseva AV, Katosova LK, Balabolkin II, Aseeva VG. Role of Staphylococcus aureus in pediatric atopic dermatitis. *Pediatrriia*. 2003;82(6):32–36. (In Russ).]
14. Kedzierska A, Kapinska-Mrowiecka M, Czubak-Macugowska M, et al. Susceptibility testing and resistance phenotype detection in Staphylococcus aureus strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1290–1299. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08817.x.
15. Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Staphylococcal enterotoxins. *Toxins (Basel)*. 2010;2(8):2177–2197. doi: 10.3390/toxins2082177.
16. Pastuszka M, Matych M, Kaszuba A, et al. Microorganisms in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Postep Derm Alergol*. 2012;29(3):215–221.
17. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):4–13. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.027.
18. Ng JP, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):854–857. doi: 10.1111/jdv.12864.
19. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т.15. — №3 — С. 279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Current pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
20. Мурашкин Н.Н., Глузмин М.И., Материкин А.И., Хотко А.А. Корнеотерапия как метод коррекции эпидермальных нарушений при хронических дерматозах у детей // *Эффективная фармакотерапия*. — 2012. — №31 — С. 26–31. [Murashkin NN, Gluzmin MI, Materikin AI, Khotko AA. Korneoterapiya kak metod korreksii epidermal'nykh narushenii pri khronicheskikh dermatozakh u detei. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;(31):26–31. (In Russ).]
19. Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Segard C. Inhibitory effect of Avene spring water on vasoactive intestinal peptide-induced inflammation in surviving human skin. *Int J Tissue React*. 2001;23(3):89–95.

Е.Ю. Захарова^{1, 3}, Е.Ю. Воскобоева¹, А.Н. Семячкина², Н.Д. Вашакмадзе^{2, 4},
А.И. Гамзатова⁵, С.В. Михайлова^{1, 3}, С.И. Куцев¹

¹ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁵ Республиканский медико-генетический центр, Махачкала, Российская Федерация

Современные подходы к лечению синдрома Хантера

Контактная информация:

Захарова Екатерина Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

Адрес: 125167, Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: +7 (499) 324-20-04, e-mail: labnbo@yandex.ru

Статья поступила: 30.06.2018 г., принята к печати: 28.07.2018 г.

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II; синдром Хантера) — X-сцепленное наследственное заболевание, связанное с дефектом идуронат-2-сульфатазы. Недостаточность этого фермента приводит к накоплению дерматан- и гепарансульфата в разных тканях. Клинические проявления МПС II разнообразны по степени тяжести и вовлечения в патологический процесс различных органов. Выделяют два основных клинических фенотипа — промежуточный и тяжелый вследствие повреждения центральной нервной системы. В обзоре приведены данные по существующим возможностям терапии синдрома Хантера и перспективам развития новых методов лечения. На данном этапе доступны внутривенная ферментная заместительная терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и симптоматическое хирургическое лечение. Внутривенная ферментная заместительная терапия не позволяет ферменту проникнуть через гематоэнцефалический барьер, поэтому неврологические симптомы болезни в результате лечения не компенсируются; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может воздействовать положительно на некоторые неврологические нарушения, но имеет высокий риск посттрансплантационных осложнений. Интратекальное введение фермента, субстратредуцирующая терапия, применение фармакологических шаперонов и генная терапия находятся в стадии изучения и клинических исследований для терапии тяжелых форм МПС II. Крайне необходимо развитие новых подходов к лечению синдрома Хантера и других наследственных болезней с поражением нервной системы в ближайшем будущем.

Ключевые слова: синдром Хантера, мукополисахаридоз II типа, ферментная заместительная терапия, генотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

(Для цитирования: Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю., Семячкина А.Н., Вашакмадзе Н.Д., Гамзатова А.И., Михайлова С.В., Куцев С.И. Современные подходы к лечению синдрома Хантера. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 324–332. doi: 10.15690/pf.v15i4.1947)

ВВЕДЕНИЕ

Прошло 100 лет с момента первого описания синдрома Хантера, 10 лет — с начала широкого применения ферментной заместительной терапии (ФЗТ) этой болезни и менее года со дня первого в истории медицины применения технологии редактирования генома пациенту с этим редким заболеванием. Первым в истории медицины человеком, принявшим участие в этом исследовании, стал 44-летний пациент с синдромом Хантера [1].

Синдром Хантера, или мукополисахаридоз II типа, (МПС II, OMIM 309900) — один из 11 известных типов мукополисахаридозов с X-сцепленным типом наследования [2]. Заболевание обусловлено снижением активности фермента идуронат-2-сульфатазы (iduronate-2-sulfatase, IDS), участвующего в расщеплении дерматансульфата и гепарансульфата, что приводит к накоплению гликозаминогликанов в разных тканях организма и формированию мультисистемной патологии [3]. Заболевание крайне редкое, его частота, по данным разных исследований, составляет

1:100 000–170 000 среди новорожденных мальчиков [4, 5]. С клинической точки зрения выделяют тяжелую форму с поражением центральной нервной системы и более мягкий фенотип — без выраженных неврологических нарушений.

В обзоре приведены данные по современным подходам к лечению синдрома Хантера и группы МПС в целом.

ЛЕЧЕНИЕ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ

Основная тенденция в разработке подходов к лечению МПС — поиск препаратов, которые бы не только смягчали основные экстраневральные проявления заболевания, но и позволяли бы корректировать тяжелые неврологические нарушения [6]. По мнению многих исследователей, для достижения оптимального эффекта лечение должно начинаться на досимптомной стадии болезни, до развития необратимого повреждения центральной нервной системы [7]. Обсуждается необходимость раннего начала терапии и в связи с этим возможность проведения массового скрининга новорожденных. Получены результаты по повышению продолжительности

и качества жизни при ФЗТ, и, кроме того, выполнены первые работы с использованием генотерапии и других методов лечения при МПС [8–10].

Ферментная заместительная терапия

С января 2007 г. для лечения синдрома Хантера применяют ферментную заместительную терапию. Рекомбинантный фермент идурсульфазу (Элапраза; Shire Human Genetic Therapies, Лексингтон, Массачусетс, США) получают из перевиваемой культуры клеток человека HT-1080 генетически модифицированным путем: в промотор гена *IDS* с целью повышения его экспрессии вводится активирующая последовательность. С 2008 г. препарат идурсульфазы зарегистрирован и применяется для лечения пациентов на территории Российской Федерации, а его безопасность и эффективность для лечения экстраневральных проявлений МПС II уже продемонстрированы в ряде исследований [8–10].

Реакции, которые могут возникать при инфузии идурсульфазы, сопоставимы с таковыми при применении других препаратов для ФЗТ. Наиболее распространенными из них являются реакции гиперчувствительности, в частности повышение температуры, головная боль или крапивница. Такие реакции обычно контролируются путем замедления скорости инфузии и введения антигистаминов и/или глюкокортикостероидов [11]. Известно, что у значительного числа пациентов с МПС, которые получают ФЗТ, появляются IgG-антитела к ферментному препарату, не влияющие на эффективность терапии, но повышающие риск инфузионных реакций [12, 13].

Один из последних анализов Международного регистра больных синдромом Хантера (Hunter Outcome Survey, HOS) убедительно продемонстрировал повышение продолжительности и качества жизни пациентов с МПС II на фоне ФЗТ [13].

Исследования, проведенные в Корею, способствовали появлению еще одного препарата для ФЗТ синдрома Хантера — идурсульфазы бета (Хантеразы, Green Cross Corp., Йонъин, Корея). Идурсульфазу бета получают из

рекомбинантных клеток яичников китайского хомячка линии СНО, в которые перенесена плаزمиды, кодирующая белок из 550 аминокислот человеческой идуронат-2-сульфатазы, включая сигнальную последовательность из 25 аминокислот. Этот препарат показан для пациентов старше 6 лет, но сравнительно недавно была завершена IV фаза клинических испытаний у детей более раннего возраста. В 2018 г. этот препарат был зарегистрирован на территории Российской Федерации. В настоящее время существует ограниченное число публикаций, посвященных сравнению эффективности этих двух препаратов для ФЗТ синдрома Хантера [14–17].

Оба препарата, по-видимому, сходно влияют на коррекцию экстраневральных нарушений. Однако, необходимы дополнительные, более продолжительные исследования на группах пациентов с разными формами заболевания, чтобы получить достоверные сравнительные представления об эффективности этих лекарственных средств.

В ряде работ подчеркивается важность раннего начала ФЗТ и отмечается негативный эффект от прерывания или прекращения ФЗТ при многих лизосомных болезнях накопления [18–20].

Одним из существенных минусов ФЗТ является непроницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для ферментного препарата, что принципиально для лечения неврологических осложнений этой группы заболеваний, однако некоторые улучшения неврологического статуса у пациентов все же могут наблюдаться. Это объясняется снижением уровня гипоксии вследствие улучшения функции дыхания и микроциркуляции в связи с выведением гликозаминогликанов из мягких тканей. Обсуждается также возможность применения более высоких доз фермента для лечения неврологических осложнений у больных МПС, так как на животных моделях с МПС при применении высоких доз препарата было показано проникновение фермента через гематоэнцефалический барьер. Тем не менее этот подход является на сегодня довольно дискуссионным [21].

Ekaterina Yu. Zakharova^{1, 3}, Elena Yu. Voskoboeva¹, Alla N. Semyachkina², Nato D. Vashakmadze^{2, 4}, Amina I. Gamzatova⁵, Svetlana V. Mikhailova^{1, 3}, Sergey I. Kutsev¹

¹ Medical Genetics Research Center, Moscow, Russian Federation

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

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁵ Republican Medical Genetic Center, Makhachkala, Russian Federation

Current Approaches to the Treatment of Hunter Syndrome

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II; Hunter syndrome) is an X-linked hereditary disorder associated with a deficiency of iduronate-2-sulfatase (IDS). IDS deficiency provokes the accumulation of dermatan sulfate and heparan sulfate in different tissues. Clinical manifestations of MPS II are heterogeneous and involve different organs. Two phenotypes are distinguished: attenuated or severe; classification is based on central nervous system impairment signs. The review provides data on the current treatments opportunities for Hunter syndrome and perspectives for development of new therapeutic approaches. Current treatment includes intravenous enzyme replacement therapy (ERT), hematopoietic stem cell transplantation, and symptomatic treatment. Intravenous enzyme replacement therapy does not promote the enzyme to penetrate the blood-brain barrier which leads to the treatment failure for neurological signs and symptoms; hematopoietic stem cell transplantation has high risk of post-transplantation complications but can improve some neurological problems. Intrathecal ERT, substrate reduction, pharmacological chaperones, and gene therapy are currently under investigation as therapies for severe form of MPS II. Development of new approaches to treatment of Hunter syndrome and other hereditary diseases is extremely vital.

Key words: Hunter syndrome, mucopolysaccharidosis type II, enzyme replacement therapy, gene therapy, hematopoietic stem cell transplantation.

(For citation: Ekaterina Yu. Zakharova, Elena Yu. Voskoboeva, Alla N. Semyachkina, Nato D. Vashakmadze, Amina I. Gamzatova, Svetlana V. Mikhailova, Sergey I. Kutsev. Current approaches to the treatment of Hunter syndrome. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (4): 324–332. doi: 10.15690/pf.v15i4.1947)

Исследователи предлагают ряд подходов для решения проблемы преодоления гематоэнцефалического барьера, среди которых наиболее значимыми являются биохимическая модификация фермента и влияние на рецепторы клеток ГЭБ [22]. Интратекальное введение фермента применяли как на животных моделях, так и в клинических исследованиях [23], однако данные об отдаленных последствиях терапии отсутствуют, протокол такого рода лечения не разработан, к тому же остается более высоким риск осложнений по сравнению с использованием стандартного внутривенного введения препарата. Кроме того, распределение фермента при его введении в спинной мозг может быть неравномерным, а вероятность получения положительного эффекта при уже развившихся неврологических нарушениях, по мнению ряда исследователей, представляется сомнительной [24, 25].

В рамках 2-й фазы клинических испытаний находится препарат, модификации в котором позволяют ферменту проникать через гематоэнцефалический барьер (AGT-182-101; идентификатор: ClinicalTrials.gov: NCT02262338). Этот методический подход, получивший

название «троянский конь», основан на использовании различных рецепторов для переноса белков через ГЭБ. Так, для МПС II применяют моноклональные антитела против человеческого инсулинового рецептора, объединенные с ферментом IDS, что позволяет доставить фермент через рецептор инсулина к нервным клеткам [26]. Обсуждается также возможность доставки фермента через гематоэнцефалический барьер с помощью использования других рецепторов [27, 28].

Симптоматическое лечение

Несмотря на все успехи, достигнутые в лечении МПС, симптоматической терапии принадлежит важная роль в поддержании качества и продолжительности жизни, смягчении основных клинических проявлений и профилактике осложнений. Мультисистемность поражения при МПС диктует необходимость мультидисциплинарного подхода при обследовании и лечении пациентов с данной патологией. Примеры симптоматической помощи приведены в табл. Следует заметить, что из медикаментозных средств наиболее часто используются гепатопротекторы,

Таблица. Симптоматическое лечение мукополисахаридозов

Table. Symptomatic treatment of mucopolysaccharidosis

Системы органов	Симптомы	Лечение
Орган зрения	Помутнение роговицы	Избегать прямого воздействия солнечных лучей; трансплантация роговицы
	Глаукома	β -блокаторы; хирургическое лечение
Орган слуха	Частые отиты	Антибактериальная терапия, хирургическое лечение
	Нейросенсорная тугоухость	Слухопротезирование
Зубочелюстная система	Кариес, абсцесс	Гигиена полости рта, удаление зубов
Дыхательная система	Обструкция верхних дыхательных путей	Хирургическое лечение (тонзиллэктомия, аденотомия, установление трахеостомы)
	Апноэ сна	Кислородотерапия, CPAP
	Рестриктивная болезнь легких	Кислородотерапия, CPAP
Сердечно-сосудистая система	Кардиомиопатия	Сердечные препараты
	Пороки клапанной системы	Сердечные препараты, пластика сердечных клапанов
Желудочно-кишечный тракт	Диарея	Препараты, улучшающие моторику желудочно-кишечного тракта
	Гиперсаливация	Хирургическая реканализация сливаторных протоков
Центральная нервная система	Гидроцефалия	Вентрикулоперитонеальное или вентрикулоатриальное шунтирование
	Миелопатия	Хирургическая декомпрессия
	Судороги	Антиэпилептические препараты
	Нарушения поведения	Терапия, направленная на коррекцию поведения
	Нарушения сна	Медикаментозное лечение, направленное на коррекцию сна
	Умственная отсталость	Ноотропная, нейротрофическая терапия
Периферическая нервная система	Туннельный синдром карпальной области	Хирургическая декомпрессия
Костно-суставная система	Нестабильность атланта-аксиального сочленения	Хирургическая декомпрессия
	Дисплазия тазобедренных суставов	Анальгетики, хирургическая ортопедическая коррекция
	Кифоз/кифосколиоз	Корсеты, ортопедическая хирургическая коррекция
	Контрактуры суставов	Физиотерапевтическое лечение и ортезы
	Вальгусная деформация конечностей	Остеотомия

Примечание. CPAP (от англ. constant positive airway pressure) — режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением.

Note. CPAP — constant positive airway pressure.

актиконвульсанты, сердечно-сосудистые и противоспазмолитические средства [9]. Немедикаментозная терапия включает лечебную физкультуру, направленную на укрепление мышечного корсета и уменьшение нагрузки на позвоночник и суставы, а также курсы общего массажа и бальнеотерапию (ванны с морской солью и грязелечение) [29].

Из хирургических вмешательств наиболее часто выполняются антиглаукоматозные операции, грыжесечения, аденотонзиллэктомии, шунтирование головного мозга при гидроцефалии, трахеостомии, операции по поводу карпального туннельного синдрома, протезирование клапанов сердца и тазобедренного сустава [30].

При рецидивирующих отитах, частых респираторных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей используется симптоматическая и антибактериальная терапия, по показаниям проводят хирургическое лечение. Обструктивные апноэ сна требуют аденотомии/тонзиллэктомии, а при неэффективности — оксигенотерапии.

Коррекция сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии проводится стандартными методами лечения, принятыми в кардиологии. Протезирование клапанов сердца выполняется по показаниям [30].

Для лечения поведенческих нарушений используются седативные средства, транквилизаторы, корректоры поведения. При симптоматической эпилепсии назначаются антиконвульсанты. Подбор препарата осуществляется в зависимости от вида приступов и локализации очага патологической активности [30, 31].

В случае грубого нарушения глотания, а также при частых бронхолегочных инфекциях (бронхите или пневмонии) аспирационного генеза питание должно осуществляться только через назогастральный зонд, показано либо постоянное применение зонда, либо постановка гастростомы [30].

При первых симптомах сдавления спинного мозга следует незамедлительно рассмотреть вопрос о декомпрессирующей операции из-за опасности необратимых неврологических нарушений. При сообщающейся гидроцефалии показано вентрикуло-перитонеальное шунтирование [31].

К улучшению нервной проводимости в кистях рук (по результатам электронейромиографии) приводит декомпрессия медиального нерва [30].

Ортопедическая коррекция нарушения осанки и тугоподвижности суставов помимо нехирургических методов включает физиопроцедуры, в том числе с использованием ортопедических устройств. Хирургическая замена тазобедренного или коленного сустава, исправление оси нижней конечности — по показаниям [30, 31].

В комплекс симптоматических воздействий обязательно входит персонализированный курс реабилитации, включающий физиотерапевтические процедуры (магнитотерапию, термотерапию, парафиновые аппликации, ударно-волновую терапию, метод биологической обратной связи и др.), массаж, бальнеотерапию (ванны с морской солью и грязелечение), лечебную физкультуру, а также психолого-педагогическую помощь и активную иммунизацию.

Фармакологические шапероны

Довольно оптимистичные результаты были получены при применении фармакологических шаперонов при некоторых лизосомных болезнях накопления [32]. В одной из недавних работ сульфатированный диса-

харид — Δ -ненасыщенная 2-сульфоновая кислота N-сульфоглюкозамин (Δ -unsaturated 2-sulfouronic acid-N-sulfoglucosamine, D2SO) — рассматривается как возможный кандидат для использования в качестве фармакологического шаперона в терапии больных МПС II. Показано, что D2SO повышает активность фермента IDS в культуре клеток пациентов. На клеточной линии HEK293T констатировано повышение активности фермента при шести различных мутациях гена *IDS* [33].

Применение фармакологических шаперонов ограничено определенным типом мутаций, но с учетом разнообразия их спектра при синдроме Хантера данный подход вряд ли сможет занять приоритетное место для лечения этого заболевания.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) уже многие годы с успехом применяется для лечения тяжелой формы МПС I (синдром Гурлера). Раннее применение (до 2,5 лет) этого метода лечения позволяет предотвратить развитие тяжелого неврологического дефицита [34]. Научная основа ТГСК при лизосомных болезнях накопления сходная: донорские стволовые клетки проникают через гематоэнцефалический барьер и дают начало клеткам глии, способным вырабатывать недостающий фермент с последующим захватом его окружающими клетками. Однако, кинетика миграции и дифференцировки клеточных элементов глии, секреции и распределения фермента могут различаться при разных типах МПС. На этом основании ТГСК довольно продолжительное время не рассматривалась в качестве возможного подхода для лечения болезни Хантера.

В первых исследованиях пациентам с МПС II ТГСК были проведены преимущественно в стадии развернутой клинической картины и в более старшем возрасте по сравнению с пациентами с МПС I [35].

В 2017 г. A. Barth и соавт. [36] опубликовали результаты клинического наблюдения за пациентом в возрасте 7 лет, которому была проведена трансплантация клеток пуповинной крови на 70-й день жизни: у мальчика нет отставания в психическом и моторном развитии, отмечаются умеренно выраженный множественный дизостоз и снижение слуха. В наблюдении приведены данные о его родственниках с МПС II, которым не проводилось лечение: родной брат и дядя по материнской линии страдают тяжелой формой болезни с выраженными неврологическими нарушениями и патологией скелета [36].

В работе N. Guffon и соавт. [37] представлены результаты наблюдения за 8 пациентами в возрасте от 3 до 16 лет, которым была проведена ТГСК. Период наблюдения за этими больными составил от 7 до 17 лет. Анализ результатов наблюдения показал увеличение выживаемости пациентов с МПС II, стабилизацию сердечно-сосудистых изменений, нормализацию размеров печени и селезенки, повышение подвижности суставов, улучшение слуха и/или остановку прогрессирования тугоухости. Динамика изменений нейрокогнитивных функций была различной и во многом зависела от состояния нервной системы на момент проведения трансплантации, но в целом была положительной [37].

В другое исследование было включено 34 пациента с МПС (12 из них с МПС II). Оценка эффективности проводилась через 2–6 лет после трансплантации: было показано улучшение моторных и речевых навыков, что, по мнению авторов, свидетельствовало о положитель-

ном влиянии ТГСК на когнитивные функции при МПС II. Влияние на экстраневральные симптомы практически соответствовало таковому при ФЗТ [38].

Несколько больших клинических исследований эффективности ТГСК проведены японскими учеными. Их позиция довольно однозначна: ТГСК показана пациентам с МПС II типа, так как позволяет стабилизировать неврологические симптомы, а в случае тяжелых форм — предотвратить развитие выраженных неврологических нарушений.

В опубликованных Ф. Kubaski и соавт. [39] результатах метаанализа приведены данные о 146 пациентах после ТГСК (27 случаев представляли собой собственные наблюдения автора и 119 ранее опубликованных в других работах случаев) в сравнении с пациентами на ФЗТ ($n=51$). Возраст проведения ТГСК составил, соответственно, от 10 мес до 19,8 года и от 2 до 21,4 года. Большинство пациентов после трансплантации показали значительное улучшение соматических функций, подвижности суставов по сравнению с группой пациентов, находящихся на ФЗТ. Уровень гликозаминогликанов в крови снижился как при проведении ФЗТ, так и после ТГСК. Кроме того, у пациентов после ТГСК по результатам магнитно-резонансной томографии не наблюдалось прогрессирования изменений головного мозга по сравнению с пациентами, получающими ФЗТ. Авторы отмечают, что протоколы проведения ТГСК претерпели значительные модификации в последние годы, при этом процедура стала более безопасной, а выживаемость пациентов с наследственными заболеваниями значительно выросла. Так, из 27 пациентов, которым ТГСК была проведена в последние 5–10 лет, никто не погиб в результате постоперационных осложнений. Реакция трансплантат против хозяина наблюдалась только в 8 (9%) из 85 опубликованных случаев, 9 (8%) пациентов погибли в результате развития трансплантатассоциированных осложнений [39].

В работе А. Тапака и соавт. [40] период наблюдения за 21 пациентом составил $9,6 \pm 3,5$ года. Анализировались повседневная активность (ADL), показатели IQ, данные магнитно-резонансной томографии головного мозга, степень регургитации клапанов, количество экскретируемых гликозаминогликанов. Сравнительный анализ показал, что ТГСК способствовала уменьшению внутричерепного давления (у 9 из 17 больных) и размеров желудочков мозга (у 4 из 17), стабилизации атрофических процессов в тканях головного мозга (у 11 из 17), уменьшению степени регургитации клапанов сердца (у 20 из 63) и снижению содержания гликозаминогликанов в моче. Ухудшение речевого развития выявлено у 12 из 19 пациентов без лечения и у 1 из 7 после ТГСК. Авторы подчеркивают, что положительный эффект ТГСК оказался наиболее выраженным, когда операция проводилась на ранних стадиях развития болезни, еще до формирования атрофических процессов головного мозга и при незначительном повреждении клапанов сердца. На этом основании исследователи делают вывод, что ТГСК для пациентов с МПС II должна быть широко показана на ранних стадиях болезни [40].

Пока не все эксперты готовы рекомендовать ТГСК больным МПС II в качестве первой линии терапии, как, например, при синдроме Гурлер. Однако, вполне вероятно, что для пациентов раннего возраста с тяжелой мутацией, например с полной делецией гена, вопрос о ТГСК может быть решен положительно при условии предварительного обсуждения с родителями ребенка всех рисков и пользы.

Ограничение синтеза субстрата

Ограничение синтеза субстрата, или субстратредуцирующая терапия (substrate reduction therapy, SRT), — один из новых подходов к терапии лизосомных болезней накопления. Цель данного лечения — снижение образования веществ, накапливающихся в организме при соответствующих лизосомных болезнях, с применением малых молекул. В отличие от ФЗТ, эффективность которой ограничена коррекцией экстраневральных проявлений заболевания, малые молекулы, способные проникать через гематоэнцефалический барьер, могут оказывать положительное влияние и на центральную нервную систему [41].

Генистеин — натуральный изофлавоноид, блокирующий сигнальный путь, опосредованный факторами роста семейства EGF (epidermal growth factor). Активация EGF-опосредованного сигнального пути приводит к экспрессии генов, кодирующих ферменты, ответственные за синтез гликозаминогликанов. Показано, что генистеин снижает уровень гликозаминогликанов в разных тканях, включая головной мозг, у мышей с МПС II и МПС IIIВ, а также корректирует воспалительные реакции в нейронах, способствуя улучшению поведенческих реакций животных [41, 42]. В исследовании с участием 7 пациентов с МПС II генистеин хорошо переносился больными и улучшал мобильность суставов в течение 26 нед лечения [43].

Необходимы дополнительные исследования, чтобы показать роль генистеина в субстратредуцирующей терапии МПС.

Генотерапия

Генная терапия является возможным методом лечения синдрома Хантера. Суть данного метода заключается в доставке нормально функционирующего гена в поврежденные клетки и ткани. Это осуществляется с помощью векторов, созданных на базе адено- или лентивирусов, и несущих необходимый генетический материал. При последующем внутривенном или внутрисуставном введении созданной конструкции происходит перенос вектора в клетки определенных тканей, и начинается синтез недостающего фермента [44]. Так как основной проблемой при лечении лизосомных болезней накопления остается невозможность проникновения ферментов через гематоэнцефалический барьер, стратегия генной терапии в настоящее время направлена на введение генных конструкций непосредственно в цереброспинальную жидкость. На мышинных моделях было показано значительное увеличение активности фермента в центральной нервной системе при таком способе введения вектора. Наилучшие результаты продемонстрированы при начале лечения в неонатальном периоде [45, 46]. В другом исследовании после введения в цереброспинальную жидкость больным мышам генной конструкции, созданной на базе такого вектора, как аденовирус AAV-9, были выявлены дозозависимая коррекция повреждений головного мозга и снижение содержания гликозаминогликанов во внутренних органах [47]. Мышей в этом исследовании лечили по достижении возраста 2–3 мес, когда клиническая картина заболевания уже была развернутой. Цель этого исследования была более поздним началом лечения заключалась в том, чтобы определить, можно ли корректировать уже манифестировавшие неврологические и соматические проявления болезни. И хотя реверсия патологии центральной нервной системы маловероятна у людей, введение генных конструкций с использованием векторов AAV непосредственно в цереброспинальную жидкость

рассматривается как потенциальный вариант для предотвращения развития патологии центральной нервной системы у пациентов с МПС II [47].

Еще одним методом лечения лизосомных болезней накопления считается генная терапия *ex vivo*, при которой проводится трансфекция гена в аутологичные стволовые клетки, которые впоследствии снова вводят пациенту. Лентивирусные векторы в генной терапии *ex vivo* использовались для экспериментального лечения нескольких генетических заболеваний и показали, что они эффективны для коррекции некоторых дефектов нейронов на моделях мыши с МПС I и IIIA [48, 49]. Генетическая терапия лентивирусными векторами *ex vivo* улучшает биохимические показатели в тканях и уменьшает нарушения центральной нервной системы у мышей с МПС II. Терапия наиболее эффективна для лечения неврологических дефектов при МПС II, хотя, безусловно, существуют определенные риски [47, 50].

Таким образом, генная терапия является перспективным методом лечения, имеющим потенциал в терапии неврологических дефектов при МПС II. Для выяснения безопасности и последствий этого подхода к лечению МПС II и других лизосомных болезней накопления необходимы дополнительные доклинические испытания и клинические исследования.

Альтернативным вариантом лечения лизосомных болезней накопления, в том числе и МПС II, является метод генной инженерии, в основе которого лежит возможность редактирования геномов. Генно-инженерный подход позволяет создавать конструкции, обладающие способностью избирательно связываться с мутантными последовательностями в генах и исправлять их. Существует несколько платформ, созданных для редактирования генов, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки:

- 1) конструкции на основе химерных нуклеаз zinc-finger (нуклеазы «цинковые пальцы»);
- 2) конструкции на основе химерных нуклеаз TALENs (transcription activator-like effector nucleases);
- 3) система CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) / Cas9 [51].

Метод CRISPR/Cas9 оказался самым простым и крайне перспективным для возможной терапии генетических заболеваний. В отличие от конструкции на основе химерных нуклеаз, где определенные нуклеотидные последовательности узнаются белками, в системе CRISPR/Cas9 последовательность ДНК распознают короткие последовательности РНК. Система построена на базе оригинальной защитной системы, существующей в природе у бактерий *Streptococcus pyogenes*. Защитная система у этой бактерии функционирует в результате экспрессии трех генов, которые кодируют две РНК (crRNA и tracrRNA) и белок каспазу Cas9.

Вариантом терапии для лизосомных болезней накопления является система CRISPR/Cas9-RGN: дифференцированные собственные клетки пациента культивируются и репрограммируются в плюрипотентные стволовые клетки, в которых дефект ДНК исправляют с помощью системы CRISPR/Cas9 [52]. Система CRISPR/Cas9-RGN для лечения наследственных заболеваний проходит в настоящее время доклинические и ранние клинические стадии, тогда как модификация клеток человека с использованием других, ранее созданных платформ для редактирования генов — продвинутой фазы клинических исследований [53–55].

Системы CRISPR/Cas9-RGN должны быть индивидуально разработаны с учетом генетического дефекта

каждого пациента. Так, если пациент является генетическим компаундом, необходимо многократное применение системы CRISPR/Cas9 или создание более сложных систем коррекции, таких как метод транспозиции piggy-bac [56, 57]. Однако, коррекция обеих мутаций может и не потребоваться в тех случаях, когда порог активности фермента для клинического проявления заболевания, например лизосомных болезней накопления, является низким и требуется лишь небольшой процент нормальной активности фермента для коррекции патологических симптомов [57, 58].

В случаях лизосомных болезней накопления, когда есть псевдогены с высокой степенью гомологии к дефектным генам, создание эффективной системы редактирования генома может быть очень проблематичным [59, 60]. В дополнение к сложностям, связанным с большим числом различных мутаций, гетерозиготностью и наличием псевдогенов, существуют также проблемы с клетками, уже несущими «вылеченный» ген. Результаты исследования лечения болезни Тея–Сакса с помощью системы CRISPR/Cas9 показали изменчивость эффективности механизмов кросс-коррекции [61, 62]. Таким образом, для эффективной терапии *in vivo*, возможно, потребуются дополнительные модификации метода [63]. Кроме того, после лечения с помощью модифицированных CRISPR/Cas9 клеток описаны и негативные изменения в течение заболевания, вероятно, обусловленные возрастом и тяжестью заболевания до начала лечения пациента [64]. Тем не менее система CRISPR/Cas9 представляет собой эффективный и относительно недорогой метод редактирования генов, который имеет определенные перспективы в качестве нового варианта лечения генетических заболеваний. Было доказано, что *in vitro* можно исправить мутации при β -талассемии и муковисцидозе, а в настоящее время проходят клинические испытания *in vivo* у пациентов с вирусом иммунодефицита человека [56].

Многие лизосомные болезни накопления в настоящее время не имеют лечения. Коррекция мутаций в плюрипотентных стволовых клетках через редактирование гена CRISPR/Cas9 с последующей дифференцировкой этих клеток, возможно, будет единственным способом терапии для этой группы заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес к МПС значительно возрос с появлением ферментной заместительной терапии для лечения МПС I в 2003, МПС VI в 2005, а затем и для лечения МПС II в 2006 и МПС IVA в 2014 годах. Это повысило как мотивацию врачей в выявлении пациентов на ранней стадии болезни, так и необходимость и актуальность развития быстрых и точных лабораторных тестов для диагностики МПС. Стандартный алгоритм диагностики (от клинического подозрения к биохимическим, а затем к молекулярно-генетическим тестам) претерпевает изменения в связи с развитием методов секвенирования нового поколения, где в ряде случаев сначала выявляют мутацию, а затем проводят биохимическую диагностику с целью подтверждения патогенности найденного варианта.

В перспективе проведение массового скрининга новорожденных на МПС позволит выявлять пациентов на доклинической стадии, поэтому изучение гено-фенотипических корреляций и естественного течения заболевания крайне актуально для создания в дальнейшем алгоритмов ведения пациентов.

Несмотря на улучшение продолжительности и качества жизни больных МПС II при помощи ФЗТ, эффект

ее ограничен возможностью коррекции лишь некоторых экстраневральных симптомов, что обуславливает острую необходимость разработки и внедрения новых методов лечения данных прогрессирующих лизосомных болезней накопления. Большое число пациентов с МПС II имеет выраженный неврологический дефицит, а фермент не проникает через гематоэнцефалический барьер. На этом основании большое значение придается разработке протоколов по интратекальному введению препаратов и других подходов, позволяющих проникнуть ферменту через ГЭБ.

МПС II — редкое заболевание, поэтому необходимо создание и ведение регистров, которые позволят изучать естественное течение болезни и эффективность проводимой терапии. Ранняя диагностика и все виды лечения (ФЗТ и симптоматическая терапия) — ключевые факторы, помогающие затормозить течение заболевания, смягчить клинические симптомы, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни.

Результаты ТГСК при МПС II неоднозначны, но обнадеживающие, поэтому необходимо получение большего

числа данных, прежде чем эта процедура будет полностью одобрена и рекомендована в качестве одного из вариантов лечения МПС II.

Заветная цель медицинской генетики — пройти путь от клинического описания фенотипа, изучения патогенеза до адекватных подходов к патогенетическому лечению (ферментной заместительной терапии, диетотерапии) и, наконец, к этиотропной терапии (генотерапии) для каждой наследственной болезни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Harmatz P, Muenzer J, Burton BK, et al. Update on phase 1/2 clinical trials for MPS I and MPS II using ZFN-mediated in vivo genome editing. *Mol Genet Metab.* 2018;123(2):S59–S60. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.12.143.
- Neufeld EF, Muenzer J. *The mucopolysaccharidoses.* In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York, USA: McGraw-Hill; 2001. pp. 3421–3452.
- Scarpa M. *Mucopolysaccharidosis type II.* In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274>.
- Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A.* 2003;123A(3):310–313. doi: 10.1002/ajmg.a.20314.
- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis.* 2005;28(6):1011–1017. doi: 10.1007/s10545-005-0112-z.
- Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., и др. Нейропатические мукополисахаридозы: патогенез и будущее терапевтических подходов // *Вопросы современной педиатрии.* — 2015. — Т.14. — №5 — С. 539–547. [Osipova LA, Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, et al. Neuronopathic types of mucopolysaccharidoses: pathogenesis and emerging treatments. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2015;14(5):539–547. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v14i5.1436.
- Muenzer J, Beck M, Giugliani R, et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med.* 2011;13(2):102–109. doi: 10.1097/GIM.0b013e318206786f.
- 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.
- Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* 2006;8(8):465–473. doi: 10.109701.gim.0000232477.37660.fb.
- Tylki-Szymanska A, Jurecka A, Zuber Z, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis II from 3 months of age: a 3-year follow-up. *Acta Paediatr.* 2012;101(1):e42–e47. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02385.x.
- Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S100–S106.
- Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DA, et al. The relationship between anti-idursulfase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase. *Mol Genet Metab.* 2013;110(3):303–310. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.08.002.
- Muenzer J, Jones SA, Tylki-Szymanska A, et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):82. doi: 10.1186/s13023-017-0635-z.
- Kim C, Seo J, Chung Y, et al. Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivo. *J Hum Genet.* 2017;62(2):167–174. doi: 10.1038/jhg.2016.133.
- Chung YK, Sohn YB, Sohn JM, et al. A biochemical and physicochemical comparison of two recombinant enzymes used for enzyme replacement therapies of Hunter syndrome. *Glycoconj J.* 2014;31(4):309–315. doi: 10.1007/s10719-014-9523-0.
- Sohn YB, Cho SY, Lee J, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):156–160. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.009.
- Sohn YB, Cho SY, Park SW, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:42. doi: 10.1186/1750-1172-8-42.
- Jurecka A, Malinova V, Tylki-Szymanska A. Effect of rapid cessation of enzyme replacement therapy: a report of 5 more cases. *Mol Genet Metab.* 2014;111(2):212–213. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.08.019.
- Anbu AT, Mercer J, Wraith JE. Effect of discontinuing of laronidase in a patient with mucopolysaccharidosis type I. *J Inher Metab Dis.* 2006;29(1):230–231. doi: 10.1007/s10545-006-0237-8.
- Wegrzyn G, Tylki-Szymanska A, Liberek A, et al. Rapid deterioration of a patient with mucopolysaccharidosis type I during interruption of enzyme replacement therapy. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(16):1925–1927. doi: 10.1002/ajmg.a.31831.
- Vogler C, Levy B, Grubb JH, et al. Overcoming the blood-brain barrier with high-dose enzyme replacement therapy in murine mucopolysaccharidosis VII. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(41):14777–14782. doi: 10.1073/pnas.0506892102.

22. Grubb JH, Vogler C, Sly WS. New strategies for enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Rejuvenation Res.* 2010;13(2–3):229–236. doi: 10.1089/rej.2009.0920.
23. Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, et al. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genet Med.* 2016;18(1):73–81. doi: 10.1038/gim.2015.36.
24. Dickson PI, Hanson S, McEntee MF, et al. Early versus late treatment of spinal cord compression with long-term intrathecal enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab.* 2010;101(2–3):115–122. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.06.020.
25. Giugliani R, Dalla Corte A, Poswar F, et al. Intrathecal/Intracerebroventricular enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses: efficacy, safety, and prospects. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2018;6(7):403–411. doi: 10.1080/21678707.2018.1487838.
26. Boado RJ, Ka-Wai Hui E, Zhiqiang Lu J, Pardridge WM. Insulin receptor antibody-iduronate 2-sulfatase fusion protein: pharmacokinetics, anti-drug antibody, and safety pharmacology in Rhesus monkeys. *Biotechnol Bioeng.* 2014;111(11):2317–2325. doi: 10.1002/bit.25289.
27. Karkan D, Pfeifer C, Vitalis TZ, et al. A unique carrier for delivery of therapeutic compounds beyond the blood-brain barrier. *PLoS One.* 2008;3(6):e2469. doi: 10.1371/journal.pone.0002469.
28. Motas S, Haurigot V, Garcia M, et al. CNS-directed gene therapy for the treatment of neurologic and somatic mucopolysaccharidosis type II (Hunter Syndrome). *JCI Insight.* 2016;1(9):e86696. doi: 10.1172/jci.insight.86696.
29. 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.
30. Scarpa M, Almassy 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;6:72–77. doi: 10.1186/1750-1172-6-72.
31. Bradley LA, Haddow HR, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genet Med.* 2017;19(11):1187–1201. doi: 10.1038/gim.2017.30.
32. Okumiya T, Kroos MA, Vliet LV, et al. Chemical chaperones improve transport and enhance stability of mutant alpha-glucosidases in glycogen storage disease type II. *Mol Genet Metab.* 2007;90(1):49–57. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.010.
33. Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, et al. Chaperone effect of sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis type II. *Mol Genet Metab.* 2018;123(2):118–122. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.12.428.
34. Gosh A, Miller W, Orchard PJ, et al. Enzyme replacement therapy prior to hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type I: 10 year combined experience of 2 centers. *Mol Genet Metab.* 2016;117(3):373–377. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.01.011.
35. Vellodi A, Young E, Cooper A, et al. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inher Metab Dis.* 1999;22(5):638–648.
36. Barth AL, de Magalhães TS, Reis AB, et al. Early hematopoietic stem cell transplantation in a patient with severe mucopolysaccharidosis II: A 7 years follow-up. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;12:62–68. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.010.
37. Guffon N, Bertrand Y, Forest I, et al. Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. *J Pediatr.* 2009;154(5):733–737. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.11.041.
38. Wang J, Luan Z, Jiang H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in 34 pediatric cases of mucopolysaccharidosis — a 10-year report from China children transplant group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(11):2104–2108. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.08.015.
39. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(10):1795–1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020.
40. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):513–520. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.004.
41. Friso A, Tomanin R, Salvalaio M, Scarpa M. Genistein reduces glycosaminoglycan levels in a mouse model of mucopolysaccharidosis type II. *Br J Pharmacol.* 2010;159(5):1082–1091. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00565.x.
42. de Ruijter J, Valstar MJ, Narajczyk M, et al. Genistein in Sanfilippo disease: a randomized controlled crossover trial. *Ann Neurol.* 2012;71(1):110–120. doi: 10.1002/ana.22643.
43. Marucha J, Tyłki-Szymańska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, et al. Improvement in the range of joint motion in seven patients with mucopolysaccharidosis type II during experimental gene expression-targeted isoflavone therapy (GET IT). *Am J Med Genet A.* 2011;155A(9):2257–2262. doi: 10.1002/ajmg.a.34146.
44. Di Francesco C, Cracco C, Tomanin R, et al. In vitro correction of iduronate-2-sulfatase deficiency by adenovirus-mediated gene transfer. *Gene Ther.* 1997;4(5):442–448. doi: 10.1038/sj.gt.3300411.
45. Hong Y, Yu SS, Kim JM, et al. Construction of a high efficiency retroviral vector for gene therapy of Hunter's Syndrome. *J Gene Med.* 2003;5(1):18–29. doi: 10.1002/jgm.316.
46. Jung SC, Park ES, Choi EN, et al. Characterization of a novel mucopolysaccharidosis type II mouse model and recombinant AAV2/8 vector-mediated gene therapy. *Mol Cells.* 2010;30(1):13–18. doi: 10.1007/s10059-010-0083-2.
47. Hinderer C, Katz N, Louboutin JP, et al. Delivery of an adeno-associated virus vector into cerebrospinal fluid attenuates central nervous system disease in mucopolysaccharidosis type II mice. *Hum Gene Ther.* 2016;27(11):906–915. doi: 10.1089/hum.2016.101.
48. Yadak R, Torres-Torronteras J, Bogaerts E, et al. OP45–3024: Efficient lentiviral vector-mediated hematopoietic stem cell gene therapy in MNGIE mice. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19 Suppl 1:S15. doi: 10.1016/s1090-3798(15)30046-5.
49. McIntyre C, Roberts ALD, Ranieri E, et al. Lentiviral-mediated gene therapy for murine mucopolysaccharidosis type IIIA. *Mol Genet Metab.* 2008;93(4):411–418. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.11.008.
50. Christianson HC, Svensson KJ, van Kuppevelt TH, et al. Cancer cell exosomes depend on cell-surface heparan sulfate proteoglycans for their internalization and functional activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(43):17380–17385. doi: 10.1073/pnas.1304266110.
51. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol.* 2013;31(7):397–405. doi: 10.1016/j.tibtech.2013.04.004.
52. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663–676. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
53. Perez EE, Wang J, Miller JC, et al. Establishment of HIV-1 resistance in CD4+ T cells by genome editing using zinc-finger nucleases. *Nat Biotechnol.* 2008;26(7):808–816. doi: 10.1038/nbt1410.
54. Tebas P, Stein D, Tang WW, et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med.* 2014;370(10):901–910. doi: 10.1056/NEJMoa1300662.
55. Im W, Moon J, Kim M. Applications of CRISPR/Cas9 for gene editing in hereditary movement disorders. *J Mov Disord.* 2016;9(3):136–143. doi: 10.14802/jmd.16029.
56. Xie F, Ye L, Chang JC, et al. Seamless gene correction of beta-thalassemia mutations in patient specific iPSCs using CRISPR/Cas9 and piggybac. *Genome Res.* 2014;24(9):1526–1533. doi: 10.1101/gr.173427.114.

57. Bolukbasi MF, Gupta A, Wolfe SA. Creating and evaluating accurate CRISPR-Cas9 scalpels for genomic surgery. *Nat Methods*. 2016;13(1):41–50. doi: 10.1038/nmeth.3684.
58. Ashton LJ, Brooks DA, McCourt PA, et al. Immunoquantification and enzyme kinetics of alpha-L-iduronidase in cultured fibroblasts from normal control and mucopolysaccharidosis type I patients. *Am J Hum Genet*. 1992;50(4):787–794.
59. Long GL, Winfield S, Adolph KW, et al. Structure and organization of the human metaxin gene (MTX) and pseudogene. *Genomics*. 1996;33:177–184. doi: 10.1006/geno.1996.0181.
60. Armstrong LC, Komiya T, Bergman BE, et al. Metaxin is a component of a preprotein import complex in the outer membrane of the mammalian mitochondrion. *J Biol Chem*. 1997;272(10):6510–6518. doi: 10.1074/jbc.272.10.6510.
61. Lacorazza HD, Flax JD, Snyder EY, Jendoubi M. Expression of human beta-hexosaminidase alpha-subunit gene (the gene defect of Tay-Sachs disease) in mouse brains upon engraftment of transduced progenitor cells. *Nat Med*. 1996;2(4):424–429. doi: 10.1038/nm0496-424.
62. Martino S, Emiliani C, Tancini B, et al. Absence of metabolic cross-correction in Tay-Sachs cells: implications for gene therapy. *J Biol Chem*. 2002;277(23):20177–20184. doi: 10.1074/jbc.M106164200.
63. Matsuoka K, Tamura T, Tsuji D, et al. Therapeutic potential of intracerebroventricular replacement of modified human β -hexosaminidase b for GM2 gangliosidosis. *Mol Ther*. 2011;19(6):1017–1024. doi: 10.1038/mt.2011.27.
64. Cachón-González MB, Wang SZ, Ziegler R, et al. Reversibility of neuropathology in Tay-Sachs-related diseases. *Hum Mol Genet*. 2014;23(3):730–748. doi: 10.1093/hmg/ddt459.

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, К.А. Елецкая¹, Е.В. Кайтукова¹, С.Г. Макарова^{1, 2}

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

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

Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования

Контактная информация:

Елецкая Ксения Александровна, аспирант ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
лаборатории оценки состояния здоровья детей и качества медицинской помощи

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

Статья поступила: 24.06.2018 г., принята к печати: 28.07.2018 г.

Обоснование. Физическое развитие — один из ведущих критериев состояния здоровья детей. Индекс массы тела (ИМТ) является достоверным признаком нарушений физического развития. Особую ценность имеет возможность диагностирования детского ожирения, представляющего собой значимую проблему современного здравоохранения. **Цель исследования** — оценка распространенности ожирения, избыточной и недостаточной массы тела среди учащихся образовательных организаций в возрасте 11 и 15 лет в регионах Российской Федерации (РФ). **Методы.** Данные сформированы на основании проспективной оценки скрининга детей. Всего обследованы 2540 детей, в исследование включены данные 2023 школьников обоего пола 11 и 15 лет. Оценка расчета ИМТ производилась по таблицам SDS и центильным шкалам (ВОЗ, 2007). **Результаты.** При оценке индекса массы тела по SDS у мальчиков 11 лет в регионах России ожирение зафиксировано в 18,6% случаев, избыток массы тела — в 15,4%, недостаток массы тела — в 5,4%. Среди мальчиков 15 лет ожирение было выявлено в 10% случаев, избыточная масса — в 11,5%, недостаток массы — в 8,5%. Среди девочек 11 и 15 лет ожирение установлено в 9,2 и 3,6%, избыточная масса — в 14,3 и 10,5%, недостаток — в 10,5 и 8,9% случаев соответственно. **Заключение.** В РФ выявлены случаи недостаточной или избыточной массы тела, однако эти показатели не превышают число детей с нормальными параметрами. Отмечается высокая доля мальчиков с ожирением преимущественно за счет 11-летних. Девочек с ожирением в возрасте 11 лет больше, чем в 15.

Ключевые слова: физическое развитие, индекс массы тела, ожирение, избыток массы тела, методы оценки физического развития.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.В., Макарова С.Г. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 333–342. doi: 10.15690/pf.v15i4.1948)

ОБОСНОВАНИЕ

Физическое развитие является одним из важных критериев состояния здоровья детей и подростков, которое зависит от множества экзогенных и эндогенных факторов [1]. Ребенок находится в процессе непрерывного роста и развития, нарушение которых следует расценивать как показатель неблагополучия здоровья. Исследования, которые в течение последних лет проводятся в различных регионах России и за рубежом, свидетельствуют о прогрессирующем росте распространенности детского ожирения, возрастающей двукратно каждые три десятка лет [2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит детское ожирение к серьезной проблеме общественного здравоохранения XXI века из-за его многочисленных негативных последствий для здоровья [3]. ВОЗ было установлено, что в 2011 г. около 40 млн детей в возрасте до 5 лет страдали избыточным весом [4]. В странах Западной Европы и США, по данным на 2009 г., 25% подростков имеют лишний вес, а 15% страдают ожирением [5]. За последние годы распространенность избыточной массы тела среди детей в возрасте 6–11 лет возросла с 7 до 13%,

в возрасте 12–19 лет — с 5 до 14% [6]. По нашему мнению, своевременная оценка физического развития детей как важного показателя состояния их здоровья необходима для раннего выявления негативного влияния на организм биологических и социальных факторов и является неотъемлемой задачей практического здравоохранения.

Цель исследования

Определить распространенность ожирения, избыточной и недостаточной массы тела среди учащихся среднего (11 лет) и старшего (15 лет) школьного возраста, посещающих российские общеобразовательные учреждения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для настоящего исследования использованы данные, полученные в ходе скринингового обследования детей, проведенного в соответствии с распоряжением Правительства РФ № 1090-р от 02.06.2016 г. по совершенствованию здоровья и благополучия детей и подростков Российской Федерации (11 и 15 лет) [7]. Цель скрининга — содействие улучшению здоровья детей школьного

возраста и совершенствование системы оказания педиатрической помощи в образовательных учреждениях. Скрининг, включающий осмотр специалистами, забор крови, проведение УЗИ, ФВД, ЭКГ, осуществлялся силами сотрудников ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва; далее НМИЦ здоровья детей) в полном объеме.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- данные школьников в возрасте 11 и 15 лет;
- наличие информированного согласия родителей на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- наличие недостающих сведений по росту или массе тела в результатах скринингового обследования ребенка;
- отсутствие ребенка в учебном учреждении на момент обследования;
- данные школьников в возрасте <10 лет 6 мес 1 дня; > 12 лет 5 мес 29 дней; < 14 лет 6 мес 1 дня; > 15 лет 5 мес 29 дней.

Условия проведения

Скрининговое обследование проведено среди детей, посещающих общеобразовательные учреждения в следующих федеральных округах (ФО): Центральном (ЦФО), Северо-Западном (СЗФО), Южном (ЮФО, в том числе Республике Крым), Северо-Кавказском (СКФО), Приволжском (ПФО), Уральском (УФО), Сибирском (СФО), Дальневосточном (ДФО).

Продолжительность исследования

Скрининговые обследования детей производились в учебных учреждениях с апреля по октябрь 2017 г. с перерывом на летние каникулы в июне-августе 2017 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования: распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей 11 и 15 лет.

Таблица 1. Критерии оценки физического развития детей

Table 1. Criteria for assessing physical development of children

Показатель	Методы оценки физического развития	
	SDS [8]	Центильный метод [9]
Недостаточное питание	< -2,0	<15-го перцентиля
Норма	±1	25–75-й перцентили
Избыточная масса тела	от +1,0 до +2,0	85–95-й перцентили
Ожирение	> +2,0*	>95-го перцентиля

Примечание. Выделяют I (SDS 2,0–2,5), II (SDS 2,6–3,0) и III (SDS 3,1–3,9) степень ожирения, а также морбидное ожирение (SDS ≥4) [8]

Note. There are Class 1 obesity (SDS = 2.0–2.5), Class 2 obesity (SDS = 2.6–3.0), and Class 3 obesity (SDS = 3.1–3.9) as well as morbid obesity (SDS ≥ 4) [8]

Дополнительные исходы исследования:

- распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей 11 и 15 лет по регионам.

Методы регистрации исходов

Оценка физического развития

На основании антропометрических показателей рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле M / P^2 , где M — масса ребенка (кг), P — рост ребенка (м). Полученный числовой результат оценивали с помощью двух различных методов: по числу стандартных отклонений фактической величины ИМТ от популяционного среднего (Standard deviation score, SDS) и с использованием центильных таблиц ВОЗ (2007) [8]. Сравнение проводилось с целью сопоставления данных. Критерии ожирения, избыточного и недостаточного питания представлены в табл. 1.

В исследовании сравнивались два метода оценки физического развития в применении к одному и тому же массиву детей.

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Ksenia A. Yeletskaia¹, Elena V. Kaytukova¹, Svetlana G. Makarova¹

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

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

Evaluation of the Physical Development of Children of Secondary School Age: an Analysis of the Results of a Cross-Sectional Study

Background. Physical development is one of the leading criteria for assessing the health status of children. The body mass index (BMI) is a reliable sign of physical development disorders. The possibility of diagnosing childhood obesity, a significant problem of modern healthcare service, is of particular value. Our aim was to assess the prevalence of obesity, overweight, and underweight in students aged 11 and 15 years attending educational institutions in the regions of the Russian Federation. **Methods.** The data is based on a prospective assessment of the screening of children. A total of 2,540 children were examined, the study included data of 2,023 schoolchildren of both sexes aged 11 and 15 years. The BMI calculation was assessed using SDS tables and centile scales (WHO, 2007). **Results.** When assessing the body mass index in 11-year-old boys in the regions of Russia according to SDS, obesity was determined in 18.6% of cases, overweight — in 15.4% of cases, and underweight — in 5.4% of cases. In 15-year-old boys, obesity was detected in 10% of cases, overweight — in 11.5% of cases, and underweight — in 8.5% of cases. In girls aged 11 and 15 years, obesity was detected in 9.2% and 3.6% of cases, overweight — in 14.3% and 10.5% of cases, underweight — in 10.5% and 8.9% of cases, respectively. **Conclusion.** In the Russian Federation, cases of underweight or overweight were detected, but these indicators do not exceed the number of children with normal parameters. A high proportion of obese boys is detected mainly due to 11-year-olds. More cases of obesity were registered in girls aged comparing with 15-year-old girls.

Key words: physical development, body mass index, obesity, overweight, methods of assessing physical development.

(For citation): Namazova-Baranova Leyla S., Yeletskaia Ksenia A., Kaytukova Elena V., Makarova Svetlana G. Evaluation of the Physical Development of Children of Secondary School Age: an Analysis of the Results of a Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (4): 333–342. doi: 10.15690/pf.v15i4.1948

Первый метод включал расчет числа стандартных отклонений от среднего или SDS. Данный параметр указывает на количество стандартных (сигмальных) отклонений, составляющих разницу среднего показателя и измеренных значений в популяции. Нормальный показатель ИМТ при этом должен находиться в диапазоне ± 1 SDS. Согласно рекомендации ВОЗ, избыточная масса тела у детей и подростков определяется при значениях SDS для ИМТ от +1,0 до +2,0, ожирение — при значениях более +2,0 [10]. По степени ожирения по ИМТ выделяют:

- I степень (SDS 2,0–2,5);
- II степень (SDS 2,6–3,0);
- III степень (SDS 3,1–3,9);
- морбидное (SDS ≥ 4).

Соответственно, отклонение ниже -2 SDS расценивается как недостаточность питания [9].

Второй метод оценки показателя ИМТ — с использованием центильных таблиц (ВОЗ, 2007) [8]. При этом показатель ИМТ ребенка сравнивается со средним значением в популяции и при диапазоне с 25-го по 75-й перцентили определяется как нормальный. При значениях ИМТ больше 85-го перцентиле определяли избыток массы тела, больше 95-го — ожирение [10]. Соответственно, при соответствии ИМТ значениям центильных таблиц ниже 15-го перцентиле фиксировали недостаток массы тела, ниже 5-го перцентиле — истощение.

Результаты применения обоих методов оценивались непосредственно авторами.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным независимым этическим комитетом при НМИЦ здоровья детей (протокол № 9 от 23.11.2017.)

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design



Статистические процедуры

Определение размера выборки

Размер выборки при планировании скринингового обследования не рассчитывался. В настоящем исследовании полученные данные использовались в полном объеме, без исключений.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ STATISTICA версии 10.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения показателей использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование выборки представлено на рис. 1.

Характеристики выборки исследования

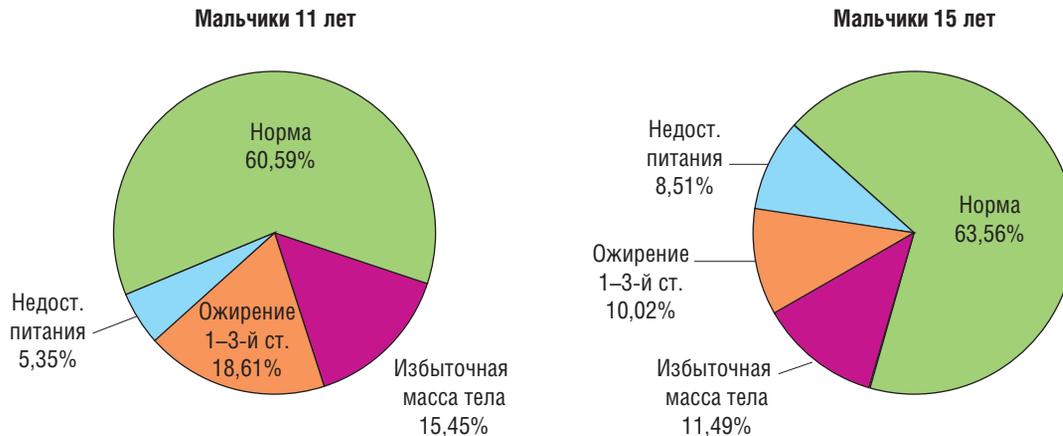
В скрининговое исследование было включено 2540 школьников. Данные 507 школьников не были учтены в настоящем исследовании по причине отсутствия сведений о росте/массе тела, информированного согласия родителей на участие в исследовании и/или другого возраста школьников. Таким образом, физическое развитие было определено у 1058 школьников в возрасте 11 лет (52,3% — девочки) и 965 школьников в возрасте 15 лет (51,4% — девочки).

Основные результаты исследования

Анализ индекса массы тела по обобщенным данным по всей территории РФ выявил, что доля детей с ожирением и избыточной массой тела среди 11- и 15-летних мальчиков составляет 34 и 21,5% соответственно, а среди девочек этих возрастных групп — 23,5 и 22,2%.

Рис. 2. Распределение показателей массы тела среди мальчиков 11 и 15 лет по обобщенным данным по всей территории Российской Федерации

Fig. 2. Distribution of body mass indices among boys aged 11 and 15 years throughout the Russian Federation according to generalised data



Ожирение и избыточная масса тела чаще встречается среди детей 11 лет, при этом показатели выше у мальчиков 11 лет — 34% (за счет доли детей с ожирением — 18,6 из 34%). Среди девочек этого возраста отмечается обратная ситуация: избыточная масса тела — 14,29%, ожирение — 9,22%. Для когорты 15 лет, по обобщенным данным ФО, среди мальчиков ожирение и избыточная масса тела составляют 21,5%, среди девочек — 22,24%.

Особенностью показателей у мальчиков является то, что ожирение и избыточная масса тела имеют соотношение 1:1. У девочек 15 лет 18,61% из 22,24 приходится на избыток массы тела, в то время как на ожирение всего лишь 3,63%.

В группе мальчиков 11 лет ожирение встречается в 2 раза чаще (разница статистически незначима), чем среди 15-летних (рис. 2). У мальчиков в возрасте 11 лет также шире представительство в категории «избыточная масса тела», тогда как у 15-летних юношей — в категориях «норма» и «недостаточность питания».

Среди девочек отмечена аналогичная тенденция к набору массы тела, причем с большей степенью выраженности: в 11 лет детей с ожирением в три раза больше, чем в 15 лет ($p < 0,001$) (рис. 3).

Показатель «недостаточность питания» не превышает 10% от всех детей и не меняется с возрастом среди девочек, тогда как среди мальчиков отмечены изменения: количество подростков в 15 лет с недостаточностью питания превышает почти в 2 раза аналогичный показатель в 11 лет ($p < 0,005$).

Дополнительные результаты исследования

Анализ полученных данных по регионам РФ показал, что больше половины школьников (1363 из 2023 детей, или ~2/3 школьников) имеют нормальную массу тела. В Центральном, Сибирском, Южном и Уральском федеральных округах более 10% девочек (58 из 553 детей) в возрасте 11 лет имели низкую массу тела (признак недостаточности питания).

В Южном ФО наряду с низкой массой тела были зафиксированы как случаи ее увеличения, так и ожирения (более 10% обследованных детей, 9 из 83). Аналогичные данные по распространенности излишней массы тела (от 10 до 20% детей) наблюдались в Республике Крым, Северо-Западном, Северо-Кавказском, Дальневосточном и Приволжском ФО.

Анализ данных по индексу массы тела среди мальчиков 11 лет выявил случаи низкой массы тела (27 из 505 детей, 5%) (рис. 4).

Рис. 3. Распределение показателей массы тела среди девочек 11 и 15 лет по обобщенным данным по всей территории Российской Федерации

Fig. 3. Distribution of body mass indices among girls aged 11 and 15 years throughout the Russian Federation according to generalised data

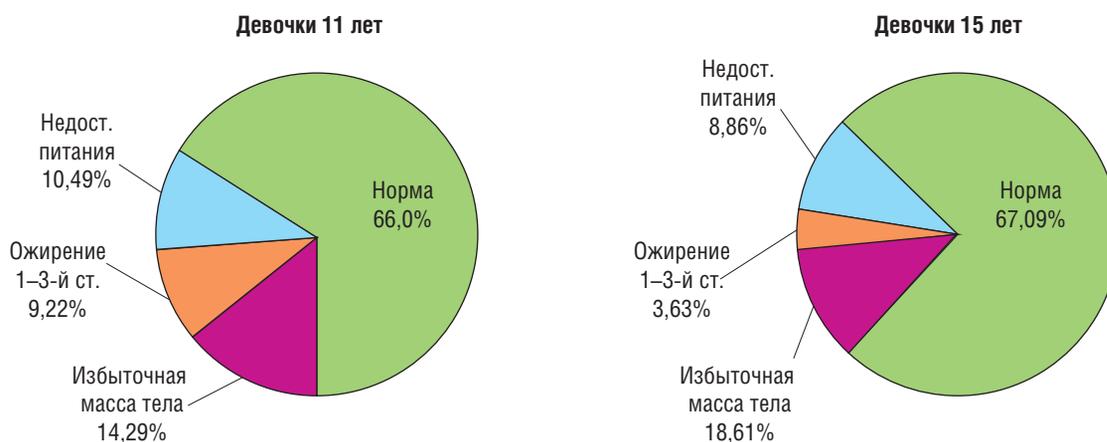
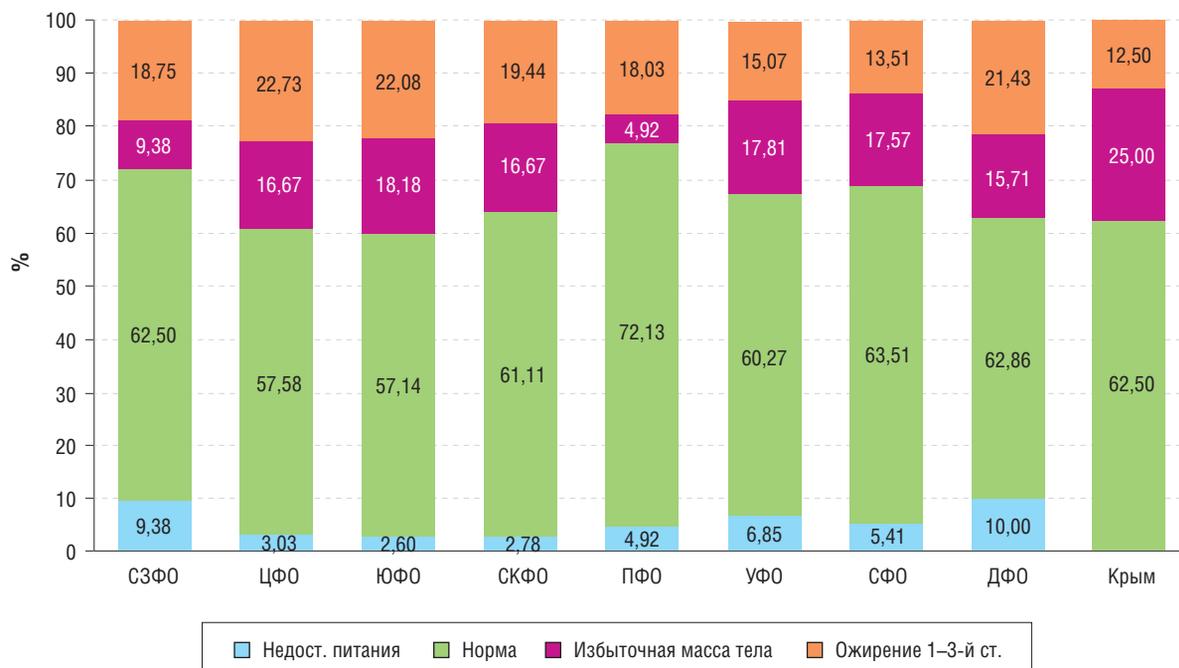


Рис. 4. Распределение показателей индекса массы тела (SDS) среди мальчиков 11 лет по различным регионам Российской Федерации

Fig. 4. Distribution of body mass indices (SDS) among 11-year-old boys in different regions of the Russian Federation



По частоте распространенности ожирения среди девочек 11 и 15 лет лидируют Сибирский, Южный и Дальневосточный ФО. В Южном ФО преобладает I степень ожирения, тогда как в Республике Саха — II–III степени (рис. 5).

При оценке показателей индекса массы тела у 15-летних мальчиков установлено, что ожирение выявляется в 2 раза чаще, чем у девочек того же возраста. Республика Крым и Северо-Кавказский

ФО лидируют по частоте встречаемости лишнего веса (7 из 36, 25%). В Дальневосточном ФО 16% (8 из 49) обследованных детей имеют недостаточный вес (рис. 6).

Среди девочек этой возрастной группы примерно в равных соотношениях наблюдалась низкая и избыточная масса тела.

В Приволжском ФО 17% (8 из 46 детей) девочек в возрасте 15 лет имеют низкую массу тела. Избыточная

Рис. 5. Распределение показателей индекса массы тела (SDS) среди девочек 11 лет по различным регионам Российской Федерации

Fig. 5. Distribution of body mass indices (SDS) among 11-year-old girls in different regions of the Russian Federation

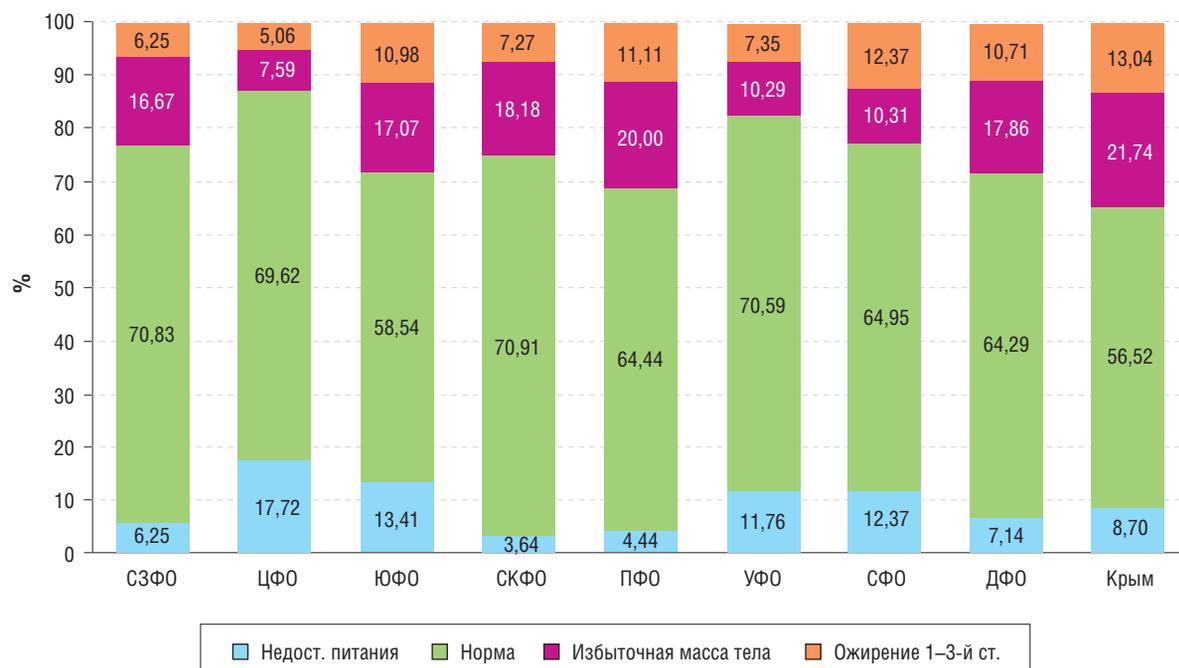
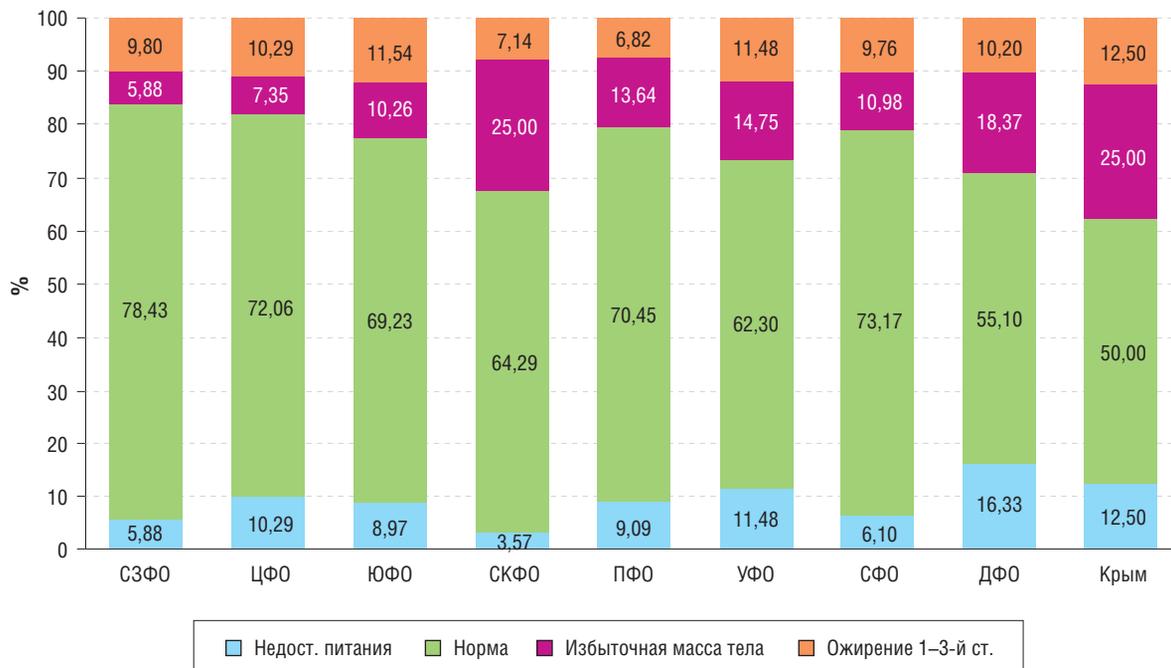


Рис. 6. Распределение показателей индекса массы тела (SDS) среди мальчиков в возрасте 15 лет по различным регионам Российской Федерации

Fig. 6. Distribution of body mass index (SDS) in boys aged 15 years in different regions of the Russian Federation



масса тела в Северо-Кавказском ФО встречается у 18% (6 из 33) обследованных девочек (рис. 7).

Далее оценивался статус массы тела обследуемых школьников с учетом значений, представленных в центильных шкалах (рис. 8, 9). Среди мальчиков возрастной группы 15 лет отмечается больший удельный вес детей с нормальным весом по сравнению с 11-летними, составляя 52% (246 из 459) и 47% (235 из 505) соответственно. При этом показатели ожирения у 15-летних

заметно ниже, чем в младшей группе, — 10% (46 из 469 и 93 из 505 соответственно) против 18%.

Похожая картина наблюдается для категории мальчиков с избыточной массой тела: в группе 15-летних их количество составляет 12% (58 из 469), а у младшей группы — 15% (78 из 505). Суммарное количество детей мужского пола, имеющих избыточный вес в той или иной степени, для возраста 15 лет равнялось 22% (105 из 469), а для 11-летних — 34% (172 из 505). Дефицит

Рис. 7. Распределение показателей индекса массы тела (SDS) среди девочек в возрасте 15 лет по различным регионам Российской Федерации

Fig. 7. Distribution of body mass index (SDS) in girls aged 15 years in different regions of the Russian Federation

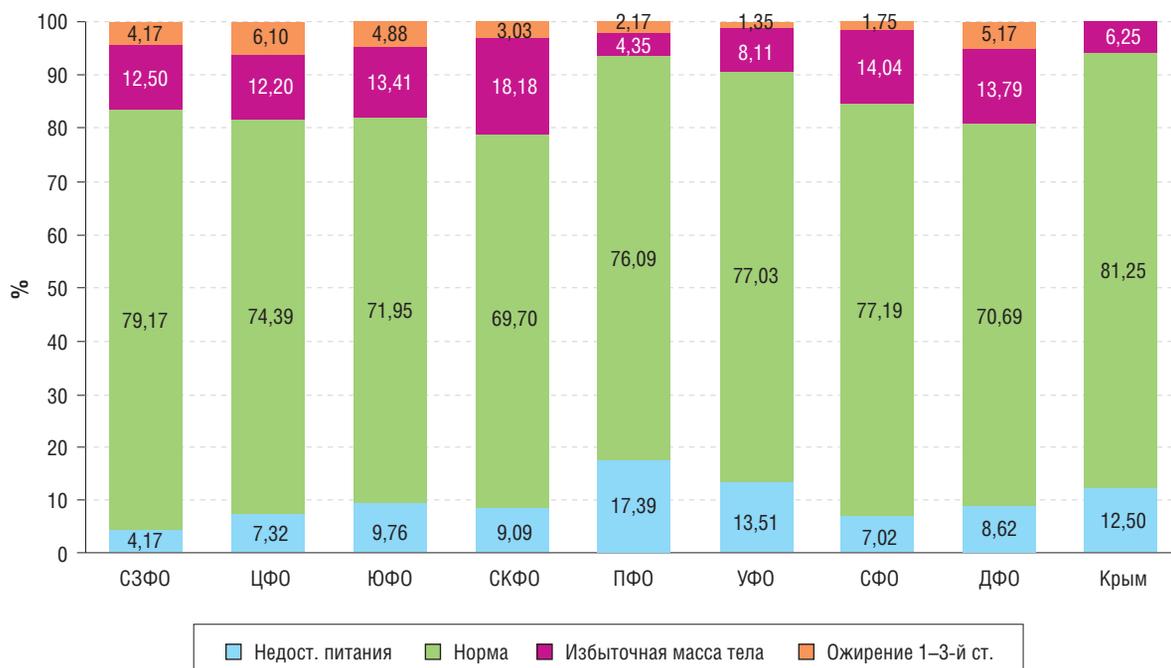


Рис. 8. Распределение показателей массы тела среди мальчиков в возрасте 11 и 15 лет по всей территории Российской Федерации (использование центильных шкал)

Fig. 8. Distribution of body mass indices among boys aged 11 and 15 years throughout the Russian Federation (using centile scales)

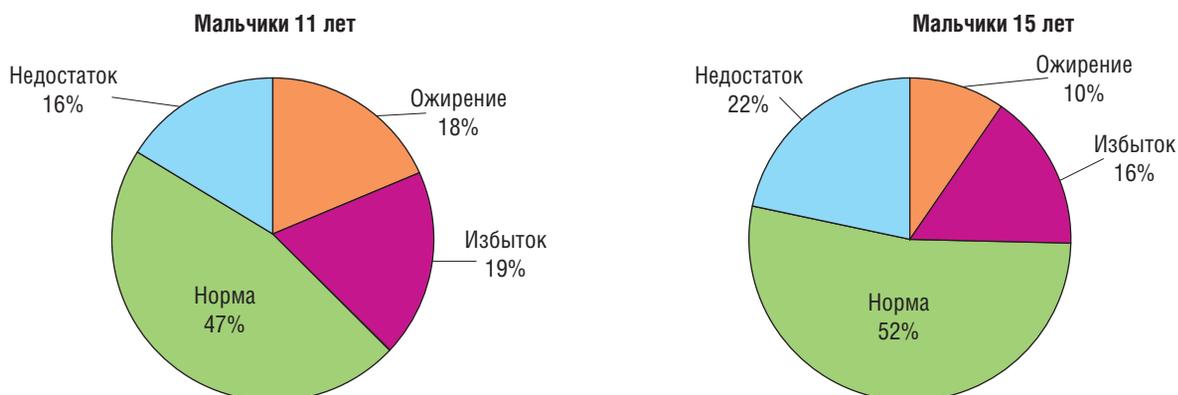
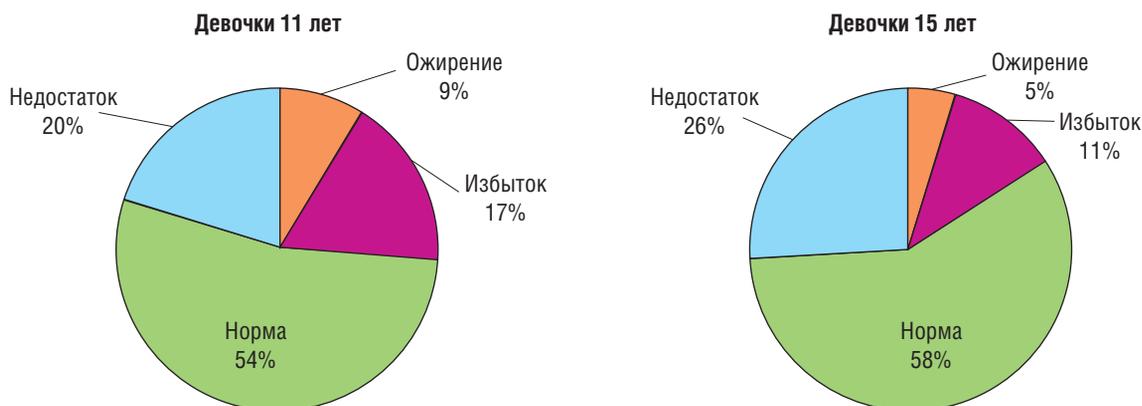


Рис. 9. Распределение показателей массы тела среди девочек в возрасте 11 и 15 лет по всей территории Российской Федерации (использование центильных шкал)

Fig. 9. Distribution of body mass indices among girls aged 11 and 15 years throughout the Russian Federation (using centile scales)



массы тела в старшей группе мальчиков оказался выше, чем в младшей. — 9% (43 из 469) и 5% (27 из 505). Таким образом, можно констатировать, что в популяции детей и подростков мужского пола по мере взросления происходит дрейф в сторону снижения массы тела относительно возрастных норм, что может объясняться началом полового созревания, активным ростом и перестройкой организма.

В группе 15-летних выявлено 74% девочек (371 из 496 детей) с нормальной массой тела против 66% среди 11-летних (365 из 553) (см. рис. 8). Количество лиц с ожирением и избытком массы тела заметно меньше у 15-летних подростков, чем в возрасте 11 лет, составляя для показателя ожирения 9 (51 из 553) и 4% (18 из 496), а для показателя избытка массы тела — 14 (79 из 553) и 12% (58 из 496 детей) соответственно для группы 11- и 15-летних. Число девочек с дефицитом массы тела отличается незначительно, составляя 10,3% (58 из 553) для 11-летних и 9,8% (49 из 496) для 15-летних. Авторы полагают, что такой дрейф показателей в сторону общего снижения массы тела девочек связан с гормональной перестройкой и формированием организма по женскому типу.

В обеих возрастных группах ожирение наблюдается в 2 раза чаще у мальчиков, чем у девочек. Значения избыточного веса в процентном отношении у мальчиков превышали таковые для девочек. В то же время дефицит массы тела в обеих возрастных категориях был выше

у девочек. Возможно, подобные различия определяются более ранним половым созреванием девочек по сравнению с мальчиками, что сопровождается значительными энергозатратами женского организма.

При оценке по центильным таблицам во всех регионах России установлено, что в возрасте 11 лет частота встречаемости ожирения (>95-го перцентиля) во всех половозрастных группах больше, чем в возрасте 15 лет. В возрастной группе 15-летних этот показатель ниже в 2 раза по сравнению с группой 11 лет — 4,6% у девочек (23 из 496) и 9,8% у мальчиков (46 из 469) при $p < 0,001$. При этом у девочек ожирение в 11 лет встречается гораздо реже (49 из 553, 8,9%), чем у мальчиков (93 из 505, 18,4%) ($p < 0,001$).

Избыток массы тела (>85-го перцентиля) распространен в возрасте 11 лет, реже встречается в возрастной группе 15 лет.

У половины (1069 из 2023, 52,8%) всех обследованных школьников индекс массы тела определялся как нормальный (25–75-й перцентиль). Среди 15-летних подростков нормальные значения индекса массы тела определялись чаще и составили 52,4% у мальчиков (246 из 469) в возрасте 15 лет и 58% у девочек 15 лет (290 из 496), что может косвенно свидетельствовать об улучшении общего показателя здоровья учащихся.

Недостаток массы тела (ниже 15-го перцентиля) менее распространен в группе девочек 11 лет (71 из

Рис. 10. Сравнение распределений росто-весовых показателей по группам при применении центильных шкал и SDS в выборках мальчиков

Fig. 10. Comparison of distribution of body mass indices by groups when using centile scales and SDS in boys' sets

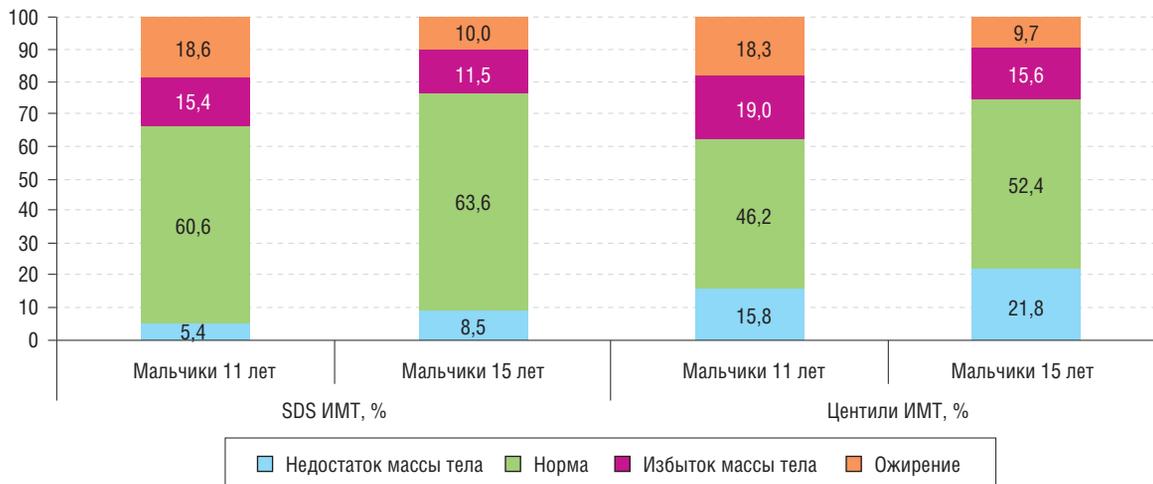
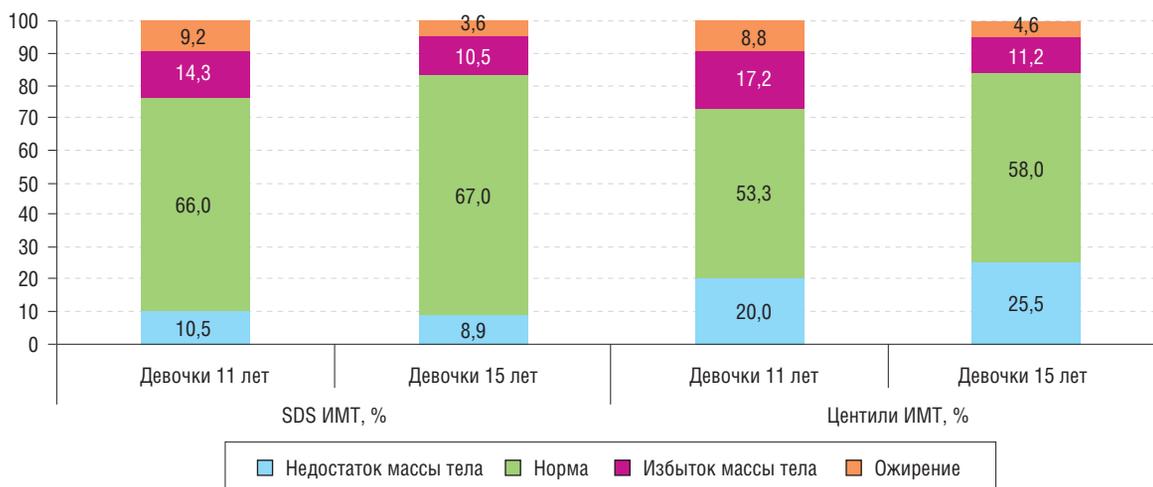


Рис. 11. Сравнение распределений росто-весовых показателей по группам при применении центильных шкал и SDS в выборках девочек

Fig. 11. Comparison of distribution of body mass indices by groups when using centile scales and SDS in girls' sets



553, 12,8%), а среди мальчиков составляет 14% (71 из 505). В 15 лет частота недостатка массы у девочек выше, чем у мальчиков, — 21,4% (106 из 496) и 18,3% (86 из 469) соответственно. Уменьшение показателя ИМТ ниже 5-го перцентиля (истощение) у девочек в возрасте 15 лет встречается чаще (21 из 496, 4,2%), чем у мальчиков (17 из 469, 3,6%).

При сравнении результатов, полученных по SDS и центильным методам, центильная оценка показателя ИМТ выявила большее число случаев ожирения среди девочек 11 лет (разница статистически незначима), а метод оценки массы тела по SDS — среди мальчиков (в 2 раза больше по сравнению с девочками). Согласно результатам, полученным при соотношении значений ИМТ по центильным таблицам, существенных различий у девочек и мальчиков с ожирением в 15 лет не отмечено, в то время как SDS показал, что ожирение встречается у мальчиков чаще (в 1,5 раза по сравнению с девочками) (рис. 10, 11).

Анализ данных по регионам РФ установил, что среди девочек нормальные показатели ИМТ чаще других встречаются в Южном, Приволжском, Уральском ФО. Частота ожирения встречалась чаще в Южном и Уральском ФО, Республике Крым.

По частоте зарегистрированных случаев истощения (<5-го перцентиля) у 15-летних мальчиков лидирует Дальневосточный ФО, а по недостаточной массе тела — Сибирский и Северо-Западный ФО.

У мальчиков соответствующего возраста по частоте истощения и недостаточной массы на первое место выходят Приволжский и Уральский ФО, а по ожирению — Центральный и Дальневосточный ФО. Нормальный показатель по ИМТ чаще встречается в Южном, Центральном и Уральском ФО.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Количество детей в РФ с нормальным показателем массы тела среди мальчиков обеих возрастных групп составляет от 60,59 до 63,56%, среди девочек — от 66,00 до 67,09%. Показатель «недостаточность питания» не превышает 10% от общего числа обследованных детей вне зависимости от их половозрастной структуры.

Обращают на себя внимание региональные особенности: наибольшее число детей с ожирением в Российской Федерации зафиксировано среди мальчиков 11 лет в Дальневосточном федеральном округе

(21,43%), а среди девочек этой возрастной группы — в Крыму (13,04%). В группе мальчиков 11 лет ожирение встречается в 2 раза чаще, чем среди 15-летних. Среди девочек в возрастной группе 11-летних детей с ожирением в 3 раза больше, чем в 15 лет ($p < 0,001$). Ключевой выявленной проблемой в рамках данного исследования является детское ожирение. Причины его развития и методы борьбы с ним требуют более детального изучения. Оценка физического развития детей должна производиться с учетом не только половозрастных характеристик, но и региона проживания ребенка.

Обсуждение основного результата исследования

Возраст 11 лет — начальная стадия переходного периода [1], когда происходят серьезные гормональные и метаболические перестройки [1].

Причинами, вызывающими ожирение, могут быть не только индивидуальные особенности организма, но и различные заболевания, а также экологическая обстановка в регионах проживания [11–13]. В мире отмечается рост распространения ожирения, однако в России одномоментных широкомасштабных исследований не проводилось. В результате данного исследования было установлено, что распространенность частоты избытка массы тела или ее недостатка может различаться в зависимости от региона проживания детей. В то же время нормальные значения показателя ИМТ занимают лидирующее место как у мальчиков, так и у девочек. Это, по мнению авторов, может служить показателем, свидетельствующим о гармоничности физического развития, что является успешным залогом здоровья учащихся.

Так, в Республике Саха (Дальневосточный ФО) у девочек 15 лет чаще регистрировалось ожирение II–III степени, в то время как в Южном ФО чаще наблюдалась I степень. В работе, посвященной мониторингу ожирения в этом регионе [14], показано, что повышение числа детей с ожирением в Якутске связано с природно-климатическими и социально-бытовыми условиями, в частности с изменением белково-липидного характера рациона питания на углеводный (по «европейскому» типу). В сочетании со снижением уровня двигательной активности это привело к увеличению доли детей с избытком массы тела и ожирением [14].

Авторы статьи предполагают, что при разработке оптимальных средств коррекции веса следует учитывать конституционные особенности детей и условия конкретного региона, а также первопричины ожирения (соматические патологии, нарушения обмена веществ и др.).

Возраст 15 лет характеризуется перестройками организма, различными у девочек и мальчиков. У девочек набор массы происходит за счет увеличения жирового компонента, а у мальчиков — за счет мышечной массы. В то же время к основным факторам, влияющим на организм подростка, добавляется повышенная учебная нагрузка, что негативно сказывается на нервной системе ребенка, повышая общий уровень стресса. Выход из такой ситуации подростки видят по-разному: одни переключаются на занятия спортом, другие, напротив, замыкаются и ведут малоподвижный образ жизни, которому часто сопутствует нерациональный режим питания [1, 15, 16].

Оба представленных в статье метода оценки ИМТ (SDS и центильный) являются клинически проверенными и надежными способами обнаружения отклонений в физическом развитии детей. Однако, использование расчета стандартных отклонений удобно для широкого

клинического применения, поскольку имеет более простую и понятную систему оценки результатов. Во всех современных руководствах ВОЗ этот метод рекомендован как для скрининга, так и для углубленной клинической оценки физического развития [17].

В проведенном исследовании метод оценки массы тела по SDS с большей точностью выявляет наличие ожирения по сравнению с центильным способом оценки. Расчет SDS можно оптимизировать путем использования специализированных компьютерных программ (WHO Anthro, Anthro Plus), тем самым минимизировав время получения результата и вероятность ошибки [18, 19].

Ограничения исследования

В качестве ограничений исследования следует упомянуть ограниченность выборки только двумя возрастными интервалами, что не позволяет провести равноценную экстраполяцию результатов на полную детскую популяцию РФ. Также следует иметь в виду, что в данном исследовании представлен срез скринингового обследования детей без дополнительного углубленного изучения причин, приведших к возникновению разнообразия по географическому, возрастному и половому фактору.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всех регионах РФ выявлены случаи недостаточного питания и ожирения среди детей обоих полов и возрастов, однако показатели не превышают число детей с нормальной массой тела. Среди мальчиков ожирение чаще встречалось в возрасте 11 лет, нежели в подростковом периоде 15 лет. Та же тенденция была отмечена у девочек этих возрастных категорий.

Метод оценки ИМТ по центилям подходит для ориентировочной оценки физического развития и является гипердиагностикой недостаточной и избыточной массы тела. Методы оценки по таблицам SDS и центильным шкалам демонстрируют не совсем идентичные результаты. В частности, метод таблиц SDS относит большее число значений массы тела к нормальному диапазону, а метод центильных шкал распределяет часть этих величин в область крайних значений, соответствующих избыточному весу, ожирению и дефициту массы тела.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

С.Г. Макарова — научный консультант по вопросам питания компании «Нутриция».

Остальные авторы отрицают конфликт интересов.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

К.А. Елецкая

<http://orcid.org/0000-0001-8664-1797>

Е.В. Кайтукова

<http://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

С.Г. Макарова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации / Под ред. А.А. Баранова, В.Р. Кучмы. — Сборник материалов. Вып. VI. — М.: ПедиатрЪ; 2013. [*Fizicheskoe razvitie detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii*. Ed by Baranov A.A., Kuchma V.R. (Proceedings collection) Issue VI. Moscow: PEDIATR; 2013. (In Russ).]
2. Ходжиева М.В., Скворцова В.А., Боровик Т.Э., и др. Современные взгляды на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей. Часть I // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т.12. — №5 — С. 573–579. [Khodzhiyeva MV, Skvortsova VA, Borovik TE, et al. Contemporary views on development of excess body weight and obesity in children. Part I. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(5):573–579. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i5.1460.
3. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev*. 2012;13(11):985–1000. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01015.x.
4. World Health Organization. WHO child growth standards: methods and development [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2006 312 p. [cited 2018 Aug 15]. Available from: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/.
5. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T, editors. *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response*. Copenhagen, Denmark: WHO; 2007. 408 p.
6. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(6):971–977. doi: 10.1093/ajcn/75.6.971.
7. Распоряжение Правительства РФ №1090-р от 02.06.2016 г. [Government Executive Order №1090-r dated June 02, 2016. (In Russ).] Доступно по: <http://government.ru/docs/all/106855/>. Ссылка активна на 12.08.2018.
8. www.who.int [Internet]. Growth reference 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years). 2007 [cited 2018 Jul 9]. Available from: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.
9. *Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков*. — М.: Практика; 2015. — 135 с. [*Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detei i podrostkov*. Moscow: Praktika; 2015. 135 p. (In Russ).]
10. www.who.int [интернет]. Ожирение и избыточный вес [доступ 21.08.2018]. [Obesity and overweight. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
11. Медведев Л.Н., Кашкевич Е.И., Демидова Т.В., Чмилъ И.Б. Физическое развитие детей 7–17 лет Сибирского региона // *Новые исследования*. — 2011. — №1 — С. 77–82. [Medvedev LN, Kashkevich EI, Demidova TV, Chmil' IB. Fizicheskoe razvitie detei 7–17 let sibirskogo regiona. *Novye issledovaniya*. 2011;(1):77–82. (In Russ).]
12. Красноперова О.И., Смирнова Е.Н., Чистоусова Г.В., и др. Факторы, способствующие формированию ожирения у детей и подростков // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т.10. — №1 — С. 18–21. [Krasnoperova OI, Smirnova EN, Chistousova GV, et al. Determinants of obesity in children and adolescents. *Obesity and metabolism*. 2013;10(1):18–21. (In Russ).]
13. Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Митрошина Е.В. Некоторые аспекты патогенеза пубертатного ожирения // *Практическая медицина*. — 2014. — №9 — С. 42–46. [Verbovoy AF, Dolgikh YuA, Mitroshina EV. Some aspects of the pathogenesis of pubertal obesity. *Prakticheskaya meditsina*. 2014;(9):42–46. (In Russ).]
14. Маринова Л.Г., Саввина Н.В., Климова Т.М. Динамика заболеваемости ожирением детей и подростков Республики Саха (Якутия) за 2001–2010 гг. // *Вопросы питания*. — 2015. — Т.84. — №S3 — С. 134. [Marinova LG, Savvina NV, Klimova TM. Dinamika zaboлеваemosti ozhireniem detei i podrostkov Respubliki Sakha (Yakutiya) za 2001–2010 gg. *Problems of nutrition*. 2015;84(S3):134. (In Russ).]
15. Шквирина О.И., Трохимчук Л.Ф., Хасанова Н.Н., и др. Динамика функционального состояния организма подростков 12–13 лет как критерий адаптации к образовательной среде // *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*. — 2014. — №1 — С. 59–66. [Shkvirina OI, Trokhimchuk LF, Khasanova NN, et al. Dynamics of a functional condition of an organism of 12–13 year-old juveniles as a criterion for adaptation to the educational environment. *Vestnik Adygejskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 4: Estestvenno-matematicheskie i tekhnicheskije nauki*. 2014;(1):59–66. (In Russ).]
16. Флянку И.П., Оглезнев Г.А., Приешкина А.Н. Характеристика физического здоровья школьников 12–14 лет в зависимости от уровня двигательной активности // *Омский научный вестник*. — 2013. — №1 — С. 103–105. [Flianku IP, Ogleznev GA, Prieshkina AN. Estimation of schoolboys' physical health of aged 12–14 depending on level of impellent activity. *Omskii nauchnyi vestnik*. 2013;(1):103–105. (In Russ).]
17. WHO child growth standards: growth velocity based on weight, length and head circumference: methods and development [Internet]. Geneva: WHO; 2009. 242 p. [cited 2018 Aug 27]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44026>.
18. www.who.int [Internet]. Child growth standards. WHO Anthro (version 3.2.2, January 2011) and macros [updated 2017 Nov 22; cited 2018 Apr 27]. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>.
19. www.who.int [Internet]. Growth reference 5–19 years. Application tools. WHO AnthroPlus software [updated 2013 Oct 16; cited 2018 Apr 27]. Available from: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.

DOI: 10.15690/pf.v15i4.1949

Ю.А. Петровская, Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Российская Федерация

Принципы принятия решений о назначении лекарственных средств. Что еще надо знать при интерпретации результатов клинических исследований?

Контактная информация:

Петровский Фёдор Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии с курсом иммунологии и аллергологии БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Адрес: 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40, e-mail: fedor_petrovsky@mail.ru

Статья поступила: 01.06.2018 г., принята к печати: 28.07.2018 г.

Что может стать основой для принятия решений о назначении лекарственного препарата, выборе в пользу одного перед другим? Слова и их сочетания «рандомизированное контролируемое исследование», «двойное слепое», «метаанализ», «достоверное различие» обладают своего рода гипнотическим действием на врача и зачастую их бывает достаточно, чтобы произвести положительное впечатление и убедить в необходимости назначения лекарственного средства. Действительно, рандомизация и двойной слепой метод набора пациентов являются основными способами, позволяющими избежать систематических ошибок при проведении исследований. Вместе с тем этого мало для принятия решения о назначении препарата. При анализе результатов клинических исследований необходимо знать ряд деталей, имеющих большое значение, иногда критическое, без учета которых можно сделать ложные или не вполне корректные выводы об эффективности лекарственных средств. Данная статья посвящена особенностям клинических исследований, на которые необходимо обращать не меньшее внимание, чем на рандомизацию, двойной слепой метод и статистическую достоверность полученных результатов.

Ключевые слова: показатели эффективности, систематический обзор, метаанализ, клинические исследования.

(Для цитирования: Петровская Ю.А., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Принципы принятия решений о назначении лекарственных средств. Что еще надо знать при интерпретации результатов клинических исследований? *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 343–348. doi: 10.15690/pf.v15i4.1949)

ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ.

РЕЛЕВАНТНОСТЬ И МАГНИТУДА ЭФФЕКТА

Показатели эффективности делят на клинически релевантные (т.е. клинически значимые) и суррогатные. Клинически релевантные показатели — это показатели, непосредственно, очевидно связанные со здо-

ровьем пациента. Самым релевантным показателем является смерть/жизнь. При многих заболеваниях этот исход, к счастью, редок, и для оценки препарата потребовалось бы включение в исследование очень большого количества участников. В таких случаях используются менее релевантные показатели, например количество

343

Yuliya A. Petrovskaya, Ludmila M. Ogorodova, Fedor I. Petrovskiy

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Russian Federation

Principles of Decision Making on the Prescription of Medicines. What else Do You Need to Know when Interpreting the Results of Clinical Trials?

What can become the basis for the decision making when prescribing a medicine, choosing one instead of another? Words and their combinations 'randomised controlled study', 'double blind', 'meta-analysis', 'relevant difference' have a kind of hypnotic effect on the doctor and often it is enough to make a positive impression and convince of the need to prescribe a medicine. Indeed, randomisation and a double-blind method of enrolling patients are the main ways to avoid systematic errors in research. However, this is not enough to decide what medicine to choose. When analysing the results of clinical trials, it is necessary to know a number of details that are important, sometimes critical, without regard to which it is possible to make false or incorrect conclusions about the efficacy of medicines. The article is devoted to the peculiarities of clinical trials which need to be paid no less attention than randomisation, double-blind method, and statistical significance of the obtained results.

Key words: success rates, systematic review, meta-analysis, clinical trials.

(For citation: Petrovskaya Yuliya A., Ogorodova Ludmila M., Petrovskiy Fedor I. Principles of Decision Making on the Prescription of Medicines. What else Do You Need to Know when Interpreting the Results of Clinical Trials? *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (4): 343–348. doi: 10.15690/pf.v15i4.1949)

тяжелых обострений или госпитализаций при астме (при этом в исследованиях предельно четко дается определение подобных событий: это могут быть обострения, потребовавшие обращения за неотложной помощью, и/или госпитализации, и/или назначения системных глюкокортикостероидов и т.п.), при артериальной гипертензии — частота сосудистых катастроф и т.д. При оценке эффектов лекарственных средств данные лабораторных и функциональных исследований чаще всего имеют меньшее практическое значение в сравнении с клиническими событиями. Например, результаты исследования функции внешнего дыхания при астме менее значимы в сравнении с частотой обострений заболевания. Вместе с тем между отдельными подобными показателями и клиническими исходами может быть очень тесная связь (которую игнорировать нельзя), как, например, между уровнем гликированного гемоглобина и инсультом [1].

Суррогатные (нерелевантные) показатели эффективности отличаются от клинически релевантных тем, что не имеют отношения к клиническим событиям, как правило, связаны с косвенными признаками болезни или ее патогенезом. Например, в исследовании De Backer и соавт. было показано, что N-ацетилцистеин положительно влияет на перекисное окисление липидов при хронической обструктивной болезни легких [2]. Может ли этот результат рассматриваться в качестве повода для его назначения? Очевидно, нет. Необходимо четко понимать, что между патогенезом заболевания и клинически значимыми эффектами препаратов находится целая «пропасть» нашего незнания всех процессов, лежащих в основе болезни, и собственно фармакодинамики препаратов. Даже в случае рационального создания лекарственных средств (когда препарат исходно создается для воздействия на конкретную мишень и имеет заранее известные свойства агониста/антагониста и т.п.) не всегда заранее известны все эффекты препарата.

При рассмотрении результатов исследования необходимо обращать внимание не только на релевантность показателей, но и на магнитуду достигнутого эффекта. Даже если при планировании исследования заложенное минимальное клинически значимое различие (см. ниже) было существенным, по окончании исследования оно достигается далеко не всегда. Причин для этого может быть множество: например, неэффективность исследуемого препарата, незапланированное выбывание наиболее «тяжелых» пациентов из групп и т.п. Таким образом, может оказаться так, что при достигнутых достоверных различиях выраженность клинического эффекта будет недостаточна для оправданного назначения препарата. Например, NNT^1 5 для снижения выраженности кашля к 7 дню лечения острой респираторной инфекции. Очевидно, что это слишком мало. Или, к примеру, увеличение продолжительности жизни на 15 дней при ожидаемом времени дожития более 5 лет. Сравните это с NNT равным 10 для острого коронарного синдрома в отношении смерти. Для принятия решения о назначении препарата необходимо, чтобы его эффективность была не только достоверна, но еще и клинически значима.

ПОПУЛЯЦИЯ ИСПЫТУЕМЫХ

При анализе результатов клинических исследований также необходимо обращать внимание на популяцию, в которой такой анализ был проведен. В любом исследовании в качестве одного из критериев исключения присутствует невыполнение испытуемым требований протокола. Таким образом, пациенты, которые, например, нерегулярно применяют лекарственный препарат и/или не выполняют какие-либо процедуры, из исследования исключаются. В итоге среди испытуемых остаются настоящие — «идеальные» — пациенты. Данные, полученные в подобной популяции (такую популяцию называют завершившей исследование в соответствии с протоколом, или *per protocol*, PP), могут быть интересны только с научной точки зрения и являются малоприменимыми на практике. В реальной жизни «идеальных» пациентов совсем немного: эта проблема известна очень хорошо и подробно описана. Чтобы попытаться приблизиться к реальности, результаты клинических исследований стали анализировать в так называемой популяции с назначенным лечением². Однако и при таком подходе достигнутые показатели эффективности могут существенно отличаться от того, что врач видит на практике. К сожалению, далеко не во всех исследованиях анализ показателей эффективности проводится в популяции ИТТ, а зачастую тип популяции, показатели которой использовались для анализа, в методах не указывается. Отсутствие указания на тип популяции (ИТТ или PP) может быть косвенным признаком исследования не очень высокого качества.

Анализ в популяции ИТТ имеет свой недостаток. Если в рандомизированном исследовании пациент перестает принимать препарат в соответствии с исходной группой рандомизации и начинает получать иное лечение, то оценка относительной и абсолютной эффективности изучаемого препарата становится неточной [3].

Популяция испытуемых формируется на основании критериев включения и исключения. Эти критерии формируют выборку пациентов, в которой исследователи с наибольшей вероятностью получают необходимые и планируемые различия; они в виде гипотезы формулируются при статистическом расчете исходного объема выборки (см. ниже). При этом появляются две проблемы. Первая заключается в том, что такие результаты зачастую экстраполируются на иные клинические группы, вторая — что наиболее проблемные больные, с клинической точки зрения (и наиболее значимые для последующего принятия решения), в исследование не включаются. Приведем пример. Основным критерием включения является добровольное информированное согласие. В исследовании M. Paul и соавт. был проведен анализ исходов тяжелых инфекций, вызванных метициллинрезистентным золотистым стафилококком (ванкомицин против ко-тримоксазола). В рандомизированное контролируемое исследование было включено 252 пациента, а 220 при скрининге были исключены в основном из-за неспособности дать информированное согласие. Исключенные пациенты имели исходно худшее состояние, у них достоверно чаще диагностировались сепсис и летальные исходы [4].

¹ NNT (number needed to treat) — количество пациентов, которое необходимо пролечить для получения единицы эффекта. Эффектом может быть предотвращение случая чего-либо (например, смерти) или достижение какого-либо события (например, выздоровление), а также определенное изменение выраженности симптомов к какому-либо моменту после начала терапии и т.д. Чем меньше значение NNT , тем больше эффект препарата. Если $NNT = 1$, это означает, что терапия эффективна у всех больных.

² Популяция с назначенным лечением (intention to treat, ИТТ). В такую популяцию, как правило, включаются все пациенты, получившие хотя бы одну дозу изучаемого препарата. При этом анализируются все доступные данные, а в отношении безопасности прилагаются все возможные усилия для получения сведений о возможных нежелательных явлениях даже после исключения испытуемого.

ПЛАНИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Все может выглядеть весьма корректно: требования к исследованию соблюдены, все технологии контроля ошибок использованы, конечные точки клинически релевантны, но в отношении основного показателя эффективности различия не были установлены, а в отношении дополнительных — были. При этом дополнительные показатели эффективности чуть менее клинически релевантны, чем основной, магнитуа эффекта (дополнительные показатели!) значительна, различия достоверны. Как относиться к подобным результатам? Это непростой вопрос. Если исследование было преднамеренно спланировано, чтобы установить изменения в каком-то конкретном показателе (это, как правило, основной показатель эффективности), то в таком случае иные обнаруженные различия могут быть случайными, а потому, возможно, ложными. Любое исследование статистически планируется исходя, как правило, лишь из основного показателя эффективности. В популяции с конкретными критериями включения/исключения количество испытуемых рассчитывается исходя из распространенности признака (качественный признак), его среднеквадратичного отклонения (количественный признак), с учетом статистической мощности, уровня ошибки I рода (вероятности получения ложноположительного результата) и минимального клинически значимого различия между группами. При этом сравниваемые группы могут быть количественно неодинаковы. Количество испытуемых — ключевой статистический (!) и финансовый показатель исследования. Таким образом, клиническое исследование всегда ориентировано на демонстрацию чего-либо одного — превосходства или неперевосходства (англ. noninferiority study, см. ниже) и, как правило, одного основного показателя эффективности. Это отражает один из основных принципов планирования клинических исследований: чем четче сформулирована цель, тем проще ее достижение.

Примерно то же самое можно сказать о «промежуточных» результатах. Во многих исследованиях до их окончания проводится промежуточная оценка эффективности и безопасности. Делается это из этических соображений: например, исследуемый препарат может оказаться менее эффективным в сравнении с изученным компаратором, а заболевание не позволяет применять менее эффективную терапию (например, онкологические болезни и т.д.), или же фармакодинамика препарата такова, что серьезные нежелательные явления ожидаемы. В таких случаях промежуточная оценка оправдана и не вызывает вопросов (безопасность!). Однако, часто бывает так, что эффективность оценивается еще до того, как закончен набор пациентов, при этом промежуточные результаты публикуются, и на их основании делаются выводы. Так, например, поступили исследователи при изучении умифеновира [5]. В таких ситуациях обнаруженные различия могут быть случайными, а потому, возможно, ложными. Подобная промежуточная оценка эффективности обычно не публикуется и не рассматривается, за исключением случаев, когда эффективность нового препарата радикально отличается от компаратора, а болезнь не допускает малоэффективного лечения (например, СПИД и др.). Необходимо также добавить, что проведение промежуточного анализа эффективности повышает вероятность ложноположительного результата и требует коррекции величины p в большую сторону, что делается далеко не всегда, а когда делается, может приводить к увеличению p до значений более 0,05

и сложностям с интерпретацией полученных результатов, как это было, например, в исследовании TORCH [6].

При планировании клинического исследования одной из важнейших задач, стоящих перед разработчиками, является определение минимального клинически значимого различия, которое необходимо установить, чтобы говорить о превосходстве нового препарата перед плацебо или активным компаратором. Минимальное клинически значимое различие основного показателя эффективности в сравниваемых группах наряду с ошибкой I рода и мощностью исследования является ключевым фактором, определяющим расчет количества пациентов, которых необходимо включить в исследование. Чем больше ожидаемое минимальное клинически значимое различие (которое закладывается в расчет объема выборки), тем меньше больных потребуется для его демонстрации, а стоимость исследования будет ниже, и наоборот.

С выбором минимального клинически значимого различия достаточно легко ошибиться. Например, в исследовании H. Selker и соавт. расчет необходимого количества испытуемых был основан на предположении о способности поляризующей смеси снижать прогрессирование острого коронарного синдрома в инфаркт миокарда на 20,5% (с 55,7 до 44,3%) [7]. Для демонстрации подобного различия требовалось проанализировать данные 800 пациентов. На деле оказалось, что поляризующая смесь снижала прогрессирование до инфаркта с 52,6% в группе плацебо до 48,7% ($p=0,28$). Другими словами, заложенное в расчет объема выборки различие было слишком велико, и данных 800 пациентов оказалось недостаточно. В отношении дополнительных показателей (совокупный показатель «остановка сердца» или «смерть» в течение госпитализации) преимущества установлены были (см. выше о проблемах интерпретации). В этом примере заложенное различие более 20% было неоправданно большим, при этом даже существенно меньшее различие было бы клинически значимым с учетом характера заболевания, простоты и низкой стоимости интервенции, хотя это потребовало бы существенного увеличения числа включенных пациентов. Фактическое различие (недостоверное), показанное в исследовании, оказалось равным 7,4%. При иных исходных данных этот результат мог (а возможно, и нет) оказаться достоверным и стать прямым указанием к применению поляризующей смеси у пациентов с острым коронарным синдромом.

ЗАЧЕМ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ НУЖЕН ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ?

Для того чтобы считать достигнутый результат клинически значимым, недостаточно рассмотрения одного среднего значения/медианы и статистической достоверности различий. Удачный пример приведен в статье M. Man-Son-Hing и соавт. [8] (процитирован ниже с некоторыми изменениями).

Результат некоего исследования сформулирован следующим образом: «Среднее диастолическое давление при применении изучавшегося препарата снизилось на 20 мм рт.ст. (со 110 до 90); $p=0,02$ ». Если не вдумываться, то этот результат выглядит привлекательным руководством к действию. Однако, среднее значение является лишь точечной оценкой и не описывает диапазон возможных изменений. Представим этот результат иначе: Среднее диастолическое давление при применении препарата снизилось на 20 мм рт.ст. (со 110 до 90; 95% ДИ 2–34 мм рт.ст.); $p=0,02$. По 95% доверительному интервалу (ДИ) видно, что у ряда больных клинически значимое снижение давления достигнуто не будет. Таким

Таблица. Графическое представление интерпретации доверительного интервала при оценке эффективности лекарственных средств
Table. Graphical representation of interpretation of the confidence interval when evaluating the efficacy of medicines

Клиническая значимость	Статистическая достоверность	Графическое представление	
Определенная	Да	A	
Вероятная	Да	B	
	Нет	C	
Возможная	Да	D	
	Нет	E	
Отсутствует	Да	F	
	Нет	G	

Примечание. **X** — минимальное клинически значимое различие или минимальный клинически значимый эффект, **◆** — среднее значение, **I—I** — 95% доверительный интервал (с изменениями из [8]). Пояснения в тексте.

Note. **X** — minimal clinically significant difference or minimal clinically significant effect, **◆** — average value, **I—I** — 95% confidence interval (adapted from [8]). Explanations can be found in the text.

образом, говорить о безусловной эффективности препарата в изучавшейся популяции в данном случае нельзя. В табл. показано, какая возможна интерпретация результатов клинических исследований в зависимости от клинической значимости и достоверности.

В любом случае, интерпретировать результаты любых исследований можно лишь тогда, когда они были адекватно статистически рассчитаны, на основании корректных исходных данных спланированы и качественно проведены. В таблице представлены 7 возможных вариантов (обозначены латинскими буквами А–G). В случае когда минимальное клинически значимое различие/эффект меньше нижнего предела 95% ДИ, такой результат исследования может и должен использоваться для принятия решения о назначении препарата (А). Если нижняя граница 95% ДИ выше условного нулевого эффекта (результат статистически достоверен), а минимальное клинически значимое различие/эффект попадает в 95% ДИ и при этом меньше среднего значения (В), у большей части включенных испытуемых вероятно достижение клинически значимого результата. Если нижняя граница 95% ДИ выше условного нулевого эффекта (результат статистически достоверен), а минимальное клинически значимое различие/эффект попадает в 95% ДИ и при этом больше среднего значения (D), у некоторой части включенных испытуемых вероятно достижение клинически значимого результата. В случаях В и D при изменении исследуемой популяции (наложение некоторых ограничений, например изучение только определенной тяжести заболевания и т.п.) при проведении последующих исследований возможно получение результатов, применимых в принятии клинических решений. В случаях С, Е и G какой-либо эффект вообще не доказан. При корректном исходном расчете объема выборки такие результаты свидетельствуют о его отсутствии. В случае F минимальное клинически значимое различие/эффект находится выше верхней границы 95% ДИ. Такой результат, несмотря на статистическую достоверность, клинически незначим.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

Несколько слов необходимо сказать о систематическом обзоре и метаанализе как вторичных

методах оценки результатов клинических исследований.

Систематический обзор — это тип научного исследования, при котором по заранее определенным критериям отбираются отдельные оригинальные исследования (опубликованные и неопубликованные, вне зависимости от полученных результатов), а их результаты анализируются совокупно. Критерии, используемые для отбора, являются очень строгими, что позволяет наряду с иными методами уменьшить вероятность систематических и случайных ошибок. Систематический обзор всегда имеет предельно четко сформулированную цель и призван отвечать на конкретный вопрос.

Метаанализ — количественное статистическое обобщение данных нескольких отдельных оригинальных исследований. Метаанализ может проводиться сам по себе, однако чаще всего выполняется в рамках систематического обзора и, как правило, является его составной частью. Метаанализ как метод используется при неоднородных результатах нескольких оригинальных исследований. Например, в исследовании А был показан достоверно положительный результат воздействия, в исследовании В результат также оказался положительным, но недостоверным; в исследовании С воздействие имело эффект близкий к нулю, или если в серии исследований магнитуда воздействия оказалась принципиально различающейся. При наличии нескольких адекватно спланированных, качественно выполненных исследований в сопоставимых популяциях с сопоставимыми по магнитуде данными метаанализ может быть излишним. Однако, это бывает редко, и метаанализ как составная часть систематического обзора превратился в мощный инструмент доказательной медицины. Наиболее качественные и строгие систематические обзоры проводятся Кокрейновским (Кокрановским) сотрудничеством (<http://www.cochrane.org/> и <http://www.cochranelibrary.com/>). Кокрейновская библиотека является одним из основных источников знаний, позволяющих принимать обоснованные клинические решения. Привлекательной стороной Кокрейновских систематических обзоров является наличие в каждом обзоре «резюме на простом языке» (Plain language summary).

У метаанализа есть несколько недостатков. Первый и самый главный (смещенная оценка) заключается в том, что чаще всего публикуются положительные результаты, отрицательные — нет. Если внимательно изучить данные по отдельным препаратам на сайте <https://www.clinicaltrials.gov/>, можно обнаружить, что результаты многих исследований, несмотря на окончание периода набора, не публикуются. Отчеты таких клинических исследований могут быть конфиденциальной информацией. Часто приходится видеть, что исследование прекращено преждевременно, но причина не указана, при этом препарат продолжает оставаться на рынке. Следующий недостаток — смешение результатов сопоставимых исследований (в первую очередь, в отношении популяции испытуемых). Еще один — включение неопубликованных данных. Неопубликованные данные, как правило, не проходили рецензирования и обсуждения в профессиональном сообществе, а проведение исследования, возможно, не получало независимого контроля качества. Эти недостатки при строгой формулировке исходного вопроса систематического обзора (его цели) и строгом подходе к отбору оригинальных исследований могут быть сведены на нет.

ИССЛЕДОВАНИЯ NON-INFERIORITY (НЕМЕНЬШЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ) И ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Исследования non-inferiority (неменьшей эффективности, точнее, нехудшесть, т.к. речь может идти и о безопасности; в любом случае, термин non-inferiority всегда имеет отношение к конкретным конечным точкам или их определенной совокупности, но не ко всем свойствам препарата). Такие исследования проводятся, например, для установления терапевтической эквивалентности дженериков или биосимиляров, некоторых новых препаратов, которые при сопоставимой эффективности могут обладать лучшим профилем безопасности или меньшей ценой. В исследованиях non-inferiority новый препарат или дженерик/биосимиляр сравниваются с активным компаратором или двумя группами одновременно — с активным компаратором и плацебо (если последнее приемлемо). У таких исследований есть две особенности, на которые надо обращать внимание. Основная — это выбор критерия нехудшесть в отношении того параметра, по которому проводится сравнение, или, корректнее, границы наименьшей эффективности. Граница может быть задана статистически (например, нижняя граница 95% ДИ эффекта активного компаратора, показанная в плацебоконтролируемом исследовании или метаанализе), быть долей от эффективности активного компаратора, определяться клиническими соображениями или быть выбранной на основании сочетания статистических и клинических данных. В любом случае выбор границы наименьшей эффективности должен соотноситься с клинической целесообразностью/разумностью в каждом конкретном случае (для каждого состояния, конечной точки, активного компаратора). Второй проблемной особенностью является размывание эффекта — биоускользание (biocreep). Например, препарат А снижает частоту обострений астмы на 80%, при этом препарат А — первый в своем классе, наиболее эффективный в данный момент времени. При использовании в исследовании non-inferiority границы наименьшей эффективности 10% от значения препарата А препарат В будет расценен как нехудший при снижении частоты обострений астмы на 72%. И это различие (80 и 72%) может быть расценено

как приемлемое, если у препарата В лучше профиль безопасности или меньше стоимость. Предположим, появляется третий препарат — С, который также изучается в исследовании non-inferiority, но в качестве активного компаратора используется препарат В [9]. И уже чтобы препарат С был расценен как эффективный, достаточно чтобы он был способен снижать частоту обострений астмы на 65%. Если четвертый препарат — D — будет сравниваться с С, то для D будет достаточно 58% снижения частоты обострений астмы. Если не рассматривать эти особенности сравнений, на практике можно сделать вывод о том, что препарат D не хуже препарата А при эффективности 58 и 80% соответственно. В этой модели через 14 циклов сравнения вообще неэффективный препарат будет признан эффективным. Близкая ситуация может возникнуть, если препарат А со временем теряет эффективность: это наиболее характерно для антимикробных средств. Проблема размывания эффекта не является актуальной, если в исследованиях non-inferiority используется адекватный активный компаратор, а риск размывания эффекта носит, скорее, виртуальный характер [10].

Проводятся также исследования эквивалентности препаратов, при которых необходимо доказать нехудшесть и нелучшесть сравниваемых средств. В дизайне таких исследований используются две границы — наименьшего значения параметра и небольшого значения изучаемого показателя, которые могут быть параллельными (чаще всего) с разными знаками — «+» или «-». Как правило, исследования эквивалентности проводятся для доказательства фармакокинетической эквивалентности дженерика и оригинального компаратора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо напомнить читателям посыл основоположника отечественной клинической фармакологии академика Б. Вотчала: «Поменьше лекарств, только то, что необходимо больному», а также привести пять правил, которые были сформулированы авторами в процессе многолетней клинической работы и преподавания клинической фармакологии:

- насколько это возможно, не назначайте лекарственные препараты на основании собственных представлений о механизме их действия или патофизиологии болезни;
- насколько это возможно, не назначайте препараты посиндромно или посимптомно;
- избегайте полипрагмазии;
- никогда не назначайте лекарства, не будучи полностью уверенными в их необходимости;
- не стесняйтесь незнания! Перепроверяйте, переспрашивайте!

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Петровская Ю.А.

<http://orcid.org/0000-0002-0129-7358>

Огородова Л.М.

<http://orcid.org/0000-0002-2962-1076>

Петровский Ф.И.

<http://orcid.org/0000-0003-1239-1021>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mitsios JP, Ekinci EI, Mitsios GP, et al. Relationship between glycated hemoglobin and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11):e007858. doi: 10.1161/JAHA.117.007858.
2. De Backer J, Vos W, Van Holsbeke C, et al. Effect of high-dose N-acetylcysteine on airway geometry, inflammation, and oxidative stress in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:569–579. doi: 10.2147/COPD.S49307.
3. Dodd S, White IR, Williamson P. A framework for the design, conduct and interpretation of randomised controlled trials in the presence of treatment changes. *Trials.* 2017;18(1):498–510. doi: 10.1186/s13063-017-2240-9.
4. Paul M, Bronstein E, Yahav D, et al. External validity of a randomised controlled trial on the treatment of severe infections caused by MRSA. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008838. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008838.
5. Киселев О.И., Малеев В.В., Деева Э.Г., и др. Клиническая эффективность препарата арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АРБИТР // *Терапевтический архив.* — 2015. — Т.87. — №1 — С. 88–96. [Kiselev OI, Maleev VV, Deeva EG, et al. Clinical efficacy of arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study ARBITR. *Ter Arkh.* 2015;87(1):88–96. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh201587188-96.
6. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775–789. doi: 10.1056/NEJMoa063070.
7. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(18):1925–1933. doi: 10.1001/jama.2012.426.
8. Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Rourke K, et al. Determination of the clinical importance of study results. *J Gen Intern Med.* 2002;17(6):469–476. doi: 10.1046/j.1525-1497.2002.11111.x.
9. Corrado M. Overcoming «Biocreep» in clinical trials for infectious diseases [электронный ресурс] 14.12.2010 URL [https://www.rdmag.com/article/2010/12/overcoming-"biocreep"-clinical-trials-infectious-diseases](https://www.rdmag.com/article/2010/12/overcoming-) (дата обращения 01.08.2018).
10. Everson-Stewart S, Emerson SS. Bio-creep in non-inferiority clinical trials. *Stat Med.* 2010;29(27):2769–2780. doi: 10.1002/sim.40530.

Э.И. Пильгуй¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, И.А. Гундаров³

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

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Межрегиональная вариабельность заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки детей в возрасте 0–14 лет в Российской Федерации (популяционное исследование)

Контактная информация:

Пильгуй Элеонора Игоревна, врач дерматовенеролог консультативного отделения КДЦ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: Москва, Ломоносовский пр-т, д.2/62, e-mail: pilguy@nczd.ru, тел.: +7 (495) 967-14-20

Статья поступила: 16.06.2018 г., принята к печати: 28.07.2018 г.

Обоснование. Эффективная система организации детской дерматологической помощи в России требует учета особенностей региональной заболеваемости. По данным современной литературы этот вопрос не достаточно разработан. **Цель исследования** — изучить характер вариабельности заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки детей в возрасте 0–14 лет в Российской Федерации. **Методы.** Используются данные государственной медицинской статистики по 83 субъектам РФ за 2009–2015 гг. Для анализа применяется метод агрегированного риска. Степень вариабельности региональной заболеваемости оценивается по размаху вариации и коэффициенту вариации. Проведены ранжирования регионов по величине ежегодной заболеваемости. Использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена для изучения устойчивости принадлежности регионов к определенному ранговому месту. **Результаты.** В 2009 г. заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки детей 0–14 лет в РФ имела выраженную вариабельность: размах вариации — 7,7 раз, коэффициент вариации — 28%. Проведены годовые ранжирования регионов. В 2010–2015 гг. показатели годичной вариабельности оставались высокими. Коэффициенты ранговой корреляции при распределении регионов по заболеваемости находились в диапазоне 0,75–0,94 по сравнению с 2009 г. Выделены квинтили регионов с разными уровнями детской дерматологической заболеваемости. **Заключение.** Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки детей в возрасте 0–14 лет в субъектах РФ на протяжении 2009–2015 гг. характеризовалась выраженной вариабельностью. Регионы имели устойчивое предпочтение к определенному ранговому месту. Представлено деление субъектов РФ на группы детской дерматологической заболеваемости.

Ключевые слова: болезни кожи, детская заболеваемость, вариабельность, субъекты России, организация здравоохранения.

(Для цитирования: Пильгуй Э.И., Намазова-Баранова Л.С., Гундаров И.А. Межрегиональная вариабельность заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки детей в возрасте 0–14 лет в Российской Федерации (популяционное исследование). *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 349–353. doi: 10.15690/pf.v15i4.1950)

ОБОСНОВАНИЕ

Одной из ключевых задач государственной программы «Развитие здравоохранения» является повышение эффективности медицинских услуг, объемы и виды которых должны соответствовать уровням заболеваемости и потребностям населения [1]. В Российской Федерации, состоящей из 85 субъектов, расположенных на обширной территории, эти уровни и потребности характеризуются выраженными различиями [2–5]. Изучение их особенностей является необходимым условием дифференцированного подхода к организации лечебно-профилактической помощи в регионах [6].

В полной мере это относится к педиатрической службе. Проведенные в 2007–2011 и 2011–2016 гг. широкомасштабные научные исследования показали межрегиональную неоднородность уровней детской

заболеваемости на территории Российской Федерации [2, 7]. В ее структуре у детей в возрасте 0–14 лет на долю болезней кожи и подкожной клетчатки (БК и ПК) приходится второе место после болезней органов дыхания (исключая класс заболеваний от внешних причин) [2, 7, 8]. Сравнение детской дерматологической заболеваемости по субъектам РФ также выявляет вариабельность показателей. Об этом свидетельствуют научные исследования, регулярные отчеты ведущих медицинских центров, материалы государственной статистики [8–12].

В то же время характер вариабельности до сих пор не стал предметом научного изучения. Остаются открытыми вопросы, в каких единицах ее измерять; насколько она имеет практическое значение; какова воспроизводимость ее различий в длительном наблюдении; является

ли принадлежность к определенному рангу устойчивой характеристикой региона?

Отсутствие достаточной информации по перечисленным вопросам способствует доминированию подуровневого принципа в распределении медицинских кадров, технологий, денежных средств и др. по субъектам РФ [3, 8, 12]. Обоснование адресного подхода к организации лечебно-профилактической помощи особенно актуально в условиях бюджетного дефицита и реструктуризации системы здравоохранения.

Цель исследования — изучить характер межрегиональной вариабельности заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки детей 0–14 лет в Российской Федерации.

МЕТОДЫ

Источниками информации о заболеваемости БК и ПК у детей 0–14 лет служили статистические материалы Росстата, Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России и Государственного научного центра дерматологии и косметологии Минздрава России [3, 5, 8]. Под заболеваемостью понималась регистрация диагноза, установленного впервые в жизни (на 100 000 человек соответствующего возраста). В исследование включены сведения о 83 субъектах РФ. Сбор материала проводился в 2016–2017 гг. Воспроизводимость степени вариабельности регионов по заболеваемости БК и ПК ретроспективно оценивалась за семилетний интервал — 2009–2015 гг.

Для анализа использовался эпидемиологический метод агрегированного риска (ecological study), в котором единицами наблюдения выступают не индивиды, а популяции [13]. В нашем исследовании таковыми служили субъекты РФ. Степень вариабельности заболеваемости оценивалась с помощью традиционных статистических показателей — размаха вариации (отношение крайних значений признака, крат), дисперсии (среднее квадратическое отклонение от средней арифметической величины)

и коэффициента вариации (КВ; отношение дисперсии к средней арифметической величине в %).

Степень устойчивости субъектов по принадлежности к определенному рангу определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. За исходное ранжирование взято распределение регионов по заболеваемости в 2009 г. Затем рассчитали коэффициенты ранговой корреляции между распределением в 2009 г. и последующими 2010–2015 гг. Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Microsoft Excel 2013.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2009 г. средняя заболеваемость БК и ПК детского населения в возрасте 0–14 лет по 83 субъектам ($X \pm \delta$) составила 9533 ± 2686 случаев (на 100 000 детей указанного возраста). Коэффициент межрегиональной вариации равнялся 28%.

Воспроизводимость вариабельности проверили на материалах последующих 2010–2015 гг. Размах вариации заболеваемости колебался от 6,6 до 15,8. Коэффициент вариации сохранялся высоким — в диапазоне 28–34% (табл. 1).

В каждом году проведено ранжирование регионов исходя из уровней заболеваемости. Затем посчитаны коэффициенты ранговой корреляции между исходным ранжированием в 2009 г. и рангами субъектов в 2010–2015 гг. (табл. 2).

Для каждого субъекта определен усредненный ранг заболеваемости за 7 лет. Затем проведено ранжирование субъектов по величине усредненного ранга. Размах его вариации составил 7,6 раза: от 2018 случаев на 100 000 детей в Чеченской Республике до 15 365 случаев в Ненецком автономном округе. Коэффициент вариации заболеваемости равнялся 28% (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

В статистике множество считается однородным при $KV \leq 10\%$, умеренно неоднородным — при $KV \leq 20\%$,

Eleonora I. Pilguy¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Igor A. Gundarov³

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

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

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

Inter-Regional Variability in the Incidence of Skin and Subcutaneous Tissue Diseases of Children Aged 0–14 Years in the Russian Federation (a Population-Based Study)

Background. An effective system for management of pediatric dermatological care in Russia requires taking into account the peculiarities of regional morbidity. According to modern literature, this issue is not sufficiently developed. Our aim was to study the characteristics of variability in the incidence of skin and subcutaneous tissue diseases of children aged 0–14 years in the Russian Federation. **Methods.** The data of the state medical statistics on 83 territorial entities of the Russian Federation for 2009–2015 was used. The analysis implemented the risk aggregation method. The degree of variability in regional morbidity was assessed by the range of variation and the coefficient of variation. Region rankings were carried out by the annual incidence. The Spearman's rank correlation coefficient was used to study the stability of regions belonging to a certain ranked place. **Results.** In 2009, the incidence of skin and subcutaneous tissue diseases of children aged 0–14 years in the Russian Federation had a pronounced variability: the range of variation was 7.7 times, the coefficient of variation was 28%. The annual region rankings were carried out. In 2010–2015, the annual variability indices remained high. The coefficients of rank correlation when distributing regions by morbidity were in the range of 0.75–0.94 compared to 2009. Quintiles of regions with different levels of pediatric dermatological morbidity were singled out. **Conclusion.** The incidence of skin and subcutaneous tissue diseases in children aged 0–14 years in the territorial entities of the Russian Federation during 2009–2015 had a pronounced variability. Regions had a stable preference for a certain ranking place. The division of territorial entities of the Russian Federation into groups of pediatric dermatological morbidity are presented.

Key words: skin diseases, childhood morbidity, variability, territorial entities of Russia, healthcare institution.

(For citation: Pilguy Eleonora I., Namazova-Baranova Leyla S., Gundarov Igor A. Inter-Regional Variability in the Incidence of Skin and Subcutaneous Tissue Diseases of Children Aged 0–14 Years in the Russian Federation (a Population-Based Study). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (4): 349–353. doi: 10.15690/pf.v15i4.1950)

Таблица 1. Вариабельность заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки детей в возрасте 0–14 лет по субъектам Российской Федерации за 2009–2015 гг.

Table 1. Variability of the incidence of skin and subcutaneous tissue diseases of children aged 0–14 years by territorial entities of the Russian Federation for 2009–2015

Год	Размах вариации	Коэффициент вариации
2009	7,7	28
2010	6,6	28
2011	15,8	30
2012	8,1	28
2013	7,1	28
2014	6,7	30
2015	10,1	34

Таблица 2. Коэффициенты ранговой корреляции субъектов Российской Федерации по заболеваемости в 2010–2015 гг. относительно ранжирования в 2009 г.

Table 2. Coefficients of rank correlation of the territorial entities of the Russian Federation by morbidity in 2010–2015 compared to the ranking in 2009

Год	Коэффициент корреляции
2010	0,94
2011	0,84
2012	0,86
2013	0,85
2014	0,86
2015	0,75

выраженно неоднородным — при КВ >20% [14]. В 2009 г. заболеваемость БК и ПК детей в возрасте 0–14 лет характеризовалась значительной межрегиональной вариабельностью. Об этом свидетельствуют большие величины коэффициента вариации (28%) и разброса вариации (7,7 раза) [14].

В 2010–2015 гг. вариабельность заболеваемости по годам сохранялась высокой: коэффициент вариации достигал 34%, разброс вариации — 15,8.

В течение шестилетнего периода отмечалась устойчивая принадлежность регионов к исходному ранжированию 2009 г., коэффициент ранговой корреляции составлял 0,75–0,94.

Перечисленное указывает на неслучайный характер выраженных различий субъектов по заболеваемости БК и ПК у детей 0–14 лет. Объяснение причин неоднородности требует специальных исследований.

При коэффициенте вариации показателя >20% считается обоснованным деление его уровней на группы (типы) [15]. В нашем исследовании с этой целью использовался квинтильный метод: деление на пять равных по численности групп — с очень низким, низким, средним, высоким и очень высоким уровнями заболеваемости (табл. 3).

Ограничения исследования

В исследование не вошли Республика Крым и Севастополь, не являвшиеся субъектами РФ в 2009–2013 гг.

Рис. Ранжирование субъектов Российской Федерации по усредненному рангу заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки детей 0–14 лет (источник: Э.И. Пильгуй и соавт., 2018)

Fig. Ranking of the territorial entities of the Russian Federation by the average incidence rank of skin and subcutaneous tissue diseases of children aged 0–14 years (source: E. I. Pilguy et al., 2018)

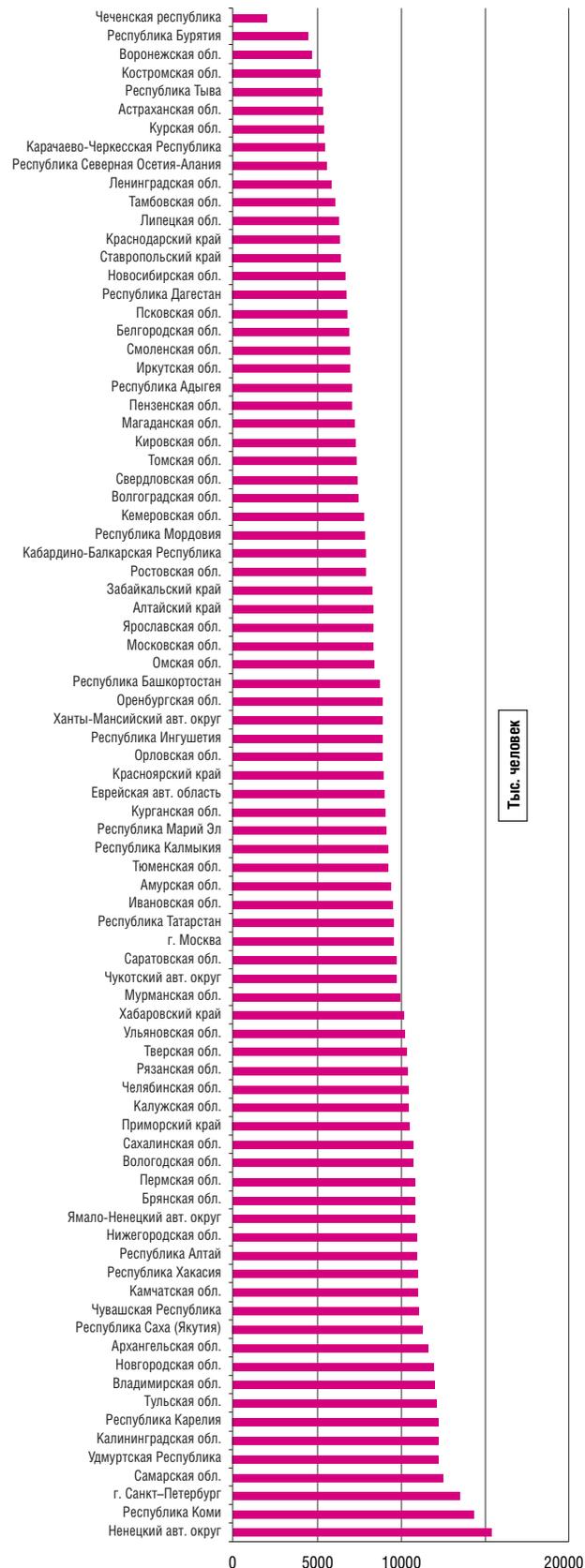


Таблица 3. Субъекты России с разными уровнями заболеваемости болезнями кожи и подкожной жировой клетчатки детей в возрасте 0–14 лет в 2009–2015 гг.

Table 3. Territorial entities of Russia with different levels of the incidence of skin and subcutaneous tissue diseases of children aged 0–14 years in 2009–2015

Очень низкий	Низкий	Средний	Высокий	Очень высокий
Чеченская Республика	Псковская обл.	Алтайский край	Саратовская обл.	Республика Алтай
Республика Бурятия	Белгородская обл.	Ярославская обл.	Чукотский АО	Республика Хакасия
Воронежская обл.	Смоленская обл.	Московская обл.	Мурманская обл.	Камчатская обл.
Костромская обл.	Иркутская обл.	Омская обл.	Хабаровский край	Чувашская Республика
Республика Тыва	Республика Адыгея	Республика Башкортостан	Ульяновская обл.	Республика Саха (Якутия)
Астраханская обл.	Пензенская обл.	Оренбургская обл.	Тверская обл.	Архангельская обл.
Курская обл.	Магаданская обл.	Ханты-Мансийский АО	Рязанская обл.	Новгородская обл.
Карачаево-Черкесская Республика	Кировская обл.	Республика Ингушетия	Челябинская обл.	Владимирская обл.
Республика Северная Осетия-Алания	Томская обл.	Орловская обл.	Калужская обл.	Тульская обл.
Ленинградская обл.	Свердловская обл.	Красноярский край	Приморский край	Республика Карелия
Тамбовская обл.	Волгоградская обл.	Еврейская автономная обл.	Сахалинская обл.	Калининградская обл.
Липецкая обл.	Кемеровская обл.	Курганская обл.	Вологодская обл.	Удмуртская Республика
Краснодарский край	Республика Мордовия	Республика Марий Эл	Пермская обл.	Самарская обл.
Ставропольский край	Кабардино-Балкарская Республика	Республика Калмыкия	Брянская обл.	Санкт-Петербург
Новосибирская обл.	Республика	Тюменская обл.	Ямало-Ненецкий АО	Республика Коми
Республика Дагестан	Ростовская обл.	Амурская обл.	Нижегородская обл.	Ненецкий АО
	Забайкальский край	Ивановская обл.		
		Республика Татарстан		
		Москва		

Примечание. АО — автономный округ.

Note. AD — Autonomous District.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели заболеваемости БК и ПК детей в возрасте 0–14 лет субъектов РФ характеризуются выраженной межрегиональной вариабельностью.

Высокая степень вариабельности стабильно воспроизводится в длительном интервале лет.

При ранжировании субъектов в 2010–2015 гг. их ранговое место сохранялось устойчивым.

По величине усредненного семилетнего ранга выделены 5 групп субъектов РФ с разными уровнями детской дерматологической заболеваемости.

Представленные результаты могут служить основанием для разработки дифференцированного подхода к организации детской дерматологической службы в России.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают благодарность Б.И. Гундарову за помощь в статистической и графической обработке материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». [Resolution of the Government of the Russian Federation № 294 dated April 15, 2014 «Ob utverzhdenii gosudarstvennoi programmy Rossiiskoi Federatsii «Razvitie zdравookhraneniya». (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/70643470/>. Ссылка активна на 12.05.2018..
2. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Оценка состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2017. — №6 — С. 22–33. [Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV. The assessment of the incidence of skin disorders in Russian Federation in 2003–2016. *Vestn Dermatol Venereol*.2017;(6):22–33. (In Russ).] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33.
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Модестов А.А., и др. *Заболеваемость детского населения России*. Серия «Социальная

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело специального финансирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

ORCID

Э.И. Пильгуй <http://orcid.org/0000-0001-8960-0077>

Л.С. Намазова-Баранова

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

И.А. Гундаров <http://orcid.org/0000-0002-5878-3680>

педиатрия. Вып. 18. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 280 с. [Baranov AA, Al'bitskii VYu, Modestov AA, et al. *Zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii*. Seriya «Sotsial'naya pediatriya». Issue 18. Moscow: Pediatr"; 2013. 280 p. (In Russ).]

4. Кислицына О.А. *Здоровье детей — богатство нации: тенденции, факторы риска, стратегии сбережения*. — М.: МАКС Пресс; 2011. — 268 с. [Kisliitsyna OA. *Zdorov'e detei — bogatstvo natsii: tendentsii, faktory riska, strategii sberezheniya*. Moscow: MAKS Press; 2011. 268 p. (In Russ).]

5. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. *Заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2014 году* [интернет]. Статистические материалы. Ч. V. — М.; 2015 [доступ от 21.08.2018]. [Ministerstvo zdравookhraneniya Rossiiskoi Federatsii Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdравookhraneniya FGBU «Tsentral'nyj nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i

informatizatsii zdavookhraneniya» Minzdrava Rossii. *Zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (0 – 14 let) v 2014 godu*. Statisticheskie materialy. Vol. 5. Moscow; 2015. (In Russ.) Доступ по ссылке <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2014-god>.

6. Указ Президента РФ от 9 октября 2007 г. № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года». [The decree of the President of the Russian Federation № 1351 «Ob utverzhdenii Kontseptsii demograficheskoi politiki Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda» dated October 9, 2007. (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/191961/>. Ссылка активна на 12.05.2018.

7. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. *Состояние здоровья детей современной России*. Серия «Социальная педиатрия». Вып. 20. — М.: ПедиатрЪ; 2018. — 120 с. [Baranov AA, Al'bitsky VYu, Namazova-Baranova LS, Terletskaya RN. *Sostoyanie zdorov'ya detei sovremennoi Rossii*. Seriya «Sotsial'naya pediatriya». Issue 20. Moscow: Pediatr'; 2018. 120 p. (In Russ).]

8. Федеральная Служба Государственной Статистики. *Здравоохранение в России, 2017*. Статистический сборник. — М.; 2017. 172 с. [Federal'naya Sluzhba Gosudarstvennoi Statistiki. *Zdravookhranenie v Rossii, 2017*. Statisticheskii sbornik. Moscow; 2017. 172 p. (In Russ).]

9. Мурашкин Н.Н. *Современные особенности клинического полиморфизма, эпидемиологических и медико-социальных характеристик дерматозов с хроническим течением в детском возрасте*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2011. — 34 с. [Murashkin NN. *Sovremennye osobennosti klinicheskogo polimorfizma, epidemiologicheskikh i mediko-sotsial'nykh kharakteristik dermatozov s khronicheskim techeniem v detskom vozraste*. [dissertation abstract] Moscow; 2011. 34 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/sovremennye-osobennosti-klinicheskogo-polimorfizma-epidemiologicheskikh-i-mediko-sotsialnyh-kharakteristik-dermatozov-s-hro>. Ссылка активна на 12.08.2018.

10. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Зильберберг Н.В., Пазина М.В. Организационные аспекты оказания специализи-

рованной помощи детям, больным хроническими дерматозами // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2010. — №5 — С. 22–28. [Kungurov NV, Keniksfest YuV, Zilberberg NV, Pazina MV. Organization of specialized aid to children suffering from chronic dermatoses. *Vestn Dermatol Venerol*. 2010;(5):22–28. (In Russ).]

11. Заславский Д.В. *Медико-социальное исследование заболеваний кожи у детей и научное обоснование деятельности специализированной детской дерматологической службы*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.; 1999. — 18 с. [Zaslavskii DV. *Mediko-sotsial'noe issledovanie zabolevanii kozhi u detei i nauchnoe obosnovanie deyatelnosti spetsializirovannoi detskoj dermatologicheskoi sluzhby*. [dissertation abstract] St. Petersburg; 1999. 18 p. (In Russ).]

12. Министерство Здравоохранения и Социального Развития РФ, ФГУ «Центральный Научно-исследовательский Институт Организации и Информатизации Здравоохранения». *Аналитический обзор по заболеваемости, ресурсам и деятельности кожно-венерологических учреждений (2008–2009 гг)*. Статистические материалы. — М.; 2010. — 149 с. [Ministerstvo Zdravookhraneniya i Sotsial'nogo Razvitiya RF, FGU «Tsentral'nyi Nauchno-issledovatel'skii Institut Organizatsii i Informatizatsii Zdravookhraneniya». *Analiticheskii obzor po zabolevaemosti, resursam i deyatelnosti kozhno-venerologicheskikh uchrezhdenii (2008–2009 gg)*. Statisticheskie materialy. Moscow; 2010. 149 p. (In Russ).]

13. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Экологические (корреляционные исследования) в здравоохранении // *Наука и здравоохранение*. — 2015. — №5 — С. 5–18. [Grijbovski AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Ecological (correlation) studies in health sciences. *Nauka i zdavookhranenie*. 2015;(5):5–18. (In Russ).]

14. Плохинский Н.А. *Биометрия*. 2е изд. — М.: Изд-во МГУ; 1970. — 367 с. [Plokhinskii NA. *Biometriya*. 2nd ed. Moscow: Izd-vo MGU; 1970. 367 p. (In Russ).]

15. Шхвацабая И.К., Константинов Е.Н., Гундарев И.А. О новом подходе к пониманию гемодинамической нормы // *Кардиология*. — 1981. — Т.21. — №3 — С. 10–15. [Shkhvatsabaya IK, Konstantinov EN, Gundarev IA. O novom podkhode k ponimaniyu gemodinamicheskoi normy. *Kardiologiya*. 1981;21(3):10–15. (In Russ).]

Красавина Наталия Александровна

28.05.1958–22.07.2018



354

22 июля 2018 г. скоропостижно ушла из жизни профессор кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера, замечательный педиатр и организатор здравоохранения Наталия Александровна Красавина.

Н. А. Красавина родилась 28 мая 1958 г., окончила педиатрический факультет Челябинского медицинского института и, проработав 3 года участковым педиатром в Челябинске, переехала в Пермь. Здесь она прошла путь от клинического ординатора до профессора кафедры педиатрии. Основными направлениями ее научно-практической деятельности стали педиатрическая диетология, профилактическая педиатрия, формирование здорового образа жизни, а именно разделы, способствующие воспитанию здорового подрастающего поколения. Наталия Александровна опубликовала 135 научных работ, 11 учебно-методических пособий для врачей, была соавтором национальной программы оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской

Федерации, участником российских многоцентровых исследований по вскармливанию.

Более 30 лет посвятила Наталия Александровна заботе о маленьких пациентах и медицинскому образованию. Неутомимая энергия врача и педагога позволяла ей обучать повышающих квалификацию детских врачей разных специальностей, проводить научно-практические семинары и конференции в Пермском крае и за его пределами, всегда быть на связи с лучшими представителями профессии, эффективно сотрудничать с лидерами мнений по наиболее острым вопросам педиатрии. Наталия Александровна использовала любую возможность, чтобы пропагандировать медицинские знания на консультациях в поликлиниках города и края, в средствах массовой информации, по телевидению и радио. Она организовывала лектории и школы для родителей под девизом «Здоровье вашего ребенка — в ваших руках»; занималась с педагогами по продвижению здорового образа жизни. Откликнулась на любую просьбу выступить с лекцией, с одинаковым энтузиазмом бралась за подготовку очередной конференции или семинара независимо от места проведения мероприятия — будь то где-нибудь за границей либо на окраине Пермского края, считая это самым главным делом в своей жизни.

Н. А. Красавина была внештатным экспертом Министерства здравоохранения Пермского края по профилактической работе, федеральным экспертом по педиатрии краевого фонда обязательного медицинского страхования, членом Всероссийской ассоциации диетологов и нутрициологов, активным участником всероссийских и международных конгрессов.

За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд Наталия Александровна была отмечена почетными грамотами Минздрава Пермского края (2011) и Минздрава России (2015); общественным признанием ее заслуг стал диплом фестиваля «Женщины Перми» в номинации «Золотое сердце» (2011).

Коллектив ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, коллеги и друзья выражают свои искренние соболезнования родным и близким Наталии Александровны.

Добрая память о профессоре Н. А. Красавиной навсегда останется в сердцах всех, кто ее знал.

*Исполком Союза педиатров России,
редакция журнала «Вопросы современной педиатрии»,
коллеги, ученики, друзья*

Льготная редакционная подписка



Союз педиатров России

Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (2 номера) — 450 руб.,
год (4 номера) — 900 руб.

* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.



Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
	Форма №ПД-4
Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____

Редакционная подписка — это:

• подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

• удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-72-04

Информация для юридических лиц

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по факсу 8 (499) 132-72-04 или по эл. почте sales@nczd.ru

Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте www.spr-journal.ru

