

# Педиатрическая фармакология



## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776

ISSN 2500-3089 (Online)

### Учредитель

Союз педиатров России

### Главный редактор

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

### 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

Сухачева Е.Л.

### Отдел рекламы

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 650-03-48

### Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 81, корп. 1

Тел.: +7 (916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@spr-journal.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.

Константинополос 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.

357

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2018 / ТОМ 15 / № 5

### Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва,

ул. Вавилова, д. 81, корп. 1

Тел.: +7 (916) 650-07-42



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/ № 5/ 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

364 Л.С. Намазова-Баранова

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

И.А. Ковалёв, Ю.М. Белозёров, Д.И. Садыкова, Д.Р. Сабирова, Л.В. Яковлева,  
З.Р. Хабибрахманова, А.С. Сакерин

365 **АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ (ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВАЯ) БЛОКАДА У ДЕТЕЙ**

А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева, И.В. Давыдова, Н.Н. Володин,  
Е.А. Вишнёва, М.В. Федосеенко, Л.Р. Селимзянова

376 **ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.С. Сабинина, В.Г. Багаев, И.Ф. Алексеев

390 **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ СВОЙСТВ КСЕНОНА В ПЕДИАТРИИ**

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Р.Ф. Тепаев, В.А. Вишневский, С.А. Кузин, Ю.В. Савлук, О.Б. Гордеева, А.В. Пыталь, Н.Н. Мурашкин

396 **МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПРИЕМОМ БЕНЗОКАИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

### В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

М.Ю. Степанян, Е.В. Комарова, М.М. Лохматов

402 **МАНОИМПЕДАНСОМЕТРИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИИ ПИЩЕВОДА  
У ДЕТЕЙ С ДИСПЕПСИЕЙ**

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

410 **ВАРИАбельность ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ СРЕДИ ДЕТЕЙ 15–17 ЛЕТ  
ПО СУБЪЕКТАМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

С.Г. Макарова, Д.С. Ясаков, О.А. Ерешко, О.А. Вржесинская, В.М. Коденцова, С.Н. Леоненко

416 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИННЫХ КОМПЛЕКСОВ  
В ВИДЕ МАРМЕЛАДНЫХ ПАСТИЛОК У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ  
ДОШКОЛЬНОГО И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

### ПРЕСС-РЕЛИЗ

424 **ГЛОБАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ**

# 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

# 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;  
Eigenmann 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

Sukhacheva E.L.

### Advertising department

Senyuhina A.B., rek1@spr-journal.ru  
Phone: +7 (916) 650-03-48

### Correspondence address

81 Vavilova Street, block 1,  
117335, Moscow, Russian Federation  
Phone: +7 (916) 650-07-42  
www.spr-journal.ru

**The Journal is in the List  
of the leading academic journals  
and publications of the Supreme  
Examination Board (VAK)  
publishing the results  
of doctorate theses**

### Editorial board

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

Alexeeva E.I. (Moscow), MD, PhD, professor, RAS cor.  
member

Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor

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

Baranov A.A. (Moscow), MD, PhD, professor,  
academician of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, professor

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

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

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

Ehrich J. (Hannover, Germany), prof.

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

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

Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor,  
academician of RAS

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

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

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

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

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

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor, RAS cor. member

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

Makarova S.G. (Moscow), PhD, professor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, professor

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

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAS member

Savvina N.V. (Yakutsk), PhD, professor

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

Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor

Somekh E. (Holon, Israel), professor

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

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

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

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

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

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

361

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2018 / ТОМ 15 / № 5

### Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG  
81 Vavilova Street, block 1,  
117335, Moscow, Russian Federation  
Phone: +7 (916) 650-07-42



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.  
Phone: +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

# PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2018 volume 15 № 5

## CONTENT

### EDITOR'S NOTE

- 364 Leyla S. Namazova-Baranova

### CLINICAL RECOMMENDATIONS

- Igor A. Kovalev, Yuri M. Belozerov, Dinara I. Sadykova, Dina R. Sabirova, Lyudmila V. Yakovleva, Zulfiya R. Khabibrakhmanova, Andrey S. Sakerin
- 365 **ATRIOVENTRICULAR BLOCK IN CHILDREN**  
Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Irina A. Belyaeva, Irina V. Davydova, Nikolay N. Volodin, Elena A. Vishneva, Marina V. Fedoseenko, Liliia R. Selimzianova
- 376 **IMMUNOPROPHYLAXIS OF INFECTIOUS DISEASES IN PREMATURE INFANTS**

### LITERATURE REVIEW

- Tatiana S. Sabinina, Vladimir G. Bagaev, Iliia F. Alekseev
- 390 **PROSPECTS FOR APPLYING XENON CURATIVE PROPERTIES IN PEDIATRICS**

### CLINICAL TASK

- Rustem F. Tepaev, Vladimir A. Vishnevskiy, Sergey A. Kuzin, Iuliia V. Savluk, Olga B. Gordeeva, Anna V. Pytal, Nikolay N. Murashkin
- 396 **BENZOCAINE-INDUCED METHEMOGLOBINEMIA. A CLINICAL CASE**

### TO PEDIATRIC PRACTICE

- Marina Ju. Stepanyan, Elena V. Komarova, Maksim M. Lohmatov
- 402 **MANO-IMPEDANCE METRIC DIAGNOSIS OF ESOPHAGEAL FUNCTION IN CHILDREN WITH DYSPEPSIA**
- Eleonora I. Piguy, Leyla S. Namazova-Baranova, Nikolay N. Murashkin, Igor A. Gundarov
- 410 **VARIABILITY IN THE INCIDENCE OF SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISEASES AMONG CHILDREN AGED 15–17 YEARS BY CONSTITUENTS OF THE RUSSIAN FEDERATION (A POPULATION-BASED STUDY)**
- Svetlana G. Makarova, Dmitry S. Yasakov, Oksana A. Ereshko, Oksana A. Vrzhesinskaya, Vera M. Kodentsova, Sergey N. Leonenko
- 416 **EVALUATION OF THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF VITAMIN COMPLEXES IN MARMALADE PASTILLES IN HEALTHY CHILDREN AND CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES OF PRE-SCHOOL AND SCHOOL AGE**

### PRESS RELEASE

- 424 **GLOBAL CONFERENCE ON PRIMARY HEALTH CARE**

# УМКАВИТ®

ВКУСНЫЕ ВИТАМИНЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ ОТ 3-Х ЛЕТ



РЕКЛАМА

**БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ**

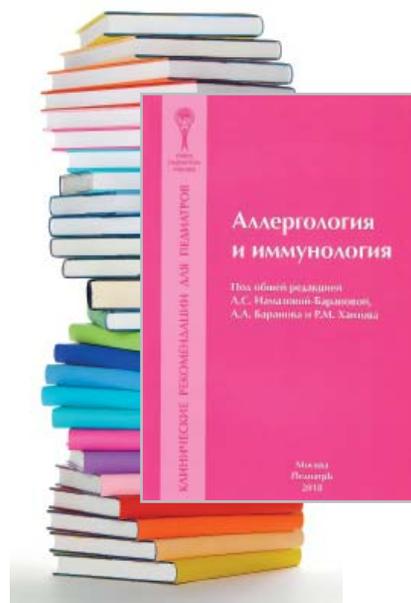
**Аллергология и иммунология.  
Клинические рекомендации для педиатров**

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

4-е изд., испр. и доп. М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2018. — 492 с.

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням и патологии иммунной системы, а также вакцинации, которые подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и других профессиональных ассоциаций врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Помимо общих вопросов вакцинации, авторы акцентируют внимание на иммунопрофилактике наиболее «проблемной» категории пациентов—детей с аллергической патологией и иммунодефицитными состояниями.

Книга предназначена для практикующих врачей: педиатров, терапевтов, аллергологов, дерматологов, иммунологов; студентов медицинских вузов, а также научных сотрудников.





### Уважаемые друзья, коллеги!

Сегодня вы вновь читаете свежий номер «Педиатрической фармакологии», и я тешу себя надеждой, что наш журнал стал для вас своеобразным якорем в океане непрерывно и иногда устрашающе быстро изменяющегося внешнего мира, таким «гарантом стабильности в общей нестабильности», залогом того, что все у нас, отечественных педиатров, будет хорошо!

Поэтому и собираем мы по крупицам последние новости науки о детях и для детей — последние клинические рекомендации, согласно которым мы должны вести наших пациентов (например, в этом номере — по атриовентрикулярной блокаде у детей и вакцинации недоношенных младенцев); интересные клинические случаи (метгемоглобинопатии, вызванной применением наружного средства); новые эпидемиологические данные, над которыми стоит задуматься (заболеваемость детей и подростков болезнями кожи и подкожной клетчатки в разных регионах РФ); сведения о новых диагностических и лечебных технологиях для педиатрических пациентов (маноимпедансометрии пищевода в диагностике диспептических состояний у детей, о перспективах применения в педиатрии лечебных свойств ксенона и витаминных мармеладных пластинок)...

Все статьи перед выпуском проходят серьезное рецензирование и иногда еще и редактирование для того, чтобы стать максимально «качественным продуктом». Ведь для педиатров не бывает мелочей, когда речь идет о главном — здоровье и благополучии наших пациентов!

**С уважением,  
главный редактор журнала, академик РАН, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ,  
заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 1 педиатрического  
факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова,  
советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации,  
Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)  
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

### **Dear friends, colleagues!**

Today you are once again reading the latest issue of Pediatric Pharmacology, and I entertain a hope that our journal has become for you a kind of anchor in the ocean of a continuously and sometimes eerily rapidly changing external world, a sort of 'guarantee of stability in general instability', a guarantee that it will work out well for us, domestic pediatricians!

So, we glean the latest scientific news of children and for children: the latest clinical guidelines, according to which we should manage our patients (for example, in this issue — on atrioventricular block in children and vaccination of premature infants), interesting clinical cases (methemoglobinopathy caused by the use of a topical medication), new epidemiological data that is worth considering (the incidence of skin and subcutaneous tissue diseases in children and adolescents in different regions of the Russian Federation), new diagnostic and medical technologies for pediatric patients (esophageal mano-impedancemetry in the diagnosis of dyspeptic conditions in children, on the prospects for applying xenon curative properties and vitamin marmalade pastilles in pediatrics)...

Before being released, all articles pass a serious review and sometimes editing in order to become a 'quality product' to the fullest extent. Since there are no little things for pediatricians when it comes to the main thing — the health and well-being of our patients!

**Best regards,  
Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,  
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**

DOI: 10.15690/pf.v15i5.1959

И.А. Ковалёв<sup>1</sup>, Ю.М. Белозёров<sup>1</sup>, Д.И. Садыкова<sup>2</sup>, Д.Р. Сабирова<sup>2</sup>, Л.В. Яковлева<sup>3</sup>,  
З.Р. Хабибрахманова<sup>2</sup>, А.С. Сакерин<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева  
Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

<sup>3</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

<sup>4</sup> Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина, Москва, Российская Федерация

## Атриовентрикулярная (предсердно-желудочковая) блокада у детей<sup>1</sup>

### Контактная информация:

Ковалёв Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор заведующий отделом детской кардиологии и аритмологии Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: +7 (495) 483-84-09, e-mail: igor.kovalev64@mail.ru

Статья поступила: 16.07.2018 г., принята к печати: 07.09.2018 г.

Нарушения ритма и проводимости сердца занимают одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистой патологии у детей. Атриовентрикулярная блокада представляет собой замедление или прекращение проведения импульсов со стороны предсердий на желудочки. Коллектив авторов представляет разработанные на основании принципов доказательной медицины клинические рекомендации, включающие все этапы диагностики и лечения детей с атриовентрикулярной блокадой. Использование рекомендаций в клинической практике позволит осуществлять выбор наилучшей стратегии в диагностике и лечении атриовентрикулярной блокады у конкретного пациента.

**Ключевые слова:** нарушение ритма сердца, атриовентрикулярная блокада, дети, электрокардиостимулятор.

(Для цитирования: Ковалёв И.А., Белозёров Ю.М., Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р., Яковлева Л.В., Хабибрахманова З.Р., Сакерин А.С. Атриовентрикулярная (предсердно-желудочковая) блокада у детей. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (5): 365–375. doi: 10.15690/pf.v15i5.1959)

### АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ БЛОКАДА

#### Определение

Атриовентрикулярной (АВ), или предсердно-желудочковой, блокадой обозначают замедление, частичное и полное прекращением проведения возбуждения

от предсердий к желудочкам. Замедление проведения импульса может происходить в предсердиях, АВ-узле, системе Гиса–Пуркинью. Все варианты АВ-блокад могут быть переходящими и персистирующими, врожденными и приобретенными [1–3].

Igor A. Kovalev<sup>1</sup>, Yuri M. Belozеров<sup>1</sup>, Dinara I. Sadykova<sup>2</sup>, Dina R. Sabirova<sup>2</sup>, Lyudmila V. Yakovleva<sup>3</sup>,  
Zulfiya R. Khabibrakhmanova<sup>2</sup>, Andrey S. Sakerin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,  
Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>3</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>4</sup> Mukhina City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

## Atrioventricular Block in Children

Rhythm and conduction disorders of the heart occupy one of the leading places in the structure of cardiovascular pathology in children. Atrioventricular block is the slowing down or loss of impulses from the atria to the ventricles. The team of authors presents clinical guidelines based on the principles of evidence-based medicine, including all stages of diagnosis and treatment of children with atrioventricular block. The use of guidelines in clinical practice will allow to choose the best strategy for the diagnosis and treatment of atrioventricular block for each individual patient.

**Key words:** heart rhythm disorder, atrioventricular block, children, pacemaker.

(For citation: Kovalev Igor A., Belozеров Yuri M., Sadykova Dinara I., Sabirova Dina R., Yakovleva Lyudmila V., Khabibrakhmanova Zulfiya R., Sakerin Andrey S. Atrioventricular Block in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (5): 365–375. doi: 10.15690/pf.v15i5.1959)

<sup>1</sup> Публикация является обновленным вариантом клинических рекомендаций Ассоциации детских кардиологов России и Союза педиатров России по диагностике, лечению и ведению пациентов детского возраста с атриовентрикулярной блокадой, размещенных на сайте [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/atrioventrikulyarnaya-predserdno-zheludochkovaya-blokada-u-detej\\_13877/](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/atrioventrikulyarnaya-predserdno-zheludochkovaya-blokada-u-detej_13877/).

### Этиология и патогенез

Изменение АВ-проведения может быть связано как с нарушением регуляции его деятельности со стороны вегетативной нервной системы, так и с органическими и/или структурными изменениями проводящей системы сердца (табл. 1) [4–9].

Появление АВ-блокады I степени на фоне брадикардии может быть связано с повышением тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Тахизависимые АВ-блокады I степени, возникающие при учащении ритма сердца, очевидно, связаны с блокадой проведения по быстрому ( $\beta$ ) каналу АВ-узла. Данная блокада может сохраняться в ортостатическом положении пациента, но может проходить после подкожного введения атропина. Такая ответная реакция дает основание считать, что при тахизависимой АВ-блокаде I степени характер влияния вегетативной регуляции АВ-проведения является не главным. АВ-блокада I степени может возникать у пациентов после применения таких лекарственных средств, как блокаторы кальцие-

вых каналов,  $\beta$ -блокаторы, дигоксин, амиодарон и др. Причиной развития АВ-блокады I степени могут быть воспалительные заболевания миокарда различной этиологии, инфильтративные и дегенеративные заболевания. АВ-блокада I степени может возникать также после перенесенной хирургической или эндоваскулярной коррекции врожденных пороков сердца или в результате катетеризации правых отделов сердца.

АВ-блокада II степени нередко наблюдается при патологической ваготонии, токсических поражениях сердца, связанных с препаратами наперстянки,  $\beta$ -блокаторами и блокаторами кальциевых каналов, а также при аутоиммунных поражениях проводящей системы с последующим развитием кардиосклероза и дегенеративных заболеваний проводящей системы сердца. АВ-блокада II степени наблюдается у детей после операций на сердце. АВ-блокада как I, так и II степени может быть следствием аномалии развития проводящей системы сердца при врожденных пороках сердца. Следует иметь в виду, что АВ-блокады I–II степени могут трансформироваться

**Таблица 1.** Причины развития атриовентрикулярной блокады

**Table 1.** Causes of atrioventricular block

Хирургическая коррекция врожденных пороков сердца	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дефект межжелудочковой перегородки</li> <li>• Атриовентрикулярная коммуникация</li> <li>• Тетрада Фалло</li> <li>• Обструкция выходного отдела левого желудочка</li> <li>• Корригированная транспозиция магистральных артерий</li> <li>• Дискордантное АВ-соединение</li> </ul>
Изолированная врожденная АВ-блокада	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повреждение ткани АВ-узла плода материнскими антителами класса анти-SSA/Ro, анти-SSB/La, направленными к внутриклеточным растворимым рибонуклеопротеидным комплексам 48-KD SSB/La, 52-KD SSA/Ro и 60-KD SSA/Ro</li> </ul>
АВ-блокада, ассоциированная со структурными аномалиями развития сердца	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аномалии развития предсердной и межжелудочковой перегородки</li> <li>• Общий артериальный ствол</li> <li>• Корригированная транспозиция магистральных артерий</li> <li>• Гетеротаксия (левопредсердный изомеризм)</li> </ul>
Инфекционные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бактериальные и вирусные инфекции, в том числе и внутриутробные (семейства герпесвирусов и энтеровирусов)</li> <li>• Ревматическая лихорадка</li> <li>• Болезнь Лайма</li> <li>• Болезнь Чагаса</li> <li>• ВИЧ-инфекция</li> </ul>
Нейромышечные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса (Emery–Dreifuss)</li> <li>• Мышечная дистрофия Дюшена (Duchenne)</li> <li>• Миотоническая дистрофия</li> </ul>
Хромосомные и генетические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром Холта–Орама (Holt–Oram)</li> <li>• 18-p-синдром</li> <li>• Синдром Кернса–Сейра (Kearns–Sayre)</li> <li>• Болезнь Фабри</li> <li>• Гликогеноз II и V типа</li> <li>• Мукополисахаридоз IH (синдром Гурлер), IH/S (синдром Гурлер-Шейе) и II типа (синдром Хантера)</li> <li>• Синдром удлиненного интервала QT</li> </ul>
Дегенеративные заболевания миокарда	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Болезнь Лева</li> <li>• Болезнь Ленегра</li> </ul>
Другие причины	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повреждение проводящей системы сердца при катетерных процедурах (эндоваскулярное закрытие дефекта межжелудочковой перегородки, радиочастотная абляция аритмии)</li> <li>• Нарушения метаболизма (карнитиновая недостаточность)</li> <li>• Гипертрофическая кардиомиопатия</li> <li>• Заболевания соединительной ткани</li> <li>• Саркоидоз</li> <li>• Амилоидоз</li> <li>• Опухоль сердца</li> <li>• Фармакотерапия</li> <li>• Электролитные нарушения (гиперкалиемия, гиперкальциемия)</li> </ul>

в полную АВ-блокаду у детей с органической или структурной патологией сердца.

Врожденная полная АВ-блокада может быть обусловлена аутоиммунным конфликтом в системе «мать–плод», либо возникает вследствие структурного дефекта развития. Морфологические исследования свидетельствуют, что на долю иммунных форм полной врожденной АВ-блокады приходится ~70% всех случаев. Известна достоверно документированная ассоциация врожденной полной АВ-блокады у новорожденных, матери которых страдают диффузными заболеваниями соединительной ткани. Около 25% случаев врожденных АВ-блокад III степени сочетаются со структурными аномалиями сердца, наиболее часто — с дефектами развития межпредсердной и межжелудочковой перегородок, левопредсердным изомеризмом, а также с корригированной транспозицией магистральных артерий. Одной из причин приобретенной АВ-блокады III степени является воспалительное поражение миокарда. В ряде случаев приобретенная АВ-блокада III степени возникает после операции по коррекции врожденных пороков сердца. Развитием полной АВ-блокады может сопровождаться ряд наследственных и нейромышечных заболеваний.

АВ-блокада I степени может быть результатом замедленного проведения в предсердии, АВ-узле, в пучке Гиса или его ножках. Доминирующим местом задержки импульса является АВ-узел (у 83% больных). Задержка проведения в предсердиях или АВ-узле при АВ-блокаде I степени носит транзиторный или стабильный характер и может медленно прогрессировать в сторону высоких степеней АВ-блокады.

АВ-блокада II степени типа Мобитц I (с периодической Самойлова–Венкебаха) вызывается замедлением проводимости в АВ-узле в 72% случаев и в системе пучка Гиса — в 28% [4]. Циклы Венкебаха могут видоизменяться и под влиянием других явлений (например, супернормального проведения или зависимых от брадикардии задержек и блокад проведения). В редких случаях в цикле Венкебаха отмечается блокирование двух последовательных Р-волн. При АВ-блокаде II степени типа Мобитц II интервалы PQ (R), предшествующие выпавшему сокращению, всегда постоянны и не меняются даже после выпавшего сокращения. В случаях, соответствующих последнему критерию, АВ-блокада II степени типа Мобитц II ограничивается системой Гиса–Пуркинье (35% случаев на уровне пучка Гиса и 65% — в дистальной части системы Гиса–Пуркинье). АВ-блокада II степени в АВ-узле имеет относительно благоприятное течение и не ведет к внезапной асистолии. Согласно общепринятому мнению, АВ-блокада II степени в системе Гиса–Пуркинье часто прогрессирует в сторону полной атриовентрикулярной блокады.

При АВ-блокаде III степени (полная АВ-блокада) нарушение проведения локализуется в АВ-узле в 16–25% случаев, в пучке Гиса — в 14–20%, в ножках пучка Гиса — в 56–68%. Полная АВ-блокада может быть как врожденной, так и приобретенной. Врожденная АВ-блокада обусловлена наличием антител класса анти-48 kD SS-B/La, анти-52 kD SS-A/Ro и анти-60 kD SS-A/Ro у матерей. После прохождения через плаценту материнские аутоантитела класса анти-SSA/Ro и анти-SSB/La перекрестно реагируют с L-типами кальциевых каналов в клетках сердца у внутриутробного ребенка, вследствие чего возникает замедление атриовентрикулярной проводимости (АВ-блокада I степени). Длительные нарушения гомеостаза кальция в клетках сердца у плода

под влиянием продолжающего воздействия материнских аутоантител класса анти-SSA/Ro и анти-SSB/La могут привести к активации апоптоза клеток. Апоптоз не ассоциируется с воспалением, так как клетки при апоптозе не набухают и не разрушаются до поглощения их макрофагами. Опсонизированный фагоцитоз клеток приводит к синтезу провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8; фактора некроза опухолей и др.), которые вместе с антителами класса анти-SSA/Ro, анти-SSB/La и активацией системы комплемента генерируют устойчивую воспалительную реакцию в сердце внутриутробного ребенка. В конечном итоге это приводит к необратимому повреждению АВ-узла и развитию полной атриовентрикулярной блокады. Возникновение врожденной полной АВ-блокады документируется не ранее 16-й нед гестации. Антитела продолжают обнаруживаться в крови новорожденного до 3–6 мес жизни. Скрытое носительство антител встречается в среднем у 1% женщин, а предсказуемый уровень рождения ребенка с полной АВ-блокадой во много раз ниже. Вероятно, на возникновение аутоиммунного поражения атриовентрикулярного соединения влияет величина титра антител (1:16 и выше). При наличии антител класса анти-SS-A/Ro и анти-SS-B/La у матери и врожденной полной АВ-блокады у ребенка установлена ассоциация со следующими HLA-гаплотипами: A1, B8, DR3, MB2 и MT2. Такие HLA-гаплотипы, как DR2, MB1/MT1, характерны для матерей с положительным титром антител и детей без врожденной полной АВ-блокады. Другими факторами риска, которые могут оказывать влияние на развитие врожденной полной атриовентрикулярной блокады у плода, являются возраст матери, зимний сезон, повышенная инфицированность матери во время беременности, низкий уровень витамина D [1–5, 7, 8, 10].

### Эпидемиология

АВ-блокада I степени может встречаться на электрокардиограмме (ЭКГ) у здоровых детей с частотой от 0,6 до 8%. У детей младшего возраста с нормальным синусовым ритмом транзиторное увеличение интервала PQ встречается в 5% случаев, у старших — в 15%, в основном в ночное время. Более высокая частота выявления АВ-блокады I степени отмечается у тренированных спортсменов — 8,7%. Частота выявления АВ-блокады I степени у детей при проведении холтеровского мониторирования гораздо выше — до 10–22%. Частота АВ-блокады II степени составляет 0,003% в популяции. Достаточно высокая распространенность АВ-блокады II степени типа Мобитц I (2,4%) отмечается у тренированных спортсменов, проходящих рутинную ЭКГ. Средняя частота врожденной полной АВ-блокады составляет 1 случай на 22 000 новорожденных и колеблется в пределах 1 к 15 000–25 000. Частота развития АВ-блокад после хирургической коррекции врожденных пороков сердца составляет от 1 до 17%, что зависит от анатомии порока и вида выполненного кардиохирургического вмешательства [2, 3, 6, 9].

### Классификация

В зависимости от степени нарушения АВ-проводимости выделяют 3 степени АВ-блокады:

- атриовентрикулярная блокада I степени;
- атриовентрикулярная блокада II степени, тип Мобитц I, с периодами Самойлова–Венкебаха;
- атриовентрикулярная блокада II степени, тип Мобитц II;
- атриовентрикулярная блокада III степени [3].

## Диагностика

### Жалобы и анамнез

Спектр клинических проявлений АВ-блокады широк и варьирует от полного отсутствия симптомов до развития сердечной недостаточности, синкопальных состояний и внезапной смерти. При анализе анамнеза основное значение придается выяснению обстоятельств обнаружения АВ-блокады: случайно при диспансеризации, на фоне развития острого воспалительного процесса, при обследовании по поводу хронической патологии и т.д. Тщательный анализ анамнестических данных имеет одно из первостепенных значений в определении причины развития АВ-блокады [2].

Среди наиболее часто встречающихся жалоб:

- снижение толерантности к физическим нагрузкам (одышка при нагрузке);
- головокружение;
- потеря сознания (синкопальные состояния).

Врожденная изолированная АВ-блокада непосредственно связана с неонатальной волчанкой — симптомокомплексом, диагностируемым у новорожденных, матери которых часто страдают аутоиммунными ревматическими заболеваниями, и проявляющимся двумя основными признаками — поражением кожи и сердца. Приблизительно в половине всех описанных случаев неонатальная волчанка представлена в виде изолированного кожного заболевания, а в другой половине наблюдений — в виде изолированной АВ-блокады. В 10% случаев имеется сочетание этих синдромов. Редко неонатальная волчанка сопровождается другими проявлениями, чаще преходящего характера [11]. При неонатальной волчанке в большинстве случаев терапии не требуется: симптоматика стихает в течение нескольких месяцев по мере элиминации материнских антител из крови новорожденного; исключение составляет врожденная АВ-блокада.

### Физикальное обследование

При проведении стандартного клинического осмотра следует обратить особое внимание на измерение роста и массы тела, температуры тела, частоты дыхания и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также артериального давления [2].

АВ-блокада I степени может встречаться у здоровых детей. Доказано, что АВ-блокада I степени не приводит к достоверному увеличению камер сердца. АВ-блокада I степени протекает бессимптомно, однако дети с АВ-блокадой I степени, у которых длительность интервала PQ (R) от 240 мс и более, нуждаются в наблюдении

с целью контроля над возможным прогрессированием степени блокады.

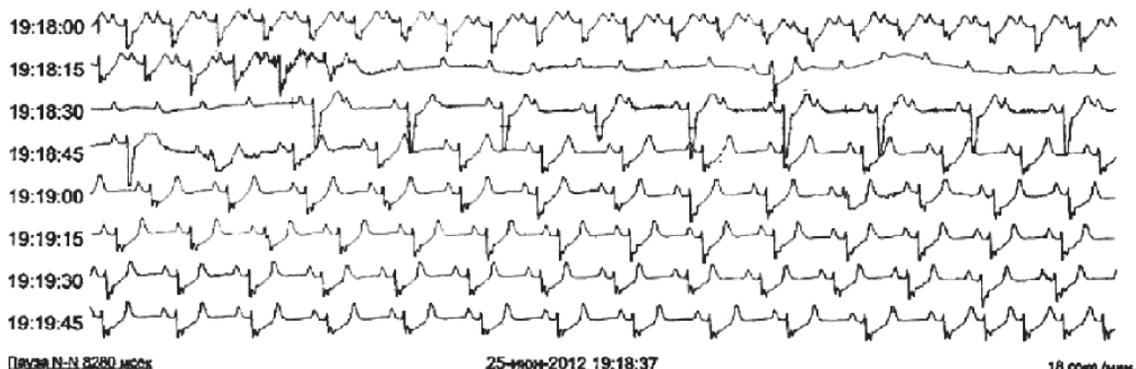
Клиническая картина заболевания у детей с АВ-блокадой II–III степени зависит от величины пауз ритма, исходной частоты сердечного ритма или активности гетеротопного ритма. При внезапно возникающих паузах ритма велик риск развития синкопальных состояний. Появление симптомов сердечной недостаточности зависит от возможности обеспечить адекватный метаболическим потребностям минутный объем кровообращения, величина которого зависит от ЧСС и ударного объема левого желудочка. У детей старшего возраста, несмотря на снижение ЧСС, минутный объем кровообращения поддерживается увеличением ударного объема, в основе чего лежит нарастание при брадикардии конечного диастолического размера левого желудочка. Таким образом, появление симптомов сердечной недостаточности будет зависеть либо от уровня исходной брадикардии и/или отсутствия адекватного прироста ЧСС при нагрузке, а также от сократительной функции левого желудочка.

Особого внимания в этой связи заслуживает плод с диагностированной АВ-блокадой. Предикторами развития водянки плода и его гибели являются частота сокращения желудочков менее 55/мин, а предсердий — менее 120/мин. Плод с полной АВ-блокадой и структурной аномалией сердца имеет как минимум 50%-ный риск внутриутробной или перинатальной гибели. Среди новорожденных с изолированной АВ-блокадой почти 90% асимптомны и имеют нормальную функцию левого желудочка. К факторам риска неблагоприятного исхода АВ-блокады у новорожденных и детей раннего возраста следует отнести частоту сокращений желудочков менее 55 уд./мин, замещающий ритм с широкими желудочковыми комплексами, наличие желудочковой эктопии или высокую частоту сокращения предсердий (более 140/мин).

Приступы потери сознания (синдром Морганьи–Адамса–Стокса) являются самым выраженным клиническим проявлением АВ-блокады II–III степени. Причиной потери сознания являются длительные периоды асистолии желудочков, т.е. периоды отсутствия эффективных сокращений желудочков, возникающие в результате перехода АВ-блокады II степени в полную АВ-блокаду, когда еще не начал функционировать новый эктопический водитель ритма желудочков, расположенный ниже уровня блокады. Асистолия желудочков может развиваться и при резком угнетении автоматизма эктопических центров II и III порядка при блокаде III степени (рис. 1).

Рис. 1. Электрокардиограмма ребенка в возрасте 13 лет с атриовентрикулярной блокадой I–III степени

Fig. 1. Electrocardiogram of a 13-year-old child with atrioventricular block I–III



Примечание. Запись в мониторных отведениях при суточном мониторинге ЭКГ: паузы сердечного ритма 6568 и 8296 мсек.

Note. Record in monitor leads with Holter ECG monitoring: heart rate pauses are 6,568 and 8,296 ms.



**Таблица 2.** Схема для оценки уровня рекомендаций (Окончание)

**Table 2.** Guidelines Level Assessment Scheme (continued)

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

*Примечание.* В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное — уровню доказательности. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

*Note.* In the table, the numerical value corresponds to the strength of recommendations, the letter value — to the level of evidence. RCT — randomized controlled trial.

и подтвердить врожденный характер данного нарушения сердечного ритма.

2. Рекомендуется биохимический анализ крови с оценкой уровня электролитов и маркеров повреждения миокарда (МВ-фракция креатинфосфокиназы, тропонин I, белоксвязывающие жирные кислоты, лактатдегидрогеназа) (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств A) [2, 3, 7, 8, 13]. Цель исследования — исключить наличие электролитных нарушений (гиперкалиемия и гиперкальциемия) и оценить степень повреждения миокарда.
3. Рекомендуется проведение бактериологического и/или иммуноферментного анализа и/или диагностики с использованием полимеразной цепной

реакции (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств A) [2, 3, 7, 8, 13]. Исследование выполняется с целью верификации возбудителя вероятного текущего инфекционного процесса (аденовирусы, парвовирусы, вирус Эпштейна–Барр, вирусы кори и краснухи, цитомегаловирус, герпесвирусы, вирус иммунодефицита человека, стафилококки, стрептококки, а также возбудители дифтерии, клещевого энцефалита, болезни Лайма).

4. Рекомендуется иммунологическое исследование для определения уровня специфических антител к антигенам проводящей системы сердца, кардиомиоцитам (антифибриллярные, антисарколемные и антинуклеарные антитела). Исследование выполняется для диа-

гностики аутоиммунного компонента повреждения проводящей системы сердца (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств С).

Применяются и другие методы диагностики, направленные на выявление потенциальной причины развития АВ-блокады (см. табл. 1), включая молекулярно-генетический и хромосомный анализ [2, 7–9].

### **Инструментальная диагностика**

1. Электрокардиография (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств А) [3, 7, 8].

Критерии диагностики АВ-блокады по данным ЭКГ: АВ-блокада I степени диагностируется при увеличении интервала PQ (R) свыше 0,15 сек у детей от 0 до 2 лет; 0,16 сек — у детей от 3 до 10 лет; 0,18 сек — у детей от 11 до 15 лет; 0,19–0,20 сек — у детей старшего возраста и взрослых. При АВ-блокаде I степени все зубцы Р «проводятся» к желудочкам при постоянном, но пролонгированном интервале PQ (R) [3, 7, 8].

Существует несколько ЭКГ-вариантов АВ-блокады II степени: тип Мобитц I, тип Мобитц II [3, 7, 8].

АВ-блокада II степени типа Мобитц I, или блокада Самойлова–Венкебаха, характеризуется прогрессирующим удлинением интервала PQ (R) на ЭКГ с последующим выпадением желудочкового комплекса. При этом складывается следующая закономерность: интервал PQ (R) перед выпадением (перед длинной паузой) оказывается продолжительнее интервала PQ (R) после выпадения комплекса QRS (сразу после длинной паузы). Желудочковые комплексы, как правило, имеют нормальную форму, так как синхронность возбуждения желудочков не нарушается.

При АВ-блокаде II степени типа Мобитц II выпадение отдельных желудочковых сокращений не сопровождается постепенным удлинением интервала PQ (R), который остается постоянным, т.е. не изменяющимся от цикла к циклу (нормальным или удлинённым). Выпадение желудочковых комплексов может иметь определенную закономерность, но чаще всего бывает беспорядочным. Данный тип нарушения проведения в АВ-соединении обусловлен дистальным поражением проводящей системы.

Один из вариантов АВ-блокады II степени получил название АВ-блокады II высокой степени, так как степень нарушения атриовентрикулярной проводимости при этой блокаде значительно выше, что приводит к частому выпадению комплексов или выпадению подряд нескольких желудочковых комплексов. При высокой степени АВ-блокад выпадают два и более желудочковых комплекса (блокада 3:1; 4:1 и т.д.). При данном варианте блокады развивается резкая брадикардия, что может быть причиной развития синдрома Морганьи–Адамса–Стокса.

При полной АВ-блокаде импульсы из предсердия полностью не проводятся к желудочкам [3, 7, 8], поэтому предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга, каждые в своем ритме: предсердия в более частом, чаще всего в результате импульсации из синусового узла, а желудочки — в ритме АВ-соединения. При этом определяется довольно выраженная желудочковая брадикардия, и ритм желудочков, как правило, ригидный. Если частота предсердных и желудочковых сокращений одинакова, то диагностировать полную АВ-блокаду можно при длительной регистрации ЭКГ, когда возникает период несоответствия предсердных и желудочковых сокращений.

2. Суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств А) [3, 7, 8].

Данный метод исследования используется при диагностике преходящих форм АВ-блокады. Результаты суточного мониторирования ЭКГ учитываются при определении показаний к имплантации электрокардиостимулятора при АВ-блокадах: наличие желудочковой эктопии и замещающего ритма с широкими желудочковыми комплексами, а также паузы ритма, более чем в 3 раза превышающие базовый ритм.

3. Эхокардиография (ЭхоКГ) (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств А) [15].

Цель проведения данного исследования — диагностика структурной патологии сердца, органической патологии миокарда (кардиомиопатии), признаков аритмогенной дисфункции миокарда. Под аритмогенной кардиомиопатией подразумевают вторичную обратимую дисфункцию миокарда, проявляющуюся дилатацией полостей сердца, начиная с предсердных камер, с последующим снижением сократительной способности миокарда желудочков, возникновением относительной митральной регургитации и развитием застойной сердечной недостаточности.

4. Фетальная кинетокардиография (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств С) [12].

Применение фетальной кинетокардиографии позволяет определить время АВ-проводимости у плода и диагностировать атриовентрикулярную блокаду. Фетальная кинетокардиография как метод ранней диагностики нарушений сердечного ритма у плода применяется еженедельно с 13-й до 24-й нед беременности.

5. Фетальная ЭхоКГ (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств С) [16].

Врожденная АВ-блокада наиболее часто обнаруживается внутриутробно с помощью пренатальной эхокардиографии в период с 16-й по 24-ю нед гестационного возраста. При эхокардиографии проводится оценка сечения через стенки желудочка и предсердия в М-режиме. Признаками полной АВ-блокады являются разобщение в сокращении предсердий и желудочков, нормальная частота сокращения предсердий и низкая ритмичная — у желудочков. Следует заметить, что у плода может изначально наблюдаться блокада I или II степени с дальнейшим прогрессированием до полной АВ-блокады в течение нескольких месяцев уже после рождения.

### **Дифференциальная диагностика**

- Дифференциальный диагноз АВ-блокады I степени с эктопической предсердной тахикардией с удлинением АВ-проводимости.

Залпы эктопической тахикардии начинаются через экстрасистолию, при этом ЧСС выше, чем частота основного ритма; морфология зубца Р эктопической тахикардии отличается от морфологии синусового ритма; залпы заканчиваются, как правило, через паузу ритма или через блокирование суправентрикулярной экстрасистолии. Эпизоды непароксизмальной предсердной тахикардии развиваются постепенно. По мере увеличения частоты ритма происходит нарастание величины интервала PQ (R). В обоих случаях следует обращать внимание на изменение морфологии зубца R в эпизоде тахикардии.

- Дифференциальный диагноз АВ-блокады с блокированной суправентрикулярной экстрасистолией.

Наличие блокированной суправентрикулярной экстрасистолии иногда может создавать впечатление, что у пациента имеется нарушение АВ-проводимости, и может быть ошибочно поставлен диагноз АВ-блокады II степени, тип Мобитц II (2:1). На ЭКГ и в результатах суточного мониторирования ЭКГ у таких больных

отмечаются частые суправентрикулярные экстрасистолы, морфология зубца Р отличается от синусового зубца Р. Суправентрикулярная экстрасистолия может быть с аберрацией (с уширением комплекса QRS) в виде залпов (3 и более экстрасистол подряд) эктопической тахикардии.

- Дифференциальный диагноз АВ-блокады с АВ-диссоциацией.

При АВ-диссоциации предсердия и желудочки не активируются синхронно и сокращаются независимо друг от друга. При этом частота сокращения желудочков либо совпадает с частотой сокращения предсердий, либо превышает его. АВ-диссоциация наблюдается при выраженной синусовой (предсердной) брадикардии или ускоренном узловом ритме [2].

### Лечение

Пациентам с бессимптомной АВ-блокадой лечения не требуется. Исключение составляют случаи проведения этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии заболеваний, ставших причиной развития АВ-блокады (см. табл. 1). Однако, независимо от причины АВ-блокады, при появлении симптомов, связанных с брадикардией, проводится хирургическое лечение — имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС).

### Консервативное лечение

- Лечение АВ-блокады у плода.

Рекомендуется назначение гормональных препаратов (глюкокортикостероид дексаметазон) (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств В) [4, 10, 12, 16–19]. Препарат назначается матери при обнаружении АВ-блокады у плода, не связанной со структурной патологией сердца. Обычная суточная доза для приема внутрь равна 0,002–0,004 г (2–4 мг), после наступления терапевтического эффекта дозу постепенно понижают; поддерживающая доза равна 0,0005–0,001 г (0,5–1,0 мг) в день. Дневную дозу назначают в 2–3 приема во время или после еды. Длительность терапии до 3 мес. При терапии глюкокортикостероидами необходимо осуществлять постоянный мониторинг побочных эффектов от лечения как у матери, так и у плода.

Рекомендуется внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 0,4–1,0 г/кг каждые 15 дней (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств С).

Рекомендуется выполнение плазмафереза еженедельно для удаления антител класса анти-SS-A/Ro и анти-SS-B/La. Использование иммуноглобулинов и плазмафереза допустимо в отсутствии структурной патологии как причины развития АВ-блокады и продолжается до родоразрешения (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств С).

Рекомендуется назначение стимуляторов  $\beta$ -адренергических рецепторов (сальбутамол) (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств А) [12].

Препарат назначается матери при выявлении у плода с полной АВ-блокадой признаков застойной сердечной недостаточности, а также при частоте сердечных сокращений у плода менее 55 уд./мин. Препарат применяется внутрь в дозе 2–4 мг 3–4 раза в сутки. Доза подбирается индивидуально до достижения приемлемой частоты сердечных сокращений у плода.

ЭхоКГ плода выполняются еженедельно или чаще при наличии показаний. Оптимальный срок родоразрешения при наличии АВ-блокады III степени у плода — 36–38 нед беременности. Нарастание водянки плода на фоне полной АВ-блокады является показанием к родоразреше-

нию на любом сроке беременности. При планировании родов необходимо выбирать то лечебное учреждение, которое располагает возможностями оказания квалифицированной помощи новорожденному с полной АВ-блокадой, включая возможность имплантации ЭКС.

- Лечение симптомной АВ-блокады в постнатальном периоде.

Рекомендуется назначение блокаторов М-холинергических рецепторов, стимуляторов  $\beta$ -адренергических рецепторов (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств В) [12]. Цель медикаментозной терапии — купирование критической брадикардии в неотложных ситуациях в любом возрасте.

Изопреналин (isoprenaline): внутривенная инфузия со скоростью 0,025–2,0 мг/кг в минуту. Доза определяется требуемым эффектом.

Атропин сульфат: препарат вводится в экстренных случаях внутривенно в дозе 0,02–0,04 мг/кг (минимальная разовая доза 0,1 мг). Доза может вводиться повторно каждые 5 мин до максимальной общей дозы 1 мг у детей и 2 мг у подростков.

Рекомендуется назначение гормональных препаратов (глюкокортикостероид дексаметазон) (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств С) [12]. Препарат назначается в отсутствии структурной патологии сердца. Дексаметазон применяется парентерально в дозе 0,03–0,2 мг/кг в сутки в течение 5 дней. Цель медикаментозной терапии — подавление возможного воспалительного процесса в ткани АВ-узла сразу после рождения ребенка.

Рекомендуется внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 1 г/кг еженедельно до исчезновения в крови антител класса анти-SS-A/Ro и анти-SS-B/La (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств С) [18]. Эффективность постнатальной терапии дексаметазоном и иммуноглобулинами показана в единичных наблюдениях для изолированной врожденной АВ-блокады II степени.

Рекомендуется проведение временной электрокардиостимуляции (чрескожная кардиостимуляция, установка временной эндокардиальной системы электрокардиостимуляции) (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств А) [6, 9]. Выполняется в случае отсутствия эффекта от использования блокаторов М-холинергических рецепторов и симпатомиметиков при наличии полной АВ-блокады и симптомной брадикардии (синкопе, признаки застойной сердечной недостаточности, при частоте сердечных сокращений менее 55 уд./мин у новорожденных даже в отсутствии симптомов).

При необходимости проводится этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия заболеваний, ставших причиной развития АВ-блокады (см. табл. 1).

### Хирургическое лечение

Рекомендуется проведение постоянной электрокардиостимуляции при следующих клинических показаниях [6, 9]:

- сила рекомендаций I:
- 1) врожденная АВ-блокада: электрокардиостимуляция показана для симптомных и асимптомных пациентов с высокой степенью или полной АВ-блокадой при наличии любого из следующих условий:
  - систолическая дисфункция системного желудочка (достоверность доказательств В);
  - желудочковая эктопия (экстрасистолия, желудочковая тахикардия) (достоверность доказательств В);

- замещающий ритм с широкими желудочковыми комплексами (достоверность доказательств В);
  - ритм желудочков у новорожденных и детей первого года жизни менее 55 уд./мин (при наличии врожденного порока сердца менее 70/мин) (достоверность доказательств С);
  - ритм желудочков у детей в возрасте старше 1 года менее 50 уд./мин (достоверность доказательств В);
  - паузы ритма, более чем в 2–3 раза превышающие базовый ритм (достоверность доказательств В);
- 2) приобретенная нехирургическая АВ-блокада II–III степени, ассоциированная с симптомной брадикардией, систолической дисфункцией системного желудочка/низким сердечным выбросом (достоверность доказательств В);
  - 3) послеоперационная АВ-блокада II–III степени, персистирующая в течение более 7 дней после выполнения кардиохирургического вмешательства или в случае, когда восстановление АВ-проводимости не прогнозируется (достоверность доказательств В);
  - 4) нейромышечные заболевания, ассоциированные с АВ-блокадой II–III степени с наличием или без симптомов (достоверность доказательств В).

До достижения веса 15 кг проводится имплантация электрокардиостимулятора с использованием только эпикардиальных электродов. Эндокардиальная имплантация электродов допустима по достижении ребенком массы тела равной 15 кг. При массе тела от 15 до 19 кг имплантируется однокамерная эндокардиальная система. При массе тела 20 кг и более имплантируется двухкамерная эндокардиальная система. Противопоказаниями к имплантации эндокардиальной системы электрокардиостимуляции являются следующие: протезированный трехстворчатый клапан; право-левый внутрисердечный шунт; врожденные пороки сердца и корригированные врожденные пороки сердца, препятствующие трансвенозному доступу к камерам сердца (наличие анатомических барьеров); повторные дислокации электродов.

### Реабилитация

Пациентам с АВ-блокадами, имеющим показания к имплантации ЭКС, должна проводиться психологическая реабилитация до и после хирургического лечения.

### Профилактика

Учитывая тот факт, что 1% женщин являются скрытыми носителями антител класса анти-SS-A/Ro и анти-SS-B/La, необходимо в начале беременности определять наличие и титры этих антител. Особенно это актуально в случае рождения ребенка с АВ-блокадой от предшествовавшей данной беременности.

Для профилактики развития АВ-блокады у плода рекомендуется назначение матери дексаметазона в дозе 4 мг/сут с 16-й по 24-ю нед беременности, еженедельное применение плазмафереза, внутривенное введение человеческого иммуноглобулина G в дозе 0,4 мг/кг в сутки на 12, 15, 18, 21 и 24-й нед беременности (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств С) [4, 12, 16, 18, 19].

Данное лечение способствует восстановлению АВ-проводимости, а результаты катamnестического наблюдения свидетельствуют об отсутствии рецидивов возникновения атриовентрикулярной блокады после завершения курса медикаментозной терапии.

Таким образом, в наблюдении нуждаются беременные женщины:

- носительницы антител класса анти-SS-A/Ro и анти-SS-B/La;
- уже имеющие детей с врожденной АВ-блокадой. ЭхоКГ плода выполняются каждые 1–2 нед.

### Ведение пациентов

В наблюдении детским кардиологом нуждаются пациенты с АВ-блокадой II–III степени, со стойкой АВ-блокадой I степени (аутоиммунного, постмиокардитического или травматического характера) и пациенты, имевшие транзиторную АВ-блокаду III степени после хирургической коррекции врожденных пороков сердца в течение не более 7 дней. Первичная госпитализация в специализированное кардиологическое отделение связана с диагностикой причины развития атриовентрикулярной блокады и проведением возможного этиотропного и патогенетического лечения. Продолжительность госпитализации определяется основным заболеванием.

Дальнейшее амбулаторное наблюдение включает суточное мониторирование ЭКГ и ультразвуковое исследование сердца не реже 1 раза год. При прогрессировании АВ-блокады в ходе динамического наблюдения и/или появлении симптомов, связанных с брадикардией (утомляемость, головокружение, обмороки), выполняется внеплановое обследование в условиях стационара.

Госпитализация осуществляется в специализированное кардиологическое отделение городской/областной/республиканской детской больницы. Цель госпитализации — определить наличие показаний к имплантации ЭКС. Продолжительность госпитализации определяется тяжестью состояния пациента. При наличии показаний к имплантации ЭКС пациент госпитализируется в кардиохирургическую клинику, имеющую опыт имплантации эпикардиальных и эндокардиальных систем электрокардиостимуляции детям.

Пациенты с имплантированным электрокардиостимулятором наблюдаются каждые 6 мес в течение первого года после имплантации, затем — ежегодно. В комплекс регулярного обследования входят оценка параметров ЭКС, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца, проба с дозированной физической нагрузкой (при наличии показаний). Сроки наблюдения и объем необходимого обследования могут варьировать в зависимости от заболевания, ставшего причиной развития АВ-блокады.

### Вакцинация

Проведение профилактических прививок противопоказано детям с аутоиммунными формами блокад II–III степени или при наличии АВ-блокады II–III степени постмиокардитического генеза в острой фазе заболевания. В остальных случаях возможность выполнения вакцинации определяется наличием декомпенсации сердечной деятельности. Наличие ЭКС у пациента не является противопоказанием к вакцинации.

### Занятия спортом

При АВ-блокаде I степени [PQ (R) <0,3 сек] и структурно нормальном сердце допускаются все состязательные виды спорта без ограничений в отсутствии риска развития АВ-блокады более высокой степени, на что может указывать прогрессирование АВ-блокады при физиче-

ской нагрузке (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств С).

При наличии АВ-блокады II степени, тип Мобитц I, и структурно нормального сердца с улучшением АВ-проводимости или ее полным восстановлением при физической нагрузке допускаются все состязательные виды спорта без ограничений (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств С).

При наличии у спортсмена АВ-блокады II степени, тип Мобитц I, при которой не отмечается улучшения АВ-проводимости на фоне физической нагрузки, необходимо выполнить электрофизиологическое исследование для выявления дистальной блокады ствола Гиса, что может потребовать имплантации электрокардиостимулятора (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств С).

Бессимптомные пациенты с АВ-блокадой высокой степени или полной АВ-блокадой в отсутствии заболеваний сердца, при замещающем узлом ритме с шириной комплекса QRS <120 мс, частотой сокращения желудочков в покое >40 уд./мин, а также с реакцией на нагрузку, приближенной к таковой при соответствующем виде спорта, могут заниматься спортом и участвовать в спортивных соревнованиях (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств С). В данном случае рекомендуются виды спорта с низкими или средними динамическими и статическими нагрузками: боулинг, гольф, стрельба, автогонки, конный спорт, мотоспорт, гимнастика, каратэ, дзюдо, парусный спорт, стрельба из лука, фехтование, настольный теннис, теннис (парный разряд), волейбол, легкая атлетика (прыжки).

Пациенты могут иметь дополнительные ограничения, связанные с заболеваниями, ставшими причиной развития АВ-блокады.

Пациентам с имплантированным ЭКС разрешаются занятия спортом при условии нормального увеличения ЧСС на нагрузку по данным проб с дозированной физической нагрузкой, при отсутствии аритмий, нормальной сократительной функции сердца. Могут быть рекомендованы виды спорта с низкими или средними динамическими и низкими статическими нагрузками, исключая травматичные — боулинг, гольф, стрельбу, фехтование, настольный теннис, теннис (парный разряд), волейбол [20, 21].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аритмии сердца: механизмы, диагностика, лечение / Под ред. В.Дж. Мандела. Пер. с англ. Т.2. — М.: Медицина; 1996. — 206 с. [*Cardiac arrhythmias: their mechanisms, diagnosis, and management*. Ed by WJ Mandel. Vol. 2. Transl. from English. Moscow: Meditsina; 1996. 206 p. (In Russ).]
2. Белозеров Ю.М. *Детская кардиология*. — М.: МЕДпресс-информ; 2004. — 525 с. [Belozеров YuM. *Detskaya kardiologiya*. Moscow: MEDpress-inform; 2004. 525 p. (In Russ).]
3. Егоров Д.Ф., Адрианов А.В. *Диагностика и лечение брадикардии у детей*. — СПб.: Человек; 2008. — 320 с. [Egorov DF, Adrianov AV. *Diagnostika i lechenie bradikardii u detei*. St. Petersburg: Chelovek; 2008. 320 p. (In Russ).]
4. Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. *Rheumatology*. 2008;47 Suppl 3:iii35–37. doi: 10.1093/rheumatology/ken153.
5. Walsh EP, Saul JP, Triedman JK. *Cardiac arrhythmias in children and young adults with congenital heart disease*. 1st ed. Philadelphia, PA, USA: LWW; 2001. 528 p.

## Исходы и прогноз

Для детей с транзиторной АВ-блокадой I степени прогноз заболевания благоприятный. На фоне лечения основного заболевания, как правило, происходит восстановление АВ-проводения. Стойкая АВ-блокада I степени (аутоиммунного, постмиокардитического или травматического характера) может прогрессировать в АВ-блокаду II–III степени за счет нарастания фиброза либо вследствие апоптоза клеток проводящей системы сердца. Для детей с АВ-блокадой III степени без имплантации кардиостимулятора прогноз заболевания в целом неблагоприятный.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов. Высказанные в представленной статье мнения являются мнением авторов, а не официальной позицией учреждения или фонда.

## CONFLICT OF INTEREST

Not declared. The views expressed in this article are the authors' opinions, and not the official position of the institution or foundation.

## ORCID

**И.А. Ковалёв**

<https://orcid.org/0000-0001-8195-5682>

**Ю.М. Белозёров**

<https://orcid.org/0000-0001-7119-316X>

**Д.И. Садыкова**

<https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>

**Д.Р. Сабирова**

<https://orcid.org/0000-0003-0501-405X>

**Л.В. Яковлева**

<https://orcid.org/0000-0001-7362-2685>

**З.Р. Хабибрахманова**

<https://orcid.org/0000-0003-2701-1079>

**А.С. Сакерин**

<https://orcid.org/0000-0002-4129-2877>

6. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPIC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9):1337–1382. doi: 10.1093/europace/eut082.
7. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. *Moss & Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult*. Vol. 1. 7th ed. Philadelphia, PA, USA: LWW; 2008. 760 p.
8. Park MK. *Park's pediatric cardiology for practitioners*. 6th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2014. 688 p.
9. European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013;15(8):1070–1118. doi: 10.1093/europace/eut206.

10. Clancy RM, Kapur RP, Molad Y, et al. Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition, and novel macrophage, fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):173–182. doi: 10.1002/art.11430.
11. Кошелева Н.М., Алекберова З.С. Неонатальная волчанка // *Современная ревматология*. — 2015. — Т.9. — №4 — С. 92–97. [Kosheleva NM, Alekberova ZS. Neonatal lupus. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):92–97. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-92-97.
12. Bader RS, Hornberger LK, Huhta JC. *The perinatal cardiology handbook*. 1st ed. Mosby; 2008. 526 p.
13. Zeigler VL, Gillette PG, editors. *Practical management of pediatric cardiac arrhythmias*. Hoboken, NJ, USA: Wiley-Blackwell; 2001. 416 p.
14. Brucato A, Jonson A, Friedmen D, et al. Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block. *Lupus*. 2003;12(6):427–435. doi: 10.1191/0961203303lu408oa.
15. Campbell RM, Douglas PS, Eidem BW, et al. ACC/AAP/AHA/ASE/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2014 appropriate use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric cardiology: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(19):2039–2060. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.003.
16. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, et al. American society of echocardiography guidelines and standards for performance of fetal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(7):803–810. doi: 10.1016/j.echo.2004.04.011.
17. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):209. doi: 10.1186/ar1957.
18. Ruffatti A, Milanese O, Chiandetti L, et al. A combination therapy to treat second-degree anti-Ro/La-related congenital heart block: a strategy to avoid stable third-degree heart block? *Lupus*. 2012;21(6):666–671. doi: 10.1177/0961203311430969.
19. Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, et al. Prevention and treatment in utero of autoimmune associated congenital heart block. *Cardiol Rev*. 2014;22(6):263–267. doi: 10.1097/CRD.000000000000026.
20. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(14):1422–1445. doi: 10.1093/eurheartj/ehi325.
21. Zipes DP, Link MS, Ackerman MJ, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 9: arrhythmias and conduction defects: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2412–2423. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.041.

DOI: 10.15690/pf.v15i5.1960

А.А. Баранов<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, И.А. Беляева<sup>1, 2</sup>, И.В. Давыдова<sup>1</sup>, Н.Н. Володин<sup>2</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, М.В. Федосеенко<sup>1, 2</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей

## Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

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

Статья поступила: 2.08.2018 г., принята к печати: 07.09.2018 г.

Недоношенные младенцы вследствие уязвимости к инфекционным заболеваниям особо нуждаются в своевременной и эффективной специфической иммунопрофилактике. В статье приведены основополагающие принципы проведения вакцинации детей, рожденных раньше срока, применяемые в практике здравоохранения ведущих стран мира. На основании результатов клинических исследований определены особенности схемы вакцинации против отдельных инфекций, описаны характерные признаки течения поствакцинального периода. Подробно разъяснен алгоритм действий при проведении активной иммунопрофилактики различного вида инфекций в зависимости от имеющей место патологии и проводимой терапии. В публикации использованы ключевые позиции методических рекомендаций по вакцинопрофилактике основных управляемых видов инфекций, разработанных профессиональной ассоциацией детских врачей «Союз педиатров России» и утвержденных Министерством здравоохранения РФ.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, вакцинация, профилактика, пневмококковая инфекция, ротавирусная инфекция, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Давыдова И.В., Володин Н.Н., Вишнёва Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р. Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (5): 376–389. doi: 10.15690/pf.v15i5.1960)

## ВВЕДЕНИЕ

Каждый год около 15 млн детей рождается преждевременно — это более 10% всех детей, рожденных в странах мира [1]. Все новорожденные уязвимы, но преждевременно рожденные уязвимы особенно. Чтобы просто выжить, многим из них нужен специальный уход. Недоношенность — основная причина смерти новорожденных детей во всем мире и вторая по

значимости причина детской смертности в целом (после пневмонии). Многие из выживших недоношенных детей обречены на инвалидность.

К недоношенным относят детей, родившихся до истечения 37 нед беременности и имеющих массу тела <2500 г и длину <45 см [2]. Антропометрические показатели вследствие их значительной индивидуальной вариабельности могут быть отнесены к условным критериям

Alexander A. Baranov<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Irina A. Belyaeva<sup>1, 2</sup>, Irina V. Davydova<sup>1</sup>, Nikolay N. Volodin<sup>2</sup>, Elena A. Vishneva<sup>1</sup>, Marina V. Fedoseenko<sup>1, 2</sup>, Liliia R. Selimzianova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Immunoprophylaxis of infectious diseases in premature infants

Premature infants are especially in need of timely and effective specific immunoprophylaxis due to their vulnerability to infectious diseases. The article describes the basic principles for vaccination of premature infants used in healthcare by the leading countries of the world. Based on the results of clinical trials, the peculiarities of the vaccination schedule for certain infections have been determined, the specific features of the course of the post-vaccinal period have been described. The operating procedures for active immunoprophylaxis of various types of infections have been explained in detail depending on the pathology and the therapy being performed. The article uses the key points of the recommended practices for prevention of the main controlled types of infections developed by the professional association of pediatricians 'Union of Pediatricians of Russia' and approved by the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Key words:** premature infants, vaccination, prevention, pneumococcal infection, rotavirus infection, respiratory syncytial virus.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Belyaeva Irina A., Davydova Irina V., Volodin Nikolay N., Vishneva Elena A., Fedoseenko Marina V., Selimzianova Liliia R. Immunoprophylaxis of infectious diseases in premature infants. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (5): 376–389. doi: 10.15690/pf.v15i5.1960)

недоношенности, так как многие доношенные рождаются с массой тела <2500 г, в то же время недоношенный может иметь массу тела >2500 г.

По массе тела условно выделяют 4 степени недоношенности [2]:

- I степень — 2001–2500 г;
- II степень — 1501–2000 г;
- III степень — 1001–1500 г;
- IV степень — <1000 г.

По массе тела глубоконедоношенных детей подразделяют на новорожденных с *низкой* (<2500 г), *очень низкой* (<1500 г) и *экстремально низкой* (<1000 г) массой тела.

В 1974 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила считать жизнеспособными детей, родившихся с массой тела >500 г при сроке беременности не менее 22 нед. Критерии ВОЗ по оценке живорождения и жизнеспособности плода внедрены в нашей стране с 2012 г. [2]

Кроме этого, среди детей, родившихся преждевременно, эксперты ВОЗ выделяют степень недоношенности в зависимости от срока беременности в неделях:

- легкая — родившиеся при сроке от 32 до 37 нед 6 дней;
- умеренная — родившиеся при сроке от 28 до 32 нед 6 дней;
- тяжелая — родившиеся при сроке <28 нед.

Показатели выживаемости недоношенных детей в странах мира резко различаются: так, если в странах с высоким уровнем дохода выживает половина детей, родившихся при сроке беременности 24 нед, то в государствах с низким уровнем дохода половина детей, родившихся при сроке беременности 32 нед, погибает [1]. Основными причинами высокой смертности среди недоношенных младенцев являются отсутствие доступных мер по уходу, таких как обеспечение тепла, поддержка грудного вскармливания, и основных мер по профилактике инфекций и нарушений дыхания. По данным ВОЗ, как эпидемиологические данные последних лет, так и результаты новых исследований показывают, что смертность от осложнений, связанных с преждевременными родами, можно уменьшить более чем на 3/4 даже при отсутствии системы интенсивной терапии новорожденных и прежде всего благодаря обеспечению необходимого уровня квалификации медицинских работников первичного звена в области ухода за недоношенными детьми и улучшению снабжения медицинских учреждений жизненно важными товарами и оборудованием медико-санитарного назначения.

Наиболее часто преждевременные роды обусловлены следующими причинами [1, 2]:

- заболеваниями матери (хронические болезни почек, сердечно-сосудистой, эндокринной и репродуктивной систем; острые инфекции);
- осложнениями беременности (особенно гестозами);
- отягощением акушерского анамнеза предшествующими абортными и выкидышами (истмико-цервикальная недостаточность);
- травмами (в том числе психическими) и интоксикацией (курение, прием алкоголя);
- иммунологической несовместимостью в системе «мать–плод» (резус- и групповой конфликт).

Имеет значение также слишком юный (до 18 лет) и пожилой (старше 35 лет) возраст матери. Влияние возраста и состояния здоровья отца выражены менее отчетливо.

Причинами недонашивания могут быть также генетически обусловленные заболевания плода (в том числе

хромосомная патология) и внутриутробные инфекции. В последние годы особое значение приобрели социально-экономические причины недонашивания (производственные вредности, ухудшение экологической обстановки, «сексуальная революция», скрытое голодание женщин вследствие обнищания населения и др.) [1].

## ОСОБЕННОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ

Среди особенностей недоношенных и маловесных детей, способствующих повышенной восприимчивости и тяжелому течению инфекционных заболеваний, в том числе вакцинопредотвратимых, необходимо выделить следующие группы факторов [2, 3].

1. Некоторые из причин преждевременных родов одновременно способствуют высокому риску заражения инфекцией новорожденного, среди которых такие *осложнения беременности*, как восходящая инфекция и воспалительные заболевания половых органов матери, приводящие к преждевременному разрыву плодных оболочек, а также раннее излитие околоплодных вод и длительный безводный промежуток.
2. У младенцев, рожденных раньше срока, более высокий уровень заболеваемости различными формами инфекционных болезней (сепсис, пневмония и др.) обусловлен *ятрогенными причинами* [1]. Недоношенные подвергаются воздействию патогенов, причем нередко антибиотикорезистентной флоры, в результате длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, проведения инвазивных манипуляций (искусственная вентиляция легких, катетеризация и др.). При этом нозокомиальные инфекции являются важной причиной не только заболеваемости, но и смертности недоношенных детей. Назначение глюкокортикостероидов способствует дополнительному угнетению функции иммунной системы.
3. Наиболее важное значение для понимания значимости вакцинопрофилактики имеют особенности иммунного ответа у недоношенных младенцев. В целом иммунная система недоношенных детей способна отвечать на воздействие всевозможных антигенов, а с возрастом ее возможности укрепляются. Однако, на первом году жизни иммунная система недоношенного ребенка характеризуется *незрелостью как врожденного, так и адаптивного иммунитета*, лабильностью иммунологических реакций, несостоятельностью естественных защитных барьеров [3].

У недоношенных младенцев снижены показатели неспецифических факторов защиты (уровни пропердина, комплемента, концентрации лизоцима и фагоцитарной активности клеток врожденного иммунитета), причем уровень недостаточности зависит от степени недоношенности, состояния здоровья матери в период беременности. Установлено, что состояние иммунной системы недоношенных детей при рождении характеризуется снижением абсолютного содержания нейтрофилов наряду с повышенным количеством лимфоцитов и NK-клеток [4]. Кроме того, фагоциты (нейтрофильные фагоциты и моноциты) пуповинной крови недоношенных отличаются слабой бактерицидной способностью [5], а дендритные клетки и макрофаги имеют низкие возможности захватывать и представлять антигены. Все это обуславливает повышенную восприимчивость к возбудителям инфекционно-воспалительных заболеваний [3–5].

Несмотря на сниженный пул нейтрофильных фагоцитов, у недоношенных младенцев выявляется более высокое содержание нейтрофилов, экспрессирующих рецептор к колониестимулирующему фактору, что обусловлено их высокой пролиферативной активностью [6]. Наряду с этим и В-лимфоциты недоношенных отличаются более интенсивной экспрессией рецепторов к ростовым факторам.

Низкое содержание зрелых В-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов памяти с преобладанием в популяции В1-клеток, секретирующих иммуноглобулин (immunoglobulin, Ig) М низкой специфичности, и В-клеток памяти без переключения классов антигенов свидетельствует о незрелости гуморального звена иммунного ответа.

Кроме того, в пуповинной крови недоношенных младенцев регистрируется сниженный уровень IgG, поскольку материнские антитела активно проникают к плоду в третьем триместре беременности, а синтез собственных антител класса IgG начинается лишь на 33–34-й нед гестации [3, 6]. С одной стороны, эта особенность усугубляет уязвимость недоношенных перед отдельными инфекционными патогенами. Напротив, сниженная концентрация материнских антител предупреждает их обезвреживающее действие в ответ на введенные при вакцинации антигены, что способствует повышению эффективности профилактических прививок.

Содержание Т-лимфоцитов различных субпопуляций в пуповинной крови доношенных и недоношенных детей значимо не различается. В целом для иммунной системы новорожденных характерна сниженная активность Th1-хелперной функции системы, обеспечивающей противомикробную защиту и ответ на большинство вакцин. Поэтому иммуногенность отдельных вакцин у недоношенных младенцев ниже, чем у рожденных в срок, и тем более у детей старшего возраста [3].

Таким образом, в результате сокращения длительности гестации недоношенный ребенок рождается с иммунной системой, отличающейся от таковой доношенного ребенка, что потенциально может оказывать влияние на эффективность проводимой в раннем возрасте вакцинации.

4. Наряду с этим особенности иммунной системы недоношенного ребенка предрасполагают к *повышенной восприимчивости к вирусным и бактериальным инфекциям*. Вследствие незрелости механизмов иммунологической защиты риск инфекционных заболеваний у недоношенных младенцев выше, чем у рожденных в срок [3–5]. К тому же снижение уровня циркулирующего ферритина в крови способствует повышению риску инфекционных заболеваний. Частота инфекционных заболеваний у недоношенных имеет обратную зависимость от гестационного возраста, что обусловлено относительной незрелостью механизмов антибактериальной защиты плода и неразвитыми бактериостатическими свойствами амниотической жидкости при преждевременных родах. Именно поэтому формирование в раннем возрасте иммунитета к тяжелым инфекциям с применением своевременной вакцинации особенно важно у недоношенных детей, поскольку они относятся к числу наиболее уязвимых групп.

Недоношенные младенцы особенно восприимчивы к пневмотропным инфекциям, в первую очередь к пневмококковой, респираторно-синцитиальной

вирусной (РСВ), метапневмо- и риновирусной инфекции, характеризующимся развитием обструкции нижних дыхательных путей, а также к гемофильной инфекции и гриппу [3]. Именно поэтому проведение прививок против перечисленных заболеваний откладывать нельзя.

Недоношенные дети, рожденные включительно по 35-ю нед гестации, в том числе пациенты с бронхолегочной дисплазией, гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, относятся к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции, что требует госпитализации, назначения дополнительной оксигенации, проведения искусственной вентиляции легких. Летальность недоношенных детей, госпитализированных по поводу РСВ-инфекции, по данным некоторых исследователей, составляет ~5% [7]. У недоношенных детей, рожденных на 29–32-й и 32–35-й нед гестации и не имеющих хронического заболевания легких (бронхолегочной дисплазии, муковисцидоза), частота госпитализации составляет 10,3 и 9,8% соответственно [7, 8].

В целом в первые 2 года жизни у недоношенных детей чаще регистрируется острая респираторная заболеваемость в сравнении с младенцами, рожденными в срок, поскольку незрелость иммунной системы повышает риск тяжелых форм респираторных вирусных инфекций с развитием бронхиальной обструкции. Недоношенность с гестационным возрастом <33 нед признается значимым фактором высокого риска госпитализации по поводу бронхолита у детей, не страдающих бронхолегочной дисплазией, особенно во время первого сезона РСВ-инфекции [8]. В последующем случаи перенесенного РСВ-обструктивного бронхита у рожденных раньше срока новорожденных связаны с увеличением заболеваемости тяжелыми формами обструктивного бронхита в возрасте 3 лет. Согласно эпидемиологическим данным, отмечена взаимосвязь тяжелого бронхолита РСВ-этиологии в первые месяцы жизни, требующего госпитализации, с развитием рецидивирующего обструктивного бронхита и бронхиальной астмы в последующем детстве. Подразумевается, что повреждение слизистой оболочки и формирование гиперреактивности бронхов вследствие перенесенных в раннем возрасте острых вирусных инфекций в дальнейшем является предрасполагающим фактором к становлению бронхиальной астмы в старшем возрасте. В свою очередь, бронхиальная астма предрасполагает к трехкратному повышенному риску тяжелых форм РСВ-инфекции. Кроме того, риск развития инвазивных пневмококковых заболеваний у недоношенных младенцев в 1,6 раз выше, чем у рожденных в срок, и в 2,6 раз выше среди маловесных детей в сравнении с новорожденными, родившимися с нормальной массой тела.

Различные исследования свидетельствуют о том, что недоношенные дети подвергаются более высокому риску тяжелой ротавирусной инфекции [9]. Более тяжелое течение у недоношенных младенцев приобретает и коклюш. Уязвимость недоношенных детей в отношении тяжелого течения и критических форм коклюша подтверждают результаты эпидемиологических исследований, проводимых в различных странах мира.

Таким образом, *значимость своевременной и полноценной вакцинации для недоношенных младенцев нельзя переоценить*.

## ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ВАКЦИНАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

### Основные принципы вакцинации недоношенных младенцев

1. Недоношенность не является противопоказанием к вакцинации [10–12].

Недоношенные дети дают адекватный ответ на вакцинацию, а частота реакций и осложнений у них даже несколько ниже, чем у доношенных. Именно поэтому недоношенные дети прививаются всеми вакцинами после стабилизации их состояния на фоне адекватной прибавки массы тела и при исключении абсолютных противопоказаний (см. подраздел *Противопоказания к вакцинации*). Вакцины вводят в обычных дозах. Отвод от профилактических прививок должны получать дети с признаками текущей инфекции, выраженной кардиореспираторной нестабильности, отсутствием прибавки массы тела [3].

2. Вакцинация недоношенных должна проводиться в соответствии с хронологическим (постнатальным) возрастом [10, 13, 14] согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ в соответствии с Приказом МЗ РФ № 125н от 21 марта 2014 г. (уровень доказательности 1А, табл. 1) [15].

Следует учесть особенности проведения иммунизации БЦЖ-М и против гепатита В у глубоко недоношенных детей весом <2000 г в зависимости от HBsAg-статуса матери, а также расширенную схему вакцинации конъюгированными пневмококковыми вакцинами (см. раздел *Вакцинопрофилактика отдельных инфекций*). Важны предотвращение необоснованно отложенной вакцинации и соблюдение рекомендованной схемы и интервалов между введениями профилактических прививок. Своевременное введение ревакцинирующих доз на втором году жизни недоношенным младенцам

чрезвычайно важно для достижения эффективного и продолжительного иммунитета [16, 17].

3. Преимущественное использование комбинированных вакцин [3, 17].

Учитывая, что преждевременно рожденные младенцы подвержены высокому риску вакцинопредотвратимых инфекций, а также имеют ограничения в своевременном получении профилактических прививок, в этой категории детей рекомендовано использовать преимущественно комбинированные вакцины. Среди их достоинств необходимо подчеркнуть сокращение болевой и инъекционной нагрузки, а также расширение спектра защиты от дополнительных инфекционных заболеваний. Безопасность и эффективность комбинированных педиатрических вакцин доказана результатами многочисленных клинических исследований. Несмотря на то, что иммуногенность отдельных педиатрических вакцин может быть снижена у недоношенных младенцев, **достигнутые концентрации антител обычно являются защитными.**

4. Начинать вакцинацию недоношенных следует уже на втором этапе выхаживания при мониторинге жизненно важных функций и контроле возможных эпизодов брадикардии и апноэ [3, 14, 18].

Глубоко недоношенных детей лучше прививать в стационаре 2-го этапа выхаживания ввиду возможного усиления апноэ и необходимости кардиореспираторного мониторинга. На этапе стационарного лечения нельзя использовать такие живые аттенуированные вакцины, как оральная полиомиелитная и ротавирусная, вследствие возможной контаминации непривитых младенцев и передачи вакцинного вируса. Поэтому обычно прививку против ротавирусной инфекции можно выполнять в день выписки.

5. Первостепенно значима своевременная иммунизация против пневмотропных инфекций — респираторно-

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Table 1. Rating scheme for assessing the strength of recommendations

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ, или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо, наоборот	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества

**Таблица 1.** Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации (Окончание)

**Table 1.** Rating scheme for assessing the strength of recommendations (Continued)

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений
2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором
2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

синцитиальной вирусной, пневмококковой, гемофильной, а также против гриппа [3].

6. **Коконная иммунизация** членов семьи и близких контактов, прежде всего против инфекций, передающихся воздушно-капельным путем (коклюш, корь, пневмококк, вирус гриппа) [3, 19].

Наряду с вакцинацией родителей, братьев и сестер, бабушек и дедушек важно уделять большое внимание иммунизации медицинского персонала, включая врачей, специалистов среднего звена, ординаторов и студентов, имеющих возможный контакт с недоношенными младенцами в родильном доме и на втором этапе выхаживания. Данная мера предусматривает непрерывный контроль за проведением иммунизации сотрудников и/или скрининг напряженности иммунитета против вакциноуправляемых инфекций по результатам серологических исследований. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок РФ, все медицинские работники должны быть иммунизированы против гепатита В (трехкратно по стандартной схеме и ревакцинация однократно в 7 лет), кори (непривитые и неболевшие, привитые однократно до 55 лет), ежегодно против гриппа. Кроме того, рекомендуется с целью предотвращения вспышек таких контагиозных заболеваний, как ветряная оспа, отслеживать иммунонегативных лиц среди медперсонала и своевременно проводить их вакцинацию.

#### Иммуногенность вакцинации

Эффективность проводимой вакцинации у недоношенных детей принято оценивать по уровню достигнутых специфических антител в течение 1–2 мес после завершения первичной схемы профилактических прививок или очередной ревакцинации. Иммуногенность определяется с использованием иммунологических коррелятов защиты и достижением так называемого предполагае-

мого защитного титра антител. Несмотря на то, что иммуногенность некоторых педиатрических вакцин у недоношенных младенцев может быть ниже, чем у рожденных в срок, **в результате завершенной схемы иммунизации концентрация антител достигает защитного уровня** [16].

Некоторые особенности, характерные для иммунной системы недоношенных младенцев, даже способствуют эффективной вакцинации. Одной из причин эффективного иммунного ответа на проводимую вакцинацию признается низкий уровень материнских антител в крови преждевременно рожденного ребенка. С одной стороны, это частично обуславливает высокий риск инфекционных заболеваний, но при этом обеспечивает преимущество в ходе выработки иммунитета в ответ на введение профилактических прививок. Несмотря на низкий уровень В-лимфоцитов в крови преждевременно рожденных младенцев и недостаточное разнообразие распознаваемых ими антигенов, раннее воздействие вакцинных препаратов может ускорить процесс накопления репертуара специфических антител.

Исследования свидетельствуют, что стандартный курс вакцинации против основных инфекций у большинства недоношенных младенцев различного гестационного возраста приводит к выработке защитных титров антител по окончании первичной схемы иммунизации. Однако отдельные вакцины, применяемые у преждевременно рожденных детей, такие как конъюгированные полисахаридные вакцины против пневмококковой, гемофильной и менингококковой инфекций, а также коклюшные вакцины (частично), не позволяют достигнуть оптимального уровня иммунного ответа в сравнении с доношенными младенцами после завершения первичной схемы прививок. И хотя в ходе проведения первичной вакцинации против перечисленных инфекций титры специфических антител не достигают уровня доно-

шенных младенцев, после введения ревакцинирующей дозы вакцины в большинстве случаев регистрируется подъем концентрации антител, превышающей уровень общепринятых защитных титров. В частности, при вакцинации недоношенных, включая глубоконедоношенных, детей 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной отмечено, что уровень защитных специфических противопневмококковых антител после законченного курса вакцинации (3 дозы вакцинации и бустерная доза) достигал значений выше защитных у 87–100% привитых ко всем тринадцати включенным в вакцину серотипам.

Кроме того, результаты различных исследований показывают, что применение у преждевременно родившихся детей различных типов ацеллюлярной АаКДС-вакцины (комбинированные пента-, гексавакцины) по схеме 2–4–6 мес и 2–3–4 мес приводит к выработке защитного иммунного ответа к пертактину, агглютиногенам, филаментозному гемагглютину коклюшной палочки, сходного с таковым у доношенных младенцев, но с низкими концентрациями антител к коклюшному токсину, особенно среди детей с низким весом. Достижение необходимого титра антител к коклюшному токсину, сопоставимого с уровнем таковых у младенцев, рожденных в срок, происходит после введения ревакцинирующей дозы на втором году жизни ребенка. Это подчеркивает *большую значимость своевременного введения бустерных доз противокклюшных вакцин для недоношенных младенцев, а также необходимость дополнительных ревакцинаций (перед школой, в подростковом возрасте) вследствие непродолжительного поствакцинального иммунитета, характерного для таких пациентов.*

Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую иммуногенность трехкратной схемы иммунизации против дифтерии и столбняка у недоношенных младенцев с достижением нейтрализующих титров у 98% вакцинированных и четырехкратный прирост антител через 1–2 мес после первичной вакцинации без значимых различий с доношенными младенцами. Схожая иммуногенность достигается и при первичной иммунизации недоношенных младенцев против полиомиелита, причем независимо от сочетания различных типов вакцин.

Так, опубликованы данные, подтверждающие высокий уровень иммуногенности среди недоношенных, в том числе глубоконедоношенных, различных схем вакцинации против полиомиелита — как с применением только инактивированной полиовакцины, так и в сочетании с оральной живой вакциной.

Рожденные преждевременно дети, вакцинированные от гриппа в хронологическом возрасте 6 мес и старше, достигают и поддерживают защитные концентрации антител ко всем 3 штаммам, независимо от тяжести сопутствующей патологии.

Установлена эффективность пентавалентной ротавирусной вакцины у недоношенных детей в отношении предотвращения ротавирусного гастроэнтерита, требующего госпитализации: не выявлено ни одного случая ротавирусного гастроэнтерита среди 764 привитых недоношенных и, напротив, подтверждено 9 случаев ротавирусного гастроэнтерита среди 818 недоношенных, получивших плацебо (уровень доказательности 1B; см. табл. 1).

Иммунизация недоношенного младенца живыми вакцинами против кори, краснухи, паротита и ветряной оспы проводится уже на втором году жизни, и с учетом созревания иммунной системы к этому возрасту сопровожда-

ется высокой долей сероконверсии у преимущественного большинства привитых (более чем у 90% привитых против кори, краснухи и паротита и у 69% — против ветряной оспы), а также достижением защитных титров антител.

#### Течение поствакцинального периода

Частота и степень выраженности поствакцинальных реакций и осложнений, по данным многочисленных клинических исследований, схожи у недоношенных младенцев и детей, рожденных в срок. Некоторые исследования демонстрируют даже более благоприятный профиль безопасности большинства традиционных педиатрических вакцин у преждевременно родившихся младенцев в сравнении доношенными [13, 14].

Крупномасштабное исследование безопасности пентавалентной ротавирусной вакцины позволило подтвердить сходный уровень поствакцинальных реакций у вакцинированных недоношенных и доношенных, получивших плацебо (уровень доказательности 1B; см. табл. 1) [9]. Случаев поствакцинальных осложнений (инвагинация, анафилаксия) не отмечалось.

Подозрение на неблагоприятное влияние вакцинации и повышение эпизодов бронхиальной обструкции вирусной этиологии после проведения прививки было опровергнуто результатами другого исследования. Наблюдение за вакцинированными различными педиатрическими вакцинами недоношенными младенцами позволило продемонстрировать отсутствие риска развития обструктивного бронхита как в раннем, так и в отдаленном (до 30 дней) поствакцинальном периоде. Напротив, отмечалось снижение риска бронхиальной обструкции в течение 2 нед после иммунизации трехвалентной вакциной против кори, краснухи и паротита.

Однако, единственной отличительной особенностью поствакцинальных реакций у недоношенных является учащение эпизодов апноэ, брадикардии или десатурации в первые 48–72 ч после прививки, особенно при проведении первой прививки. При этом большинство исследователей указывают на доброкачественный характер кардиореспираторных эпизодов, которые проходят без последствий.

Среди факторов, связанных с повышенной вероятностью появления случаев апноэ или брадикардии после иммунизации необходимо отметить:

- хронологический возраст младенца <67–70 дней и массу тела при рождении <1500 г;
- тяжелое состояние и комплекс сочетанной патологии при рождении;
- апноэ в течение последних 24 ч непосредственно до вакцинации;
- апноэ после предыдущего введения вакцины [13].

При наличии высокого риска развития эпизода апноэ или брадикардии в поствакцинальном периоде рекомендуется планирование вакцинации в условиях стационара с кардиореспираторным контролем в первые 48–72 ч после прививки [13].

Результатами наблюдений недоношенных младенцев, страдающих бронхолегочной дисплазией, привитых различными видами педиатрических вакцин (инактивированной полиовакциной, АаКДС, конъюгированной пневмококковой и гемофильной, ротавирусной), доказано отсутствие существенной разницы в частоте развития респираторных нарушений (апноэ/брадикардии/десатурации) в поствакцинальном периоде по сравнению с вакцинированными детьми схожего гестационного возраста без бронхолегочной дисплазии [20].

Тем не менее, из-за опасений ухудшения состояния недоношенных в поствакцинальном периоде не следует откладывать необходимую иммунизацию. *Преимущества вакцинации преждевременно рожденных младенцев значительно перевешивают ее возможные риски.*

### Методика вакцинации и техника введения вакцин

Минимально допустимым началом основного плана педиатрической вакцинации недоношенных младенцев признается 2 мес, или 8 нед, жизни в соответствии с хронологическим (постнатальным) возрастом [3].

При проведении вакцинации необходимо соблюдать основные правила организации и проведения иммунопрофилактики (СП 3.3.2342-08) [21]. Профилактические прививки и специфическая иммунопрофилактика проводятся только в условиях медицинской организации — в стационаре или в процедурном кабинете поликлиники.

Перед введением препарата уточняется аллергоанамнез и проводятся полное физикальное обследование, взвешивание пациента, аускультация; оцениваются основные показатели жизнедеятельности, включающие измерение температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, сатурации кислорода крови. Профилактические прививки подлежат регистрации во всех необходимых учетных формах в соответствии с требованиями к организации вакцинопрофилактики, а именно в Истории развития новорожденного (форма № 097/у), Истории развития ребенка (форма № 063/у), Сертификате профилактических прививок (форма № 025-87), Истории болезни стационарного больного (форма № 003/у). После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением врача не менее 30 мин.

Инактивированные, рекомбинантные, конъюгированные полисахаридные вакцины и анатоксины рекомендовано вводить недоношенным младенцам внутримышечно преимущественно в четырехглавую мышцу бедра, на границе верхней и средней трети переднелатеральной поверхности. Применяемые иглы для внутримышечного введения должны иметь длину не менее 16 мм.

### Противопоказания к вакцинации [11, 12]

Абсолютные противопоказания к проведению вакцинации в зависимости от типа вакцины представлены в табл. 2 [11].

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок. Плановые прививки проводятся через 1–2 нед после выздоровления либо в период реконвалесценции или ремиссии. При нетяжелых острых респираторных вирусных инфекциях, острых кишечных заболеваниях и других прививки проводятся сразу после нормализации температуры.

К дополнительным противопоказаниям к вакцинации пентавалентной ротавирусной вакциной следует отнести инвагинацию кишечника в анамнезе и врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к ней; непереносимость фруктозы, недостаточность ферментов сахаразы и/или изомальтазы [9].

Вакцинация БЦЖ-М откладывается до исчезновения клинических проявлений тяжелых поражений нервной системы, тяжелых и среднетяжелых форм гемолитической болезни новорожденных, гнойно-септических заболеваний, генерализованных кожных поражений.

Стабильные неврологические состояния не несут в себе риска осложнений вакцинации, поэтому обширный опыт проведения иммунизации детей с детским церебральным параличом, болезнью Дауна свидетельствует о благоприятном течении поствакцинального периода.

Анемия не должна быть причиной отвода от прививки: после проведения вакцинации назначают соответствующее лечение, лишь тяжелая анемия требует выяснения причины с последующим планированием вакцинации.

Поддерживающее лечение хронического заболевания антибиотиками, эндокринными препаратами, сердечными, противоаллергическими, гомеопатическими средствами и другими само по себе не должно служить поводом для отвода от прививок. Врожденные пороки развития, в том числе пороки сердца, не являются поводом для отвода от прививок, которые проводятся по достижении компенсации расстройств.

Поскольку оперативное вмешательство представляет собой сильное стрессовое воздействие, способное влиять на иммунные реакции, иммунизацию без крайней необходимости проводить ранее чем через 3–4 нед не следует. В случае предстоящей плановой операции прививки следует провести не позже чем за 1 мес до операции.

**Таблица 2.** Абсолютные противопоказания к вакцинации [адапт. 11]

**Table 2.** Absolute contraindications to vaccination [adapt. 11]

Вакцина	Противопоказания
Все вакцины	Сильная реакция <sup>1</sup> или поствакцинальное осложнение на предыдущее введение <sup>2</sup> Непереносимость компонента вакцины, выражающаяся в тяжелых системных аллергических или анафилактических реакциях
Все живые вакцины, в т.ч. оральная полиомиелитная вакцина, ротавирусная вакцина	Иммунодефицитное состояние (первичное, подтвержденное) <sup>3</sup> Иммуносупрессия <sup>4</sup> , злокачественное новообразование Инвагинация кишечника в анамнезе, пороки развития желудочно-кишечного тракта (только для ротавирусной вакцины)
БЦЖ	Масса тела ребенка при рождении менее 2000 г. Келоидный рубец после предыдущей вакцинации Генерализованная БЦЖ-инфекция, выявленная у других детей в семье ВИЧ-инфекция с обнаружением нуклеиновых кислот ВИЧ-инфекция у матери, не получавшей трехэтапную химиопрофилактику
АКДС (цельноклеточная) <sup>5,6</sup>	Прогрессирующее заболевание нервной системы Афебрильные судороги в анамнезе Возраст старше 3 лет 11 мес 29 дней

**Таблица 2.** Абсолютные противопоказания к вакцинации [адапт. 11] (Окончание)

**Table 2.** Absolute contraindications for vaccination [adapt. 11] (Continued)

Вакцина	Противопоказания
АаКДС (бесклеточная)	Энцефалопатия неясной этиологии, развившаяся в течение 7 дней после предыдущего введения любой коклюшной вакцины Прогрессирующая энцефалопатия
Живая коревая вакцина, живая паротитная вакцина, краснушная вакцина, а также комбинированные ди-/тривакцины (корь–паротит / корь–краснуха–паротит)	Анафилактическая реакция на белок перепелиного яйца (кроме краснушной), аминокгликозиды Анафилактическая реакция на белок куриного яйца (кроме краснушной), аминокгликозиды
Вакцина против вирусного гепатита В	Анафилактическая реакция на пекарские дрожжи
Вакцины АДС, АДС-м, АД-м	Постоянных противопоказаний нет

Примечание. <sup>1</sup> — **сильной реакцией** считается температура выше 40 °С и местная реакция в виде гиперемии и отека свыше 8 см; <sup>2</sup> — к **поствакцинальному осложнению** относятся анафилактический шок; ангионевротический отек, синдром Стивенса–Джонсона, Лайелла, сывороточная болезнь; энцефалит; вакциноассоциированный полиомиелит; поражение центральной нервной системы с генерализованными или фокальными остаточными проявлениями, приводящими к инвалидности; энцефалопатия, серозный менингит, неврит, полиневрит, а также афебрильные судороги; генерализованная БЦЖ-инфекция, остит, остеомиелит, вызванные вакциной БЦЖ; артрит хронический, вызванный вакциной против краснухи; <sup>3</sup> — **иммунодефицитные состояния**, как первичные, так и вторичные, не являются противопоказанием к вакцинации инактивированными вакцинами. Детей с первичным иммунодефицитом вакцинируют всеми инактивированными вакцинами в периоде ремиссии интеркуррентного заболевания (МУ 3.3.1.1123-02. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактики); <sup>4</sup> — **иммуносупрессия** может наблюдаться при проведении лучевой терапии, а также при использовании преднизолона в дозе 2 мг/кг в сутки парентерально или *per os* (или 20 мг/сут детям весом >10 кг) в течение ≥14 дней. Таким пациентам допускается введение живых вакцин через ≥1 мес по окончании глюкокортикостероидной терапии; <sup>5</sup> — **при противопоказании введения АКДС или АаКДС-вакцин** иммунизацию продолжают дифтерийно-столбнячным анатоксином.

Note. <sup>1</sup> — **a strong reaction** is considered to be a temperature above 40 °C and a local reaction in the form of hyperemia and edema above 8 cm; <sup>2</sup> — **post-vaccinal complications** include anaphylactic shock; angioedema, Stevens-Johnson syndrome, Lyell disease, serum sickness; encephalitis; vaccine-associated poliomyelitis; lesion of the central nervous system with generalized or focal residual manifestations leading to disability; encephalopathy, serous meningitis, neuritis, polyneuritis, as well as afebrile seizures; generalized BCG infection, osteitis, osteomyelitis caused by the BCG vaccine; chronic arthritis caused by rubella vaccine; <sup>3</sup> — **immunodeficiency states**, both primary and secondary, are not a contraindication to vaccination with inactivated vaccines. Children with primary immunodeficiency shall be vaccinated with all inactivated vaccines during the remission of intercurrent disease. (MU 3.3.1.1123-02. Monitoring of Post-Vaccinal Complications and Their Prevention); <sup>4</sup> — **immunosuppression** can be observed during radiation therapy as well as when using prednisolone at a dose of 2 mg / kg per day parenterally or *per os* (or 20 mg / day for children weighing >10 kg) for ≥14 days. These patients are allowed for administration of live vaccines ≥1 month after glucocorticosteroid therapy; <sup>5</sup> — **in case of contraindication to administration of DTP or DTaP vaccines**, immunization shall be continued with diphtheria-tetanus toxoid; <sup>6</sup> — **DTaP (acellular) vaccine** is contraindicated in the development of encephalopathy of unknown etiology within 7 days after the previous administration of DTaP vaccine.

В нормативных документах, определяющих практику вакцинации в России, контакт с инфекционными больными не относится к противопоказаниям к вакцинации.

#### Вакцинация и введение препаратов крови, иммуноглобулинов [3, 12, 14]

Учитывая, что препараты и компоненты крови содержат специфические иммуноглобулины, инактивирующие живые вирусные вакцины, их введение может отрицательно влиять на эффективность некоторых аттенуированных (ослабленных) живых вакцин, таких как прививки против кори, краснухи, паротита и ветряной оспы. Поэтому иммунизацию перечисленными живыми вакцинами следует проводить не ранее чем по прошествии в среднем 3–6 мес после введения препаратов крови или специфических иммуноглобулинов (табл. 3).

С осторожностью вводится пентавалентная вакцина против ротавирусной инфекции у детей, получивших препараты крови менее чем за 42 дня до намеченной вакцинации [9].

В случае если вакцинированному живой вакциной ребенку вводят препарат или компонент крови ранее чем через 2 нед после прививки, его необходимо повторно привить с интервалом, указанным в табл. 3, основываясь на возможной неэффективности ранее проведенной вакцинации.

#### Вакцинация и гормональная терапия [12]

Дозой глюкокортикостероидных препаратов, вызывающей иммуносупрессию, является для преднизолона 2 мг/кг в сутки (или 20 мг/сут для детей весом >10 кг), принимаемой в течение ≥14 дней; введение живых вакцин этим детям допускается через ≥1 мес по окончании терапии. Использование такой дозы в течение <2 нед или меньших доз в течение более длительного периода позволяет вводить живые вакцины сразу по окончании курса лечения.

Применение поддерживающих доз стероидов, кратковременного курса не более 1 нед в любой дозе, а также ингаляционное, местное или внутрисуставное их применение, в виде глазных капель и спреев для носа не является противопоказанием к введению любых вакцин.

#### ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ

##### Вакцинация против туберкулеза [3, 15, 22]

Вакцина БЦЖ-М не вводится детям, родившимся с весом <2000 г или гестационным возрастом <34 нед, что связано не столько с опасностью вакцинации для ребенка, сколько с особенностями (тонкостью) его кожи, затрудняющими внутрикожное введение вакцины. Таких младенцев следует прививать БЦЖ-М в конце пребывания в отделениях второго этапа выхаживания новорожденных, за день перед выпиской.

**Таблица 3.** Интервалы между введением препаратов крови и живых вакцин [10]

**Table 3.** Intervals between administration of blood products and live vaccines [10]

Компоненты/препараты крови		Доза	Интервал
Иммуноглобулины	Против гепатита А	1 доза	3 мес
	Против кори	250 ЕД	3 мес
	Против гепатита В	0,6 мл/кг	3 мес
	Против кори	1 доза	5 мес
	Против кори	2 дозы	6 мес
	Против бешенства	12–20 Ед/кг	6 мес
	Против ЦМВ	1 мл/кг	3–6 мес до 12 мес (для вакцины против кори)
	ИГ человека антирезус (профилактика резусотрицательным женщинам)	300 мкг	3 мес
Препараты крови	Отмытые эритроциты	10 мл/кг	Нет
	Эритроцитарная масса	10 мл/кг	3–5 мес
	Цельная кровь	10 мл/кг	6 мес
	Плазма, тромбомаасса	10 мл/кг	7 мес
ИГВВ — замещение при иммунодефицитных состояниях и тяжелых инфекциях		300–400 мг/кг	8 мес
ИГВВ — иммунологическая тромбоцитопеническая пурпура		400–1000 мг/кг	8–10 мес

Примечание. ИГВВ — иммуноглобулин для внутривенного введения.

Note. IGIA — immunoglobulin for intravenous administration.

К противопоказаниям к вакцинации БЦЖ-М также относятся инфицированность вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) матери (рекомендуется воздержаться от введения БЦЖ-М до возраста 18 мес и установления ВИЧ-статуса ребенка); тяжелые распространенные формы гнойно-септических заболеваний, гемолитической болезни и тяжелые поражения центральной нервной системы, а также указания в анамнезе на генерализованную форму БЦЖ-инфекции у других детей в семье. При решении вопроса о вакцинации БЦЖ-М с осторожностью следует относиться и к младенцам, в семье которых есть или погибали дети с признаками первичного иммунодефицитного состояния. При этом важно избегать необоснованных отводов от БЦЖ-М, т.к. основная доля тяжелых форм туберкулеза и до 70–80% всех случаев смерти регистрируются среди непривитых детей.

Однако, при вакцинации БЦЖ недоношенных младенцев с гестационным сроком 31–33 нед при рождении продемонстрирована иммуногенность у 98,3% привитых на основании результатов оценки пробы Манту, формирования рубчика БЦЖ и повышения уровня гамма-интерферона. Лишь у 3,4% вакцинированных было отмечено развитие лимфаденопатии в поствакцинальном периоде, что свидетельствует о безопасности вакцинации недоношенных младенцев и отсутствии риска осложнений [23].

Результатами исследования L. Negrete-Esqueda и A. Vargas-Origel [24] показан достигнутый сходный уровень туберкулиновой чувствительности через 8–12 нед после вакцинации БЦЖ в возрасте 2–3 мес жизни у недоношенных детей с гестационным сроком <35 нед и у рожденных в срок. Положительный туберкулиновый

ответ имел прямую зависимость с увеличением массы тела младенца.

Некоторые клинические исследования доказывают, что БЦЖ способствует повышению эффективности других вакцин у новорожденных путем активации адаптивного иммунитета и стимуляции Th1-хелперного иммунного ответа. В частности, по предварительным результатам исследования крови, проведенного A. Scheid и соавт. [25], доказано синергическое адъювантное влияние вакцины БЦЖ на иммуногенность вакцины против гепатита В, в том числе у недоношенных младенцев. В исследовании *in vitro* одновременное введение обеих вакцин способствовало продуцированию у них нескольких цитокинов, включая фактор созревания цитотоксических лимфоцитов (интерлейкин 12 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) недоношенным детям. Совместное введение вакцин БЦЖ и против гепатита В у мышей, в том числе у рожденных раньше срока, способствовало достижению более высоких титров антител IgG против вируса гепатита В в сравнении с отдельной вакцинацией.

#### Вакцинация против гепатита В [3, 18, 26]

Учитывая значение перинатальной и постнатальной передачи вируса гепатита В в качестве важной причины развития хронической вирусной инфекции печени, ВОЗ настоятельно рекомендует введение первой дозы вакцины против гепатита В как можно раньше после рождения (оптимально — в первые сутки), даже в странах с низкой эндемией. Последующие дозы должны соответствовать рекомендованной схеме.

При вакцинации против гепатита В детей первого года жизни применяются препараты, не содержащие консерванта. Все лицензированные вакцины, применяемые на международном рынке, считаются взаимозаменяемыми, поэтому продолжать схему вакцинации возможно как другой моновакциной, так и в составе комбинированной педиатрической вакцины.

Вакцинация против гепатита В не влияет на иммуногенность и переносимость других профилактических прививок. Поэтому вакцинация против гепатита В может проводиться при рождении вместе с вакциной БЦЖ с интервалом не менее 24 ч. При вакцинации против гепатита В при рождении следует использовать только моновалентную вакцину. В дальнейшем при планировании схемы иммунизации вакцина против гепатита В может вводиться либо одновременно с другими педиатрическими вакцинами в один день в различные участки тела, либо с минимальным интервалом 1 мес (30 дней).

Все не привитые при рождении дети, рожденные от матерей с негативным HBsAg-статусом, вакцинируются по стандартной схеме 0–1–6 мес (1-я доза — в момент начала вакцинации, 2-я доза — через 1 мес после 1-й дозы, 3-я доза — через 6 мес после 1-й дозы).

Вакцинация детей групп повышенного риска заболеть вирусным гепатитом В (рожденных от матерей-носителей HBsAg; больных вирусным гепатитом В или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре беременности; не имеющих результатов обследования на маркеры гепатита В; потребляющих наркотические средства или психотропные вещества; проживающих в семьях с носителем HBsAg или больным любой фор-

мой гепатита В) осуществляется по схеме 0–1–2–12 мес.

В соответствии с позицией ВОЗ, недоношенные дети должны быть вакцинированы при рождении и впоследствии прививаться в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Если введение вакцины в первые сутки невозможно, вакцинация в последующие дни обладает определенной эффективностью. Доза, введенная через 7 дней после рождения, может быть полезна в предотвращении горизонтальной передачи инфекции.

Тактика проведения иммунизации против гепатита В недоношенных младенцев зависит от массы тела при рождении и HBsAg-статуса матери (табл. 4). Поскольку вакцина против гепатита В, введенная недоношенному младенцу весом <2000 г при рождении, может быть неэффективна как по результатам уровня антител, так и по частоте достигаемой сероконверсии, вакцинацию следует начинать такому ребенку в хронологическом возрасте 1 мес (30 дней). Однако, если мать маловесного недоношенного младенца является носителем HBsAg или статус ее неизвестен, вакцинация против гепатита В должна проводиться в первые 12 ч жизни одновременно с введением специфического иммуноглобулина, т.к. эти меры дают шанс на снижение риска заражения вирусом гепатита В.

Специфический иммуноглобулин (ГепВИГ) для пассивной иммунопрофилактики вводят внутримышечно одновременно с вакциной в разные участки тела: Антигеп (НПК «Комбиотех» / НПО «Микроген» / НПО «Биомед») — в дозе 100 МЕ (2 мл), Неогепатект (Biotest Pharma, Германия) — в дозе 20–50 МЕ/кг (0,4 мл/кг, не менее 2 мл).

**Таблица 4.** Вакцинация против гепатита В недоношенных и маловесных детей в зависимости от веса при рождении и HBsAg-статуса матери [адапт. 15, 18, 26]

**Table 4.** Vaccination against hepatitis B of premature and low birth-weight infants depending on birth weight and mother's HBsAg status [adapt. 15, 18, 26]

HBsAg-статус матери	Младенцы ≥2000 г	Младенцы <2000 г
Позитивный	Вакцина против гепатита В + специфический ИГ (в первые 12 ч жизни)	Вакцина против гепатита В + специфический ИГ (в первые 12 ч жизни)
	Вакцинация по схеме 0–1–2–12 мес	Вакцинация по схеме 0–1–2–12 мес
	Контроль HBsAg и уровня антиHBs антител через 1–2 мес после завершающей дозы вакцины	Контроль уровня HBsAg и антиHBs антител через 1–2 мес после завершающей дозы вакцины
	Повторный курс вакцинации у лиц, негативных по HBsAg и антиHBs антител (<10 мМЕ/мл), по схеме 0–1–6 мес	Повторный курс вакцинации у лиц, негативных по HBsAg и антиHBs антител (<10 мМЕ/мл), по схеме 0–1–6 мес
Неизвестен	Вакцина против гепатита В (в первые 12 ч жизни). Специфический ИГ при выявлении HBsAg у матери (не позднее 7-х сут жизни)	Вакцина против гепатита В + специфический ИГ (в первые 12 ч жизни)
	Дальнейшее решение вопроса о схеме вакцинации по результатам исследования HBsAg-статуса матери	Дальнейшее решение вопроса о схеме вакцинации по результатам исследования HBsAg-статуса матери
Негативный	Первая доза вакцины при рождении	Первая доза вакцины в хронологическом возрасте 30 дней (1 мес жизни)
	Вакцинация по стандартной схеме 0–1–6 мес	Вакцинация по стандартной схеме 0–1–6 мес

Примечание. ИГ — иммуноглобулин.

Note. IG — immunoglobulin.

Экстренная вакцинация перед операцией, массивной гемотрансфузией проводится по схеме 0–7–21-й день с дальнейшим введением 4-й дозы через 12 мес от начала вакцинации.

Результаты исследований иммуногенности вакцин против гепатита В доказывают, что прерывание схемы вакцинации не требует возобновления всего курса прививок. Следует как можно раньше ввести последующую дозу с минимальным интервалом 4 нед. Третья/завершающая доза вакцины должна вводиться с интервалом не ранее рекомендованного после введения первой дозы в зависимости от выбранной схемы вакцинации. Контроль титров антиHBs-антител рекомендуется лишь детям групп риска, находящимся на гемодиализе, с иммунодефицитным состоянием, а также детям от матерей-носителей одновременно с определением HBsAg через 1 и 3 мес после законченной схемы иммунизации против гепатита В. При выявлении низкого уровня сывороточных антиHBs-антител (<10 мМЕ/мл) необходимо повторное проведение вакцинации по стандартной схеме 0–1–6 мес.

Однократная ревакцинация показана детям, имеющим домашний контакт с носителем HBsAg или больным любой формой вирусного гепатита В, через 7 лет после завершения схемы первичной иммунизации.

#### Иммунизация против РСВ-инфекции [7]

Недоношенные дети, рожденные включительно по 35-ю нед гестации, в том числе пациенты с бронхолегочной дисплазией, дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца и особенно глубоко-недоношенные дети, относятся к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции, поэтому нуждаются в проведении своевременной заместительной иммунопрофилактики.

Имеющиеся на сегодняшний день доказательства обусловили выделение отдельной **группы пациентов с высоким риском развития РСВ-инфекции тяжелого течения, угрожающего жизни / повышающего риск дальнейшей инвалидизации, для которых рекомендация проведения иммунопрофилактики паливизумабом имеют уровень доказательности 1А** (см. табл. 1):

- дети, рожденные с 29 нед 0 дней до 32 нед 6 дней гестации, в первые 6 мес жизни — не менее 3 инъекций препарата в период сезона инфекции\* (1А);
- дети, рожденные до 28 нед 6 дней гестации, — в первые 12 мес жизни не менее 3 инъекций препарата в период сезона инфекции (1А);
- пациенты с бронхолегочной дисплазией до 12 мес жизни, нуждающиеся в постоянной медикаментозной терапии и/или дополнительной оксигенации в связи с тяжелым течением заболевания в последние 6 мес, — не менее 3 инъекций в период сезона инфекции (1А).

**Иммунопрофилактика РСВ-инфекции тяжелого течения показана пациентам следующих групп** (уровень доказательности 2А; см. табл. 1):

- дети, рожденные с 33 нед 0 дней до 35 нед 6 дней гестации, возраст которых на момент назначения курса иммунопрофилактики препаратом паливизумаб составляет не более 6 мес (2А);
- дети в возрасте с 12 до 24 мес жизни с установленным диагнозом бронхолегочной дисплазии (определяемой как потребность в кислороде в постконцептуальном

возрасте 36 нед), которым требовалась патогенетическая терапия (диуретики, бронходилататоры, глюкокортикостероиды и др.) в последние 6 мес (2А);

- дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, не оперированными или частично скорректированными, независимо от гестационного возраста при рождении, до 24 мес жизни при наличии (2А):
  - сердечной недостаточности функционального класса II–IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), I–III степени по Василенко–Стражеско, требующей медикаментозного лечения (2А);
  - легочной гипертензии средней или тяжелой степени (давление в легочной артерии  $\geq 40$  мм рт.ст. по результатам эхокардиографии) (2А);
- дети с врожденными пороками сердца после операции на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения или экстракорпоральной мембранной оксигенации, которым проводилась иммунопрофилактика РСВ-инфекции, требуют дополнительного введения паливизумаба сразу после стабилизации состояния (следует помнить, что при использовании аппарата искусственного кровообращения / экстракорпоральной мембранной оксигенации отмечается снижение концентрации препарата в плазме крови более чем на 50%) (2А).

**По индивидуальным показаниям пассивная иммунизация может быть назначена:**

- новорожденным, а также недоношенным с тяжелой нервно-мышечной патологией (миотония, мышечная дистрофия), затрагивающей функцию дыхательной системы; перенесшим травму центральной нервной системы, включая внутрижелудочковые кровоизлияния, гипоксически-ишемическую энцефалопатию, повреждение спинного мозга, болезни периферической нервной системы; пациентам с перивентрикулярной лейкомаляцией и церебральным параличом в случаях, когда зафиксировано нарушение дыхательной функции;
- пациентам с врожденными аномалиями дыхательных путей, интерстициальными легочными заболеваниями, а также врожденной диафрагмальной грыжей;
- детям с генетически обусловленной патологией, затрагивающей бронхолегочную систему, например с муковисцидозом, врожденным дефицитом  $\alpha 1$ -антитрипсина;
- пациентам с врожденными иммунодефицитами, первичной или вторичной гипо- и аплазией костного мозга, различными дефектами гуморального или клеточного звена иммунитета.

Для пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции предназначен паливизумаб, который является гуманизированным моноклональным антителом IgG<sub>1</sub>, воздействующим на эпитоп А антигена белка слияния F оболочки вируса. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) аминокислотных последовательностей. Препарат обладает выраженной нейтрализующей и ингибирующей слияние клеток активностью против РСВ-штаммов как подтипа А, так и подтипа В. Пассивная иммунизация осуществляется при помощи введения готовых антител, обеспечивает быструю компенсацию иммунологической незащищенности организма и не затрагивает иммунитет ребенка.

Принятие решения о проведении пассивной иммунизации паливизумабом пациентам с перечисленными выше патологиями осуществляет консилиум специали-

\* Сезон инфекции в РФ — с ноября по апрель

стов на основании результатов оценки риска развития РСВ-инфекции тяжелого течения.

Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела ребенка. Для разведения используется только стерильная вода для инъекций. Приготовленный раствор хранят не более 3 ч. Вводят препарат внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Инъекции проводятся ежемесячно в течение всего эпидемического сезона. Допустимое отклонение  $\pm 5$  дней. Курс иммунопрофилактики может включать от 3 до 5 инъекций препарата в зависимости от даты рождения ребенка. Эффективность курса профилактики кратностью менее 3 инъекций в клинических исследованиях не доказана. Количество инъекций определяется датой назначения курса иммунопрофилактики и особенностями сезонного течения РСВ-инфекции в конкретном регионе. Назначение иммунопрофилактики показано в соответствии с сезонным пиком заболеваемости. По данным российского эпидемиологического исследования, пик заболеваемости РСВ-инфекцией в Российской Федерации приходится на ноябрь–апрель.

С осторожностью назначать пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови.

Паливизумаб не препятствует развитию иммунитета при вакцинации, поэтому возможно проведение традиционной активной иммунизации как за сутки до введения препарата, так и на следующий день.

#### **Вакцинация против пневмококковой инфекции [27]**

Недоношенные младенцы относятся к группе риска по развитию тяжелых форм пневмококковой инфекции, поэтому им показана своевременная иммунизация 10- или 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ10 или ПКВ13 соответственно).

Рекомендуемая схема иммунизации у недоношенных младенцев с применением конъюгированной пневмококковой вакцины — 3+1 (три дозы в серии первичной вакцинации начиная с возраста 2 мес независимо от массы тела ребенка, с интервалом между введениями не менее 1 мес и однократной ревакцинацией в возрасте 12–15 мес).

Дети вакцинируются в соответствии с календарным возрастом.

При первичной вакцинации детей, рожденных недоношенными (<28 нед гестации), важно учитывать потенциальный риск апноэ и необходимость мониторинга дыхательной функции в течение 48–72 ч после проведения вакцинации.

Для препарата ПКВ10 вакцинация может проводиться при сроке гестации не менее 27 нед. Для препарата ПКВ13 вакцинация ребенка с тяжелой степенью недоношенности (<27 нед гестации) возможна в условиях стационара под наблюдением не менее 48 ч.

Детям, привитым ПКВ13 и входящим в группу высокого риска развития и тяжелого течения пневмококковой инфекции (хронические заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой системы, печени и почек; пациенты с асплениями, кохлеарным имплантатом, сахарным диабетом, подтеканием спинномозговой жидкости, а также подлежащие трансплантации органов; дети закрытых коллективов), рекомендуется дополнительное введение 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ23) в возрасте старше 2 лет с интервалом не менее 8 нед, оптимально через 12 мес после окончания схемы иммунизации ПКВ13 для бустерного эффекта и расширения охвата серотипов пневмококков.

#### **Вакцинация против ротавирусной инфекции [28]**

Вакцину можно применять у недоношенных детей с гестационным сроком не менее 25 нед. Курс вакцинации состоит из 3 доз пентавалентной ротавирусной вакцины, назначаемых с интервалом от 4 до 10 нед.

Первую дозу вакцины следует вводить не ранее чем через 6 нед после рождения, последнюю вакцинацию ротавирусной вакцины не рекомендуется проводить в возрасте старше 32 нед постнатальной жизни.

При решении вопроса о вакцинации ребенка с тяжелой степенью недоношенности, особенно с указанием в анамнезе на незрелость/патологию органов дыхания, необходимо учитывать, что польза от иммунизации у пациентов этой группы высока, и не следует ни отказываться от ее проведения, ни откладывать. Однако, учитывая потенциальный риск развития апноэ, а также инвагинации кишечника после введения вакцины, следует обеспечить врачебное наблюдение в первые 48–72 ч и внимательно следить за появлением таких симптомов кишечной непроходимости, как острая боль в животе, неукротимая рвота, кровь в кале, вздутие живота, лихорадка, особенно в первые 7 дней после вакцинации, и безотлагательно обращаться к специалисту.

Детям, которым в течение последних 42 дней проводилась гемотрансфузия или вводились иммуноглобулины, вакцинацию проводят с осторожностью.

#### **Вакцинация против гемофильной инфекции [29]**

Учитывая высокий риск развития заболеваний, вызванных гемофильной инфекцией, у младенцев, рожденных преждевременно, рекомендуется вакцинировать их начиная с возраста 2–3 мес жизни по стандартной схеме трехкратной вакцинации и однократной ревакцинации в возрасте старше 12 мес (с интервалом между введениями не менее 1 мес и минимальным интервалом не менее 6 мес между последней дозой первичной схемы и ревакцинацией). В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок все недоношенные и маловесные младенцы должны быть привиты против гемофильной инфекции по схеме 3+1. Недоношенным детям могут применяться как моновалентные, так и комбинированные вакцины против гемофильной инфекции типа *b* в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Необходимо учитывать потенциальный риск апноэ, в основном у детей  $\leq 28$  нед гестации, и особенно у пациентов с респираторным дистресс-синдромом. Поэтому крайне важно этим пациентам проводить мониторинг дыхательной функции в течение 72 ч после иммунизации.

#### **Вакцинация против менингококковой инфекции [30]**

При введении менингококковой конъюгированной вакцины группы С следует учитывать потенциальный риск апноэ и необходимость дыхательного мониторинга в течение 48–72 ч у глубоконедоношенных детей (рожденных ранее 28 нед беременности), особенно у детей с незрелостью дыхательной системы в анамнезе.

#### **Вакцинация против вирусного полиомиелита [3]**

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, для проведения первичной схемы вакцинации и всех дальнейших ревакцинаций у недоношенных и маловесных младенцев должна

применяться только инактивированная полиовакцина как в виде моновакцин, так и в составе различного типа комбинированных профилактических прививок.

### **Экстренная вакцинопрофилактика отдельных инфекций [10]**

Для экстренной профилактики гепатитов А и В вакцины вводят одновременно с препаратами соответствующих специфических иммуноглобулинов. Непривитого ранее младенца при возможном риске заражения вирусным гепатитом В вакцинируют немедленно по схеме 0–1–2–6 мес стандартной детской дозой вакцины против гепатита В; одновременно с первой вакцинацией (не позднее 48 час от контакта) вводят иммуноглобулин против гепатита В человека.

Пассивная профилактика гепатита А в очаге инфекции проводится иммуноглобулином нормальным человеческим в максимально ранние сроки, но не позднее 2-х нед от даты предполагаемой экспозиции. Для детей старше 12 мес кроме иммуноглобулина профилактику проводят инактивированной вакциной против гепатита А в стандартной детской дозе.

В очаге выявления больного или носителя вируса полиомиелита вакцинируют всех не привитых ранее или не получивших полный курс прививок в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

Вакцинация контактных лиц против кори проводится среди детей старше 12 мес, не болевших корью и не привитых ранее или привитых однократно (с минимальным интервалом 3 мес) в течение первых 72 ч с момента выявления больного в очаге. При расширении границ очага кори (в пределах отделения клиники, района проживания) сроки иммунизации могут продлеваться до 7 дней с момента выявления первого больного. Детям в возрасте 6–12 мес возможно проведение либо стандартной иммунизации, либо заместительной иммунопрофилактики с применением иммуноглобулина человека нормального (1 или 2 дозы / 1,5 или 3 мл) не позднее 5-го дня с момента контакта с больным корью в зависимости от тяжести имеющейся патологии и стабильности общего состояния вакцинируемого. При введении вакцины против кори младенцам в возрасте младше 12 мес в дальнейшем следует проводить вакцинацию против кори заново в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок РФ.

При проведении постэкспозиционной профилактики эпидемического паротита предпочтительно вакцинировать детей старше 12 мес, не болевших паротитом и не привитых ранее или привитых однократно не позднее 7-х сут с момента выявления первого больного в очаге. Использование человеческого иммуноглобулина для

профилактики паротита в очаге не гарантирует предупреждение заболевания.

С целью профилактики гриппа в очаге инфекции у непривитого ослабленного младенца и лечения токсических форм гриппа может вводиться иммуноглобулин человека противогриппозный донорский: в возрасте до 1 года в разовой дозе 1,5 мл, от 1 года до 2 лет — 2 мл.

Специфическая активная иммунизация вакциной против ветряной оспы проводится ребенку, имевшему контакт с больным ветряной оспой или опоясывающим герпесом, в возрасте старше года в первые 96 часов (предпочтительно 72 часов). Младенцам первого года жизни постэкспозиционная профилактика может осуществляться введением человеческого иммуноглобулина нормального.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Очень важно недоношенным младенцам своевременно с соблюдением необходимых правил проводить вакцинопрофилактику, которая призвана предотвратить тяжелые последствия контролируемых инфекций у этих пациентов, имеющих высокий риск их развития. Широко используемая практика применения современных вакцин позволила подтвердить высокий профиль их безопасности и эффективности.

### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

### **FINANCING SOURCE**

Not specified.

### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### **CONFLICT OF INTEREST**

Not declared.

### **ORCID**

**Л.С. Намазова-Баранова**

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

**Е.А. Вишнёва**

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

**М.В. Федосеенко**

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

**Л.Р. Селимзянова**

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

**И.А. Беляева**

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

**И. В. Давыдова**

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

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Рожденные слишком рано: доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов* [интернет]. — ВОЗ; 2014. — 126 с. [Born too soon: the global action report on preterm birth [Internet]. WHO; 2014. 126 p. (In Russ).] Доступно по: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/born\\_too\\_soon/ru/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/ru/). Ссылка активна на 16.07.2018.
2. *Принципы этапного выхаживания недоношенных детей.* / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 238 с. [Printsipy etapnogo vykhazhivaniya nedonoshennykh detei. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: PEDIATR; 2013. 238 p. (In Russ).]

3. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2013. — Т.10. — №4 — С. 30–36. [Tatochenko VK. Vaccination of premature/low-birth-weight children. *Pediatric pharmacology.* 2013;10(4):30–36. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i4.752.
4. Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., и др. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксическим-ишемическим поражением центральной нервной системы // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2017. — Т.62. — №3 — С. 59–65. [Ust'janceva LS, Chistjakova GN, Remizova II, et al. Features of innate and adaptive

immunity in preterm infants with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2017;62(3):59–65. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65.

5. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.

6. Жукова А.С. Особенности иммунитета у недоношенных новорожденных детей с респираторными нарушениями инфекционного и неинфекционного генеза: Дис. ... канд. биол. наук. — М.; 2017. — 131 с. [Zhukova AS. Osobennosti immuniteta u nedonoshennykh novorozhdennykh detei s respiratornymi narusheniyami infektsionnogo i neinfektsionnogo geneza. [dissertation] Moscow; 2017. 131 p. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/about\\_rsmu/disser/5/d\\_zhukova\\_as.pdf](http://www.rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/about_rsmu/disser/5/d_zhukova_as.pdf). Ссылка активна на 12.10.2018.

7. Клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2016. [Klinicheskie rekomendatsii po immunoprofilaktike respiratorno-sintsital'noi virusnoi infektsii u detei [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_irs.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_irs.pdf). Ссылка активна на 12.08.2018.

8. Fauroux B, Gouyon JB, Roze JC, et al. Respiratory morbidity of preterm infants of less than 33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: a 12-month follow-up of the CASTOR study cohort. *Epidemiol Infect*. 2014;142(7):1362–1374. doi: 10.1017/S0950268813001738.

9. Cortese MM, Parashar UD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-2):1–25.

10. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А. Иммунопрофилактика-2018. Справочник. 13-е изд., расш. — М.: Боргес; 2018. — 274 с. [Tatochenko VK, Ozeretskivskii NA. Immunoprofilaktika-2018. Spravochnik. 13th ed., enlarged. Moscow: Borges; 2018. 274 p. (In Russ.)]

11. Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания МУ 3.3.1.1095-02 3.3.1 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 09.01.2002). — М.; 2018. [Vaktsinoprofilaktika. Meditsinskie protivopokazaniya k provedeniyu profilakticheskikh privivok preparatami natsional'nogo kalendarya privivok. Metodicheskie ukazaniya MU 3.3.1.1095-02 3.3.1 (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 09.01.2002). Moscow; 2018. (In Russ.)] Доступно по: <http://legalacts.ru/doc/mu-3311095-02-331-vaktsinoprofilaktika-meditsinskie-protivopokazaniya-k/>. Ссылка активна на 12.10.2018.

12. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика. Методические указания МУ 3.3.1.1123-02 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26.05.2002). — М.; 2018. [Monitoring postvaktsinal'nykh oslozhnenii i ikh profilaktika. Metodicheskie ukazaniya MU 3.3.1.1123-02 (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 26.05.2002). Moscow; 2018. (In Russ.)] Доступно по: <http://legalacts.ru/doc/mu-3311123-02-331-vaktsinoprofilaktika-monitoring-postvaktsinalnykh-oslozhnenii/>. Ссылка активна на 12.10.2018.

13. Resch B. Vaccination of preterm infants. *J Neonatal Biol*. 2014;(3):e107. doi: 10.4172/2167-0897.1000e107.

14. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(2):1–64.

15. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». С изменениями и дополнениями от 16 июня 2016 г., 13 апреля 2017 г. [Order of the Ministry of Health of the RF № 125n «Ob utverzhdenii regional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam» dated March 21, 2014. (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/70647158/>. Ссылка активна на 12.07.2018.

16. Baxter D. Vaccine responsiveness in premature infants. *Hum Vaccin*. 2010;6(6):506–511. doi: 10.4161/hv.6.6.12083.

17. Czajka H, Lauterbach R, Pawlik D. Vaccination of preterm infants by polyvalent vaccines: immunogenicity and safety- review of literature. *Dev Period Med*. 2014;18(3):360–366.

18. Saari TN; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 2003;112(1):193–198. doi: 10.1542/peds.112.1.193.

19. Gagneur A, Piquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(11):2556–2563. doi: 10.1080/21645515.2015.1074358.

20. Montague EC, Hilinski JA, Williams HO, et al. Respiratory decompensation and immunization of preterm infants. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20154225. doi: 10.1542/peds.2015-4225.

21. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2342-08. Обеспечение безопасности иммунизации (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ 3.03.2008, № 15). — М.; 2008. [Sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP 3.3.2342-08. Obespechenie bezopasnosti immunizatsii (utv. postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF 3.03.2008, № 15). Moscow; 2008. (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/12159902/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/>. Ссылка активна на 10.10.2018.

22. БЦЖ вакцины: документ по позиции ВОЗ – февраль 2018 // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. — 2018. — Т.93. — №8 — С. 73–96. [BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93(8):73–96. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/PP\\_bcg\\_2018\\_RU.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_bcg_2018_RU.pdf). Ссылка активна на 16.07.2018.

23. Saroha M, Faridi MM, Batra P, et al. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31–33 weeks) infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(12):2864–2871. doi: 10.1080/21645515.2015.1074361.

24. Negrete-Esqueda L, Vargas-Origel A. Response to bacillus Calmette-Guérin vaccine in full-term and preterm infants. *Am J Perinatol*. 2007;24(3):183–189. doi: 10.1055/s-2007-970080.

25. Scheid A, Borriello F, Pietrasanta C, et al. Adjuvant effect of bacille Calmette-Guérin on hepatitis B vaccine immunogenicity in the pre-term and term newborn. *Front Immunol*. 2018;9:29. doi: 10.3389/fimmu.2018.00029.

26. Вакцины против гепатита В: документ по позиции ВОЗ – июль 2017 // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. — 2017. — Т.92. — №27 — С. 369–392. [Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(27):369–392. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.who.int/wer/2017/pp\\_hepb\\_2017\\_ru.pdf?ua=1](http://www.who.int/wer/2017/pp_hepb_2017_ru.pdf?ua=1). Ссылка активна на 16.07.2018.

27. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2018. [Klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike pnevmokokkovoï infektsii u detei [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2018. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_vacpnev2018.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacpnev2018.pdf). Ссылка активна на 12.08.2018.

28. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции у детей [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2017. [Klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike rotavirusnoï infektsii u detei [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2017. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_vri.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vri.pdf). Ссылка активна на 12.08.2018.

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

30. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике менингококковой инфекции у детей [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2017. [Klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike meningokokkovoï infektsii u detei [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2017. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_meninf.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_meninf.pdf). Ссылка активна на 12.08.2018.

Т.С. Сабина, В.Г. Багаев, И.Ф. Алексеев

Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии,  
Москва, Российская Федерация

## Перспективы применения лечебных свойств ксенона в педиатрии

### Контактная информация:

Багаев Владимир Геннадьевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации

Адрес: 119180, Москва, ул. Большая Полянка, д. 22, тел.: +7 (495) 633-58-27, e-mail: bagaev61@mail.ru

Статья поступила: 25.07.2018 г., принята к печати: 07.09.2018 г.

Обзор посвящен экспериментальным и клиническим исследованиям применения инертного газа ксенона в лечении терапевтических состояний у взрослых, а также перспективам его применения у детей. Терапевтическое воздействие ксенона на организм основано на лечебных свойствах инертного газа. По анестезирующим свойствам он близок к «идеальному анестетику», но помимо этого обладает органо- и нейропротективными, а также антистрессорными свойствами, доказанными в эксперименте и клинически. Интерес к применению ксенона в педиатрии продиктован тем, что в терапевтических концентрациях до 30% он не токсичен, эффективен в лечении постгипоксических и травматических поражений центральной нервной системы, болевых синдромов и стрессовых состояний.

**Ключевые слова:** обезболивание ксеноном, нейропротекция ксеноном, антистрессорный эффект ксенона.

(Для цитирования: Сабина Т.С., Багаев В.Г., Алексеев И.Ф. Перспективы применения лечебных свойств ксенона в педиатрии. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (5): 390–395. doi: 10.15690/pf.v15i5.1961)

### ВВЕДЕНИЕ

Инертный газ ксенон (Xe) был открыт в 1898 г. британскими химиками, Нобелевскими лауреатами Ramsay и Travers. Xe (Xenos) в переводе с греческого означает «чужой» или необычный, относится к инертным газам. Впервые наркотические свойства Xe были выявлены К. Меуер в 1935 г., затем, в 1947 г., подтверждены нашим соотечественником Н. Лазаревым [1, 2]. Вторая половина XX века была посвящена экспериментально-клиническим исследованиям по применению Xe в качестве анестетика [3, 4]. Ксенон-кислородная (Xe:O<sub>2</sub>) наркозная дыхательная смесь в концентрации 70:30% обеспечивает пациенту надежную антиноцицептивную защиту, необходимый уровень седации, стабильность гемодинамики и не вызывает когнитивных нарушений [4, 5]. Благодаря выполненному в 2014 г. клиническому исследованию «Оценка эффективности и безопасности медицинского ксенона у детей» данный инертный газ был разрешен к применению в России в качестве компонента анестезиологического пособия при плановых операциях у детей, начиная с 1 года жизни [6].

Предлагаемый обзор литературы посвящен экспериментальным и клиническим исследованиям по применению уникального природного нетоксичного инертного газа в терапии взрослых пациентов и перспективам использования его лечебных свойств у детей.

### НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА КСЕНОНА

Интересным направлением применения Xe в терапии критических состояний являются постгипоксические состояния. Глобальная церебральная ишемия-гипоксия возникает вслед за внезапной остановкой сердца, после которой запускается механизм некроза и апоптоза нервной ткани [7, 8]. У выживших пациентов отмечаются постоянная или транзиторная разной степени выраженности когнитивная дисфункция, нейроповеденческие расстройства [9, 10]. Механизм повреждающего воздействия на мозг гипоксии известен: возникающий дефицит глюкозы и кислорода приводит к накоплению лактата и развитию acidоза, который сам является повреждающим фактором [11]. Кислородно-глюкозный дефицит активизирует эксайтотоксичность, при которой происходит гиперстимуляция глутаматных

Tatiana S. Sabinina, Vladimir G. Bagaev, Iliia F. Alekseev

Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russian Federation

## Prospects for Applying Xenon Curative Properties in Pediatrics

The review discusses experimental and clinical trials on applying noble gas Xenon to treat therapeutic conditions in adults, as well as the prospects for its applying in children. Xenon therapeutic effects on the body are based on the healing properties of a noble gas. Xenon is close to the 'ideal anesthetic' by its anesthetic properties; but in addition, it possesses organo- and neuroprotective as well as anti-stress properties which have been proved in experiment and clinically. Xenon in pediatric practice is an attractive agent because it is non-toxic, effective for the treatment of posthypoxic and traumatic impairments of the central nervous system, pain syndromes and stress conditions at its therapeutic concentration up to 30%.

**Key words:** xenon anesthesia, xenon neuroprotection, xenon antistress effect.

(For citation: Sabinina Tatiana S., Bagaev Vladimir G., Alekseev Iliia F. Prospects for Applying Xenon Curative Properties in Pediatrics. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (5): 390–395. doi: 10.15690/pf.v15i5.1961)

NMDA-рецепторов, что в итоге приводит к гибели нейронов через апоптоз и некроз [12]. Механизм нейропротективного эффекта Хе при церебральной ишемии заключается в снижении высвобождения нейротрансмиттеров, индуцированных ишемией, а также в его антагонизме с NMDA-рецепторами [13, 14]. Хе путем блокирования NMDA-рецепторов, первично включенных в инициацию и развитие апоптоза, предотвращает механизм гибели нейронов [15]. Нейропротективные свойства инертного газа начинают проявляться при гипоксии, инсульте в дозировках прекодиционирования [16, 17]. Терапия Хе позволяет уменьшить периваскулярное воспаление и размер инфаркта и улучшить тем самым неврологический исход [18]. Индикатором нейронального повреждения является высвобождаемая лактатдегидрогеназа, поэтому эффективность терапии Хе оценивается именно по снижению данного фермента [14].

Учитывая результаты терапии Хе в лечении постгипоксических состояний у взрослых, необходимо проведение исследований по оценке эффективности инертного газа у детей, перенесших гипоксию.

### **ПРОФИЛАКТИКА НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ-ИШЕМИИ КСЕНОНОМ**

Особое место в педиатрии занимает пренатальная гипоксия с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением мозга. Гипоксически-ишемическое поражение мозга встречается у 1–2 на 1000 новорожденных [14]. Риск его развития предугадать сложно, так что методов профилактики на сегодняшний день не существует [19]. Нейроны развивающегося мозга значительно отличаются от зрелых волокон отсутствием или низкой экспрессией рецепторов к возбуждающим медиаторам, а также незрелостью систем антиоксидантной защиты и поддержания ионного гомеостаза [20]. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия является одной из основных причин заболеваемости и смертности у новорожденных [21]. Учитывая высокий риск развития гипоксического и травматического повреждения мозга у новорожденных, у исследователей возникла идея прекодиционирования Хе матерей с целью снижения возможных мозговых инсультов у новорожденных [22]. Исследования *in vivo* субнестетических доз Хе в концентрации 50% показали многообещающие результаты при неонатальной гипоксии-ишемии [23]. Эффект прекодиционирования Хе был продемонстрирован в эксперименте у новорожденных крыс, пострадавших от гипоксии-ишемии: у животных снижался размер инфаркта мозга и улучшались неврологические исходы [24].

На сегодняшний день доказанным средством нейропротекции при гипоксически-ишемическом поражении мозга является только гипотермия, механизм действия которой заключается в снижении высвобождения глутамата и глицина, связанного с NMDA-рецепторами [25, 26]. Несмотря на то, что в исследовании D. Ma и соавт. [27] было установлено усиление нейропротективного эффекта ксенон-кислородной смеси в сочетании с гипотермией, более поздние работы опровергли данный синергизм при неонатальной гипоксии (в эксперименте) [28].

Учитывая стоимость инертного газа, перспективными считаются исследования по снижению концентрации Хе при сохранении его нейропротективного эффекта в терапии. В эксперименте доказано, что прекодиционирование севофлюраном, так же как и Хе, демонстрирует нейропротективный эффект, уменьшая тем самым повреждение мозга [22]. Авторы исследования предло-

жили проведение прекодиционирования комбинацией этих газов с целью обеспечения длительной нейропротекции при асфиксии у новорожденных. Ведутся экспериментальные исследования по применению Хе у животных с травмой мозга: отмечено улучшение неврологического исхода и снижение объема контузии [25]. Благодаря своим нейропротективным свойствам Хе в концентрации 50% предотвращает развитие вторичного повреждения мозга [29].

### **ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ**

В многочисленных исследованиях доказано, что анальгетические свойства Хе проявляются независимо от возраста, в том числе у детей, за счет блокирования NMDA-рецепторов в нейронах задних рогов спинного мозга, а также на уровне коры [30, 31]. Если для анестезии у взрослых и детей используется смесь газов Хе:O<sub>2</sub> в концентрации 70:30%, то в терапии достаточно концентрации Хе до 33% [32]. При этом пациент находится в ясном сознании и способен контактировать с врачом. У взрослых пациентов при лечении болевых синдромов на догоспитальном и госпитальном этапах успешно зарекомендовала себя методика аутоанальгезии Хе в концентрации Хе:O<sub>2</sub>=50:50% [33]. Ее отличают простота применения и безопасность, а также эффективность обезболивания при травматических повреждениях, стенокардии, болезненных перевязках, обработке ожоговой поверхности у взрослых [34]. Способ проведения ингаляционной аутоанальгезии, при которой больной насыщается ксенон-кислородной смесью в концентрации от 30:70 до 50:50% через портативное устройство, запатентован отечественными авторами (патент № 2271815 с приоритетом от 21.11.2003). Данная методика вполне могла бы использоваться у детей в терапии болевых синдромов, при перевязках ран (ожоговые, укушенные, огнестрельные и т.д.). Данный вид анальгезии привлекателен в педиатрии отсутствием токсичности, зависимости и привыкания, а также обеспечением, помимо обезболивания, стойкого и продолжительного антистрессорного эффекта.

### **ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ**

Ксенон-кислородные ингаляции являются одним из быстрых и эффективных методов коррекции посттравматических стрессовых расстройств у взрослых пациентов [35]. Проведенные исследования показали, что у детей после дорожно-транспортных происшествий и при ожогах в 6,5–29,0% случаях возникает острая реакция на стресс в течение первого месяца после травмы [36]. У 14,3–25,0% детей после травмы ответная стрессорная реакция формировалась в течение 2 мес, а в 10,0% случаев — в течение 6–15 мес [36, 37]. При отсутствии лечения посттравматических стрессовых расстройств у детей может развиваться хроническая форма заболевания [37]. Применение фармакотерапии в лечении посттравматических стрессовых расстройств не всегда бывает успешным, так как при приеме препаратов возникают утомляемость и сонливость, нарушение памяти, страдают моторные и когнитивные функции [38]. Проведенные исследования показали, что вдыхание субседативных концентраций Хе подавляет долгосрочную память о страхе в период реактивации памяти [39]. Ингаляции Хе корректируют мозговые и соматические дисфункции, снижают уровень тревожности, устраняют болевой синдром, улучшают настроение, нормализуют сон. В своей работе H. Hemmings и J. Mantz [40] продемонстрировали, что анксиолитический эффект Хе реализуется путем

ингибирования NMDA- и AMPA-рецепторов в миндалине, обеспечивая тем самым механизм снижения страха. Ю. Бубеевым с соавт. [41] для лечения взрослых пациентов с посттравматическими стрессовыми расстройствами была предложена методика лечения с использованием Xe в концентрации 45–55%. Позднее метод был зарегистрирован как новая медицинская технология «Метод коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, основанный на ингаляции терапевтических доз медицинского ксенона марки «КсеМед» [42]. Терапия Xe по разработанной технологии позволяла улучшить состояние пациентов с симптомами стресса, приводила к регрессии стрессовой симптоматики в течение 6 и более месяцев [43].

Об эффективности терапии Xe при посттравматических стрессовых расстройствах свидетельствуют также исследования Т. Игошиной с соавт. [44]: у пациентов статистически достоверно уменьшаются проявления тревожного, психосоматического и депрессивного симптомов. Ингаляции Xe вызывают торможение в гипоталамической области и третьей извилине коры головного мозга, разрывают патологические нервные функциональные связи, что ведет к стиранию патологической памяти нервных клеток, а за счет улучшения микроциркуляции и доставки O<sub>2</sub> изменяется метаболизм этих клеток [45]. Терапия Xe по сравнению с лечением бензодиазепинами имеет преимущества в лечении панических расстройств: отличается хорошей переносимостью сеансов, быстрым и стойким эффектом (до 6 мес) и отсутствием зависимости [46]. В отличие от взрослых пациентов дети больше подвержены стрессу, чем обусловлена ежедневная работа психологов в посттравматическом периоде после минно-взрывной травмы, автотравмы и укусов собак. Отработанная методика лечения посттравматических стрессовых расстройств у взрослых пациентов должна пройти клинические исследования у детей, а при получении положительных результатов — внедриться в программу их реабилитации.

В последнее время интерес к терапии Xe проявляет взрослая амбулаторная стоматология, так как пациенты после ингаляции инертным газом отмечают уникальный клиничко-эмоциональный эффект от процедуры [47]. Проблема «стоматологического стресса» продолжает оставаться актуальной и у детей, поэтому антистрессорный эффект Xe будет полезен в детской стоматологии.

Учитывая антистрессорный эффект, методика с применением Xe требует дальнейших исследований у детей и в случае эффективности должна быть на вооружении не только у анестезиологов, но и психологов, входящих в состав бригад МЧС (Министерство Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий), медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи.

«Реанимационный делирий» является одной из серьезных проблем в лечении реанимационных больных. Он сопровождается психомоторным возбуждением, ажитацией, галлюцинациями, изменением сознания и психического статуса [48, 49]. Исследования показали, что причину делирия являются структурные повреждения ретикулярной формации, вентролатеральных отделов гипоталамуса и лобных долей головного мозга [50]. Использование в посттравматическом периоде бензодиазепинов, лоразепама, пропофола, наркотических анальгетиков, а также их сочетания только увеличивает риск развития делирия [51, 52]. Исследование, проведенное Б. Цыганковым с соавт. [53] у наркологических

больных, показало, что Xe благодаря своим свойствам будет эффективен не только в наркологии, но и психиатрии, неврологии, а также в терапии сосудистых, посттравматических и эпилептиформных расстройств.

### ПРИМЕНЕНИЕ КСЕНОНА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

В общей популяции распространенность эпилепсии среди детей составляет 0,7–1% [54]. Особую проблему представляют резистентные к фармакотерапии эпилептические синдромы, в лечении которых все активнее используются нейрохирургические операции — передняя темпоральная лобэктомия, ограниченная темпоральная резекция и стимуляция блуждающего нерва [55–58]. Но ни фармакотерапия, ни хирургические методы лечения не могут решить проблему припадков при эпилепсии. Известно, что Xe реализует противосудорожный эффект через блокирование NMDA-рецепторов и усиление ГАМКергического торможения в нервной системе, что позволяет считать его газообразным транквилизатором [59]. Компанией Xenon Pharmaceuticals Inc. (Бернаби, Канада) было запланировано исследование по оценке эффективности Xe в лечении резистентных форм эпилепсии у взрослых и детей [60]. Авторы планируют оценить терапию Xe у детей с ранней эпилепсией в условиях малоэффективности традиционных методов лечения. Особенно опасна ранняя (от рождения до 18 мес жизни) эпилепсия с припадками, поскольку дети обречены на инвалидность, не способны передвигаться, говорить и самостоятельно глотать пищу. Несомненно, представляет огромный интерес проведение аналогичного исследования и в России у детей с резистентными к фармакотерапии формами эпилепсии.

### СПОСОБЫ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ КСЕНОНА В ОРГАНИЗМ

Проводить терапевтические сеансы Xe в стационарных условиях можно с помощью наркозных аппаратов, совмещенных с наркозной приставкой «КНП-01» (ООО «Акела», Россия). Существуют также терапевтические комплексы для ингаляций Xe КТК-01 и КТК-02. В 2010 г. компанией «НК «Биология Газ Сервис» (Россия) для ксеноновых ингаляций в стоматологии был разработан аппарат «СТАКИ».

Ведется разработка высокотехнологичных терапевтических комплексов для работы с Xe. Учитывая хорошую растворимость Xe в жирах, для взрослых пациентов были разработаны «ксеноновые коктейли» на основе инертного газа и сливок: их прием вызывал седацию, покраснение лица, легкую глухонность и дискоординацию [61]. Эффективность сливочных коктейлей была продемонстрирована у онкологических больных: обеспечивались необходимая анальгезия, седация; повышалась физическая и эмоциональная активность; улучшался сон [62]. Данный способ введения Xe в желудочно-кишечный тракт вполне мог бы быть использован у детей — в виде сиппинга (от англ. sip feeding — прием питательных смесей через рот) или через зонд. Проблемой широкого применения данных коктейлей у детей будет технология их приготовления, поскольку обогащение смесей Xe происходит при избыточном давлении инертного газа в 3 атмосферы. Не менее интересным методом введения ксенон-масляных растворов у детей был бы ректальный способ. Но все вышеперечисленные способы энтерального введения невозможны без экспериментально-клинических исследований у детей, т.к. требуют уточнения

дозировки инертного газа, длительности курса терапии, оценки безопасности и эффективности. Другие методы доставки Xe в организм в виде масел, внутривенных и подкожных инфузий находятся в стадии разработки, и для детей в ближайшем будущем будут неприменимы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный литературный обзор по изучению лечебных свойств Xe показал нейропротективные эффекты инертного газа при гипоксическом и травматическом повреждении головного мозга.

Перспективной является идея проведения прекодиционирования Xe матерей перед родами при угрозе развития гипоксии внутриутробного ребенка с целью профилактики гипоксически-ишемического повреждения мозга у новорожденного.

Учитывая анальгетические, антистрессорные и оргопротективные свойства, а также отсутствие токсичности инертного газа, он, несомненно, будет востребован при обезболивании у детей с длительным болевым синдромом (при обширном раневом процессе, ожогах и т.д.) и невротическими состояниями.

Для уточнения эффективности и безопасности данных методик в педиатрии потребуются проведение кли-

нических исследований, что возможно только с разрешения этического и фармакологического комитета Минздрава РФ.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

### CONFLICT OF INTEREST

Not declared.

### ORCID

**В.Г. Багаев**

<https://orcid.org/0000-0003-3773-5185>

**Т.С. Сабина**

<https://orcid.org/0000-0001-9896-1798>

**И.Ф. Алексеев**

<https://orcid.org/0000-0002-5823-3574>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meyer K., Hemmi H. *Beiträge zur theorie der narcose. Biochem Z.* 1935;277:1–2.
2. Лазарев Н.В., Люблина Е.И., Мадорская Р.Я. О наркотическом действии ксенона // *Физиологический журнал СССР*. — 1947. — №34 — С. 131–134. [Lazarev NV, Lyublina EI, Madorskaya RYa. O narkoticheskom deistvii ksenona. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR*. 1947;(34):131–134. (In Russ).]
3. Cullen SC, Gross EG. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science*. 1951;113(2942):580–582.
4. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. *Ксенон в анестезиологии: Клинико-эксперим. исслед.* — М.: Пульс; 2000. — 391 с. [Burov NE, Potapov VN, Makeev GN. *Ksenon v anesteziologii: Kliniko-eksperim. issled.* Moscow: Pul's; 2000. 391 p. (In Russ).]
5. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, et al. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet*. 1990;335(8703):1413–1415.
6. Багаев В.Г., Амчславский В.Г., Хмельницкий К.Е., и др. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности ЛС «Ксемед» при общей анестезии у детей // *Российский вестник неотложной детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2012. — №4 — С. 70–78. [Bagaev VG, Amchslavskii VG, Khmel'nitskii KE, et al. Rezul'taty klinicheskogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti LS «Ksemed» pri obshchei anestezii u detei. *Rossiiskii vestnik neotlozhnoi detskoï khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2012;(4):70–78. (In Russ).]
7. Stiell IG, Wells GA, Field B, et al. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;351(7):647–656. doi: 10.1056/NEJMoa040325.
8. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;351(7):637–646. doi: 10.1056/NEJMoa040566.
9. Hopkins RO, Jackson JC. Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest*. 2006;130(3):869–878. doi: 10.1378/chest.130.3.869.
10. Fries M, Nolte KW, Coburn M, et al. Xenon reduces neurohistopathological damage and improves the early neurological deficit after cardiac arrest in pigs. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2420–2426. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181802874.
11. Xiang Z, Yuan M, Hassen GW, et al. Lactate induced excitotoxicity in hippocampal slice cultures. *Exp Neurol*. 2004;186(1):70–77. doi: 10.1016/j.expneurol.2003.10.015.
12. Smith WS. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: a therapeutic perspective. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(1 Pt 2):S3–12. doi: 10.1097/01.rvi.0000108687.75691.0c.
13. Dinse A, Föhr KJ, Georgieff M, et al. Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurons. *Br J Anaesth*. 2005;94(4):479–485. doi: 10.1093/bja/aei080.
14. Chakkarapani E, Thoresen M, Hobbs CE, et al. A closed-circuit neonatal xenon delivery system: a technical and practical neuroprotection feasibility study in newborn pigs. *Anesth Analg*. 2009;109(2):451–460. doi: 10.1213/ane.0b013e3181aa9550.
15. Natale G, Cattano D, Abramo A, et al. Morphological evidence that xenon neuroprotects against N-methyl-DL-aspartic acid-induced damage in the rat arcuate nucleus: a time-dependent study. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1074:650–658. doi: 10.1196/annals.1369.063.
16. Esencan E, Yuksel S, Tosun YB, et al. Xenon in medical area: emphasis on neuroprotection in hypoxia and anesthesia. *Med Gas Res*. 2013;3(1):4. doi: 10.1186/2045-9912-3-4.
17. Rizvi M, Jawad N, Li Y, et al. Effect of noble gases on oxygen and glucose deprived injury in human tubular kidney cells. *Exp Biol Med*. 2010;235(7):886–891. doi: 10.1258/ebm.2010.009366.
18. Smith WS. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: a therapeutic perspective. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(1 Pt 2):S3–12. doi: 10.1097/01.rvi.0000108687.75691.0c.
19. Sanders RD, Maze M. Xenon: from stranger to guardian. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18(4):405–411. doi: 10.1097/01.aco.0000174957.97759.f6.
20. Zhu C, Qiu L, Wang X, et al. Involvement of apoptosis-inducing factor in neuronal death after hypoxia-ischemia in the neonatal rat brain. *J Neurochem*. 2003;86(2):306–317.
21. Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(5):449–459. doi: 10.1080/14737175.2017.1259567.
22. Luo Y, Ma D, leong E, et al. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology*. 2008;109(5):782–789. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181895f88.
23. Dworschak M. Pharmacologic neuroprotection — is xenon the light at the end of the tunnel? *Crit Care Med*. 2008;36(8):2477–2479. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818113d2.
24. Dingley J, Tooley J, Porter H, Thoresen M. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after

- hypoxia-ischemia. *Stroke*. 2006;37(2):501–506. doi: 10.1161/01.STR.0000198867.31134.ac.
25. Thoresen M, Hobbs CE, Wood T. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(4):707–714. doi: 10.1038/jcbfm.2008.163.
26. Kelen D, Robertson NJ. Experimental treatments for hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86(6):369–377. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.011.
27. Ma D, Hossain M, Chow A, et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol*. 2005;58(2):182–193. doi: 10.1002/ana.20547.
28. Sabir H, Osredkar D, Maes E, et al. Xenon combined with therapeutic hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia in neonatal rats. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156759. doi: 10.1371/journal.pone.0156759.
29. Campos-Pires R, Armstrong SP, Sebastiani A, et al. Xenon improves neurological outcome and reduces secondary injury following trauma in an in vivo model of traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2015;43(1):149–158. doi: 10.1097/CCM.0000000000000624.
30. Giacalone M, Abramo A, Giunta F, Forfori F. Xenon-related analgesia: a new target for pain treatment. *Clin J Pain*. 2013;29(7):639–643. doi: 10.1097/AJP.0b013e31826b12f5.
31. Ma D, Sanders RD, Halder S, et al. Xenon exerts age-independent antinociception in Fischer rats. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1313–1318. doi: 10.1097/00000542-200405000-00040.
32. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Молчанов И.В., и др. *Наркоз ксеноном*. Методические рекомендации [интернет]. — М.: РМАПО; 2003. С. 20. [Burov NE, Potapov VN, Molchanov IV, et al. *Narkoz ksenonom*. Metodicheskie rekomendatsii [Internet]. Moscow: RMAPO; 2003. 20 s. (In Russ).] Доступно по: <http://www.esus.ru/php/content.php?id=781>. Ссылка активна на 12.08.2018.
33. Генов П.Г., Смирнова О.В., Тимербаев В.Х. Ксенон для послеоперационного обезболивания. А почему бы и нет? // *Анестезиология и реаниматология*. — 2011. — №3 — С. 74–77. [Genov PG, Smirnova OV, Timerbaev VKh. Xenon for postoperative analgesia: why not? *Anesteziol Reanimatol*. 2011;(3):74–77. (In Russ).]
34. Патент РФ на изобретение № 2271815 от 2003 г. Буров Н.Е., Антонов А.А. *Способ аутоанальгезии ксенон-кислородной смесью*. [Patent RUS № 2271815 ot 2003 g. Burov N.E., Antonov A.A. *Sposob autoanal'gezii ksenon-kislородnoi smes'yu*. (In Russ).] Доступно по: <http://allpatents.ru/patent/2271815.html>. Ссылка активна на 13.09.2018.
35. Герасимова Ю.Ю., Ермаков М.Ю. Нейропротективные эффекты субнаркологических и наркотических концентраций медицинского ксенона // *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. — 2017. — Т.3. — №3 — С. 21–24. [Gerasimova YY, Ermakov MA. Neuroprotective effects subanesthetic and drug concentrations medical xenon. *Vestnik soveta molodykh uchennykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2017;3(3):21–24. (In Russ).]
36. Meiser-Stedman R, Smith P, Glucksman E, et al. The posttraumatic stress disorder diagnosis in preschool- and elementary school-age children exposed to motor vehicle accidents. *Am J Psychiatry*. 2008;165(10):1326–1337. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07081282.
37. Scheeringa MS, Wright MJ, Hunt MP, Zeanah CH. Factors affecting the diagnosis and prediction of PTSD symptomatology in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):644–651. doi: 10.1176/ajp.2006.163.4.644.
38. Арана Дж., Розенбаум Дж. *Руководство по психофармакотерапии*. / Пер. с англ. под ред. проф. С.Н. Мосолова. 4-е изд. — Москва; 2004. — 216 с. [Arana Dzh, Rozenbaum Dzh. *Rukovodstvo po psikhofarmakoterapii*. Transl. from English ed by prof. S.N. Mosolova. 4th ed. Moscow; 2004. 216 p. (In Russ).]
39. Carlson AP, Brown AM, Zager E, et al. Xenon enhanced cerebral blood flow at 28% xenon provides uniquely safe access to quantitative, clinically useful cerebral blood flow information: a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(7):1315–1320. doi: 10.3174/ajnr.A2522.
40. Hemmings HC, Mantz J. Xenon and the pharmacology of fear. *Anesthesiology*. 2008;109(6):954–955. doi: 10.1097/ALN.0b013e31818d4964.
41. Бубеев Ю.А., Котровская Т.И., Кальманов А.С. *Ксенон-кислородная газовая ингаляция для коррекции негативных последствий стресса*. В сб.: Ксенон и инертные газы в медицине: Материалы конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ. — М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2008. — С. 4–9. [Bubeev YuA, Kotrovskaya TI, Kal'manov AS. *Ksenon-kislorodnaya gazovaya ingyalyatsiya dlya korrektsii negativnykh posledstviy stressa*. In: *Ksenon i inertnye gazy v meditsine: Materialy konferentsii anesteziologov-reanimatologov meditsinskikh uchrezhdenii MO RF*. Moscow: GVKG im. N.N. Burdenko; 2008. pp. 4–9. (In Russ).]
42. Игошина Т.В. Коррекция связанных со стрессом невротических расстройств методом ингаляции субнаркологических доз ксенона в условиях санатория // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2013. — №4 — С. 37–42. [Igoshina TV. Correction of stress-induced neurotic disorders using inhalations with subnarcotic xenon doses in sanatorium rehabilitation. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2013;(4):37–42. (In Russ).]
43. Давыдова Н.С., Наумов С.А., Костромитина Г.Г., и др. Кислородно-ксеноновые ингаляции в поликлинической практике // *Поликлиника*. — 2013. — №5–2 — С. 48–51. [Davydova NS, Naumov SA, Kostromitina GG, et al. *Kislородno-ksenonovye ingyalyatsii v poliklinicheskoi praktike*. *Poliklinika*. 2013;(5–2):48–51. (In Russ).]
44. Игошина Т.В., Счастливец Д.В., Котровская Т.И., Бубеев Ю.А. Динамика ЭЭГ-паттернов при коррекции стресс-реакций методом ингаляции ксенона // *Вестник восстановительной медицины*. — 2017. — №1 — С. 116–121. [Igoshina TV, Schastlivtseva DV, Kotrovskaya TI, Bubeev YA. EEG dynamics in the elimination of stress reactions by inhalation of xenon. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2017;(1):116–121. (In Russ).]
45. Буров Н.Е., Потапов В.Н. *Ксенон в медицине: очерки по истории и применению медицинского ксенона*. — М.: Пульс; 2012. — С. 406. [Burov NE, Potapov VN. *Ksenon v meditsine: ocherki po istorii i primeneniyu meditsinskogo ksenona*. Moscow: Pul's; 2012. P. 406. (In Russ).]
46. Dobrovolsky A, Ichim TE, Ma D, et al. Xenon in the treatment of panic disorder: an open label study. *J Transl Med*. 2017;15(1):137. doi: 10.1186/s12967-017-1237-1.
47. Рабинович С.А., Заводиленко А.А., Бабиков А.С. Обезболивание и седация ксенон-кислородной смесью в стоматологии // *Стоматология*. — 2014. — Т.93. — №2 — С. 70–73. [Rabinovich SA, Zavodilenko LA, Babikov AS. Anesthesia and sedation by admixture of xenon-oxygen in dentistry. Part I. *Stomatologija*. 2014;93(2):70–73. (In Russ).]
48. Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1907–1915. doi: 10.1007/s00134-008-1177-6.
49. McGuire BE, Basten CJ, Ryan CJ, Gallagher J. Intensive care unit syndrome: a dangerous misnomer. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):906–909. doi: 10.1001/archinte.160.7.906.
50. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, et al. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):781–795. doi: 10.1007/s00134-009-1397-4.
51. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, et al. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med*. 2007;167(15):1629–1634. doi: 10.1001/archinte.167.15.1629.
52. Mirski MA, Lewin III JJ, LeDroux S, et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1505–1513. doi: 10.1007/s00134-010-1874-9.
53. Цыганков Б.Д., Шапов С.А., Рыхлецкий П.З., Давлетов Л.А. Возможности применения ксенона в комплексной терапии психопатологических расстройств у больных наркологического профиля // *Российский медицинский журнал*. — 2013. — №4 —

- C. 11–14. [Tzigankov BD, Shamov SA, Rykhletskiy PZ, Davletov LA. The possibilities of xenon application in complex therapy of psychopathologic disorders in patients of narcologic profile. *Russian medical journal*. 2013;(4):11–14. (In Russ).]
54. Sidenvall R, Johannessen S, Blennow G, et al. *Epidemiology*. In: Paediatric epilepsy. Sillanpaa M, Johannessen S, Blennow G, Dam M, eds. Petersfield; 1990. P. 1–8.
55. Shields WD, Duchowny MS, Holmes GL. *Surgically remediable syndromes of infancy and early childhood*. In: Surgical treatment of epilepsies. *Engel J Jr, ed*. 2d ed. N.Y.: Raven Pres; 1993. P. 35–48.
56. Keogan M, McMackin D, Peng S, et al. Temporal neocortectomy in the management of intractable epilepsy: long-term outcome and predictive factors. *Epilepsia*. 1992;33(5):852–861. doi: 10.1111/j.1528-1157.1992.tb02193.x.
57. Olivier A. *Surgery of extratemporal epilepsy*. In: The treatment of epilepsy: principles and practice. Wyllie E, ed. 2d ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. P. 1060–1073.
58. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr*. 1999;134(5):563–566. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70241-6.
59. Ананьев В.Н. Рецепторные механизмы действия нейтральных газов на поглощение кислорода организмом // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — №11–1 — С. 11–16. [Ananov VN. Receptor mechanisms of neutral gas in oxygen consumption. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;(11–1):11–16. (In Russ).]
60. *Xenon pharmaceuticals advances second proprietary epilepsy product into the clinic with initiation of XEN901 phase 1 clinical trial* [Elektronnyi resurs]. Available from: . Ссылка активна на 01.08.2018.
61. Потапов В.Н., Потапов А.В., Коробов А.В., и др. *Научные предпосылки при разработке новых лекарственных форм на основе ксенона марки «КсеМед»*. В сб.: Ксенон и инертные газы в медицине: Материалы конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ. — М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2008. — С. 106–118. [Potapov VN, Potapov AV, Korobov AV, et al. *Nauchnye predposylki pri razrabotke novykh lekarstvennykh form na osnove ksenona marki «KseMed»*. In: Ksenon i inertnye gazy v meditsine: Materialy konferentsii anesteziologov-reanimatologov meditsinskikh uchrezhdenii MO RF. Moscow: GVKG im. N.N. Burdenko; 2008. pp. 106–118. (In Russ).]
62. Николаев Л.Л., Буров Н.Е., Потапов В.Н., и др. *Применение сливочных и масляных ксеноновых коктейлей у онкологических больных*. В сб.: Ксенон и инертные газы в медицине: Материалы конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ. — М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2008. — С. 79–86. [Nikolaev LL, Burov NE, Potapov VN, et al. *Primenenie slivochnykh i maslyanykh ksenonovykh koktejlei u onkologicheskikh bol'nykh*. In: Ksenon i inertnye gazy v meditsine: Materialy konferentsii anesteziologov-reanimatologov meditsinskikh uchrezhdenii MO RF. Moscow: GVKG im. N.N. Burdenko; 2008. pp. 79–86. (In Russ).]

DOI: 10.15690/pf.v15i5.1962

Р.Ф. Тепаев<sup>1, 2</sup>, В.А. Вишнеvский<sup>1</sup>, С.А. Кузин<sup>1</sup>, Ю.В. Савлук<sup>1</sup>, О.Б. Гордеева<sup>1</sup>,  
А.В. Пыталь<sup>1</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,  
Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента  
Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

# Метгемоглобинемия, ассоциированная с приемом бензокаина. Клинический случай

## Контактная информация:

Тепаев Рустем Фаридович, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: +7 (499) 783-27-91, e-mail: tepaev@nczd.ru

Статья поступила: 28.06.2018 г., принята к печати: 07.09.2018 г.

396

В статье представлено описание клинического случая развития тяжелой, угрожающей жизни метгемоглобинемии у пациента с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза на фоне приема препарата, содержащего бензокаин. Приведены современные данные о классификации, патогенезе, клиническом течении и способах терапии указанного состояния. Многие вещества и лекарства, являющиеся метгемоглобинообразователями, широко распространены и могут вызывать хроническую метгемоглобинемию. Острая тяжелая метгемоглобинемия сопровождается угрожающими жизни органами нарушениями. Диагностика метгемоглобинемии в ряде случаев может быть затруднена в силу полиморфизма клинической картины, необходимости лабораторного подтверждения диагноза, которое может быть не выполнено в случае отсутствия должной настороженности. Представленный клинический случай будет полезен для врачей различных специальностей.

**Ключевые слова:** дети, метгемоглобин, бензокаин, метиленовый синий, буллезный эпидермолиз, дилатация пищевода, интенсивная терапия.

(Для цитирования: Тепаев Р.Ф., Вишнеvский В.А., Кузин С.А., Савлук Ю.В., Гордеева О.Б., Пыталь А.В., Мурашкин Н.Н. Метгемоглобинемия, ассоциированная с приемом бензокаина. Клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (5): 396–401. doi: 10.15690/pf.v15i5.1962)

Rustem F. Tepaev<sup>1, 2</sup>, Vladimir A. Vishnevskiy<sup>1</sup>, Sergey A. Kuzin<sup>1</sup>, Iuliia V. Savluk<sup>1</sup>, Olga B. Gordeeva<sup>1</sup>,  
Anna V. Pytal<sup>1</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation,  
Moscow, Russian Federation

## Benzocaine-Induced Methemoglobinemia. A Clinical Case

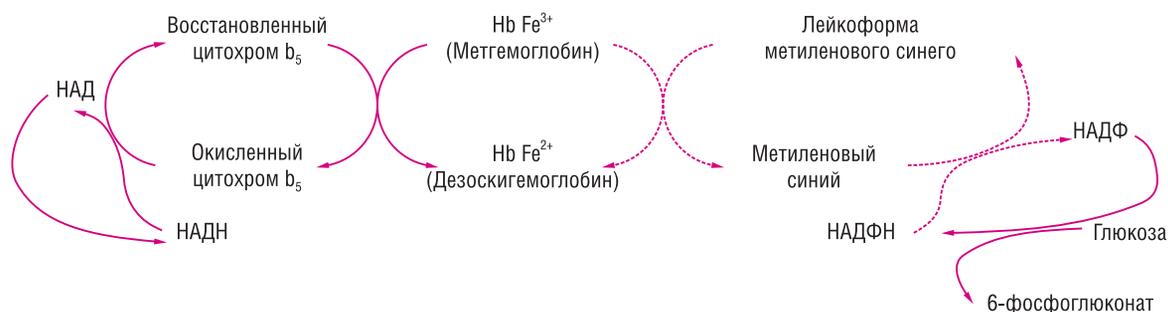
The article describes a clinical case of the development of a severe, life-threatening methemoglobinemia in a patient with a dystrophic form of congenital epidermolysis bullosa while receiving a drug containing benzocaine. The current data on classification, pathogenesis, clinical course and methods for treating this state has been presented. Many substances and drugs that are methemoglobin formers are widespread and can cause chronic methemoglobinemia. Acute severe methemoglobinemia is accompanied by life-threatening organ disorders. In some cases, it may be difficult to diagnose methemoglobinemia due to the polymorphism of the clinical picture, the need for laboratory confirmation of the diagnosis, which may be underperformed in the absence of adequate alertness. The presented clinical case will be useful for doctors of various specialties.

**Key words:** children, methemoglobin, benzocaine, methylene blue, epidermolysis bullosa, esophageal dilatation, intensive care.

(For citation: Tepaev Rustem F., Vishnevskiy Vladimir A., Kuzin Sergey A., Savluk Iuliia V., Gordeeva Olga B., Pytal Anna V., Murashkin Nikolay N. Benzocaine-Induced Methemoglobinemia. A Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (5): 396–401. doi: 10.15690/pf.v15i5.1962)

**Рис. 1.** Механизмы восстановления метгемоглобина

**Fig. 1.** Methemoglobin reduction mechanisms



*Примечание.* Сплошные стрелки — НАД-зависимый путь метаболизма, пунктирные — гексозо-монофосфатный путь.

*Note.* Solid arrows — NAD-dependent metabolic pathway, dotted arrows — hexose-monophosphate pathway.

**ОБОСНОВАНИЕ**

Метгемоглобинемия — клиничко-лабораторный синдром, характеризующийся повышением уровня метгемоглобина в крови, обусловленный врожденными нарушениями в системе метаболизма гемоглобина и/или окислительным дисбалансом вследствие приема различных химических агентов. Центральный цианоз, рефрактерный к оксигенотерапии, вызванный снижением доставки тканям кислорода, — главная характеристика метгемоглобинемии. Диагностика затруднена, с одной стороны, вследствие полиморфизма клинической картины (от бессимптомного течения до фатального исхода), с другой — необходимостью лабораторного подтверждения метгемоглобинемии, что при отсутствии должной остороженности зачастую проблематично. Ранняя диагностика имеет ключевое значение для эффективной терапии [1].

**МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ: ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА Физиология и патофизиология**

Эритроциты содержат гемоглобин, который имеет структуру тетрамера. Молекула гемоглобина состоит из 4 полипептидных цепей, каждая из которых связана с гемом, содержащим железо в восстановленной ( $Fe^{2+}$ ) или окисленной ( $Fe^{3+}$ ) форме. Гемоглобин, содержащий двухвалентное железо, способен связывать кислород, железо в составе гема при этом окисляется. При высвобождении кислорода из оксигемоглобина железо восстанавливается до исходного состояния [1].

Метгемоглобинемией называется состояние, при котором эритроциты содержат более 1,5–2% метгемоглобина. Метгемоглобинемия обусловлена окислением  $Fe^{2+}$  в составе гема до  $Fe^{3+}$ , образующийся при этом метгемоглобин не способен высвобождать кислород, в связи с чем нарушается доставка кислорода к тканям [1–3]. Кроме того, метгемоглобин вызывает сдвиг влево

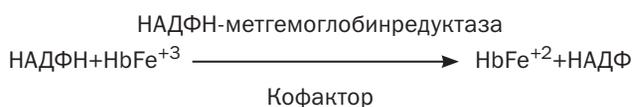
кривой диссоциации оксигемоглобина, что приводит к повышению сродства гемоглобина к кислороду со снижением кислородно-транспортной функции крови. Наличие анемии и цианоза на фоне оксигенотерапии является результатом этих эффектов [1, 3, 4].

Метгемоглобин представляет собой естественный окисленный метаболит гемоглобина, который в норме образуется в организме, однако не превышает при этом физиологического уровня 1–2% [3, 5].

Уровень метгемоглобина регулируется двумя наиболее важными механизмами (рис. 1).

**Механизмы восстановления метгемоглобина**

1. Гексозо-монофосфатный шунтирующий путь внутри эритроцитов, благодаря чему пути, окисляющие агенты, восстанавливаются глутатионом:



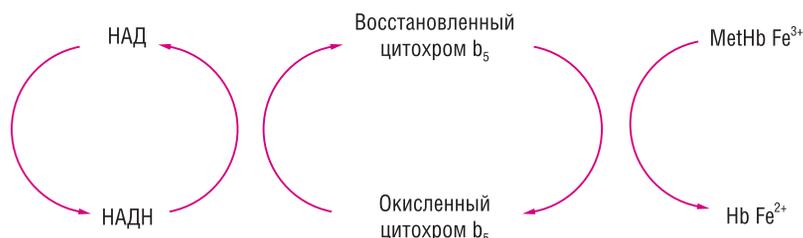
2. Более важный механизм требует участия никотинамидадениндинуклеотида (НАД) для снижения уровня метгемоглобина до его исходного состояния [6].

НАД-зависимое снижение метгемоглобина (путь диафоразы I) является основной ферментативной системой [6, 7]. Цитохром- $b_5$ -редуктаза играет важную роль в этом процессе, перенося электроны с НАД в метгемоглобин, что приводит к восстановлению метгемоглобина до оксигемоглобина. Данный механизм представлен на рис. 2. Эта ферментная система ответственна за восстановление 95–99% метгемоглобина, который образуется в нормальных условиях [6, 8].

НАДФ-зависимое снижение метгемоглобина (путь диафоразы II) обычно играет лишь незначительную роль в удалении метгемоглобина. Эта ферментная система

**Рис. 2.** НАД-зависимый путь метаболизма метгемоглобина

**Fig. 2.** NAD-dependent metabolic pathway of methemoglobin



использует глутатион и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу для восстановления метгемоглобина до гемоглобина, что особенно важно у пациентов с врожденным дефицитом цитохром- $b_5$ -редуктазы [2, 7].

НАДФ-зависимый путь восстановления метгемоглобина может быть ускорен экзогенными кофакторами, такими как метиленовый синий, до пятикратного от его нормального уровня активности. В отсутствие дальнейшего образования метгемоглобина эти пути снижают его содержание со скоростью ~15% в час [7, 8].

Возникновение метгемоглобинемии может быть связано с врожденными факторами, повышенным синтезом и/или уменьшением восстановления метгемоглобина, а также с воздействием токсинов, которые резко влияют на окислительно-восстановительные реакции, увеличивая концентрацию метгемоглобина. Приобретенные формы являются значительно более распространенными по сравнению с врожденными [1, 6].

### **Врожденные (наследственные) метгемоглобинемии**

#### **Дефицит цитохром- $b_5$ -редуктазы**

Существуют по крайней мере две формы врожденно-го дефицита цитохром- $b_5$ -редуктазы. Обе наследуются аутосомно-рецессивно. При более распространенном дефиците I типа цитохром- $b_5$ -редуктаза отсутствует только в эритроцитах. У гомозиготных пациентов отмечается цианоз без дополнительных клинических проявлений. Уровень метгемоглобина варьирует от 10 до 35%. У гетерозиготных пациентов острая метгемоглобинемия развивается только после воздействия определенных лекарств или токсинов.

Дефицит цитохром- $b_5$ -редуктазы II типа встречается существенно реже и составляет лишь 10–15% случаев. При этом состоянии наблюдается дефицит цитохром- $b_5$ -редуктазы во всех клетках организма. Клинические проявления включают умственную отсталость, микроцефалию и другие неврологические осложнения. Пациенты обычно умирают в молодом возрасте. Точный механизм неврологических расстройств неизвестен [8].

#### **Повышенный уровень гемоглобина M**

Метгемоглобинемия может отмечаться при гемоглобинопатиях, в частности при повышенном уровне гемоглобина M. При этом в большинстве случаев тирозин заменяет гистидиновый остаток, который связывает гем с глобином. Эта замена вытесняет гем и позволяет окислять железо в состояние трехвалентного. Следовательно, гемоглобин M более устойчив к восстановлению ферментами метгемоглобина и является функционально неполноценным, имеет сниженное сродство к кислороду. Наследование гемоглобина M является аутосомно-доминантным. У пациентов с данным видом гемоглобинопатии в клинической картине превалирует цианоз без дополнительной симптоматики. Существуют три фенотипических разновидности гемоглобина M, соответствующие генам глобулина (альфа, бета или гамма) следующим образом:

- вариант альфа-цепи: цианоз развивается в неонатальном возрасте и сохраняется на протяжении жизни;
- вариант бета-цепи: цианоз возникает через несколько месяцев после рождения, когда уровень fetalного гемоглобина снижается;
- вариант гамма-цепи вызывает переходный неонатальный цианоз, который устраняется после снижения уровня fetalного гемоглобина [1].

### **Приобретенные метгемоглобинемии**

Приобретенные формы метгемоглобинемии являются более распространенными в сравнении с врожденными. Реальная заболеваемость сложна для оценки и может быть намного выше, чем документируется [8].

Приобретенная метгемоглобинемия чаще встречается у недоношенных и детей младше 4 мес жизни, что обусловлено следующими факторами:

- высоким уровнем fetalного гемоглобина, который может окисляться легче, чем гемоглобин взрослого типа;
- низкой активностью цитохром- $b_5$ -редуктазы, уровень которой повышается с возрастом, достигая уровня взрослого человека в возрасте 4 мес жизни;
- низкой кислотностью желудочного сока у младенцев, что способствует пролиферации бактерий с возможной конверсией пищевых нитратов в нитриты [6].

Наиболее частой причиной развития приобретенных метгемоглобинемий является использование или воздействие лекарственных препаратов, химических веществ или токсинов, являющихся метгемоглобинообразователями, например:

- органических и неорганических нитритов и нитратов, которые могут попасть в питьевую воду в результате применения органических удобрений;
- местных анестетиков (например, бензокаин, лидокаин, прилокаин), предрасполагающими факторами при этом являются повреждение слизистой оболочки (что ведет к повышенной абсорбции), ранее не диагностированный дефицит метгемоглобинредуктазы, передозировка;
- сульфата меди;
- органических соединений (хлорит натрия, карбонат аммония, 2,4-динитрофенол);
- противомаларийных препаратов (хлорохин и др.);
- противоопухолевых средств (циклофосфамид, ифосфамид, флутамид);
- анальгетиков и антипиретиков (ацетаминофен, ацетанилид, фенацетин и целекоксиб);
- снотворных препаратов (зопиклон);
- гербицидов и инсектицидов;
- диагностических средств — метиленового синего (высокой дозы или у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), индиго кармина;
- антисептиков (резорцин);
- противорвотных препаратов (метоклопрамид);
- антибиотиков (сульфониламиды, нитрофураны и парааминосалициловая кислота);
- промышленных/бытовых агентов (аниловые красители, нитробензол, нафталин, аминофенол и нитроэтан — средство для удаления лака) [1, 2, 8].

### **Клинические проявления**

Клиническая симптоматика зависит от уровня метгемоглобина в крови и включает изменение цвета кожного покрова и цвета крови при уровне метгемоглобина до 15%. По мере роста содержания метгемоглобина в крови и превышения им 15% как следствие тканевой ишемии возникают неврологические и кардиологические симптомы. Уровень выше 70% является смертельным [1, 2].

При метгемоглобинемии цианоз обычно является первым клиническим симптомом. Дисфункции со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем также одними из первых присутствуют в клинической картине заболевания, что обусловлено высо-

**Рис. 3.** Восстановление метгемоглобина при участии метиленового синего и метгемоглобинредуктазы

**Fig. 3.** Methemoglobin reduction by methylene blue and methemoglobin reductase



кой потребностью организма в кислороде. Окисленная кровь имеет ярко-красный цвет, деоксигенированная — темно-красный, а содержащийся в крови метгемоглобин окрашивает кровь в красно-коричневый цвет [1, 3].

Клинические признаки цианоза зависят от содержания метгемоглобина в крови. Изменение цвета кожи возникает у пациентов с уровнем метгемоглобина 10%, что составляет приблизительно 15 г/л. Для сравнения, для развития клинического цианоза требуется повышение дезоксигемоглобина до 50 г/л. Цианоз у пациентов с метгемоглобинемией и сопутствующей анемией развивается позже, чем у пациентов без анемии [2, 7].

Симптоматика, характерная для более высоких уровней метгемоглобина:

- 3–15% — небольшое изменение окраски кожного покрова (бледные, серые или цианотичные кожные покровы);
- 15–20% — цианоз, другие клинические проявления могут отсутствовать;
- 25–50% — головная боль, одышка, нарушение сознания, слабость, сердцебиение, боль в груди;
- 50–70% — нарушения ритма сердца, изменения ментального статуса, делирий, бред, судороги, кома, декомпенсированный ацидоз;
- более 70% — обычно смерть.

По данным физикального обследования можно обнаружить:

- изменение окраски кожного покрова в сторону цианоза;
- при уровне метгемоглобина 15 г/л или более — цианоз;
- кому;
- нарушения ритма сердца (брадикардия или желудочковые нарушения ритма);
- ацидоз;
- ишемию миокарда и/или головного мозга;
- скелетные аномалии и умственную отсталость в случае хронической метгемоглобинемии [1].

### Лечение

Раннее распознавание метгемоглобинемии имеет ключевое значение. Лечение определяется тяжестью симптоматики: тяжелая острая метгемоглобинемия опасна для жизни, поэтому требует экстренной терапии. Хроническая легкая метгемоглобинемия зачастую бессимптомна и не требует лечения. Терапию следует инициировать при острой метгемоглобинемии с уровнем метгемоглобина  $\geq 20\%$  (или при более низком уровне, если имеют место тяжелые сопутствующие заболевания с органическими дисфункциями) [1, 7, 8].

*Стартовая терапия:*

- кислородотерапия (инсуффляция 100% кислорода через лицевую маску, при необходимости — перевод на искусственную вентиляцию легких);

- определение этиологического фактора (например, токсина или лекарственного средства);
- удаление метгемоглобинообразователя, если это возможно;
- внутривенное введение метиленового синего является первостепенной мерой неотложной помощи при острой метгемоглобинемии, сопровождающейся клиническими проявлениями (противопоказано при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, т.к. возможен гемолиз, и неэффективно при гемоглобинопатии М): вводится в дозировке 1–2 мг/кг (10 мг/мл) в течение 15–30 мин с интервалом 1 ч [6, 8, 9]. Метиленовый синий играет роль дополнительного кофактора, передающего электрон от НАДФН на метгемоглобин, восстанавливая последний в течение 1–2 ч (рис. 3). В процессе реакции образуется его лейкоформа. Следовательно, для того чтобы препарат выполнял функции антидота, необходимо нормальное содержание НАДФН в эритроцитах. Окислительно-восстановительная система, формируемая метиленовым синим и его лейкоформой, действует обратимо, и при избытке окисленной формы (введение необоснованно высокой дозы препарата — 7–15 мг/кг) может произойти дополнительное метгемоглобинообразование [1, 6, 7];
- гипербарическая оксигенация — еще один метод лечения в том случае, если метиленовый синий не эффективен или противопоказан;
- при неэффективности метиленового синего и/или при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы показано проведение обменного переливания крови;
- инфузионная терапия и бикарбонат натрия (для коррекции метаболического ацидоза);
- аскорбиновая кислота непосредственно взаимодействует с токсикантами в эритроцитах, но скорость процесса низка, и в этой связи препарат назначают лишь в случае метгемоглобинемии, обусловленной дефицитом редуктаз [1].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

7.04.2018 в 14:00 последовал вызов дежурного реаниматолога в отделение хирургии в связи с развитием у пациентки С. диффузного цианоза кожного покрова и видимых слизистых оболочек (девочке 5 лет 11 мес, диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма. Стеноз пищевода»).

Из анамнеза известно, что 7.04.2018 в 12:00 выполнена баллонная дилатация просвета пищевода под общей анестезией. В послеоперационном периоде отмечался выраженный болевой синдром в за грудиной области, по поводу чего ребенок получал Алмагель А.

При осмотре: ребенок в сознании, в состоянии резкого возбуждения, мечется, срывает кислородную маску. Отмечается выраженный диффузный цианоз кожного

покрова и видимых слизистых оболочек. Дыхание через нос не затруднено, аускультативно — везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. SpO<sub>2</sub> 52–78%. Тоны сердца громкие, ритмичные. Пульс на периферических сосудах удовлетворительного наполнения. Частота сердечных сокращений 82–148 уд./мин. Артериальное давление 98/51 мм рт.ст. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени и селезенки не увеличены. Аллергоанамнез не отягощен.

*Получала следующую базовую терапию по основному заболеванию:*

- макрогол в дозе 4 г 2 раза/сут;
- льняное масло по 1/2 чайной ложки 3 раза в день за 15 мин до еды;
- клизма с вазелиновым маслом 100 мл + свечи с метилурацилом по 1/2 свечи 1 раз на ночь;
- тримебутин по 50 мг 3 раза в день за 30 мин до еды;
- глазные капли индометацин 0,1%, глазная мазь Солкосерил за веко;
- промывание полости носа с декспантенолом, далее мометазона фуолат по 1 впрыскиванию 2 раза в день;
- на слизистую оболочку полости рта в области пузырей — обезболивающий гель на основе лидокаина, эпителизирующую пасту Солкосерил дентальный;
- наружно: обработка эрозий и пузырей раствором Октенисепт, прокалывание пузырей стерильной иглой с дальнейшим их опорожнением, на эрозии и вскрытые пузыри — крем декспантенол (Бепантен). Перевязки с использованием атравматичных средств — Мепитель (Mepitel), Мепилекс (Mepilex); поверх сетчатых материалов — салфетки Медикомп (Medicomp). Вторичная повязка — бинты Пеха-крепп (Peha-crepp) и Пеха-хафт (Peha-haft). На мокнущие поверхности — судокрем, цинковую пасту. На эрозии — Куриозин + облепиховое масло + порошок Банеоцин в равных пропорциях (чередование). Купание в теплой воде с применением масла Мустела (Mustela), периодически — ванночки с раствором хлоргексидина (400 мл).

Последний прием пищи — за полчаса до вышеописанного состояния. Со слов мамы, девочка на протяжении длительного периода без количественного учета принимала препарат «Алмагель А», содержащий в составе бензокаин.

Начата инсуффляция увлажненным кислородом через лицевую маску: скорость потока 10 л/мин; внутривенно введен дексаметазон в дозе 6 мг — без положительной динамики. Ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В 14:10 состояние ребенка крайне тяжелое, нестабильное, отмечается выраженное психомоторное возбуждение. В связи с нарастающей десатурацией до 60% и неэффективностью кислородотерапии ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких через эндотрахеальную трубку. Установлен назогастральный зонд, выполнено промывание желудка (отделяемое скудное, слизистое).

*Результаты обследования в отделении реанимации и интенсивной терапии:*

- клинический анализ крови: гемоглобин 114 г/л, эритроциты  $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $10,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $355 \times 10^9$ /л;
- показатели радиометра: pH 7,51; pO<sub>2</sub> 508 мм рт.ст.; pCO<sub>2</sub> 24 мм рт.ст.; FMetHb 49,2%; лактат 1,8; глюкоза 6,3 ммоль/л;

- эхокардиография (заключение): полости сердца не расширены, перегородки интактны, стенки не утолщены, клапаны и крупные сосуды не изменены. Глобальная и локальная систолические функции левого желудочка удовлетворительные. Насосная функция сердца достаточная;
- рентгенография органов грудной клетки (заключение): органы грудной клетки без патологии.

Учитывая данные анамнеза (применение препарата, содержащего бензокаин), клиническую картину (генерализованный цианоз), особенности ментального статуса (выраженное психомоторное возбуждение), показатели лабораторного исследования (повышение MetHb до 49,2%), установлен диагноз: «Острая приобретенная метгемоглобинемия, тяжелая форма». В связи с этим внутривенно был введен метиленовый синий в дозировке 1 мг на кг массы тела в течение 15 мин.

В 14:20 после первого введения отмечалось повышение сатурации кислородом с 60 до 85%, цианоз при этом сохранялся, поэтому повторно в прежней дозе был введен метиленовый синий.

Состояние ребенка тяжелое, относительно стабильное. Находится в состоянии медикаментозной седации. Цианоз сменился бледностью кожного покрова. Продолжается искусственная вентиляция легких. При санации трахеобронхиального дерева количество отделяемой мокроты скудное. Аускультативно дыхание проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются, SpO<sub>2</sub> 95–98%. Тоны сердца громкие, ритмичные. Пульс на периферических сосудах удовлетворительного наполнения. Частота сердечных сокращений 103 уд./мин. Артериальное давление 92/53 мм рт.ст. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Стула не было. Мочеиспускание по уретральному катетеру, моча желтого цвета в объеме 150 мл.

По данным радиометра (венозная кровь): pH 7,38; pO<sub>2</sub> 39 мм рт.ст.; pCO<sub>2</sub> 37 мм рт.ст.; FMetHb 15,8%; лактат 0,7; глюкоза 4,2 ммоль/л.

В связи с положительной динамикой седация отключена. В 16:00 ребенок экстубирован, самостоятельное дыхание с инсуффляцией кислорода через лицевую маску 2 л/мин. Состояние ребенка тяжелое, стабильное. Ребенок в сознании, открывает глаза, адекватно реагирует на осмотр. Аускультативно дыхание проводится по всем полям, хрипов нет, SpO<sub>2</sub> 98–100%. Тоны сердца громкие, ритмичные. Пульс на периферических сосудах удовлетворительного наполнения. Частота сердечных сокращений 100 уд./мин. Артериальное давление 98/51 мм рт.ст. При санации ротовой полости умеренное количество слизистой мокроты. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный по всем отделам. Стула не было. Мочеиспускание по уретральному катетеру, моча желто-зеленого цвета, 300 мл.

Показатели радиометра (венозная кровь): pH 7,33; pO<sub>2</sub> 54 мм рт.ст.; pCO<sub>2</sub> 46 мм рт.ст.; FMetHb 2,2%; лактат 0,6; глюкоза 5,6 ммоль/л.

Девочка наблюдалась в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии в течение суток, после чего была переведена в отделение хирургии в удовлетворительном состоянии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжесть метгемоглобинемии широко варьирует в зависимости от причины развития: от бессимптомных форм при хронических интоксикациях и/или генетически детерминированных состояниях до жизнеугрожающих.

щих вплоть до фатального исхода при острых отравлениях.

Специалист должен проявлять клиническую настороженность в отношении метгемоглобинемии при симптоматике центрального цианоза на фоне отсутствия респираторных нарушений и насосной функции сердца, что позволит провести своевременную диагностику, лечение и избежать фатальных осложнений.

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Отсутствует.

#### **FINANCING SOURCE**

Not specified.

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Конфликт интересов, подлежащий обнародованию, отсутствует.

#### **CONFLICT OF INTEREST**

Not declared.

#### **ORCID**

**Р.Ф. Тепаев**

<http://orcid.org/0000-0001-6667-9472>

**О.Б. Гордеева**

<http://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

**Н.Н. Мурашкин**

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

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Denshaw-Burke M, DelGiaccio E, Curran AL, et al. Methemoglobinemia: practice essentials, background, pathophysiology [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 14]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/204178-overview#a3>.
2. Kwok S, Fischer JL, Rogers JD. Benzocaine and lidocaine induced methemoglobinemia after bronchoscopy: a case report. *J Med Case Rep*. 2008;2:16. doi: 10.1186/1752-1947-2-16.
3. Gay HC, Amaral AP. Acquired methemoglobinemia associated with topical lidocaine administration: a case report. *Drug Saf Case Rep*. 2018;5(1):15. doi: 10.1007/s40800-018-0081-4.
4. Kumar AR, Dunn N, Naqvi M. Methemoglobinemia associated with prilocaine-lidocaine cream. *Clin Pediatr*. 1997;36(4):239–240. doi: 10.1177/000992289703600410.
5. Chegondi M, Ten I, Totapally B. Dapsone-induced methemoglobinemia in a child with end-stage renal disease: a brief review. *Cureus*. 2018;10(4):e2513. doi: 10.7759/cureus.2513.
6. Kuiper-Prins E, Kerkhof GF, Reijnen CG, van Dijken PJ. A 12-day-old boy with methemoglobinemia after circumcision with local anesthesia (lidocaine/prilocaine). *Drug Saf Case Rep*. 2016;3(1):12. doi: 10.1007/s40800-016-0033-9.
7. Canning J, Levine M. Case files of the medical toxicology fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: methemoglobinemia following dapsone exposure. *J Med Toxicol*. 2011;7(2):139–146. doi: 10.1007/s13181-011-0151-9.
8. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med*. 1999;34(5):646–656. doi: 10.1016/S0196-0644(99)70167-8.

DOI: 10.15690/pf.v15i5.1963

М.Ю. Степанян<sup>1</sup>, Е.В. Комарова<sup>2</sup>, М.М. Лохматов<sup>2</sup><sup>1</sup> СМ-клиник<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Маноимпедансометрическая диагностика функции пищевода у детей с диспепсией

## Контактная информация:

Степанян Марина Юлиановна, врач-педиатр, детский гастроэнтеролог СМ-клиники

Адрес: 125130, Москва, ул. Приорова, д. 36, тел.: +7 (495) 480-85-60, e-mail: stepanianmarina@yandex.ru

Статья поступила: 11.07.2018 г., принята к печати: 07.09.2018 г.

**Обоснование.** Внедрение в детскую практику новых методов диагностики функциональных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта позволит выявить истинную причину изменений моторики пищевода при различных его патологиях, что существенно изменит тактику лечения, так как подбор терапии будет основан на патогенетических особенностях развития заболевания. **Цель исследования** — осветить возможности и преимущества маноимпедансометрии высокого разрешения в сопоставлении с давно изученной и применяемой в детской практике эзофагогастродуоденоскопией и доказать, что только благодаря новому методу диагностики моторных нарушений пищевода можно определить причину возникновения диспепсических жалоб у детей.

**Методы.** Представлены результаты собственного обследования детей в возрасте от 7 лет до 17 лет 11 мес ( $n=23$ ) с клиническими проявлениями функциональных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта. **Результаты.** По данным маноимпедансометрии выявлено, что от давления в дистальном отделе пищевода зависит время нахождения субстрата в пищеводе ( $p<0,02$ ) и скорость его прохождения по пищеводу: чем ниже давление в дистальном отделе, тем ниже скорость прохождения жидкости и выше степень ее заброса в пищевод ( $p<0,001$ ). Сниженная скорость указывает на гипотонус нижнего отдела пищевода и нижнего пищеводного сфинктера, что предусматривает лишь корректировку физиотерапевтическими методами лечения, поскольку оперативное вмешательство при таких состояниях неэффективно. **Заключение.** Метод маноимпедансометрии позволяет определить показания к проведению оперативного лечения и спрогнозировать эффективность проводимой антирефлюксной хирургической коррекции.

**Ключевые слова:** манометрия, импедансометрия, эзофагогастродуоденоскопия, пищевод, дети.

(Для цитирования: Степанян М.Ю., Комарова Е.В., Лохматов М.М. Маноимпедансометрическая диагностика функции пищевода у детей с диспепсией. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (5): 402–409. doi: 10.15690/pf.v15i5.1963)

402

Marina Ju. Stepanyan<sup>1</sup>, Elena V. Komarova<sup>2</sup>, Maksim M. Lohmatov<sup>2</sup><sup>1</sup> SM-Clinic<sup>2</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Mano-Impedancemetric Diagnosis of Esophageal Function in Children With Dyspepsia

**Background.** Introduction of new methods of diagnosing functional disorders of the upper gastrointestinal tract into children's practice will reveal the true cause of changes in esophageal motility in its various pathologies, which will significantly change the treatment tactics, since the selection of therapy will be based on the pathogenetic mechanisms of disease development. **Our aim was** to highlight the capabilities and benefits of high-resolution mano-impedancemetry in comparison with esophagogastroduodenoscopy, which has been studied and used in pediatric practice for a long time, and to prove that only due to a new method for diagnosing esophageal motility disorders, it is possible to determine the cause of dyspeptic complaints in children. **Patients and Methods.** The results of our own examination of children aged from 7 to 17 years 11 months ( $n = 23$ ) with clinical manifestations of functional disorders of the upper gastrointestinal tract have been presented. **Results.** According to the mano-impedancemetry data, it has been found that the time of the substrate in the esophagus ( $p<0.02$ ) and the speed of its passage through the esophagus depend on the pressure in the distal esophagus: the lower the pressure in the distal esophagus, the lower the fluid flow rate and the higher the degree of its reflux ( $p<0.001$ ). Decreased speed indicates hypotonia of the lower esophagus and lower esophageal sphincter, which provides only a correction by physiotherapeutic treatment methods since surgical intervention in such conditions is ineffective. **Conclusion.** The method of mano-impedancemetry allows to determine the indications for surgical treatment and to predict the efficacy of the conducted anti-reflux surgical correction.

**Key words:** manometry, impedancemetry, esophagogastroduodenoscopy, esophagus, children.

(For citation: Stepanyan Marina Ju., Komarova Elena V., Lohmatov Maksim M., Gordeeva Irina G. Mano-Impedancemetric Diagnosis of Esophageal Function in Children With Dyspepsia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (5): 402–409. doi: 10.15690/pf.v15i5.1963)

## ОБОСНОВАНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) обусловлена нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, в частности регулярным забросом в пищевод содержимого желудка, а иногда и двенадцатиперстной кишки, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов [1, 2]. Заброс содержимого нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта повреждает слизистую оболочку дистального отдела пищевода, что приводит к катаральным (поверхностным), эрозивным или язвенным дефектам эпителия, а в ряде случаев — к цилиндроклеточной метаплазии [3].

Известно, что патологический гастроэзофагеальный рефлюкс [1, 4], возникающий вследствие недостаточности запирающего механизма кардии, обусловленного, в первую очередь, несостоятельностью нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и опосредованно грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, является ключевым патогенетическим механизмом возникновения ГЭРБ. Выраженность дистрофических изменений слизистой оболочки пищевода в результате воздействия рефлюктата зависит от объема содержимого, состава (соляная кислота, желчные кислоты, лизолецитин, пепсин, панкреатические ферменты и т.д.) и длительности конформационного воздействия, а также определяется сохранностью пищеводного клиренса и собственной сопротивляемости слизистой оболочки пищевода [4].

С 1991 г. благодаря совершенствованию методов диагностики, а также разработке и внедрению лапароскопических технологий в хирургию ГЭРБ во всем мире заметно возросло количество антирефлюксных операций [5]. Однако, в связи с отсутствием положительной динамики купирования симптомов рефлюкса у данной категории пациентов с начала 2000-х годов наблюдается тенденция снижения числа оперативных вмешательств с целью восстановления запирающей функции пищевода [5]. Возможно, отсутствие ожидаемых результатов после операции связано с некорректным отбором пациентов при обследовании функции моторики пищевода и определении показаний к операции [5].

До недавнего времени для диагностики ГЭРБ использовали эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) — информативный, безопасный, удобный в применении, экономичный метод исследования для детей всех возрастов [6], с помощью которого оценивается целый ряд параметров пищевода, в частности выраженность и распространенность гиперемии слизистой оболочки; наличие эрозий, язв, наложений фибрина, отека складок пищевода и кардиального сфинктера; состоятельность кардиального сфинктера; сосудистый рисунок, в том числе метод помогает выявить осложнения заболевания (перфорации, пенетрации, пищевод Барретта, злокачественное поражение, стеноз пищевода) [7].

Мнения ученых по ЭГДС неоднозначны: одни считают, что данный малоинвазивный и безопасный высокоинформативный метод исследования, имеющий к тому же низкую стоимость, следует выполнять всем пациентам при подозрении на ГЭРБ [8, 9], другие придерживаются мнения о необоснованно частом применении эндоскопии у детей при диагностике гастроэзофагеального рефлюкса [10]. Высказываются также предположения о недостоверности заключения диагноза патологического гастроэзофагеального рефлюкса, поскольку таковой может быть спровоцирован самим исследованием

[8]. По мнению авторов, тяжесть клинических проявлений и продолжительность заболевания не коррелируют с выраженностью эндоскопических изменений [8]. И действительно, в последнее время увеличилось количество жалоб на диспепсию у детей, однако эндоскопическая картина при всем разнообразии жалоб остается неизменной — около 50–60% больных имеют эндоскопически «негативные формы» ГЭРБ [11].

Таким образом, в настоящее время остро стоит вопрос о способах диагностики «негативных форм» ГЭРБ. По данным зарубежных источников, одним из них может стать импедансометрия — разработанный в 1990 г. сочетанный метод диагностики двигательной функции пищевода [11, 12], однако в России подобных исследований не проводилось. Благодаря одновременной оценке внутрипросветного давления и координации прессорной активности мускулатуры пищевода появилась возможность оценить сократительную функцию всех отделов пищевода, выявить нарушения эзофагогастральной координации, определить направление движения болюса (вверх или вниз), время его движения и полноту транзита по пищеводу [13]. Преимуществом импедансометрии является использование функциональных проб, которые позволяют изучить моторику пищевода и его клиренс путем определения показателей сократительной способности стенки пищевода и деятельности его сфинктеров не только во время приема жидкости, но и при имитации приема твердой пищи [14–16].

В результате использования импедансометрии удалось обнаружить, что при эндоскопически «негативных формах» ГЭРБ происходят снижение амплитуды перистальтических волн, изменение силы мышечных сокращений в грудном отделе пищевода, возникают частые спонтанные расслабления НПС и снижение давления в этой области, уменьшение числа эффективных перистальтических сокращений и сокращений в минуту, увеличение количества длительных перистальтических сокращений [17]. При соблюдении инструкций производителя и использовании рекомендованных расходных материалов импедансометрическое исследование обеспечивает четкое представление о состоянии сократительной способности пищевода. В целом данные манометрии и импедансометрии настолько надежны, что позволяют не использовать инвазивные методы диагностики, в том числе ЭГДС, а также избежать необоснованных хирургических коррекций рефлюкса [18, 19].

Исходя из основных преимуществ манометрии высокого разрешения в сочетании с импедансометрией можно определить следующие показания для этого метода [20]:

- уточнение диагноза у пациентов с функциональной дисфагией при эндоскопически негативных формах гастроэзофагеального рефлюкса;
- оценка функционального состояния антирефлюксного барьера, представленного НПС;
- дифференциальная диагностика диффузного эзофагоспазма и ахалазии кардии;
- показания к проведению антирефлюксной терапии.

Целью настоящего исследования было определение возможностей использования данного метода диагностики функциональных нарушений пищевода у детей. Конечная основная цель — оценка эвакуаторной и моторной функций пищевода у детей с ГЭРБ и рефлюкс-эзофагитом. Дополнительная цель — оценка клинических проявлений (жалоб пациента) при ГЭРБ и рефлюкс-эзофагите.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Выполнено проспективное исследование.

Комплекс клинического обследования детей включал подробный сбор анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр, общепринятые лабораторные и инструментальные исследования, в том числе всем детям были проведены эзофагогастродуоденоскопия и манометрия пищевода (выполнено М.Ю. Степанян).

На первом этапе всем детям проводилась ЭГДС, по результатам которой были сформированы 2 группы — дети с ГЭРБ и дети с рефлюкс-эзофагитом.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- дети в возрасте от 7 лет до 17 лет;
- клинические проявления дисфункции моторики пищевода;
- подписанное добровольное информированное согласие.

#### Критерии невключения:

- неврологические и психические заболевания;
- эмоциональная лабильность;
- наличие травм носа;
- тяжелое соматическое состояние;
- противопоказания для зондового обследования.

### Диагностические критерии

Дисфункцию моторики пищевода устанавливали при наличии двух и более нижеперечисленных жалоб: изжога, отрыжка, боли за грудиной, чувство кома в горле, тошнота.

### Условия проведения

В исследование включали детей, находившихся на стационарном лечении в отделениях НМИЦ здоровья детей в период с сентября 2015 по июнь 2016 г. Инструментальное обследование детей выполнено в отделении восстановительного лечения детей с гастроэнтерологической патологией (манометрия) и в отделении эндоскопических и морфологических исследований (ЭГДС).

### Описание медицинского вмешательства

#### ЭГДС

Регистрировались следующие данные ЭГДС: степень дилатации пищевода; состояние слизистой оболочки пищевода; наличие дополнительных образований в просвете пищевода; недостаточность и/или пролапс кардиального отдела желудка в пищевод; расположение зубчатой линии.

Критериями диагностики ГЭРБ являлись наличие воспаления в пищеводе, пролапс и/или недостаточность кардии; критерием диагностики рефлюкс-эзофагита — только наличие воспаления в пищеводе.

На следующем этапе исследования всем детям через сутки после ЭГДС при наличии добровольно подписанного согласия на процедуру была проведена манометрия высокого разрешения в сочетании с импедансометрией.

### Манометрия

Манометрия пищевода выполнена на аппарате Sandhill Scientific Insight G3 (США). За 12 ч до проведения процедуры дети не принимали пищу. Прием жидкостей запрещался за 3–4 ч до исследования. Сбор жалоб, анамнез и уточнение аллергических реакций на сосудосуживающие препараты, лидокаин и компоненты желе являлись обязательными полями для заполнения

информации о пациенте, после чего можно было приступить к сухой и влажной калибровке зонда, согласно инструкции. Подобная процедура проводится перед каждым исследованием и необходима для получения корректных результатов.

Исследование начиналось с введения зонда трансназально в положении пациента сидя. Перед введением зонда полость носа пациента орошалась сосудосуживающими каплями (оксиметазолин), а наконечник зонда обрабатывался гелем с лидокаином. Анестезия глотки не проводилась в связи с риском подавления глоточно-кашлевого рефлекса и изменения результатов исследования. Зонд вводился ниже уровня нижнего пищеводного сфинктера для определения базовой линии желудка, а затем подтягивался чуть выше, так чтобы самый дистальный датчик был на уровне нижнего пищеводного сфинктера. Далее ребенка просили задерживать сглатывание слюны («сухие» глотки), определяя таким образом шкалу покоя — референсную точку для всех последующих измерений. Затем проводилась серия «влажных» глотков с физиологическим раствором (10 глотков по 5 мл каждый) с целью регистрации моторной и эвакуаторной функций, в ходе которых пациенту следовало по возможности воздержаться от глотков слюны, покашливания и разговоров. Далее следовал процесс имитации приема пищи: пациент съедал специальное желе, рекомендованное производителем (10 ложек по 5 г) для определения возможностей пищевода протолкнуть более твердую субстанцию. После всех глотков, когда ребенок адаптировался к нахождению зонда в пищеводе, шкала покоя определялась повторно для исключения ошибок. Затем катетер извлекался.

При исследовании оценивались следующие параметры:

- общая скорость прохождения воды по пищеводу;
- продолжительность нахождения единицы жидкости на определенном участке пищевода;
- амплитуда перистальтической волны, наличие заброса жидкости в пищевод;
- количественные показатели совокупной перистальтической активности;
- давление в сфинктерах пищевода, тонус стенки органа. Наличие многоцветного объемного изображения на мониторе аппарата позволяло проследить продвижение перистальтической волны по пищеводу в режиме реального времени (рис. 1).

### Исходы исследования

Основной исход исследования заключался в выявлении параметров, достоверно подтверждающих функциональное нарушение пищевода.

### Методы регистрации исходов

Анализ результатов, полученных методом манометрии высокого разрешения, проводился с учетом Чикагской классификации нарушений моторики пищевода (2008; последний пересмотр — в 2011 г.; табл. 1) [21].

### Этическая экспертиза

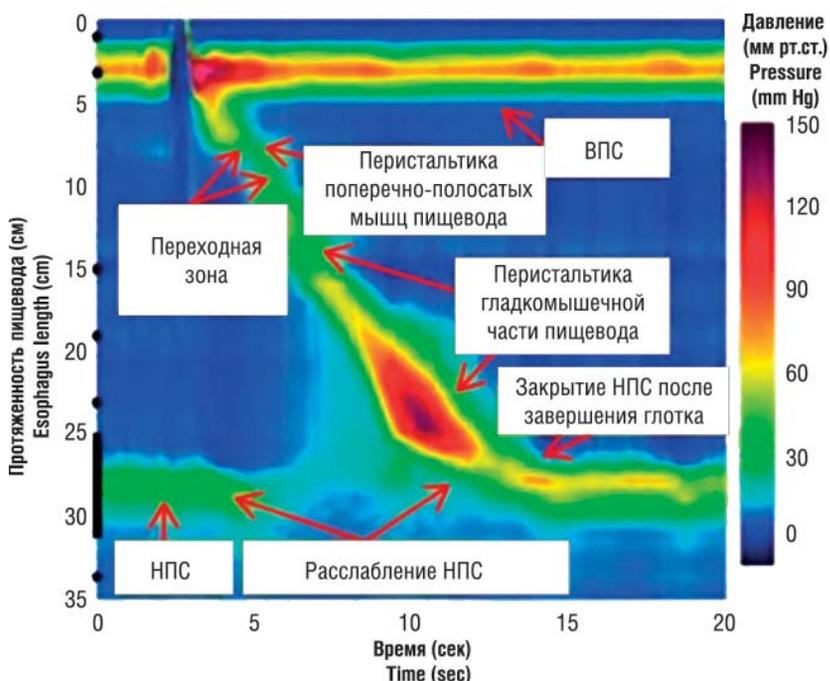
Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 11 от 23.12.2014).

### Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов выполнен на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0. Количественные данные представлены в виде  $M \pm \sigma$

**Рис. 1.** Манометрия высокого разрешения (собственное наблюдение)

**Fig. 1.** High resolution manometry (own observation)



*Примечание.* ВПС — верхний пищеводный сфинктер, НПС — нижний пищеводный сфинктер.

*Note.* UES — upper esophageal sphincter, LES — lower esophageal sphincter.

(среднее значение ± стандартное отклонение), качественные признаки — в виде абсолютных значений с указанием частоты встречаемости в процентах. Для сравнения цифровых данных в двух выборках пользовались *t*-критерием Стьюдента. Также для оценки достоверности различий качественных признаков применялись альтернативный двусторонний анализ Фишера и критерий согласия Пирсона  $\chi^2$ . Различия считали достоверными на уровне значимости 95% при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

На основании критериев соответствия в исследовании были включены 23 пациента (6 девочек, 17 мальчиков, средний возраст 13 лет) с клиническими проявлениями дисфункции моторики пищевода. В результате проведенной ЭГДС у 12 детей были установлены эндоскопические признаки ГЭРБ — воспаление в пищеводе, пролапс и/или недостаточность кардиального сфинктера, гастроэзофагеальный рефлюкс; у 11 детей — признаки эзофагита (только признаки воспаления в пищеводе). Клинические проявления представлены в табл. 2.

### Основные результаты исследования

Статистический анализ по данным гастроскопии показал, что кардиальный сфинктер смыкается полностью у всех детей с эзофагитом и не смыкается полностью в 100% случаев у детей с ГЭРБ. Перистальтика сохранялась в 100% случаев при эзофагите, в 75% — при ГЭРБ. Других достоверных отличий в группах не обнаружено.

По данным импедансометрии выявлено отсутствие разницы между группами при оценке функционального состояния пищевода в состоянии покоя, однако существует ряд отличий при употреблении жидкости (табл. 3), в частности:

**Таблица 1.** Чикагская классификация нарушений моторики пищевода (Аскона, 2011) [21]

**Table 1.** Chicago classification of esophageal motility disorders (Ascona, 2011) [21]

Ахалазия	Тип 1 Тип 2 Тип 3 Нарушение проходимости кардии
Заболевания, связанные с нарушением моторики	Диффузный эзофагоспазм Чрезмерная интенсивность сокращений DCI: >8000 («отбойный молоток») Гипокинезия/отсутствие сокращений
Изменения перистальтики	Нарушение перистальтики с большими разрывами Нарушение перистальтики с малыми разрывами Незавершенная перистальтика Ускоренные сокращения Гиперкинезия грудного отдела пищевода («пищевод Щелкунчика»)

**Таблица 2.** Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, включенных в исследование

**Table 2.** Clinical manifestations in children included in the study

Клинические проявления	Число детей, %		p
	Мальчики	Девочки	
Боль за грудиной	62,8	71,4	0,452
Изжога	65,1	82,1	0,119
Отрыжка	58,1	92,9	0,001
Тошнота	69,8	75,0	0,632
Ощущение кома в горле	69,8	89,3	0,054

- качественный анализ в группах показал, что для детей с ГЭРБ более характерно снижение давления в НПС, а для детей с рефлюкс-эзофагитом — повышение;
- в 50% случаев у детей из группы ГЭРБ остаточное расслабление НПС превышало нормальные величины, что указывает на его недостаточность;
- при проведении манометрии, по данным десятичной статистики, среднее значение скорости прохождения субстрата по пищеводу в группе детей с ГЭРБ составило  $2,96 \pm 0,41$ , в группе детей с рефлюкс-эзофагитом —  $4,77 \pm 0,85$  (разница статистически достоверная:  $t=1,928$ ;  $p<0,05$ );
- при определении продолжительности нахождения субстрата в пищеводе эта величина была значительно больше у детей из группы ГЭРБ, чем у детей с эзофагитом. В группе с диагнозом ГЭРБ отмечается прямая корреляция продолжительности нахождения жидкости в пищеводе и давления в дистальном отделе пищевода ( $r=0,56$ ). У больных с рефлюкс-эзофагитом эта зависимость обратная ( $r=-0,62$ ). Достоверность различия —  $p<0,02$  ( $Z=2,80$ );
- при определении амплитуды перистальтической волны (давление в нижних отделах пищевода) в каждом участке пищевода выявлено нарастание давления от верхних отделов к нижним, как это и должно быть в норме, однако у детей с ГЭРБ этой зависимости не отмечено, а давление в дистальном отделе пищевода практически в 2 раза ниже, чем у пациентов с эзофагитом;
- в группе больных ГЭРБ отмечается прямая достоверная положительная корреляция скорости прохождения жидкости по пищеводу и ретроградного заброса жидкости ( $r=0,97$ ). У больных с рефлюкс-эзофагитом этой зависимости нет ( $r=-0,02$ ). Достоверность различия —  $p<0,001$  ( $Z=4,38$ ). Таким образом, чем ниже скорость, тем больше заброс жидкости в пищевод.

### Клинический случай

Приводим описание случая, когда тактика ведения пациента была изменена по результатам манометрии.

Пацентка К., возраст 14 лет 11 мес. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, развивающейся на фоне угрозы прерывания на протяжении всей беременности; первых самостоятельных срочных родов, протекавших без особенностей. Масса тела при рождении 3700 г, длина тела 54 см, оценка по шкале

APGAR 8/9 баллов. Состояние после рождения расценено как удовлетворительное; выписана из родильного дома на 5-е сут. На грудном вскармливании находилась с рождения до 2 лет. Росла и развивалась соответственно возрасту. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственность: мать (34 года) — аллергический бронхит; отец (37 лет) — практически здоров; бабушка по линии матери — ожирение; бабушка по линии отца — ожирение, рак груди.

В марте 2016 г. у девочки впервые появились жалобы на периодическую боль в животе; повышение артериального давления до 200/100 мм рт.ст., сопровождаемое головными болями; периодическую боль в поясничном отделе позвоночника, в связи с чем после консультации у районного нефролога ей было рекомендовано пройти обследование в специализированном отделении нефрологического профиля НМИЦ здоровья детей. В отделении установлен диагноз: «Вторичная тубулопатия на фоне врожденной аномалии развития сосудов». Подобрана терапия, на фоне которой артериальное давление стабилизировалось до 130/80 мм рт.ст. Однако, девочку продолжали беспокоить непрекращающиеся боли в животе, в связи с чем было принято решение провести ЭГДС, по результатам которой выявлены подвижная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гематома в области кардиального отдела желудка с потенциальной угрозой кровотечения, выраженный кардиоэзофагеальный пролапс, распространенный гастродуоденит, еюнит.

22.03.2016 ребенок проконсультирован хирургом консультативно-диагностического центра НМИЦ здоровья детей. Заключение: «Подвижная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы с травматизацией слизистой оболочки кардиального отдела желудка путем ущемления».

Девочка была проконсультирована гастроэнтерологом: рекомендовано рентгеноконтрастное исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с барием для подтверждения диафрагмальной грыжи и ГЭРБ. По данным рентгеноконтрастного исследования, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы исключена, выявлены признаки гастрита. Назначена антацидная и гастропротективная терапия, на фоне которой отмечена положительная динамика в виде исчезновения болей в животе, однако на контрольной ЭГДС улучшений со стороны слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта не отмечалось. В связи с этим был собран консилиум в составе гастроэнтерологов и хирур-

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика детей с ГЭРБ и эзофагитом по показателям импедансометрии

**Table 3.** Comparative characteristics of children with GERD and esophagitis according to impedance manometry

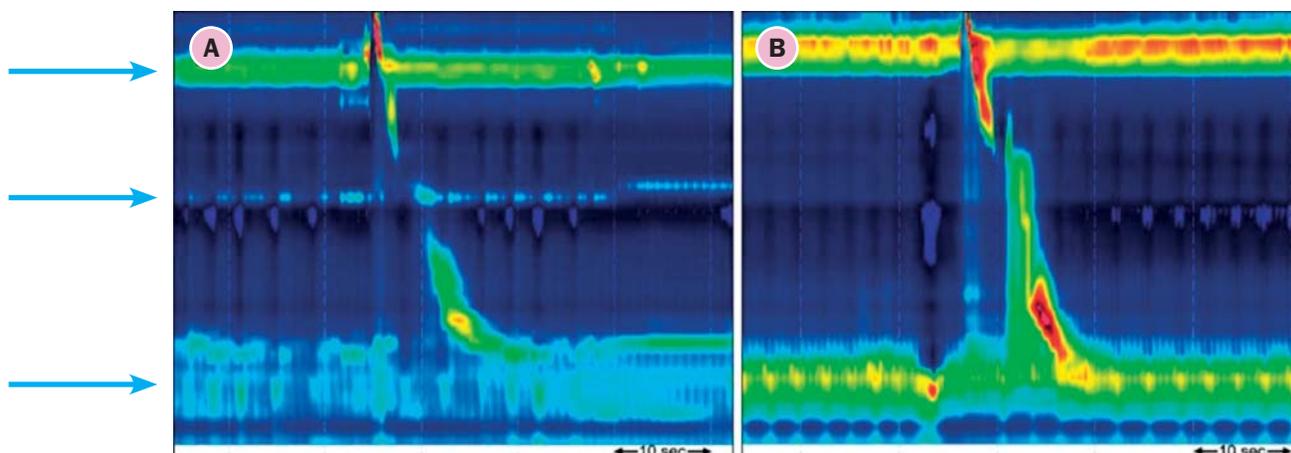
Показатели	Дети с ГЭРБ, n=12	Дети с эзофагитом, n=11	t
Продолжительность нахождения единицы жидкости в пищеводе, сек	2,59±0,41	1,81±0,20	1,72
Амплитуда перистальтической волны	68±8,27	116,82±30,85	1,528
Скорость прохождения жидкости по пищеводу	2,96±0,41	4,77±0,85	1,928
Рефлюкс	23,33±3,65 n=6	20,2±3,01 n=5	0,662

Примечание. ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Note. GERD — gastroesophageal reflux disease.

**Рис. 2.** Маноимпедансометрия пациентки К. с нарушением функциональной способности пищевода

**Fig. 2.** Mano-impedancemetry of Patient K. with esophageal function disorder



*Примечание.* А — до начала физиотерапевтического лечения, В — после физиотерапевтического лечения. Верхняя стрелка слева от рис. — верхний пищеводный сфинктер (на изображении «В» смыкается лучше); средняя — непосредственно сам глоток (на изображении «В» видно, что стенки пищевода, смыкаясь, проводят глоток по пищеводу; функционально выявлено значительное улучшение); нижняя — нижний пищеводный сфинктер (на изображении «В» смыкается практически полностью).

*Note.* A — before physiotherapy treatment, B — after physiotherapy treatment. The upper arrow to the left of the fig. — the upper esophageal sphincter (it closes better in Image B); the middle arrow — the swallow itself (in Image B, it is seen that the esophagus walls, when closing, carry a swallow through the esophagus; a significant improvement is functionally revealed); the lower arrow — the lower esophageal sphincter (it closes almost completely in Image B).

гов, на котором обсуждался вопрос о назначении антирефлюксного оперативного вмешательства.

04.04.2016 с целью уточнения диагноза проведена импедансо-/манометрия высокого разрешения (рис. 2 А), по результатам которой выявлены тенденция к снижению давления в НПС, отрицательное давление при расслаблении НПС, снижение показателей давления всех отделов пищевода, низкая скорость прохождения субстрата по пищеводу, высокая степень заброса жидкости в пищевод и слабая перистальтическая активность. Несмотря на сохранность давления в НПС, имело место снижение амплитуды скорости перистальтической волны в нижних отделах пищевода, что указывало на гипотонус нижних отделов пищевода и, следовательно, на предполагаемое отсутствие положительного результата после антирефлюксной коррекции. Решением повторного консилиума было проведение консервативного лечения с целью восстановления ребенку тонуса дистального отдела пищевода с последующим контролем функционального состояния пищевода методом маноимпедансометрии.

05.06.2016 контрольная маноимпедансометрия показала повышение тонуса пищевода по сравнению с предыдущим исследованием и, как следствие, снижение количества забросов содержимого желудка в пищевод (рис. 2 Б). Таким образом, данная методика оценки функционального состояния пищевода позволила избежать неэффективного оперативного вмешательства.

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Резюме основного результата исследования**

По результатам импедансометрии можно сделать вывод, что от давления в дистальном отделе пищевода зависят время нахождения субстрата в пищеводе и скорость его прохождения по пищеводу: чем ниже давление в дистальном отделе, тем ниже скорость прохождения жидкости по пищеводу и выше степень ее заброса в пищевод.

## **Обсуждение основного результата исследования**

В настоящее время гастроэнтерологические кабинеты многих медицинских организаций страны оснащены современными технологиями для изучения параметров (качественных и количественных) моторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Клиническое значение таких исследований постоянно возрастает, и умение диагностировать нарушения перистальтической активности по клиническим симптомам может быть дополнено современными методами регистрации двигательной активности пищевода.

Метод маноимпедансометрии имеет существенные отличия от традиционной манометрии, а именно: аппарат оснащен твердотельным катетером с циркулярными датчиками (от 21 до 36), расположенными на расстоянии 1 см друг от друга; выводит на экран результаты исследования в цветном и трехмерном изображении [4], что достигается благодаря круговому измерению давления в пищеводе.

Еще одним преимуществом манометрии высокого разрешения является определение давления в нижнем пищеводном сфинктере в состоянии покоя без изменения позиции зонда, что значительно сокращает время исследования [6]. Кроме того, близкое расположение датчиков друг к другу дает полноценную картину как анатомического строения пищевода в целом, так и особенностей организации гастроэзофагеального перехода, в частности наличия/отсутствия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [4, 7].

В настоящее время имеется предположение, что продвижение пищи по пищеводу зависит не только от давления, но и от сопротивления переменному электрическому току (импеданса), которое изменяется в случае попадания в пищевод разных по составу субстанций [8–10]. Таким образом, многоканальная импедансометрия пищевода позволяет регистрировать все виды рефлюксов, включая газообразный и смешанный [11].

Сочетание манометрии и импедансометрии в одном приборе позволяет оценить анато-функциональное состояние пищевода и НПС, установить его границы, оценить состоятельность и способность к релаксации при глотании, а также степень заброса и характер рефлюксата [14], в связи с чем манометрическое исследование в обязательном порядке показано всем пациентам перед проведением антирефлюксной операции с целью уточнения диагноза и выбора правильной тактики терапии (особенно перед проведением фундопликации) [22]. За рубежом данные импедансометрии уже представляют собой «золотой стандарт» в диагностике нарушений функции пищевода у детей с ГЭРБ. Связано это с тем, что жалобы пациента зачастую недооцениваются, особенно при отсутствии специфических симптомов ГЭРБ, что может привести к гиподиагностике и неправильной тактике ведения пациента [20].

### Ограничения исследования

Малый объем выборки проведенного исследования не позволяет с высокой долей достоверности утверждать доказательность преимуществ маноимпедансометрии и требует продолжения работы с увеличением числа пациентов и вовлечением других педиатрических клиник.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на эндоскопическую схожесть картины ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита, манометрия высокого раз-

решения в сочетании с импедансометрией позволяет точнее оценить функциональную способность пищевода. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что только метод маноимпедансометрии позволяет определить показания к проведению оперативного лечения и спрогнозировать эффективность проводимой антирефлюксной хирургической коррекции.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### CONFLICT OF INTEREST

Not declared.

### ORCID

**М.Ю. Степанян**

<http://orcid.org/0000-0002-5334-2165>

**М.М. Лохматов**

<http://orcid.org/0000-0002-8305-7592>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей* [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2016. [Klinicheskie rekomendatsii. *Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' u detei* [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ).] Доступно по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_grb.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_grb.pdf). Ссылка активна на 12.08.2018.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Шептулин А.А., и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рекомендации по диагностике и лечению. — М.; 2013. — 20 с. [Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, et al. *Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni'. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu*. Moscow; 2013. 20 p. (In Russ).]
3. Трухманов А.С., Джаях Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Гастроэнтерология и гепатология: новости, мнения, обучение*. — 2013. — №1 — С. 2–9. [Trukhmanov AS, Dzakhaya NL, Kaibysheva VO, Storonova OA. *Novye aspekty rekomendatsii po lecheniyu bol'nykh gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni'yu. Gastroenterologiya i hepatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2013;(1):2–9. (In Russ).]
4. Бордин Д.С., Машарова А.А. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и лечение лансопразолом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2008. — №5 — С. 85–90. [Bordin DS, Masharova AA. *Diagnostika gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni i lechenie lansoprazolom. Exp Clin Gastroenterol*. 2008;(5):85–90. (In Russ).]
5. Гришина Е.Е., Рахимов Р.Р. Манометрия пищевода как этап комплексного обследования пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью перед антирефлюксным оперативным лечением // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2013. — Т.8. — №6 — С. 35–38. [Grishina EE, Rakhimov RR. *Esophageal manometry in a complex examination of patients with gastroesophageal reflux disease before antireflux surgery. Bashkortostan Medical Journal*. 2013;8(6):35–38. (In Russ).]
6. Аверин В.И., Альхимович В.Н., Никифоров А.Н. *Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей: учебно-методическое пособие*. Изд. 2-е, перераб. и доп. — Минск; 2000. — 27 с. [Averin VI, Al'khimovich VN, Nikiforov AN. *Gastroezofageal'nyi*

- reflyuks u detei: uchebno-metodicheskoe posobie*. 2nd ed. rev. Minsk; 2000. 27 h. (In Russ).]
7. Щербак П.Л. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей — актуальная проблема детской гастроэнтерологии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2002. — №1 — С. 62–67. [Shcherbakov PL. *Gastroezofageal'nyi refluks u detei — aktual'naya problema detskoj gastroenterologii. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2002;(1):62–67. (In Russ).]
8. Заблодский А.Н., Зуева Л.Н. Эндоскопическая диагностика неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2004. — №1 — С. 157. [Zablodskii AN, Zueva LN. *Endoskopicheskaya diagnostika neerozivnoi gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni u detei. Exp Clin Gastroenterol*. 2004;(1):157. (In Russ).]
9. Крылов А.Ю. *Фундаментальные клинические и фармацевтические проблемы патологии человека*. Сборник трудов сотрудников Витебского гос. мед. ун-та. — Витебск; 2003. — С. 360–363. [Krylov AYU. *Fundamental'nye klinicheskie i farmatsevticheskie problemy patologii cheloveka*. In: *Sbornik trudov sotrudnikov Vitebskogo gos. med. un-ta. Vitebsk*; 2003. pp. 360–363. (In Russ).]
10. Бондаренко О.Ю., Захарова Н.В., Ивашкин В.Т., и др. Динамика симптомов и эндоскопической картины при стандартной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 2005. — Т.15. — №1 — С. 40–45. [Bondarenko OYu, Zakharova NV, Ivashkin VT, et al. *Dinamika simptomov i endoskopicheskoi kartiny pri standartnoi terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2005;15(1):40–45. (In Russ).]
11. Валитова Э.Р., Бордин Д.С., Янова О.Б., и др. Функциональные методы исследования пищевода // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2010. — №10 — С. 71–74. [Valitova ER, Bordin DS, Yanova OB, et al. *Funktsional'nye metody issledovaniya pishchevoda. Exp Clin Gastroenterol*. 2010;(10):71–74. (In Russ).]
12. Tutuian R, Castell DO. Review article: complete gastro-oesophageal reflux monitoring — combined pH and impedance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 24 Suppl 2:27–37. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03039.x.

13. Кашкина Е.И. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: лекция [интернет] // *Функциональная гастроэнтерология*. — Исток-система «ГастроСкан»; 2018. [Kashkina EI. Diagnostika i lechenie gastroezofageal'noi refluksnoj bolezni [Internet]. *Funktsional'naya gastroenterologiya*. Istok-sistema «GastroSkan»; 2018. (In Russ).] Доступно по: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/2257>. Ссылка активна на 12.09.2018.
14. Сторонова О.А., Трухманов А.С. *Методика изучения двигательной функции пищевода. Пособие для последипломного образования*. / Под ред. акад. РАМН, проф. В.Т. Ивашкина. — М.; 2011. — 36 с. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S. *Metodika izucheniya dvigatel'noi funktsii pishchevoda. Posobie dlya poslediplomnogo obrazovaniya*. Ed by akad. RAMN, prof. V.T. Ivashkina. Moscow: 2011. 36 p. (In Russ).]
15. Ferris L, Rommel N, Doeltgen S, et al. Pressure — flow analysis for the assessment of pediatric oropharyngeal dysphagia. *J Pediatr*. 2016;177:279–285. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.032.
16. Rommel N, Omari TI, Selleslagh M, et al. High-resolution manometry combined with impedance measurements discriminates the cause of dysphagia in children. *Eur J Pediatr*. 2015;174(12):1629–1637. doi: 10.1007/s00431-015-2582-9.
17. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение // *Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения*. — 2001. — Т.3. — №1 — С. 19–24. [Trukhmanov AS. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni': klinika, diagnostika, lechenie. *Russkii meditsinskii zhurnal. Bolezni organov pishchevareniya*. 2001;3(1):19–24. (In Russ).]
18. Pandolfino JE, Kahrilas PJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology*. 2005;128(1):209–224. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.008.
19. Holloway RH. Combined impedance-manometry for the evaluation of esophageal disorders. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(4):422–427. doi: 10.1097/MOG.0000000000000079.
20. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry — moving from research into clinical practice. *Gut*. 2008;57(3):405–423. doi: 10.1136/gut.2007.127993.
21. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago classification. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):627–635. doi: 10.1097/MCG.0b013e31815ea291.
22. Castell DO. *The Esophagus*. Ed by Castell DO, Richter JE. Fourth Edition; 2004. pp. 115–134.

Э.И. Пильгуй<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>2</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>1</sup>, И.А. Гундаров<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация

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

## Вариабельность заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки среди детей 15–17 лет по субъектам Российской Федерации (популяционное исследование)

### Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Ломоносовский пр., д. 2/62, тел: +7 (495) 967-14-20, e-mail: pilguy@nczd.ru

Статья поступила: 16.07.2018 г., принята к печати: 07.09.2018 г.

**Обоснование.** Учет вариабельности заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки среди детей старшего подросткового возраста (15–17 лет) по субъектам России является важным условием оптимизации детской дерматологической помощи. По данным современной литературы, этот вопрос изучен недостаточно. **Цель исследования** — изучить характер вариабельности заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки среди детей в возрасте 15–17 лет по субъектам Российской Федерации. **Методы.** Использованы государственные медицинские статистические данные по 83 субъектам РФ за 2009–2015 гг. В исследовании применялся метод агрегированного риска. Степень вариабельности заболеваемости по регионам оценивалась по размаху вариации и коэффициенту вариации. По величине ежегодной заболеваемости проведены ранжирования субъектов. Для оценки устойчивости принадлежности субъектов к определенному ранговому месту использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. **Результаты.** В 2009 г. заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки среди детей в возрасте 15–17 лет в России имела значительную вариабельность: размах вариации — 8,3 раза, коэффициент вариации — 29%. Проведены ранжирования субъектов по годам. В 2010–2015 гг. показатели годичной вариабельности сохранялись высокими. Ранговые места субъектов по сравнению с 2009 г. имели коэффициенты ранговой корреляции 0,53–0,83. Выделены группы субъектов с разными уровнями детской дерматологической заболеваемости. **Заключение.** Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки среди детей в возрасте 15–17 лет по субъектам РФ в течение 2009–2015 гг. характеризовалась значительной вариабельностью. Субъекты имели устойчивую принадлежность к определенному ранговому месту. Проведено деление субъектов РФ на группы по уровням заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки.

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

**(Для цитирования:** Пильгуй Э.И., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Гундаров И.А. Вариабельность заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки среди детей 15–17 лет по субъектам Российской Федерации (популяционное исследование). *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (5): 410–415. doi: 10.15690/pf.v15i5.1964)

### ОБОСНОВАНИЕ

В структуре детской заболеваемости, исключая группу заболеваний от воздействия внешних причин, болезни кожи и подкожно-жировой клетчатки занимают второе место после болезней органов дыхания [1, 2]. Наиболее неблагоприятная ситуация складывается среди детей в возрасте 15–17 лет. Динамика дерматологической заболеваемости в этой возрастной категории характеризуется в последние годы стабильно высокими показателями [3, 4].

Важным условием качественной работы органов здравоохранения является соответствие выделяемых ресурсов потребностям населения [5]. В Российской Федерации (РФ), расположенной на обширной территории в составе 85 субъектов, находящихся в разных климатогеографических, социально-экономических и экологических условиях, такие потребности имеют различия [6, 7]. Это требует дифференцированного подхода к обеспечению медицинской помощи в субъектах РФ [8].

В полной мере это относится к детскому населению [9, 10]. В одном из первых исследований, проведенных в 2007–2011 и 2011–2016 гг. ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН (в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России), был обнаружен факт выраженной неоднородности здоровья подростков [1, 11, 12]. Материалы государственной статистики, регулярные отчеты ведущих медицинских центров и результаты научных наблюдений подтверждают межрегиональную вариабельность заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в детской популяции [2, 3, 6, 13–16]. В то же время само явление вариабельности до сих пор не стало предметом специального изучения. Остаются открытыми вопросы, какими единицами ее измерять; насколько она выражена и имеет ли практическое значение; какова воспроизводимость различий в длительном наблюдении; является ли принадлежность субъектов к определенному рангу их устойчивой особенностью?

Отсутствие достаточной информации по перечисленным вопросам способствует преобладанию подушевого принципа в распределении медицинских кадров, технологий, денежных средств и др. по субъектам РФ [17, 18]. Обоснование дифференцированного подхода к организации лечебно-профилактической помощи особенно актуально на фоне бюджетного дефицита и реструктуризации системы здравоохранения [5, 8, 19].

**Цель исследования** — изучить особенности вариабельности заболеваемости болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки среди детей в возрасте 15–17 лет по субъектам Российской Федерации.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Было проведено эпидемиологическое исследование с использованием метода агрегированного риска (ecological study) [20]. Единицами наблюдения выступали популяции детей 15–17 лет субъектов РФ. План исследования включал сравнительный анализ годичной дерматологической заболеваемости в интервале 2009–2015 гг.

Медицинское вмешательство не предполагалось.

### Критерии соответствия

Из 85 субъектов РФ в исследование вошли 83 субъекта. Из анализа исключены данные Республики Крым и Севастополя, которые не являлись субъектами РФ в 2009–2013 гг.

### Условия проведения

Настоящее исследование является фрагментом государственного задания Минздрава России «Разработка информационной системы оценки, мониторинга и прогнозирования здоровья населения регионов России для повышения эффективности управления здравоохранением» №АААА-А18-118031490088-9.

Eleonora I. Pilguy<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>2</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>1</sup>, Igor A. Gundarov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'Pirogov Russian National Research Medical University' of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## Variability in the Incidence of Skin and Subcutaneous Tissue Diseases Among Children Aged 15–17 Years by Constituents of the Russian Federation (a Population-Based Study)

**Background.** Taking into account the variability in the incidence of skin and subcutaneous tissue diseases among children aged 15–17 years by constituents of Russia is an important condition for optimizing pediatric dermatological care. According to modern literature, this issue has been underinvestigated. **Our aim was** to study the nature of the variability in the incidence of skin and subcutaneous tissue diseases among children aged 15–17 years by constituents of the Russian Federation. **Patients and Methods.** State medical statistics for 83 constituents of the Russian Federation for 2009–2015 were used. The risk aggregation method was used in the study. The degree of morbidity variability by region was assessed by the range of variation and coefficient of variation. Subjects were ranked according to the annual incidence rate. To assess the sustainability of the subjects' belonging to a certain rank place, the Spearman's rank correlation coefficient was used. **Results.** In 2009, the incidence of skin and subcutaneous tissue diseases among children aged 15–17 years in Russia had significant variability: the range of variation was 8.3 times, the coefficient of variation was 29%. Subjects were ranked by year. In 2010–2015, annual variability indicators remained high. Ranked places of subjects had rank correlation coefficients of 0.53–0.83 as compared to 2009. Groups of subjects with different levels of pediatric dermatological morbidity have been identified. **Conclusion.** The incidence of skin and subcutaneous tissue diseases among children aged 15–17 years by constituents of the Russian Federation during 2009–2015 was characterized by significant variability. Subjects had a stable belonging to a certain rank place. The constituents of the Russian Federation have been divided into groups according to the incidence rates for skin and subcutaneous tissue diseases.

**Key words:** skin diseases, adolescents, incidence, variability, constituents of Russia, health care facility.

**(For citation:** Pilguy Eleonora I., Namazova-Baranova Leyla S., Murashkin Nikolay N., Gundarov Igor A. Variability in the Incidence of Skin and Subcutaneous Tissue Diseases Among Children Aged 15–17 Years by Constituents of the Russian Federation (a Population-Based Study). *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (5): 410–415. doi: 10.15690/pf.v15i5.1964)

### Продолжительность исследования

Исследование начато в 2017 г. Планировался анализ материалов семилетнего периода — с 2009 по 2015 г.

### Описание медицинского вмешательства

Медицинское вмешательство не проводилось.

### Исходы исследования

Основной исход исследования

С помощью квинтильного метода выделены пять типов регионов с разными уровнями детской дерматологической заболеваемости.

### Этическая экспертиза

Исследование основывалось на данных официальной государственной статистики, не требующих проведения этической экспертизы.

### Статистический анализ

Объектами исследования служили генеральные совокупности детского населения 15–17 лет субъектов РФ.

### Методы статистического анализа данных

Использовался пакет программ Microsoft Excel 2013. Для оценки вариабельности заболеваемости использовались традиционные статистические показатели: размах вариации (отношение крайних значений признака, крат), дисперсия (среднее квадратическое отклонение от средней арифметической величины), коэффициент вариации (КВ — отношение дисперсии к средней арифметической величине, %). Степень устойчивости субъектов по принадлежности к ранговому месту рассчитывалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. За исходное ранжирование брали распределение субъектов по заболеваемости в 2009 г. Далее определяли коэффициенты ранговой корреляции между распределением в 2009 и последующими 2010–2015 гг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В проведенном исследовании единицами наблюдения служили популяции детей 15–17 лет субъектов РФ. Данные о заболеваемости выбирались из медицинской статистики Росстата, Государственного научного центра дерматологии и косметологии Минздрава России, Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России. Заболеваемостью считалась регистрация диагноза, установленного впервые в жизни (на 100 000 человек соответствующего возраста). В исследование включены сведения по 83 субъектам РФ. Сбор материала осуществлялся в 2016–2017 гг. Устойчивость степени вариабельности субъектов по заболеваемости болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки ретроспективно оценивалась за семилетний интервал (2009–2015 гг.).

### Основные результаты исследования

В 2009 г. заболеваемость болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки среди детей в возрасте 15–17 лет по 83 субъектам РФ составила ( $X \pm \delta$ ) 8763+2509

случаев (на 100 000 детей указанного возраста): размах вариации — 8,3 раза, коэффициент межрегиональной вариации — 29%. Воспроизводимость выявленной вариабельности проверили на материалах 2010–2015 гг.: размах вариации составлял от 7,08 до 17,7 раз; сохранялся высокий коэффициент вариации — 26–31% (табл. 1).

По каждому году проведено ранжирование регионов, исходя из уровней заболеваемости болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки. Затем рассчитаны коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между исходным ранжированием в 2009 г. и рангами субъектов в 2010–2015 гг. (табл. 2).

Каждому субъекту присвоен усредненный ранг заболеваемости в целом за семилетний период. Затем проведено ранжирование субъектов по величине усредненного ранга. Размах вариации составил 8,3 раза: от 2129 случаев на 100 000 детей в Чеченской Республике до 17 766 случаев в Республике Ингушетия. Коэффициент вариации заболеваемости равнялся 29% (рис.).

**Таблица 1.** Вариабельность заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки среди детей 15–17 лет по субъектам РФ за 2009–2015 гг.

**Table 1.** Variability in the incidence of skin and subcutaneous tissue diseases among children aged 15–17 years by constituents of the Russian Federation for 2009–2015

Год	Размах вариации	Коэффициент вариации
2009	8,3	29
2010	7,8	26
2011	9,3	29
2012	7,7	26
2013	17,7	37
2014	7,0	30
2015	7,1	36

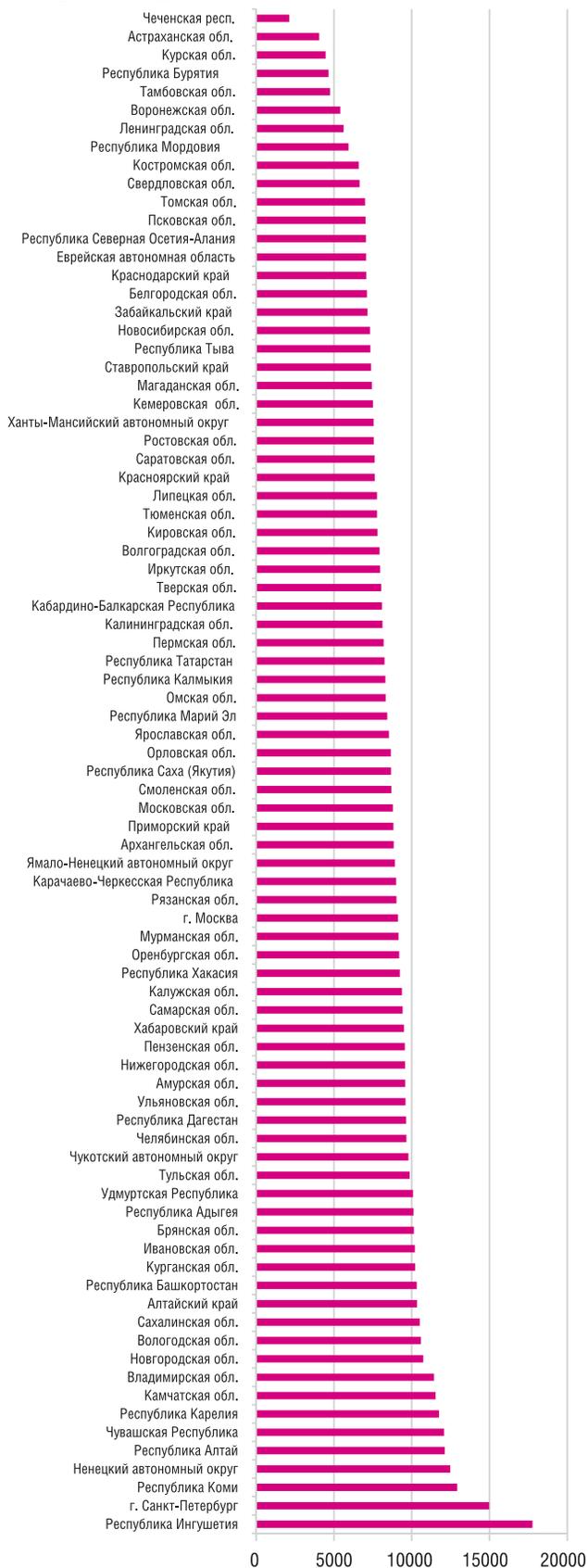
**Таблица 2.** Коэффициенты ранговой корреляции субъектов РФ по заболеваемости в 2010–2015 гг. относительно ранжирования в 2009 г.

**Table 2.** Rank correlation coefficients of the constituents of the Russian Federation by incidence in 2010–2015 regarding ranking in 2009

Год	Коэффициент корреляции
2010	0,8
2011	0,8
2012	0,7
2013	0,6
2014	0,6
2015	0,5

**Рис.** Ранжирование субъектов РФ по усредненному рангу заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки среди детей в возрасте 15–17 лет

**Fig.** Ranking the constituents of the Russian Federation by the average incidence rank for skin and subcutaneous tissue diseases among children aged 15–17 years



Примечание. Источник: Э.И. Пильгуй и соавт., 2018 г.

Note. Source: El Pilguy et al., 2018

При коэффициенте вариации показателя более 20% обоснованным считается деление его на группы [21], когда в каждом коэффициенте вариации оказывается меньше 20%. Для деления субъектов РФ использован квинтильный метод. Выделены пять групп с очень низким, низким, средним, высоким и очень высоким уровнем детской дерматологической заболеваемости (табл. 3).

### Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

Среди субъектов РФ в 2009 г. выявлена выраженная межрегиональная вариабельность подростковой дерматологической заболеваемости. Высокая вариабельность воспроизводилась в последующие шесть лет. При ежегодном ранжировании субъектов РФ обнаружена их тенденция к определенному ранговому месту. Выделены типы субъектов с очень низким, низким, средним, высоким и очень высоким уровнем заболеваемости.

#### Обсуждение основного результата исследования

Согласно правилам статистики, множество считается выражено неоднородным при коэффициенте вариации >20% [22]. В 2009 г. заболеваемость болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки среди детей в возрасте 15–17 лет характеризовалась значительной межрегиональной вариабельностью с коэффициентом вариации 29%. В 2010–2015 гг. ежегодная вариабельность сохранялась высокой. При ранжировании регионов по годам их ранговые места имели тенденцию к воспроизводству с коэффициентом ранговой корреляции в среднем 0,7. Представленный материал свидетельствует о неслучайном характере выраженных различий субъектов по заболеваемости болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки детей в возрасте 15–17 лет. Это позволило классифицировать регионы на типы с разной дерматологической заболеваемостью.

Остается открытым вопрос, имеет ли место истинная очень низкая и низкая заболеваемость в ряде субъектов РФ, или это свидетельство гиподиагностики болезней кожи у подростков, часто желающих скрыть проблемы, связанные с их внешним видом.

#### Ограничение исследования

Ограничения исследования отсутствуют.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки среди детей в возрасте 15–17 лет по субъектам РФ характеризуется значительной вариабельностью, воспроизводящейся в многолетнем наблюдении. При ранжировании субъектов в 2010–2015 гг. их ранговые места сохранялись устойчивыми. Причины межрегиональной неоднородности детской дерматологической заболеваемости остаются недостаточно изученными, требуя специальных исследований. Полученные результаты могут служить основанием для

**Таблица 3.** Субъекты Российской Федерации с разными уровнями заболеваемости болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки среди детей 15–17 лет в 2009–2015 гг.

**Table 3.** Constituents of the Russian Federation with different incidence rates of skin and subcutaneous tissue diseases among children aged 15–17 years in 2009–2015

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

Примечание. АО — автономный округ.

Note. AD — autonomous district.

разработки дифференцированного подхода к организации дерматологической помощи детскому населению в России. Актуальность адресного регионального подхода к организации детской дерматологической помощи особенно возрастает в условиях дефицита бюджетного финансирования и потребностей реструктуризации здравоохранения.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело специального финансирования.

#### FINANCING SOURCE

The study had no special funding.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

#### CONFLICT OF INTEREST

**Leyla S. Namazova-Baranova** — receiving research funding from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Gilead / PRA Pharmaceutical Research Associates CIS, Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / PPD Development LLC (Smolensk), Stallergenes S.A. / Quintiles GesmbH (Austria).

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

#### ORCID

**Э.И. Пильгуй**

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

**Л.С. Намазова-Баранова**

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

**Н.Н. Мурашкин**

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

**И.А. Гундаров**

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Модестов А.А., и др. *Заболеваемость детского населения России*. Серия «Социальная педиатрия». — Вып. 18. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 280 с. [Baranov AA, Al'bitsky VYu, Modestov AA, et al. *Zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii*. Seria «Sotsial'naya pediatriya». Issue 18. Moscow: PEDIATR; 2013. 280 p. (In Russ).]
2. *Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник*. — М.: Росстат; 2017. — 170 с. [Zdravookhranenie v Rossii. 2017. Statisticheskii sbornik. Moscow: Rosstat; 2017. 170 p. (In Russ).]
3. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ 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 Venerol*. 2017;(6):22–33. (In Russ).] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33.
4. Знаменская Л.Ф., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., Минеева А.А. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2012. — №5 — С. 20–29. [Znamenskaya LF, Melekhina LE, Bogdanova YeV, Mineyeva AA. Psoriasis incidence and prevalence in the Russian Federation. *Vestn Dermatol Venerol*. 2012;(5):20–29. (In Russ).]

5. Постановление Правительства Российской Федерации № 294 от 15 апреля 2014 г. «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». — М.; 2014. [Decree of the Government of the Russian Federation № 294 «Ob utverzhenii gosudarstvennoi programmy Rossiiskoi Federatsii «Razvitie zdravookhraneniya» dated April 15, 2014. Moscow; 2014. (In Russ.)] Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/NfyPj24TXpc.pdf>. Ссылка активна на 12.10.2018.
6. Аналитический обзор по заболеваемости, ресурсам и деятельности можно-венерологических учреждений (2008–2009 гг.). — М.: Минздравсоцразвития РФ; ЦНИИОИЗ; 2010. [Analitycheskii obzor po zaboлеваemosti, resursam i deyatel'nosti kozhno-venerologicheskikh uchrezhdenii (2008–2009 gg.). Moscow: MIHSD RF; TSNIIOIZ; 2010. (In Russ.)]
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Социально-значимые заболевания населения России в 2015 году (статистические материалы). — М.; 2016. [Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravookhraneniya FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya» Minzdrava Rossii. Sotsial'no-znachimye zabolevaniya naseleniya Rossii v 2015 godu (statisticheskie materialy). Moscow; 2016. (In Russ.)]
8. Указ Президента РФ № 1351 от 9 октября 2007 г. «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» (с изменениями и дополнениями). [Presidential Order № 1351 «Ob utverzhenii Kontseptsii demograficheskoi politiki Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda» (s izmeneniyami i dopolneniyami) dated October 9, 2007. (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/191961/>. Ссылка активна на 1.10.2018.
9. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. Состояние здоровья детей в современной России. Серия «Социальная педиатрия». — Вып. 20. — М.: ПедиатрЪ; 2018. — 120 с. [Baranov AA, Al'bitskiy VYu, Namazova-Baranova LS, Terletskaia RN. Sostoyanie zdorov'ya detei v sovremennoi Rossii. Seriya «Sotsial'naya pediatriya». Issue 20. Moscow: Pediatr'; 2018. 120 p. (In Russ.)]
10. Кислицына О.А. Здоровье детей — богатство нации. Тенденции, факторы риска, стратегии сбережения. — М.: МАКС Пресс; 2011. — 265 с. [Kislitsyna OA. Zdorov'e detei — bogatstvo natsii. Tendentsii, faktory riska, strategii sberezheniya. Moscow: MAKS Press; 2011. 265 p. (In Russ.)]
11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., и др. Состояние и проблемы здоровья подростков // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2014. — Т.22. — №6 — С. 10–14. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Albitskii VYu, et al. The condition and problems of adolescents' health in Russia. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia Istor Med.* 2014;22(6):10–14. (In Russ.)]
12. Антонова Е.В. Здоровье российских подростков 15–17 лет: состояние, тенденции и научное обоснование программы его сохранения и укрепления: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2011. — 42 с. [Antonova EV. Zdorov'e rossiiskikh podrostkov 15–17 let: sostoyanie, tendentsii i nauchnoe obosnovanie programmy ego sokhraneniya i ukrepleniya. [dissertation abstract] Moscow; 2011. 42 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/zdorovie-rossiiskikh-podrostkov-15-17-let>. Ссылка активна на 14.11.2018.
13. Торшхоева Р.М. Научное обоснование регионального подхода к совершенствованию медицинской помощи детям с аллергическими болезнями: Дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2008. — 221 с. [Torshkheeva RM. Nauchnoe obosnovanie regional'nogo podkhoda k sovershenstvovaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s allergicheskimi boleznymi. [dissertation] Moscow; 2008. 221 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/nauchnoe-obosnovanie-regionalnogo-podkhoda-k-sovershenstvovaniyu-meditsinskoi-pomoshchi-detya>. Ссылка активна на 4.11.2018.
14. Мурашкин Н.Н. Современные особенности клинического полиморфизма, эпидемиологических и медико-социальных характеристик дерматозов с хроническим течением в детском возрасте: на примере Краснодарского края: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2011. — 33 с. [Murashkin NN. Sovremennye osobennosti klinicheskogo polimorfizma, epidemiologicheskikh i mediko-sotsialnykh kharakteristik dermatozov s khronicheskim techeniem v detskom vozraste: na primere Krasnodarskogo kraia. [dissertation abstract] Moscow; 2011. 33 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/sovremennye-osobennosti-klinicheskogo-polimorfizma-epidemiologicheskikh-i-mediko-sotsialnykh-kharakteristik-dermatozov-s-hro>. Ссылка активна на 14.10.2018.
15. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Зильберберг Н.В., Пазина М.В. Организационные аспекты оказания специализированной помощи детям, больным хроническими дерматозами // Вестник дерматологии и венерологии. — 2010. — №5 — С. 22–28. [Kungurov NV, Keniksfest YuV, Zilberberg NV. Organization of specialized aid to children suffering from chronic dermatoses. *Vestn Dermatol Venerol.* 2010;(5):22–28. (In Russ.)]
16. 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 deyatel'nosti spetsializirovannoi detskoj dermatologicheskoi sluzhby. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2011. 33 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/mediko-sotsialnoe-issledovanie-zabolevaniy-kozhi-u-detey-i-nauchnoe-obosnovanie-deyatelnosti-spetsializirovannoy-detskoj>. Ссылка активна на 23.10.2018.
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Часть (Медицинские кадры). — М.; 2016. [Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravookhraneniya FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya» Minzdrava Rossii. Resursy i deyatel'nost' meditsinskikh organizatsii zdravookhraneniya. I Chast' (Meditsinskie kadry). Moscow; 2016. (In Russ.)]
18. Чернышев В.М., Банин С.А., Заиграев А.Л., Лайвин А.Н. Подушевое финансирование в здравоохранении. Отечественный и зарубежный опыт. Методология. — Новосибирск; 2005. — 94 с. [Chernyshev VM, Banin SA, Zaigraev AL, Lavin AN. Podushevoe finansirovanie v zdravookhraneni. Otechestvennyi i zarubezhnyi opyt. Metodologiya. — Novosibirsk; 2005. — 94 s. (In Russ.)]
19. Улумбекова Г.Э., Гинойн А.Б., Калашникова А.В. Эффективность региональных систем здравоохранения России (рейтинг 2016 г.) // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. — 2017. — №3 — С. 35–42. [Ulumbekova GE, Ginoian AV, Kalashnikova AV. Efficiency of the regional healthcare systems in Russia (rating-2016). *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obucheniya.* 2017;(3):35–42. (In Russ.)]
20. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Экологические (корреляционные) исследования в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015. — №5 — С. 5–18. [Grjibovskii AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Ecological (correlation) studies in health sciences. *Nauka i Zdravookhranenie.* 2015;(5):5–18. (In Russ.)]
21. Швахцабая И.К., Константинов Е.Н., Гундаров И.А. О новом подходе к пониманию гемодинамической нормы // Кардиология. — 1981. — №3 — С. 10–14. [Shvakhsabaya IK, Konstantinov EN, Gundarov IA. O novom podkhode k ponimaniyu gemodinamicheskoi normy. *Kardiologiya.* 1981;(3):10–14. (In Russ.)]
22. Плохинский Н.А. Биометрия. 2-е изд. — М.: МГУ; 1970. — 367 с. [Plokhinskii NA. *Biometriya.* 2nd ed. Moscow: MGU; 1970. 367 p. (In Russ.)]

DOI: 10.15690/pf.v15i5.1965

С.Г. Макарова<sup>1, 2</sup>, Д.С. Ясаков<sup>1</sup>, О.А. Ерешко<sup>1</sup>, О.А. Вржесинская<sup>3</sup>, В.М. Коденцова<sup>3</sup>, С.Н. Леоненко<sup>3</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

# Эффективность применения витаминных комплексов в виде мармеладных пастилок у здоровых детей и детей с аллергическими заболеваниями дошкольного и школьного возраста

416

**Контактная информация:**

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом профилактической педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: sm27@yandex.ru

Статья поступила: 06.07.2018 г., принята к печати: 07.09.2018 г.

**Обоснование.** Витамины и минеральные вещества — значимые составляющие рациона человека любого возраста. В современном мире, ориентированном на «западный» тип питания, невозможно получить необходимое количество всех витаминов и минеральных веществ с обычным рационом, что объясняет высокую распространенность гиповитаминозов у детей. Известно, что дети с аллергическими заболеваниями имеют более низкую обеспеченность витаминами по сравнению с практически здоровыми детьми, чем и обоснована актуальность данного исследования. **Цель исследования** — оценить эффективность и переносимость витаминных комплексов у детей, в том числе детей с аллергическими реакциями. **Методы.** Работа выполнена в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с февраля по август 2017 г. Обследовано 90 практически здоровых детей без тяжелой соматической патологии в возрасте 4–14 лет, в том числе 17 детей с аллергическими реакциями в анамнезе. Дети были разделены на 2 группы. Группа 1 получала мармеладные пастилки с витаминами С (16–27% от рекомендуемой нормы потребления, РНП), Е (29–40% от РНП), А (24–34% от РНП), В5 (40–80% от РНП), В9 (18–35% от РНП) и D3 (4–9% от РНП). Группа 2 получала мармеладные пастилки с витаминами С (57–80% от РНП), Е (50–86% от РНП), А (40–80% от РНП), В5 (143–167% от РНП), В3 (44–73% от РНП), D3 (10% от РНП), В6 (82–117% от РНП) и В12 (83–167% от РНП). Оценка переносимости витаминного комплекса осуществляли опросно-анкетным методом. Обеспеченность витаминами С и В6 оценивали у 39 детей по часовой экскреции витаминов с мочой в начале исследования перед началом приема витаминного комплекса и через 1 мес. **Результаты.** Исследуемые витаминные комплексы показали хорошую клиническую переносимость у всех детей, включая лиц с аллергическими реакциями на витаминно-минеральные комплексы в анамнезе. Оценка эффективности применения витаминного комплекса во 2-й группе показала улучшение обеспеченности, особенно у детей, имевших глубокий дефицит витаминов С (10%) и В6 (22%). При этом экскреция метаболита витамина В6 повысилась на 42,2%. **Заключение.** Проведенное исследование показало эффективное усвоение исследованных витаминов и хорошую переносимость применявшихся витаминных комплексов, в том числе у детей с аллергическими реакциями на витаминно-минеральные комплексы в анамнезе.

**Ключевые слова:** дети, витамины, аллергия, экскреция с мочой, дефицит.

**(Для цитирования:** Макарова С.Г., Ясаков Д.С., Ерешко О.А., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Леоненко С.Н. Эффективность применения витаминных комплексов в виде мармеладных пастилок у здоровых детей и детей с аллергическими заболеваниями дошкольного и школьного возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (5): 416–423. doi: 10.15690/pf.v15i5.1965)

**ОБОСНОВАНИЕ**

Витамины и минеральные вещества — значимые составляющие рациона питания. Их относят к микронутриентам, то есть к питательным веществам, необходимым человеку в небольших количествах (от нескольких микрограммов до десятков миллиграммов). Витамины не являются источником энергии или пластическим

материалом, однако благодаря высокой биологической активности они играют колоссальную роль, участвуя во всех видах обмена веществ, регуляции функций, адаптации и развития организма [1].

Как показывают исследования, в современном мире, ориентированном на «западный» тип питания, человек не может получить необходимое количество всех вита-

минов и минеральных веществ с обычным рационом. По данным ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, дефицит большинства витаминов, даже в сбалансированном рационе, может достигать 20–30%. Объяснением этому, с одной стороны, является недостаточное поступление витаминов и минеральных веществ с пищей, связанное с уменьшением общей калорийности рациона ввиду значимого сокращения энергозатрат в видах деятельности и досуга. С другой стороны, поскольку большинство витаминов и минеральных веществ являются компонентами ферментных систем, потребность в них возрастает в условиях жизни в экологически неблагоприятной среде [1, 2]. Неадекватная обеспеченность витаминами также обусловлена активным потреблением рафинированных высококалорийных продуктов питания, содержание витаминов в которых крайне мало (кондитерские, макаронные изделия, хлеб из муки высшего сорта, сахар), а также преобладанием однообразия в выборе пищевых продуктов [3].

Недостаточное потребление витаминов и минеральных веществ значительно снижает устойчивость организма к инфекционным и неинфекционным заболеваниям, а выраженные дефициты могут приводить к различным патологическим состояниям, включая опасные для жизни [4]. Проблема дефицита витаминов характерна для значительной части населения Российской Федерации, включая детей [5]. При этом дети с аллергическими заболеваниями, по данным исследований, имеют еще более низкую обеспеченность витаминами, нежели дети без симптомов аллергии аналогичных возрастных групп [6].

Коррекция дефицита микронутриентов может осуществляться несколькими путями:

- формированием полноценного рациона за счет исключительно натуральных продуктов (что практически неосуществимо в отношении микронутриентной составляющей рациона при современном типе питания);
- обогащением витаминами и минеральными веществами пищевых продуктов массового потребления (йодирование соли, добавление витаминов в муку, хлеб);
- использованием в питании детей обогащенных витаминами и минеральными веществами продуктов;
- употреблением витаминно-минеральных комплексов (ВМК) [7].

Профилактика микронутриентной недостаточности у детей направлена на достижение баланса между потребностями растущего организма в витаминах и минеральных веществах и их поступлением. Наличие межвитаминных взаимодействий и высокая частота встречаемости среди детского населения полигиповитаминозных состояний делают необходимым применение поливитаминных комплексов. Показано, что одновременное поступление в организм витаминов более физиологично и эффективно по сравнению с раздельным назначением каждого из них. ВМК для детей должны содержать набор витаминов и минеральных веществ, дефицит которых наиболее часто выявляется [1].

Клиническая оценка субнормальной обеспеченности витаминами часто бывает затруднительна из-за полного отсутствия или наличия микросимптомов, имеющих порой неспецифический характер или совпадающих с основным заболеванием. Для получения достоверной информации об обеспеченности организма

Svetlana G. Makarova<sup>1, 2</sup>, Dmitry S. Yasakov<sup>1</sup>, Oksana A. Ereshko<sup>1</sup>, Oksana A. Vrzhesinskaya<sup>3</sup>, Vera M. Kodentsova<sup>3</sup>, Sergey N. Leonenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

## Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Vitamin Complexes in Marmalade Pastilles in Healthy Children and Children With Allergic Diseases of Pre-School and School Age

**Background.** Vitamins and minerals are significant components of the diet of a person of any age. Nowadays, when there is a focus on the 'Western' type of food, it is impossible to get the necessary amount of all vitamins and minerals with a normal diet, which explains the high prevalence of hypovitaminosis in children. It is known that children with allergic diseases have a lower provision of vitamins as compared to apparently healthy children, which is the rationale for the relevance of this study. **Our aim was** to evaluate the efficacy and tolerability of vitamin complexes in children, including children with allergic reactions. **Patients and Methods.** The work was performed at the Federal State Autonomous Institution 'NMRC for Children's Health' of the Ministry of Healthcare of Russia from February to August 2017. We examined 90 apparently healthy children without severe somatic pathology at the age of 4–14 years, including 17 children with a history of allergic reactions. The children were divided into 2 groups. Group 1 received marmalade pastilles with vitamins C (16–27% of the recommended dietary allowance, RDA), E (29–40% of the RDA), A (24–34% of the RDA), B5 (40–80% of the RDA), B9 (18–35% of the RDA), and D3 (4–9% of the RDA). Group 2 received marmalade pastilles with vitamins C (57–80% of the RDA), E (50–86% of the RDA), A (40–80% of the RDA), B5 (143–167% of the RDA), B3 (44–73% of the RDA), D3 (10% of the RDA), B6 (82–117% of the RDA), and B12 (83–167% of the RDA). The tolerance of the vitamin complex was evaluated by the questionnaire method. The provision of vitamins C and B6 was evaluated in 39 children by an hourly urinary excretion of vitamins at the beginning of the study before taking the vitamin complex and 1 month after the start of intake. **Results.** The studied vitamin complexes showed good clinical tolerance in all children, including those with a history of allergic reactions to vitamin-mineral complexes. Evaluation of the efficacy of the vitamin complex in the 2nd group showed an improved provision, especially in children who had a deep deficiency of vitamins C (10%) and B6 (22%). At the same time, the excretion of vitamin B6 metabolite increased by 42.2%. **Conclusion.** The study showed the effective absorption of the studied vitamins and the good tolerability of the used vitamin complexes, including children with a history of allergic reactions to vitamin-mineral complexes.

**Key words:** children, vitamins, allergy, urinary excretion, deficiency.

(**For citation:** Makarova Svetlana G., Yasakov Dmitry S., Ereshko Oksana A., Vrzhesinskaya Oksana A., Kodentsova Vera M., Leonenko Sergey N. Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Vitamin Complexes in Marmalade Pastilles in Healthy Children and Children With Allergic Diseases of Pre-School and School Age. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (5): 416–423. doi: 10.15690/pf.v15i5.1965)

витаминами применяют лабораторные методы прямого определения концентрации витаминов или продуктов их обмена в биологических средах организма (кровь, моча). Определение экскреции витаминов с мочой также может быть использовано в качестве неинвазивного экспресс-метода обеспеченности этими микронутриентами [8].

**Цель исследования** — оценить эффективность и переносимость витаминных комплексов у детей, в том числе у детей с аллергическими реакциями.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проспективное открытое исследование эффективности и переносимости биологически активных добавок к пище с витаминами у детей, в том числе детей с аллергическими заболеваниями в анамнезе.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- дети в возрасте от 4 до 14 лет;
- отсутствие тяжелой соматической патологии;
- подписанное информированное согласие родителей на участие в исследовании.

#### Критерии невключения:

- прием витаминных комплексов или ВМК, а также биологически активных добавок, содержащих витамины, в течение последних 2 мес на момент обращения (со слов родителей/законных представителей).

### Условия проведения

Работа проведена в отделе профилактической педиатрии, отделе клинических исследований и консультативно-диагностическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее НМИЦ здоровья детей), совместно с сотрудниками лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи».

Исследование осуществлялось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, действующими в странах Евросоюза с 1991 г. (European Good Clinical Practice Guidelines, 1991), директивными указаниями Министерства здравоохранения Российской Федерации и практикой проведения научно-исследовательских работ НМИЦ здоровья детей и других лечебных и лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации.

### Продолжительность исследования

Исследование проводили в течение 7 мес — с февраля по август 2017 г.

## МЕТОДЫ

В исследование были включены дети в возрасте 4–14 лет без тяжелой соматической патологии, обратившиеся в лечебно-профилактическое учреждение для профилактического осмотра и/или вакцинации. Были использованы два витаминных комплекса: «Мармеладные пастилки с витаминами Умка Мультивит», содержащие витамины в дозировке не более 80% от рекомендованной нормы потребления, и «Мармеладные пастилки с витаминами Умка Мультивит Форте», содержащие витамины до 167% от рекомендованной нормы потребления (АО «Медисорб», Россия; в настоящее время названия препаратов следующие: «Мармеладные пастилки с витаминами «Умкавит» Мультивит», свидетельство о госрегистрации RU.77.99.11.003.E.001765.04.18

от 25.04.2018 и «Мармеладные пастилки с витаминами «Умкавит» Мультивит Форте», свидетельство о регистрации RU.77.99.11.003.E.001768.04.18 от 25.04.2018, соответственно). Витаминные комплексы были зарегистрированы в качестве биологически активной добавки (БАД) к пище. Прием БАД осуществлялся во время или после еды.

Дети 1-й группы ( $n=51$ ) получали мармеладные пастилки, содержащие витамины в дозировке не более 80% от рекомендованной нормы потребления: С (16–27% от рекомендуемой нормы потребления, РНП), Е (29–40% от РНП), А (24–34% от РНП), В5 (40–80% от РНП), В9 (18–35% от РНП), D (4–9% от РНП) в количестве 1 пастилки (для детей в возрасте 3–7 лет) или 2 пастилок (для детей старше 7 лет) ежедневно.

Дети 2-й группы ( $n=39$ ) получали мармеладные пастилки, содержащие витамины до 167% от рекомендованной нормы потребления: С (57–80% от РНП), Е (50–86% от РНП), А (40–80% от РНП), В5 (143–167% от РНП), В3 (44–73% от РНП), D (10% от РНП), В6 (82–117% от РНП), В12 (83–167% от РНП) в количестве 1 пастилки ежедневно.

Исследование включало два обязательных визита ребенка к врачу.

Оценку переносимости и субъективную оценку эффективности витаминных комплексов у детей обеих групп осуществляли опросно-анкетным методом. Анкета включала в себя несколько блоков вопросов, характеризующих:

- оценку ребенком органолептических свойств и удовлетворенность родителей и ребенка продуктом;
- наличие нежелательных явлений (со стороны ЖКТ, кожных покровов и аллергических реакций);
- комплаентность родителей следованию протокола;
- частоту заболеваемости до приема БАД и на фоне приема;
- субъективную оценку эффективности (снижение утомляемости, улучшение сна и др).

Оценка вкусовых качеств проводилась с помощью следующей шкалы: 0 баллов — низкая оценка (ребенок отказался от употребления); 5 баллов — удовлетворительная оценка (ребенок ел без особого удовольствия); 10 баллов — высокая оценка (ребенок ел с удовольствием).

**Обеспеченность организма витаминами** оценивали только у детей второй группы по часовой экскреции их метаболитов с мочой в начале исследования и через 1 мес от начала приема витаминного комплекса. Для этого родители предоставляли образцы утренней мочи, собранной у детей в домашних условиях натощак в течение 30–120 мин после ночного мочеиспускания, а также информацию о времени первого и второго мочеиспусканий [8].

Для определения аскорбиновой кислоты (витамин С) применяли метод визуального титрования реактивом Тильманса [9]; 4-пиридоксильную кислоту (метаболит витамина В6) определяли флуоресцентным методом [10].

Порог чувствительности для 4-пиридоксильной кислоты — 0,01 мкг/мл. Воспроизводимость методов определения аскорбиновой кислоты соответствовала 5,4%, 4-пиридоксильной кислоты — 3,6% [8]. Расчет величины экскреции метаболитов витаминов производили по формуле:

$$C \times V \times 60 / t \text{ (мкг/ч)},$$

где С — концентрация метаболита витамина (мкг/см<sup>3</sup>), V — объем утренней мочи, собранной натощак (см<sup>3</sup>), за время t (мин), 60 — коэффициент пересчета минут в часы.

Обследованных с низкой экскрецией 4-пиридоксильной кислоты (<40 мкг/ч для детей 3–5 лет [11], <60 мкг/ч для детей 6–8 лет и <70 мкг/ч для детей 9 лет и старше [12]) и аскорбиновой кислоты (<0,2 мг/ч для детей 3–11 лет [9], <0,4 мг/ч для детей 12 лет и старше [9]) считали недостаточно обеспеченными витаминами.

### Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 2 от 21.02.2017).

### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

### Статистический анализ

#### Методы статистического анализа данных

Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, США).

Количественные показатели представлены с указанием медианы (25-го; 75-го процентилей). Сравнение экскреции витаминов с мочой в группах детей дошкольного и школьного возраста выполнено с использованием точного критерия Фишера для оценки различий между долями двух выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

В исследование включено 90 детей, соответствующих вышеуказанным критериям, из них 17 с аллергическими реакциями, в том числе 7 с аллергическими реакциями на ВМК в анамнезе. Характеристика детей представлена в табл. 1.

Структуру аллергических заболеваний составили аллергический ринит (93%), атопический дерматит (51%), а также сочетание сезонного аллергического риноконъюнктивита, сезонной бронхиальной астмы и перекрестной пищевой аллергии (41%). На момент обращения все дети находились в стадии ремиссии.

### Основные результаты исследования

#### Анализ переносимости витаминных комплексов в виде мармеладных пастилок

Все 90 участников исследования оценили вкусовые качества на 10 баллов. Переносимость витаминных комплексов была оценена как хорошая в обеих группах. Аллергических реакций в ходе исследования, в том числе у 17 детей с отягощенным аллергическим анамнезом, не отмечалось. Комплаентность в целом в обеих группах была хорошей, однако данные 8 детей были исключены из анализа динамики уровня обеспеченности витаминами по экскреции с мочой в связи с нарушением режима приема ВМК.

### Субъективная оценка эффективности витаминных комплексов

Субъективную оценку эффективности проводили с помощью опроса родителей/законных представителей ребенка по истечении 30 дней применения БАД. По результатам опроса, среди положительных эффектов чаще всего наблюдались:

- снижение утомляемости, в том числе после физических нагрузок;
- отсутствие или значительное снижение частоты заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне приема БАД у часто болеющих детей;
- улучшение настроения.

Наличие какого-либо положительного эффекта после применения витаминного комплекса было отмечено у 29/51 (56,9%) детей 1-й группы и 29/39 (74,3%) детей 2-й группы. Частота положительных эффектов по субъективной оценке представлена на рис. 1.

### Оценка обеспеченности организма витаминным комплексом в виде мармеладных пастилок

При оценке исходной обеспеченности витаминами С и В6 сниженная экскреция аскорбиновой кислоты с мочой была выявлена у 1/3 детей из 39, 4-пиридоксильной кислоты — более чем у 60% обследованных. Нормальный уровень экскреции 4-пиридоксильной кислоты с мочой был получен только у 2 (5%) [13].

Оценка обеспеченности витаминами С и В6 в динамике на фоне применения витаминного комплекса была проведена у 31 ребенка (данные 8 детей исключены из анализа в связи с нарушением режима приема ВМК). Средняя продолжительность приема витаминного комплекса на момент повторного исследования экскреции метаболитов с мочой составила 28±1 день. После удаления выпадающих высоких доз окончательные результаты экскреции с мочой аскорбиновой кислоты были получены для 28 детей, 4-пиридоксильной кислоты — для 29 (табл. 2).

Включение в течение 28±1 дней в рацион детей поливитаминного комплекса, содержащего 57–80% от рекомендуемого суточного потребления витамина С, практически не отразилось на экскреции аскорбиновой кислоты с мочой, в том числе у детей с недостатком этого витамина. В то же время после курса приема витаминного комплекса у детей 2-й группы перестал определяться ранее выявленный сниженный уровень экскреции аскорбиновой кислоты, свидетельствующий о выраженном дефиците этого витамина. У 4 детей с исходно глубоким дефицитом витамина С (экскреция менее 0,07 мг/ч) заметно улучшилась обеспеченность этим витамином: у 2 детей экскреция аскорбиновой кислоты поднялась

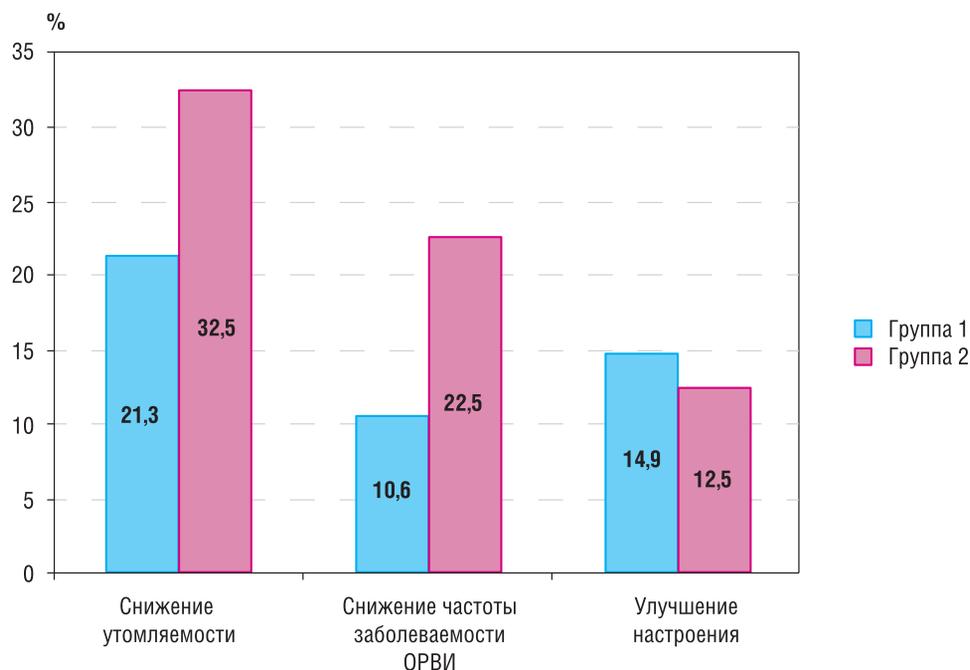
Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Characteristics of study participants

Характеристики детей	Число детей		
	Группа 1 n=51	Группа 2 n=39	Всего n=90
Возраст (M±m)	3–14 лет (11,33±1,96)	3–14 лет (12±1,83)	3–14 лет (11,6±1,80)
Девочки (%)	28 (54,9)	20 (51,3)	48 (53,3)
Мальчики (%)	23 (45,1)	19 (48,7)	42 (46,6)
Аллергические реакции в анамнезе (%)	12 (23,5)	5 (12,5)	17 (18,7)

**Рис. 1.** Частота положительных эффектов при применении витаминных комплексов в виде мармеладных пастилок у детей обеих групп

**Fig. 1.** The frequency of positive effects when using vitamin complexes in marmalade pastilles in children of both groups



Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Note. URTI — upper respiratory tract infection.

**Таблица 2.** Влияние приема витаминного комплекса на экскрецию витаминов у детей

**Table 2.** Effect of vitamin complex intake on the excretion of vitamins in children

Витамин (метаболит)	Показатель	1-е обследование	2-е обследование
С (аскорбиновая кислота, мг/ч) (n=28)	M±	0,38±0,29	0,35±0,35
	Me	0,31	0,25
	Пределы колебаний	0,01–1,10	0,14–1,92
	25–75-й перцентили	0,16–0,62	0,19–0,33
	Число детей с дефицитом	13	11
В6 (4-пиридоксидовая кислота, мкг/ч) (n=29)	M±	37,9±22,6	53,9±39,9 (p=0,094)
	Me	34,8	39,4
	Пределы колебаний	1,9–85,3	16,8–181,9
	25–75-й перцентили	22,0–52,3	27,1–70,1
	Число детей с дефицитом	23*	20*

Примечание. p — статистическая значимость отличия от показателя при первом обследовании. \* — статистически значимое отличие (p<0,05) от частоты обнаружения недостатка витамина С.

Note. p — statistical significance of the parameter variation at the first examination. \* — statistically significant variation (p<0.05) from the frequency of detection of vitamin C deficiency.

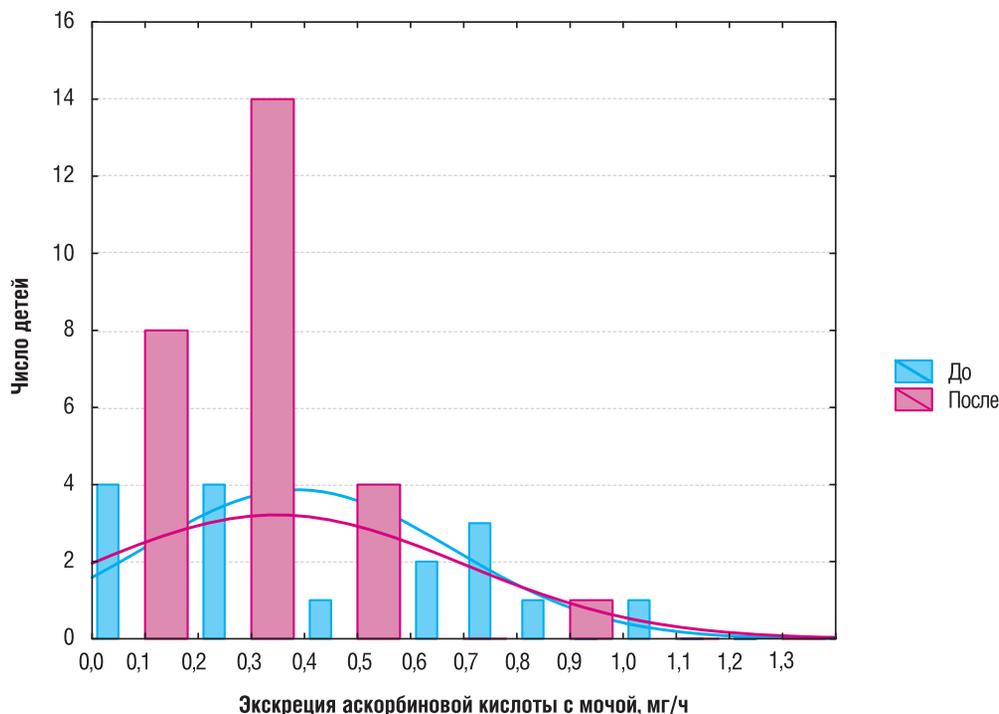
практически до уровня нижней границы нормы, еще у 2 — превысила ее (рис. 2).

Экскреция 4-пиридоксидовой кислоты после приема витаминного комплекса, содержащего 82–117% от рекомендуемого суточного потребления витамина В6 (в зависимости от возраста детей), повысилась на 42,2% (M±m до приема БАД 37,9±22,6, после при-

ема — 53,9±39,9, p=0,094). В 4 случаях экскреция приблизилась или достигла верхней границы нормы. У детей, имеющих ранее глубокий дефицит витамина В6, экскреция 4-пиридоксидовой кислоты не определялась. В то же время число детей со сниженной экскрецией этого витамина достоверно не изменилось (см. табл. 2; рис. 3 и 4).

**Рис. 2.** Часовая экскреция аскорбиновой кислоты с мочой

**Fig. 2.** Hourly urinary excretion of ascorbic acid

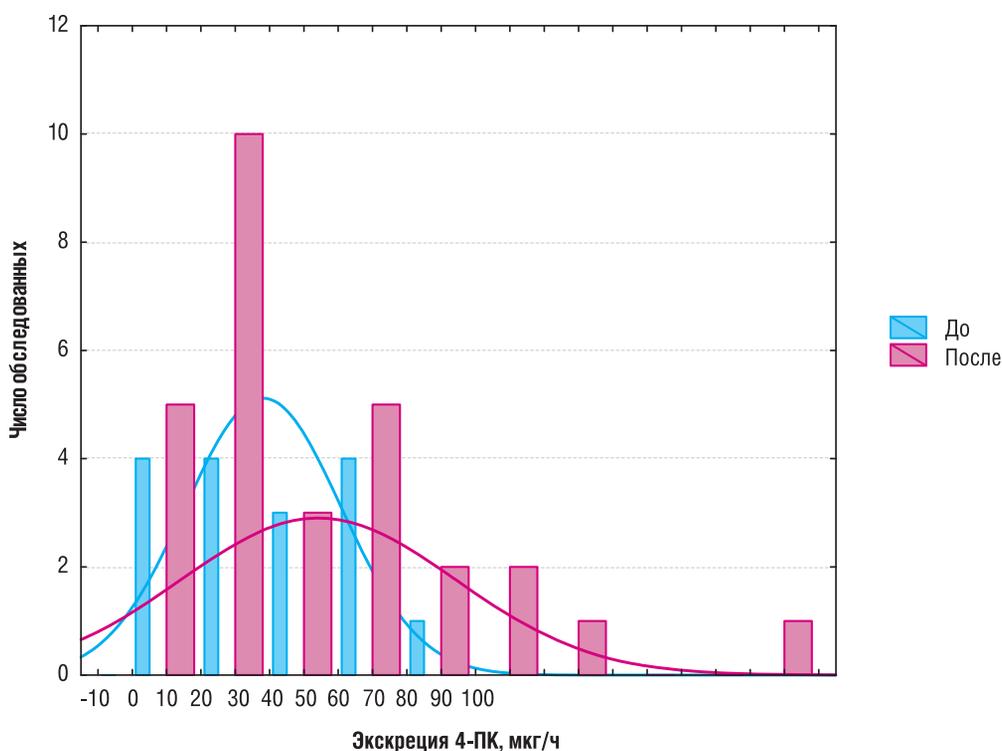


*Примечание.* Гистограмма распределения частоты показателя построена для 28 детей. Сплошными линиями отмечены нормальные кривые распределения.

*Note.* The histogram of the parameter frequency distribution is drawn up for 28 children. Solid lines indicate normal distribution curves.

**Рис. 3.** Часовая экскреция 4-ПК с мочой

**Fig. 3.** Hourly urinary excretion of 4-PA

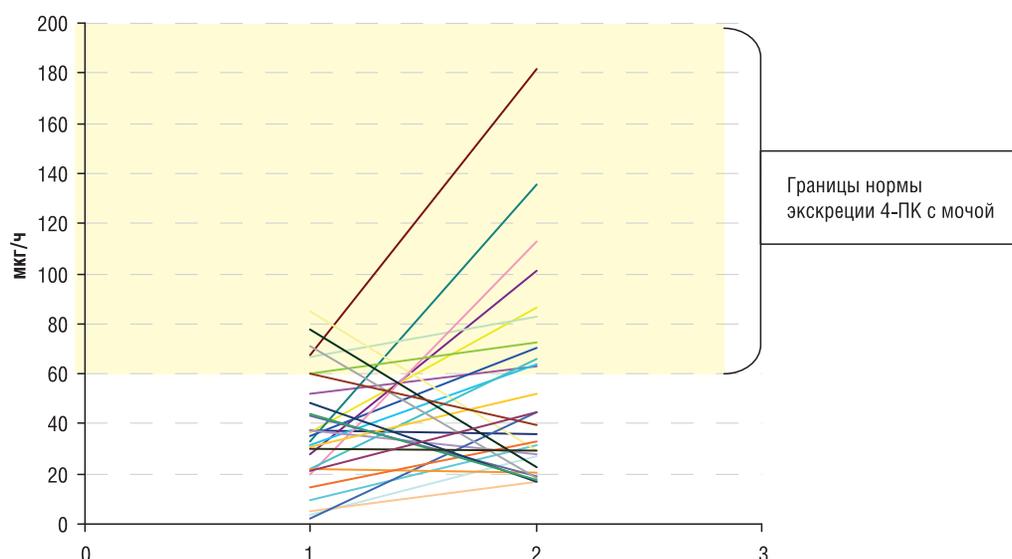


*Примечание.* Гистограмма распределения частоты показателя построена для 29 детей. Сплошными линиями отмечены нормальные кривые распределения. 4-ПК — 4-пиридоксильная кислота.

*Note.* The histogram of the parameter frequency distribution is drawn up for 29 children. Solid lines indicate normal distribution curves. 4-PA — 4-pyridoxic acid.

**Рис. 4.** Динамика показателей экскреции 4-ПК с мочой

**Fig. 4.** Dynamics of urinary excretion rates for 4-PA



## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Применение витаминного комплекса в виде мармеладных пастилок с профилактическими дозировками улучшает обеспеченность витаминами С и В6.

Чрезвычайно важным положительным результатом является отсутствие аллергических реакций на витаминные комплексы у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, в том числе детей, имевших ранее реакции на ВМК.

У преобладающего количества детей обеих групп были отмечены положительные эффекты от применения витаминных комплексов.

### Обсуждение основного результата исследования

Проведенное исследование показало, что прием поливитаминного комплекса, содержащего 57–80% (в зависимости от возраста детей) от рекомендуемого суточного потребления витамина С и 82–117% от рекомендуемого суточного потребления витамина В6, не смог полностью устранить выявленную недостаточность этих витаминов у детей. Полученные данные полностью согласуются с имеющимися на сегодняшний день представлениями о том, что для достижения оптимального витаминного статуса алгоритм применения витаминных комплексов и ВМК состоит в краткосрочном (курс 3–4 нед) приеме витаминов в дозах, соответствующих 200% РНП. Для поддержания адекватного уровня обеспеченности витаминами после его достижения необходим переход на длительный прием низких доз витаминов, составляющих 30–50% РНП [1, 14, 15].

За 4-недельный курс приема витаминного комплекса у детей 2-й группы было отмечено значимое улучшение статуса витамина В6 и только некоторое улучшение статуса витамина С (в основном среди детей с исходной низкой обеспеченностью). Полученные результаты говорят о возможности использования данных БАД в качестве дополнительного источника микронутриентов у детей вне глубокого дефицита указанных выше витаминов или длительно с профилактической целью.

Хорошая переносимость изученных витаминных комплексов у детей с аллергическими реакциями говорит

о возможности их применения у этой категории пациентов, что имеет чрезвычайно важное значение для клинической практики.

### Ограничения исследования

Ограничением исследования являлось измерение экскреции метаболитов витаминов с мочой однократно, а не в течение нескольких дней. Ограничением также послужили невключение в исследование детей старше 14 лет, а также небольшой размер выборки, не позволяющий получить представление об эффективности применения профилактических дозировок витаминов на уровне популяции.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование эффективности и переносимости витаминных комплексов в виде мармеладных пастилок, содержащих профилактические дозировки витаминов, выявило их хорошую переносимость, отсутствие негативных реакций, в том числе у детей-аллергиков, а также положительное влияние на витаминный статус обследованных. Данные комплексы могут быть рекомендованы к использованию с профилактической целью для поддержания уровня витаминов при отсутствии их выраженного дефицита у детей.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Медисорб».

### FINANCING SOURCE

The study has been funded by Medisorb CJSC.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Медисорб».

### CONFLICT OF INTEREST

The study has been funded by Medisorb CJSC.

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают благодарность О.Г. Переверзевой за профессиональную помощь при проведении лабораторных исследований (определение аскорбиновой кислоты).

**ORCID****С.Г. Макарова**<http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>**Д.С. Ясаков**<http://orcid.org/0000-0003-1330-2828>**О.А. Ерешко**<https://orcid.org/0000-0002-1650-652X>**О.А. Вржесинская**<http://orcid.org/0000-0002-8973-8153>**В.М. Коденцова**<http://orcid.org/0000-0002-5288-1132>**С.Н. Леоненко**<https://orcid.org/0000-0003-0048-4220>**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Коденцова В.М., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т.14. — №6 — С. 478–493. [Kodentsova VM, Namazova-Baranova LS, Makarova SG. The national program for optimization of provision with vitamins and minerals of children in Russia. Summary review of the document. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):478–493. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i6.1831.
2. Popkin BM. Using research on the obesity pandemic as a guide to a unified vision of nutrition. *Public Health Nutr*. 2005;8(6A):724–729. doi: 10.1079/phn2005776.
3. Батурин А.К., Погожева А.В., Сазанова О.В. *Основы здорового питания: образовательная программа для студентов медицинского вузов и врачей центров здоровья*. Методическое пособие. — М.: Право; 2011. — 80 с. [Baturin AK, Pogozheva AV, Sazanova OV. *Osnovy zdorovogo pitaniya: obrazovatel'naya programma dlya studentov meditsinskih vuzov i vrachei tsentrov zdorov'ya*. Metodicheskoe posobie. Moscow: Pravo; 2011. 80 p. (In Russ).]
4. Коденцова В.М. Коррекция полигиповитаминозов у детей // *Медицинский совет*. — 2017. — №1 — С. 87–92. [Kodentsova VM. Correction of polyhypovitaminosis in children. *Medical council*. 2017;(1):87–92. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-87-92.
5. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., и др. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // *Вопросы питания*. — 2017. — Т.86. — №4 — С. 113–124. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Risnik DV, et al. Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem. *Problems of nutrition*. 2017;86(4):113–124. (In Russ).]
6. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т.12. — №5 — С. 562–572. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS. Vitamins in prevention and treatment of allergic diseases in children. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(5):562–572. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i5.1459.
7. Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Студеникин В.М. *Витамины и минеральные вещества в практике педиатра*. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 300 с. [Namazova-Baranova LS, Makarova SG, Studenikin VM. *Vitaminy i mineral'nye veshchestva v praktike pediatria*. Moscow: Pediatr; 2016. 300 p. (In Russ).]
8. Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., и др. *Методы оценки витаминной обеспеченности населения*. Учебно-методическое пособие. — М.: Альтекс; 2001. — 68 с. [Spirichev VB, Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, et al. *Metody otsenki vitaminnoi obespechennosti naseleniya*. Uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow: Altex; 2001. 68 p. (In Russ).]
9. Коденцова В.М., Харитончик Л.А., Вржесинская О.А., и др. Уточнение критериев обеспеченности организма витамином С // *Вопросы медицинской химии*. — 1995. — Т.41. — №1 — С. 53–57. [Kodentsova VM, Kharitonchik LA, Vrzhesinskaya OA, et al. Refining criteria for providing the body with vitamin C. *Vopr Med Khim*. 1995;41(1):53–57. (In Russ).]
10. Харитончик Л.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., и др. Уточнение критериев обеспеченности организма витамином В6 // *Вопросы медицинской химии*. — 1995. — Т.41. — №3 — С. 46–50. [Kharitonchik LA, Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, et al. Refining criteria for providing the body with vitamin B6. *Vopr Med Khim*. 1995;41(3):46–50. (In Russ).]
11. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Сокольников А.А. Влияние приема поливитаминного комплекса на витаминную обеспеченность детей, посещающих детский сад // *Вопросы современной педиатрии*. — 2007. — Т.6. — №1 — С. 35–39. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Sokol'nikov AA. Influence of the polyvitaminic complex intake on the vitamin provision of the kindergartners. *Current Pediatrics*. 2007;6(1):35–39. (In Russ).]
12. Коденцова В.М., Сокольников А.А., Алексеева И.А., и др. Нормы часовой экскреции с мочой витаминов группы В для детей 5–7 лет // *Вопросы питания*. — 1994. — №2 — С. 18–21. [Kodentsova VM, Sokol'nikov AA, Alekseeva IA, et al. Normy chasovoi ekskretsii s mochoi vitaminov gruppy B dlya detei 5–7 let. *Problems of nutrition*. 1994;(2):18–21. (In Russ).]
13. Макарова С.Г., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., и др. Экскреция водорастворимых витаминов (С, В1, В2 И В6) с мочой здоровых детей дошкольного и школьного возраста: одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т.17. — №1 — С. 70–75. [Makarova SG, Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, et al. Urinary excretion of water-soluble vitamins (C, B1, B2, and B6) in healthy children of preschool and school age: a cross-sectional study. *Current Pediatrics*. 2018;17(1):70–75. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v17i1.1857.
14. Вржесинская О.А., Коденцова В.М. Витаминно-минеральные комплексы в питании детей: типы, формы, способы приема, эффективность // *Вопросы детской диетологии*. — 2006. — Т.4. — №6 — С. 26–34. [Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM. Vitamin-mineral complexes in nutrition of children: types, forms, intake, and efficacy. *Problems of pediatric nutritiology*. 2006;4(6):26–34. (In Russ).]
15. Коденцова В.М., Громова О.А., Макарова С.Г. Микронутриенты в питании детей и применение витаминно-минеральных комплексов // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т.12. — №5 — С. 537–542. [Kodentsova VM, Gromova OA, Makarova SG. Micronutrients in children's diets and use of vitamin/mineral complexes. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(5):537–542. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i5.1455.

# Глобальная конференция по первичной медико-санитарной помощи

25–26 октября 2018 года в Астане проведено крупное мероприятие международного уровня, приуроченное к 40-летию Алма-Атинской декларации, — Глобальная конференция по первичной медико-санитарной помощи «От Алма-Аты к всеобщему охвату услугами здравоохранения и целям устойчивого развития».

В этом году мир отмечает 40-ю годовщину Алма-Атинской декларации, принятой 12 сентября 1978 г. Международная конференция по первичной медико-санитарной помощи, организованная правительством Казахстана, Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и ЮНИСЕФ и объединившая представителей 140 государств-членов ВОЗ, международных организаций и мировой академической элиты, подтвердила свою приверженность цели «Здоровье для всех» — защите и укреплению здоровья всех людей со стороны мировых правительств, работников здравоохранения и мирового сообщества в целом. Состоявшаяся конференция вновь подтвердила принципы первоначальной декларации и подчеркнула важность первичной медико-санитарной помощи для достижения по-прежнему актуальных совместных целей в XXI веке.

Специалисты из разных стран, принявшие участие в мероприятии, поделились своими впечатлениями в виде коротких докладов с коллегами из Международной ассоциации педиатров (International Paediatric Association, IPA). Все материалы с конференции доступны на официальных сайтах ВОЗ, ЮНИСЕФ и других органов ООН.

Юбилейная конференция Астана-2018 объединила около полутора тысяч участников — ведущих представителей ВОЗ, ЮНИСЕФ, министров здравоохранения, лидеров национальных педиатрических ассоциаций, пациентских ассоциаций, сообществ и других общественных организаций.

Посол доброй воли ВОЗ в Китае James Chau вместе с признанным во всем мире педиатром и ученым в сфере борьбы с туберкулезом и ВИЧ из Индии Soumya Swaminathan открыли мероприятие дискуссией о ключевой роли первичной медико-санитарной помощи в достижении всеобщего охвата населения в XXI веке услугами здравоохранения — профилактикой, ведением больного и его реабилитацией.

Представитель ЮНИСЕФ Ted Chaiban в своем выступлении заявил, что оказываемая медицинская помощь должна быть целенаправленной и доступной для всех, начиная от детей и заканчивая пожилыми пациентами.

Профессор Гарвардского университета (США) Rifat Atun в докладе «О первичной медицине для всех — от детей до взрослых» подчеркнул очевидную важность возрождения первичной медико-санитарной помощи.

Министры здравоохранения и другие заинтересованные лица из Казахстана, России, Австрии, Японии, Финляндии, Сальвадора, Уганды, Ганы, Самоа, Намибии, Кубы, Ливана, Чили, Ирана, Гватемалы и др. в своих выступлениях озвучили ключевые цели декларации, а именно солидарность, взаимопомощь, преимуще-

ственное право на здоровье и равный доступ к медицинской помощи для всех жителей планеты. Отдельные комментарии касались необходимых фактических действий и инвестиций, расширения прав и возможностей сообществ, многосекторальных действий по реформированию и интеграции всех основ первичной медико-санитарной помощи в целях адаптации к условиям конкретной страны и предоставления высококачественных услуг в сфере общественного здравоохранения.

Выступления представителей власти разных стран касались совместной работы в концепции сохранения здоровья и достижения целей декларации. Основными директивами, помимо принятия активного участия во внедрении/реализации современных технологий, достижения максимальной доступности качественной медицинской помощи для всех, должны стать воспитание ответственности за здоровье и личное участие каждого. Нет сомнений в том, что в условиях профилактики и раннего выявления патологических отклонений первичная медико-санитарная помощь выступает как медицинское сопровождение на протяжении всей жизни человека.

Henrietta Fore, генеральный директор Детского фонда ООН (UNICEF), заявила о невозможности получать медицинское обслуживание низкого качества, что настало время для построения будущего, внедрения инноваций во всем — в диагностике, доступности и качестве обслуживания.

Более того, участники встречи, призывающей услышать ответы на конкретные вопросы конкретного пациента, высказанные, в частности, представителем молодежи Украины, повлияли на достижение целей и соблюдение лечения для двадцатилетнего пациента с ВИЧ-инфекцией. На Конференции прозвучал призыв к «целостному и синергетическому» подходу в здравоохранении, созданию его совместимых систем, а также, что немаловажно, повсеместной доступности страховой медицины для всех. Были одобрены образовательная деятельность на всех уровнях, которая может способствовать улучшению состояния здоровья населения мира, а также волонтерское движение и работа инициативных групп. Была подчеркнута роль личной ответственности в обеспечении здравоохранения, несмотря на увеличение доступности современных технологий.

Участники мероприятия, отметив, что здоровье населения является результатом устойчивого развития мирового сообщества, а качество здравоохранения напрямую связано с качеством жизни, выразили уверенность, что Глобальная конференция в Астане позволит найти ответы на широкий круг вопросов.