



Союз
педиатров
России

ISSN 1727-5776 (Print)
ISSN 2500-3089 (Online)

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2019 / том 16 / № 1

Online версия журнала
pf.spr-journal.ru
www.pediatr-russia.ru



2019

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.;

Эйгеннманн Ф., д.м.н., проф.

Ответственный редактор

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Куличенко Т.В., д.м.н.,

Вишнёва Е.А., д.м.н.

Дизайн

Архутин А.Б.

Выпускающий редактор

Сукачева 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: pedpharm@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

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.

Константинопулос 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.

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 16/ № 1/ 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 6 Л.С. Намазова-Баранова

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 7 С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова, О.А. Ерешко, Д.С. Ясаков, П.Е. Садчиков
КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И АЛЛЕРГИЯ. ПРО- И ПРЕБИОТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- 19 К.А. Луцевич, О.В. Решетько
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: СОВРЕМЕННЫЕ ЗНАНИЯ, ПРАКТИКА И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ И ПРИЗНАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ТЕРАТОГЕННЫМ РИСКОМ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- 30 О.Н. Игнатович, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева, Н.В. Журкова, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков
VI ТИП НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА. НАБЛЮДЕНИЕ РЕДКОГО СЛУЧАЯ

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

- 36 Н.И. Зрячкин, Т.Н. Бучкова, Г.И. Чеботарёва, Т.И. Кулешова
СИНДРОМ КРУЗОНА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

1-Е МЕСТО

- 44 Т.С. Соколова, В.А. Петров, Ю.Б. Дорофеева
ТАКСОНОМИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НА ФОНЕ ИНВАЗИИ *OPISTHORCHIS FELINEUS* У ДЕТЕЙ

2-Е МЕСТО

- 45 Ж.К. Иманалиева
ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ
- 45 Ю.А. Иваненкова
ОСОБЕННОСТИ РЕТИКУЛОЦИТАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ГЛУБОКОНЕДОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ДИНАМИКЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

3-Е МЕСТО

- 46 И.Г. Гордеева
ДИАГНОСТИКА ГИПОЛАКТАЗИИ И ОЦЕНКА ГЕНОТИПА ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА rs182549 ГЕНА *mcm6* У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

- 47 П.Р. Гринчик
АНАЛИЗ ВАКЦИНАЛЬНОГО АНАМНЕЗА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПО ДАННЫМ ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ

- 48 Е.А. Сытова
РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПУПОЧНОЙ КАТЕТЕРИЗАЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ДИПЛОМ

- 48 Р.Р. Баязитов, М.А. Рустамов
ЦИФРОВАЯ АУСКУЛЬТАЦИЯ КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ В ПЕДИАТРИИ

- 49 А.А. Козловский, Е.О. Козловская
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- 50 КОМПАНИЯ «ВТБ МЕДИЦИНСКОЕ СТРАХОВАНИЕ» ПРИНЯЛА УЧАСТИЕ В КРУПНЕЙШЕМ КОНГРЕССЕ ПО ПЕДИАТРИИ

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 51 **ОТВЕЧАЯ НА ВЫЗОВЫ СОВРЕМЕННОСТИ: РОССИЙСКИЕ ДЕТСКИЕ ВРАЧИ ОБСУДИЛИ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ**

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

- 60 СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА ИЛЬИНА

Pediatric Pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003
Issued once in two months
ISSN 1727-5776
ISSN 2500-3089 (Online)

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor, academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD

Research editors

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

Associate Editor

Margieva T.V., MD

Secretaries-general

Kulichenko T.V., MD, PhD,
Vishneva E.A., MD, PhD

Art director

Arkhotuk 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
pedpharm@spr-journal.ru
www.spr-journal.ru

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

Editorial board

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

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

Poliakov 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

Savina 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

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLC
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 2019 volume 16 № 1

CONTENT

	EDITOR'S NOTE
6	Leyla S. Namazova-Baranova
	LITERATURE REVIEW
	Svetlana G. Makarova, Leyla S. Namazova-Baranova, Oksana A. Ereshko, Dmitry S. Yasakov, Pavel E. Sadchikov
7	INTESTINAL MICROBIOTA AND ALLERGY. PROBIOTICS AND PREBIOTICS IN PREVENTION AND TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES
	DEBATING POINTS IN PHARMACOTHERAPY
	Konstantin A. Lutsevich, Olga V. Reshetko
19	PHARMACOLOGICAL SAFETY IN PREGNANCY: MODERN KNOWLEDGE, PRACTICE AND PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL APPROACHES TO THE STUDYING AND RECOGNIZING OF DRUGS WITH TERATOGENIC RISK
	CLINICAL TASK
	Olga N. Ignatovich, Leyla S. Namazova-Baranova, Tea V. Margieva, Natalia V. Zhurkova, Kirill V. Savostyanov, Alexander A. Pushkov
30	CLINIC CASE OF RARE TYPE VI OSTEOGENESIS IMPERFECTA
	RARE DISEASES
	Nikolai I. Zryachkin, Tatyana N. Buchkova, Galina I. Chebotareva, Tatyana I. Kuleshova
36	CROUZON SYNDROME: CLINICAL CASE
	TO THE PEDIATRICIAN PRACTISE
	1st PLACE
	T.S. Sokolova, V.A. Petrov, Yu.B. Dorofeeva
44	THE TAXONOMIC VARIETY OF INTESTINAL MICROBIOTA AND ITS CLINICAL VALUE RELATED TO OPISTHORCHIS FELINEUS INVASION IN CHILDREN
	2nd PLACE
	Zh.K. Imanalieva
45	FEATURES OF POST-TRANSPLANT ANEMIA DEVELOPMENT IN CHILDREN AFTER RENAL TRANSPLANTATION
	Yu.A. Ivanenkova
45	BLOOD INDICATORS IN DEEP-PREATURE CHILDREN DURING THE NEONATAL PERIOD
	3rd PLACE
	I.G. Gordeeva
46	HYPOLACTASIA DIAGNOSTICS AND GENOTYPE EVALUATION OF POLYMORPHIC MARKER rs182549 IN <i>mcm6</i> GENE IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES
	P.R. Grinchik
47	THE ANALYSIS OF VACCINAL ANAMNESIS OF CHILDREN AND TEENAGERS ACCORDING TO THE DATA FROM OUTPATIENTS CLINIC
	E.A. Sytova
48	EARLY AND LATE COMPLICATIONS OF UMBILICAL CATHETERIZATION IN NEWBORN CHILDREN
	SPECIAL AWARD
	R.R. Bayasitov, M.A. Rustamov
48	DIGITAL AUSCULTATION AS THE DIAGNOSTIC METHOD IN PEDIATRICS
	A.A. Kozlovskiy, E.O. Kozlovskaya
49	MODERN ASPECTS OF NEWBORNS MEDICAL STATE IN GOMEL REGION
	PRESS RELEASE
50	«VTB MEDICAL INSURANCE» HAS PARTICIPATED IN MAJOR PEDIATRICS CONGRESS
	FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
51	MEETING CHALLENGES OF OUR AGE: RUSSIAN PEDIATRICIANS HAVE DISCUSSED THE MOST TOPICAL QUESTIONS IN PEDIATRICS
	IN MEMORY OF
60	SVETLANA VLADIMIROVNA ILYINA



Уважаемые читатели!

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

В первой части вас ждут ответы на вопросы:

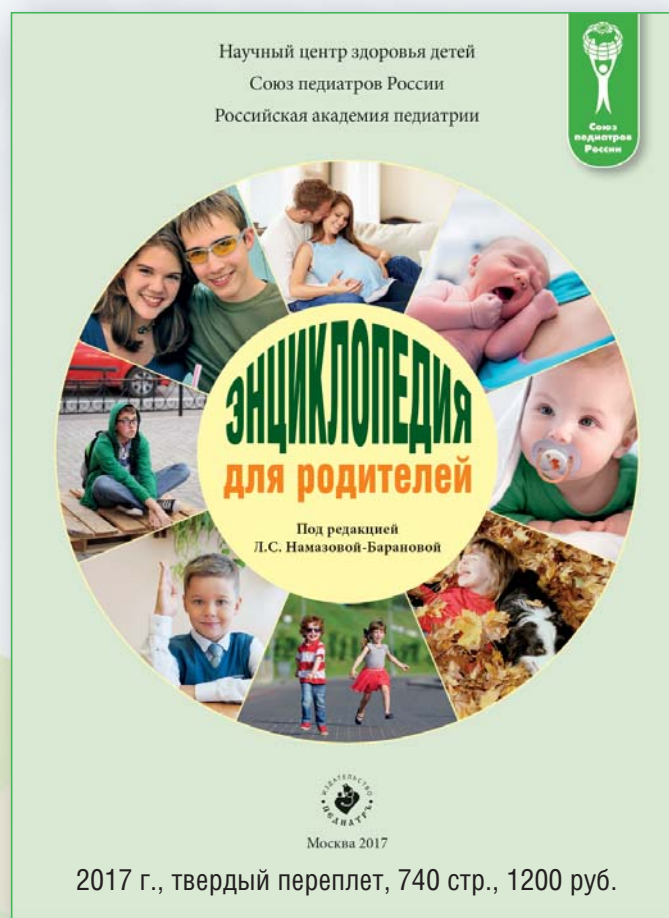
- Как правильно кормить ребенка?
 - Как выбрать подгузник?
 - Почему малыш плачет?
 - В чем причина плохой успеваемости в школе?
 - Вредные привычки, общение в социальных сетях, первая влюбленность...
- Вторая часть издания посвящена проблемам здоровья.
- Что могут означать те или иные симптомы?
 - Когда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

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

Книгу можно приобрести на сайте:

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

По Москве возможна доставка курьером.





Дорогие друзья, коллеги!

Все вы, безусловно, прекрасно знаете, что такое теория относительности. Прав был великий Эйнштейн — все зависит от системы координат, от того, с какого угла посмотреть... И это в нашей обычной системе координат дважды два будет четыре, а в системе Лобачевского — это пять (!), потому что там пространство представляет собой не привычный нам обычный трехмерный куб, а вращающуюся параболу... И вот уже кто-то бежит в два раза быстрее, чтобы успеть добраться до финиша, до заветной цели в числе первых, а кто-то, как Красная Королева в «Алисе в стране чудес», бежит со всех ног, чтобы просто оставаться на месте, а не откатиться назад.

«Нужно бежать со всех ног, чтобы только оставаться на месте, а чтобы куда-то попасть, надо бежать как минимум вдвое быстрее!»

Льюис Кэрролл «Алиса в стране чудес».

Но сколько ни пытались окружить себя кривыми зеркалами герои сказки Шварца, финал нам хорошо известен — пришли две маленькие девочки и объяснили взрослым, кто такие на самом деле Анидаг, Абаж и прочая нечисть, так же как именно дети прокричали, что «Король-то голый!» Да уж, действительно не поспоришь, «устаи младенца глаголет истина», и дело не в относительности наших принципов, а как раз наоборот — в их постоянстве...

И вот именно ради них, наших маленьких и больших, блондинистых, рыжих и темненьких, послушных и сорванцов, худеньких и не очень, девочек и мальчиков, — именно ради наших пациентов мы и живем в нашем педиатрическом мире с устоявшимися системами координат, где все давно поняли, что повышать свою квалификацию нужно не раз в 5 лет, а постоянно, и перешли на **непрерывное медицинское образование**; где есть просто журналы на медицинскую тематику — красочные или, наоборот, черно-белые, а есть издания с давно завоеванным авторитетом и солидным импакт-фактором (кстати, у «Педиатрической фармакологии» он теперь 0,684). И, наконец, стабильность нашего педиатрического мира поддерживает наш флагманский крейсер, наша скала, незыблемый оплот всей детской медицины и здравоохранения — Союз педиатров России. Созданный более 90 лет назад нашими гениальными предшественниками, сохраненный в Советское время ведущими отечественными педиатрами дееспособной организацией, объединившей всех детских врачей Союза, спасенный от развала в годы социальных потрясений современной России академиком А.А. Барановым, он выстоял и стал еще сильнее — для нас с вами и благодаря нам с вами. И никаким новым псевдолидерам не под силу разрушить то, что одновременно является нашей Душой и нашей Силой — наше профессиональное Единство!

Дорогие друзья! Мы провели с вами очередной феерический февральский конгресс и обещаем, что впереди нас ждут еще более интересные события!

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

Dear friends, colleagues!

All of you are aware of theory of relativity. Great Einstein was right — everything depends on coordinate system or visual angle... In normal coordinate system two times two equals four but in Lobachevsky's system it equals five (!) because the space is not a common solid cube, it is rotating parable... So someone is running twice as fast to cross the finish line among the first, while others like the Red Queen from «Alice in Wonderland» cut and run just to stay in one place trying not to roll back.

«Now, here, you see, it takes all the running you can do, to keep in the same place. If you want to get somewhere else, you must run at least twice as fast as that!»

Lewis Carroll, «Alice in Wonderland»

The heroes from Schwarz fairy tale try as they might to surround themselves with crooked mirrors but we all know the final — two little girls has come in and shown everyone who were Anidag, Abazh and others. And it was children who cried that «The king has no clothes». That is true that «truth comes out of the mouths of babes and sucklings» and the case is not in relativity of our principles but in their stability...

Just for them, for our children small and big, blonde, red, dark-haired, docile and madcaps, thick and thin, girls and boys, we live and work in pediatric sphere with its stable coordinates. We all have come to the conclusion that we have to continue studying and improving our skills every day. That is why we moved on continuous medical education. That is why there are average medical journals and there are behemoths with great reputation and serious impact-factor («Pediatric Pharmacology» has impact-factor 0,684 for now). The stability of all our paediatrician world is maintained by our flagman, our ironclad stronghold of children medicine and healthcare — Union of pediatricians of Russia.

Created more than 90 years ago by our genius forebears, saved by leading paediatricians during Soviet times and united all children doctors in USSR, saved from collapse by academician Baranov during social earthquakes in modern Russia, Union of pediatricians of Russia has outstayed everything and become even stronger thanks to you and us and for us. No new so called leaders can destroy our Soul and Power — our professional Unity.

Dear friends! We have just finished our magnificent February congress and we promise that even more interesting events await us in nearest future!

**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,
Principal researcher of Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences,
WHO consultant, Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee,
the President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)
Leyla Namazova-Baranova**

С.Г. Макарова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, О.А. Ерешко¹, Д.С. Ясаков¹, П.Е. Садчиков²¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Центральная клиническая больница РАН, Москва, Российская Федерация

Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

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

Статья поступила: 25.01.2019 г., принята к печати: 27.02.2019 г.

Микробиота кишечника является фактором, в значительной степени определяющим здоровье человека. Воздействие на ребенка микробного фактора начинается задолго до рождения, и определенные особенности формирования иммунного ответа и микробиоценоза кишечника дети имеют еще до рождения. Для детей с аллергическими заболеваниями характерно снижение разнообразия кишечной микробиоты в первые месяцы жизни — еще до развития аллергической патологии. Возможности корректировать процесс формирования микробиоты достаточно ограничены, однако показано, что раннее (в течение первых часов жизни) прикладывание к груди, грудное вскармливание в течение как минимум первых 6 мес жизни, использование пребиотиков в составе детских молочных смесей, а также применение пробиотиков с доказанной эффективностью может давать положительные эффекты в отношении профилактики аллергии. В обзоре приведены основные выводы последних метаанализов и согласительных документов международных медицинских сообществ в отношении возможности использования про- и пребиотиков в профилактике и лечении аллергических заболеваний. Несмотря на большой научный и практический интерес к проблеме, авторы метаанализов указывают на недостаточное количество клинических исследований, проведенных с соблюдением принципов доказательной медицины.

Ключевые слова: дети, аллергия, микробиоценоз, пробиотики, пребиотики.

(Для цитирования: Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ерешко О.А., Ясаков Д.С., Садчиков П.Е. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (1): 7–18. doi: 10.15690/pf.v16i1.1999)

Svetlana G. Makarova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}, Oksana A. Ereshko¹, Dmitry S. Yasakov¹, Pavel E. Sadchikov²¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Intestinal Microbiota and Allergy. Probiotics and Prebiotics in Prevention and Treatment of Allergic Diseases

Intestinal microbiota is the factor that identifies considerably the human health. The impact of the microbial factor on a child begins long before his birth. Children have certain features in forming of immune response and intestinal microbiocenosis even before birth. Decline in diversity of intestinal microbiota is common in children with allergic disease even during first months of life, before allergic pathology development. Capabilities for microbiota development adjustment are sufficiently restricted. However it is clinically proven that early (within the first hours of life) breastfeeding attachment, breastfeeding itself within at least first 6 months of life, the use of prebiotics in milk formulas as well as the use of probiotics can give positive results on allergy management. In this review we present results of recent metaanalyses and consensus papers of international medical communities about use of probiotics and prebiotics in prevention and treatment of allergic diseases. Despite great scientific and practical interest to this topic, authors of metaanalyses bring our attention to the lack of evidence-based clinical trials.

Key words: children, allergy, microbiocenosis, probiotics, prebiotics.

(For citation: Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Ereshko O.A., Yasakov D.S., Sadchikov P.E. Intestinal Microbiota and Allergy. Probiotics and Prebiotics in Prevention and Treatment of Allergic Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (1): 7–18. doi: 10.15690/pf.v16i1.1999)

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в представлении об микробиоценозах различных экологических ниш человека произошли значительные изменения, связанные с внедрением новых молекулярно-генетических методов исследования, которые позволили идентифицировать многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию и не изученные ранее [1–3]. На сегодня ясно, что микробиота кишечника является фактором, в значительной степени определяющим здоровье человека: микробные сообщества влияют на иммунный ответ и устойчивость к патогенам, а также участвуют во всех видах обмена макро- и микронутриентов [4–6]. В то же время состояние здоровья макроорганизма, его питание и окружающая среда сказываются на состоянии микробиоценоза [7].

Воздействие на ребенка микробного фактора начинается антенатально [8], и определенные особенности формирования иммунного ответа и микробиоценоза кишечника дети имеют задолго до рождения.

Настоящий обзор рассматривает факторы, влияющие на формирование микробиоты желудочно-кишечного тракта в процессе онтогенеза и во взаимосвязи с особенностями иммунного ответа. Несмотря на обилие информации о взаимосвязи состава микробиоты, иммунного ответа и предрасположенности к различным заболеваниям, возможности целенаправленного влияния на состав микробиоты человека до настоящего времени весьма ограничены.

Целью подготовки данного обзора является суммирование актуальной информации о механизмах взаимодействия кишечной микробиоты и иммунной системы ребенка и возможностях влияния на микробиоту кишечника с точки зрения профилактики и лечения аллергических заболеваний. В работу включены аналитические обзоры, оригинальные статьи, освещающие рандомизированные исследования, метаанализы, размещенные в международных электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Inspec, ScienceDirect. Представлен краткий обзор согласительных документов Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO), позиции Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) и Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN).

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КИШЕЧНОМ МИКРОБИОЦЕНОЗЕ Общие сведения

Микробиота, или микробиоценоз (от др.-греч. μικρός — малый, βίος — жизнь) — экологическое сообщество комменсальных симбиотических и патогенных микроорганизмов, населяющих различные экологические ниши макроорганизма.

Микробиом — термин, подразумевающий совокупность всех генов микробиоты, их «коллективный геном», возник с развитием генетических методов исследования микробиоты.

Микробиотоп (греч. topos — место) — местообитание в макроорганизме находящихся в биологическом равновесии сообществ микроорганизмов. Микробиотоп (в отличие от биотопа) — временная единица, является продуктом воздействия сил экосистемы и может быть легко разрушена под воздействием живых организмов или внешних факторов.

Для исследования микробной популяции, населяющей тело человека, в настоящее время используется метод секвенирования (определение нуклеотидной последовательности) генов *16S PHK*. Этот ген присутствует в геноме всех бактерий, но отсутствует у эукариот и вирусов. *16S PHK*-гены содержат видоспецифические участки, которые и используют для видовой идентификации бактерий [1].

Применение молекулярно-генетических методов исследования микробиоты и запущенный в 2008 г. глобальный проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project, HMP) позволили сформировать новые представления о микробиоценозе человека. Было обнаружено, что известным ранее микроорганизмам принадлежат не более 24% полученных последовательностей *16S PHK*, а остальные бактерии ранее не были идентифицированы. Расшифрованы еще не все гены микроорганизмов, населяющих различные экологические ниши человека, но уже очевидно, что более 99% генетического материала, который можно получить с тела здорового человека, принадлежит бактериям [2, 3, 7].

На основании анализа микробиома было обнаружено, что кишечный микробиоценоз даже абсолютно здоровых людей значительно различается. Однако, эти различия касаются в основном видового состава и штаммов, в то время как на уровне типов бактерий сохраняются определенные закономерности. Так, стало ясно, что более 90% бактерий, населяющих кишечник, являются членами только двух типов — *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, с некоторой разницей в преобладании представителей тех или других [2, 3, 9].

Вариации микробиоты у каждого индивида на видовом уровне происходят непрерывно, в то время как типовой состав ее относительно стабилен. Была высказана идея о наличии так называемых энтеротипов [10], однако дальнейшие исследования показали, что все индивидуальное разнообразие микробиоценозов кишечника человека не укладывается в идею энтеротипов, а два «энтеротипа» явно были связаны с характером питания: длительное (или постоянное) употребление пищи, богатой белком и животными жирами, ассоциируется с преобладанием *Bacteroides*, в то время как диета, богатая углеводами, — с *Prevotella* [11].

Влияние различных факторов среды, таких как болезни и питание, вызывают те или иные колебания в соотношении микроорганизмов, что определяет относительную лабильность микробиоты на фоне ее определенной индивидуальной стабильности [2, 9, 11].

Функции кишечного микробиоценоза

Многочисленные функции кишечного микробиоценоза можно условно разделить на 4 большие группы — защитная, метаболическая, иммунная и генетическая.

Защитная функция достаточно хорошо изучена и заключается в обеспечении колонизационной резистентности по отношению к патогенной микрофлоре. Микробный антагонизм реализуется как посредством конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, так и за счет выработки органических кислот, перекиси водорода, антибиотикоподобных (бактерицинов) и других веществ, препятствующих росту патогенных микроорганизмов [12].

Иммунная функция кишечного микробиоценоза не менее значима для человека и также хорошо изучена. Слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, известной как «ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань» (gut-associated

lymphoid tissue, GALT), которая на сегодня признается самым большим «иммунным органом» человека, содержащим приблизительно 80% В-лимфоцитов всей иммунной системы человека. Между колониями микроорганизмов и иммунокомпетентными клетками кишечной стенки имеется тесное и постоянное взаимодействие, которое и определяет влияние микробиоценоза на формирование иммунного ответа как на уровне местного (активация продукции IgA, фагоцитарной активности), так и системного иммунитета [13, 14].

Метаболическая функция микробиоты заключается в ее участии во всех видах обмена веществ, включая энергетический обмен, обмен основных пищевых веществ — белков, жиров и углеводов, а также обмен микронутриентов. Метаболическая активность бактерий выполняет пищеварительную, детоксикационную и синтетическую функции [13, 15]. По сути, ферментные системы микроорганизмов полностью встроены в метаболические процессы человека, и микробиота кишечника по своей роли в поддержании гомеостаза не уступает любому другому жизненно важному органу человека, при этом в отличие от других органов человека она является лабильной системой, меняющейся в ответ на различные воздействия. Микроорганизмы обеспечивают синтез многих микронутриентов — витаминов группы В, С, К, фолиевой, никотиновой кислоты, при этом одна только кишечная палочка синтезирует 9 витаминов. Микробный синтез гормонов и биологически активных веществ лежит в основе регуляторного действия микробиоты на функции внутренних органов и центральной нервной системы [5, 6, 16]. Многочисленные данные о влиянии микробиоты на уровне гормонального ответа позволили сформировать представление о том, что **кишечная микробиота является, по сути, «виртуальным эндокринным органом»** [17]. Влияние биологически активных веществ со свойствами нейромедиаторов, которые вырабатывает целый ряд бактерий, распространяется далеко за пределы желудочно-кишечного тракта. Так, микробиота кишечника осуществляет контроль над гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. Появились экспериментальные данные о влиянии микробиоценоза кишечника на поведение, что также связывают со способностью микроорганизмов к выработке нейротрансмиттеров [17]. Микробиота кишки не только участвует в метаболизме человека, но и регулирует его, влияя на **метагеном** человека через регуляцию экспрессии генов [16]. Состав микробиоты определяет экспрессию генов, ответственных за регуляцию аппетита гипоталамусом, генов сигнальных молекул в тонкой кишке, влияющих на метаболизм, а также генов, задействованных в липогенезе и метаболизме глюкозы, регуляции обмена адипоцитов и накоплении жировой ткани [16, 18, 19]. И, напротив, имеются данные, что резистентность в отношении алиментарного ожирения у некоторых индивидуумов также может определяться особенностями взаимодействия в системе «питание—микробиота—метаболизм» [20]. В результате, в настоящее время сформировано представление о том, что **микробиоценоз управляет практически всеми процессами поддержания гомеостаза в нашем организме** [21].

Генетическая функция кишечной микробиоты заключается в следующем. Микробиота является своего рода «генетическим банком», при этом обмен генетическим материалом с клетками человека происходит посредством фагоцитоза. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие орга-

низму хозяина и делающие ее «своей» для иммунной системы. В свою очередь микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма [1].

ФОРМИРОВАНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У РЕБЕНКА И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА

В последние годы получены многочисленные доказательства того, что кишечник ребенка колонизируется микроорганизмами околоплодных вод еще во время беременности [8]. Микробное программирование иммунной системы начинается внутриутробно и является главным фактором развития сбалансированной иммунной системы слизистой оболочки у новорожденных. Определенные виды бактерий совместно с их продуктами, влияя на иммунный ответ на самых ранних этапах его формирования, оказывают непосредственное влияние на здоровье новорожденного, и это влияние имеет отдаленные последствия [22–24]. Начавшись антенатально, программирование модулируется во время и после рождения в зависимости от типа родоразрешения, перинатального применения антибиотиков и типа вскармливания. В дополнение к этому, в системе сложных взаимодействий «мать–ребенок» играют роль как генетические, так и экологические факторы [25].

Внутриутробная бактериальная колонизация

При помощи современных молекулярных микробиологических методик показано, что полость матки колонизирована самыми различными микроорганизмами [8, 26, 27]. Механизм передачи бактерий антенатально от матери к ребенку до конца не расшифрован, но известно, что во время беременности и лактации увеличивается бактериальная транслокация из кишечника в кровоток матери, а оттуда в другие системы и органы [28]. Описано несколько путей миграции бактерий из просвета кишечника матери через неповрежденный кишечный эпителий — через дендритные клетки [29, 30], бокаловидные клетки [31]. В дополнение к миграции живых бактерий в системный кровоток попадают различные соединения бактериального происхождения, в частности полисахариды, способные индуцировать пул FOXP3+ Treg клеток в слизистой оболочке кишечника, которые в свою очередь имеют решающее значение в реакции иммунной системы на пищевые антигены [32, 33].

Постнатальная колонизация кишечника

Поступление бактерий в желудочно-кишечный тракт ребенка после рождения индуцирует иммунологические реакции, включающие расширение популяции внутриэпителиальных лимфоцитов с увеличением пролиферации клеток в криптах [14, 34]. В ворсинках кишки развивается выраженная реакция с индукцией многочисленных генов в энтероцитах и стимуляцией ангиогенеза [22, 23, 34]. Различные бактерии вызывают экспрессию разных генов, ответственных за иммунитет, что дает определенные преимущества для тех бактерий, которые «участвовали» в первоначальном заселении кишечника. Поэтому естественное течение родов и грудное вскармливание дают для младенца важные преимущества, в число которых входят стимуляция иммунной системы и обеспечение нормальной кишечной микробиотой. Соответственно, в процессе постнатальной колонизации кишечника продолжается формирование симбиотических связей между микробиотой, эпителием и лимфоидной тканью [22, 35].

Таким образом, индивидуальная микробиота ребенка постепенно формируется под воздействием как генетических, врожденных, так и средовых факторов. В дальнейшем на протяжении первых лет жизни происходит процесс совместной эволюции питания, кишечного микробиоценоза и слизистой оболочки кишечника с GALT [36]. Несмотря на значительные колебания в ответ на внешние воздействия, разнообразие микробиоты ребенка имеет линейную тенденцию развития. Для микробных сообществ первых месяцев жизни характерны гены, отвечающие за усвоение лактата, а после введения прикорма в микробиоме появляются гены, связанные с утилизацией углеводов, биосинтезом витаминов и деградацией ксенобиотиков; отмечается устойчивый рост *Bacteroides*, увеличение уровня короткоцепочечных жирных кислот в кале, и ближе к трем годам жизни формируется более стабильный состав, характерный для микробиоты взрослого [24].

Влияние различных факторов на постнатальную колонизацию кишечника

К основным факторам, негативно влияющим на биоценоз ребенка на постнатальном этапе его формирования, относятся перинатальное использование антибиотиков, оперативное родовспоможение, позднее прикладывание к груди и искусственное вскармливание [22, 37, 38].

Рождение путем кесарева сечения и связанное с этим позднее прикладывание к груди приводит к тому, что постнатальное заселение кишечника ребенка происходит не с родовых путей и кожи матери, а с участием бактерий с рук персонала и больничных штаммов. Это нарушает иммунные механизмы, направленные на обеспечение приоритетного заселения микроорганизмами материнского происхождения, и приводит к тому, что дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют особенности микробиоты, причем в достаточно отдаленном периоде [37–39]. У детей после кесарева сечения отмечается более низкое содержание бифидобактерий в кишечнике [40, 41], а по данным молекулярно-генетического анализа — более низкое разнообразие микробной популяции со снижением представителей родов *Bacteroides* и *Bifidobacteria* по сравнению с доношенными детьми после нормальных родов [38]. При этом снижение разнообразия микробиоты у этих детей сохраняется и в возрасте 4 мес [38]. Результаты исследований по изучению отдельных представителей микробиоты (*Clostridium difficile*, *Escherichia* и *Shigella*) у детей этой группы несколько отличаются [38, 42], однако именно с нарушением постнатальной колонизации кишечника связывают более высокую частоту аллергических заболеваний у детей, рожденных с помощью кесарева сечения [41–43].

Назначение антибиотиков широкого спектра действия в раннем неонатальном периоде крайне негативно влияет на процессы формирования кишечной микробиоты: биоценоз детей после антибиотикотерапии отличается высоким содержанием *Proteobacteria* и низким содержанием популяций *Actinobacteria* [44, 45]; уменьшается общее разнообразие микробиоты младенца, появляются антибиотикоустойчивые штаммы [46–48], а снижение микробного разнообразия сохраняется на протяжении последующих двух лет жизни [49]. Интересно, что подобные отклонения в составе микробиоты отмечаются также у детей после кесарева сечения, если матери до родов получали антибиотикотерапию [50].

Грудное молоко обеспечивает энтеральное поступление непосредственно после рождения ребенка не только

идеального пищевого субстрата, но целого комплекса иммунных факторов. Влияние грудного вскармливания на формирование микробиоты ребенка определяется наличием в грудном молоке целого набора иммунологически активных компонентов [51]. Высокое (до 1 г/л в зрелом молоке и значительно выше в молозиве) содержание секреторного иммуноглобулина A (sIgA) обеспечивает пассивный иммунитет к патогенам. Помимо того, грудное молоко содержит антитела классов G, M и A, компоненты комплемента, лизоцим, лактоферрин, интерфероны и цитокины. Клеточный иммунный ответ представлен в грудном молоке В- и Т-лимфоцитами, нейтрофилами, макрофагами, моноцитами [22, 51].

Обнаружение бактерий в составе грудного молока в значительных количествах (от 10^3 до 10^4 КОЕ/мл) и при значительном видовом разнообразии (около 600 видов бактерий) [22, 52, 53] позволило в последние годы сформулировать такое понятие, как «**микробиом грудного молока**», а само грудное молоко назвать «живой тканью организма».

Различия состава микробиоценоза кишечника у детей, получающих естественное и искусственное вскармливание, показаны как с применением культуральных методов, так и на основании анализа 16S rPHK [54, 55]. На грудном вскармливании в биоценозе кишки преобладают *Bacteroides*, а при искусственном — *Firmicutes* и *Verrucomicrobia*. Во многом эти различия обусловлены наличием специфических олигосахаридов [22, 56], композиция которых не зависит от диеты матери и имеет значительные индивидуальные различия, при этом молоко женщин после преждевременных родов отличается более высоким содержанием олигосахаридов и особым их составом [57].

Бифидобактерии, которые на этапах формирования биоценоза заселяют кишечный тракт ребенка на условиях конкуренции за пищевые субстраты, способны генетически адаптироваться к питательной среде — гликанам муцинового слоя и олигосахаридам грудного молока [56, 58, 59].

Галактоолигосахариды оказывают защитный эффект от патогенов как посредством модуляции микробиоты, так и за счет прямого связывания патогенов [60]. Прямое влияние олигосахаридов на иммунную функцию осуществляется посредством лектинов — белков и гликопротеинов, обладающих способностью к специфическому связыванию углеводов [60].

Сложные углеводы участвуют в процессах регуляции иммунной реактивности и иммунной толерантности, оказывая прямой иммуномодулирующий эффект, который реализуется через два механизма — с участием углеводных структур, которые связываются распознающими антиген рецепторами (PRR) и могут влиять на иммунную регуляцию, и с участием короткоцепочечных жирных кислот, которые также способны связываться с рецепторами ассоциированной с кишечником иммунной ткани [61]. Специфические олигосахариды, такие как 2-фукозиллактоза (2'-fucosyllactose 2'-FL), 3-сиалиллактоза (3'-sialyllactose 3'-SL), 6-сиалиллактоза (6'-sialyllactose 6'-SL), лакто-N-тетраоза (lacto-N-tetrose, LNT), обнаруживаются не только в кишечнике детей, но и в системной циркуляции [60]. И за последние два десятилетия накоплены убедительные доказательства их прямого влияния на иммунные клетки [60, 61].

Часть положительных эффектов олигосахаридов обусловлена их метаболитами, в первую очередь короткоцепочечными жирными кислотами (фосфоенолпируват, пируват), которые далее метаболизируются с участием

ацетил-КоА до ацетата, бутирата и др., а также аденозин-трифосфорной кислотой [62]. Продуктами бактериального метаболизма являются и длинноцепочечные жирные кислоты, в том числе омега-3 жирные кислоты, обладающие широким спектром биологических эффектов [63].

В недавнем исследовании с участием 421 пары мать–дитя исследовался профиль грудного молока по 10 наиболее значимым олигосахаридам: выявлено, что такой показатель, как наличие пищевой сенсibilизации у ребенка, к возрасту 1 года жизни зависит от композиции олигосахаридов грудного молока его матери (в 3–4 мес) [64]. Так, в молоке матерей, дети которых не имели сенсibilизации к пище, оказалось более высокое содержание следующих олигосахаридов: fucodisialyllacto-N-hexaose (FDNLH), lacto-N-fucopentaose-II (LNFP II), lacto-N-neotetraose (LNnT), lacto-N-fucopentaose-I (LNFP I), sialyl-lacto-N-tetraose (LSTc), fucosyllacto-N-hexaose (FLNH), и, напротив, более низкое — lacto-N-hexaose (LNH), lacto-N-tetrose (LNT), 2'-fucosyllactose (2'FL), disialyllacto-N-hexaose (DSLNH) [64].

В систематическом анализе A. Doherty и соавт. о взаимосвязи особенностей состава олигосахаридов грудного молока с развитием различных иммунных и инфекционных заболеваний у детей, только одно исследование показало, что LNFP III ассоциируется с увеличением риска аллергии к белкам коровьего молока у младенцев [65].

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ОРАЛЬНАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Результаты, полученные в клинических и экспериментальных исследованиях, привели к пониманию важной роли кишечной микробиоты в индукции **пищевой (оральной) толерантности**.

Колонизация кишечника после рождения ребенка, совпадающая по времени с началом энтерального поступления пищевых антигенов, запускает финальные стадии созревания иммунной системы с преимущественной активацией Th1-реакций для достижения необходимой устойчивости баланса Th1/Th2 [23, 35]. При этом в формировании толерантности к симбиотной микробиоте участвуют те же механизмы, что и в формировании толерантности к пищевым антигенам [23, 35].

Комплекс неспецифических и иммунных факторов в совокупности составляет кишечный барьер, определяющий строго дозированное поступление макромолекул во внутреннюю среду организма и нормальное течение процесса формирования толерантности слизистой оболочки к нормальной микрофлоре и пищевым антигенам. Нарушение постнатальной колонизации кишечника приводит к изменению всего комплекса факторов — сбою формирования кишечного биоценоза и нарушению формирования толерантности к пищевым антигенам [23, 36]. Так, показано, что особенности состава кишечной микробиоты у детей, развивших аллергию, отмечаются задолго до появления клинической симптоматики [66]. Особенности иммунного ответа на бактериальные антигены у атопиков связаны с функциональными свойствами Toll-подобных рецепторов (toll-like receptor, TLR). Так, выявлена повышенная продукция фактора некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor, TNF α) и интерлейкина (interleukin, IL) 1 в мононуклеарных клетках пуповинной крови при активации TLR-2, TLR-4 и TLR-5 у новорожденных, у которых позже выявлены аллергические заболевания [37].

Снижение количества и разнообразия микробиоты кишечника в раннем периоде ее становления, особенно

снижение количества бифидобактерий, связано с повышенным риском развития атопии у детей первых 18 мес жизни [67]. В норме факторы кишечного барьера сбалансированы в направлении противовоспалительного иммунного ответа. При их активации, опосредованной аллергеном, эпителиальные клетки выделяют цитокины, включая TSLP, IL33 и IL25, которые «стимулируют» дендритные клетки и ILC2 в направлении активации Th2-клеток [68], а клетки Treg «перепрограммируют» Th2-клетки и ILC2s в направлении секреции IL5 и IL13 [69, 70], стимулируя индукцию аллергического ответа, включая B-клеточный ответ [71]. Аллергическое заболевание в этом контексте можно рассматривать как следствие вызванной окружающей средой дисрегуляции эпителиального слизистого барьера [23, 71, 72].

Особенности микробиоценоза кишечника у детей с аллергией

В настоящее время накоплено значительное количество результатов исследований, изучавших особенности раннего периода формирования микробиоты, и проводивших сравнение ее у детей, в дальнейшем развивших и не развивших аллергии. Показано, что для детей с аллергией было характерно низкое общее разнообразие микробиоты в 1 мес жизни ($p=0,004$), низкое разнообразие типов *Bacteroidetes* ($p=0,02$) и рода *Bacteroides* ($p=0,01$) в 1 мес, снижение общего количества и разнообразия *Proteobacteria* в 12 мес ($p=0,02$) [73]. В когортном исследовании M. Azad (Канада) показано, что низкое разнообразие микробиоты в 3 мес жизни ассоциировано с повышенным риском сенсibilизации к одному и более пищевым аллергенам к возрасту 1 года. При этом каждый квартиль снижения многообразия увеличивал риск сенсibilизации на 52%: скорректированное соотношение шансов (adjusted odds ratio, OR) — 0,45; 95% доверительный интервал (confidence interval, CI) — 0,23–0,87 [74]. Еще одним показателем, ассоциированным с сенсibilизацией, было соотношение *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae*, при этом каждый квартиль повышения этого индекса увеличивал риск сенсibilизации вдвое (OR 1,89; 95% CI 1,03–3,47) [74].

Важно, что разнообразие микробиоты в возрасте 1 года уже не было ассоциировано с пищевой сенсibilизацией, в то время как соотношение *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae* оставалось более высоким у сенсibilизированных детей. Также для них было характерно более низкое количество бактерий рода *Ruminococcaceae* [74].

Эти результаты согласуются с данными исследований T. Abrahamsson с соавт. и M. Wang с соавт., показавших, что низкое разнообразие микробиоты в раннем возрасте (1 нед и 1 мес) сопряжено с повышенным риском развития атопического дерматита (АтД) [68, 73]. Разнообразие кишечной микробиоты в возрасте 7 дней было значимо ниже у детей, имевших к 12 мес жизни проявления экземы. Не было различий при сравнении детей с отягощенным и неотягощенным наследственным анамнезом по аллергии [75]. Дети, у которых к 5 годам появились симптомы аллергии, значимо реже в раннем возрасте в составе кишечной микробиоты имели такие бактерии, как *Lactobacillus* (*L.*) *rhamnosus*, *L. casei*, *L. paracasei*, *Bifidobacterium adolescentis* и *C. difficile*. Дети, колонизированные несколькими видами бифидобактерий, росли в более многочисленных семьях [76].

В то же время в исследованиях L. Nyland и соавт. и Z. Ling и соавт. было показано, что снижение разнообразия микробиоты в 5- и 6-месячном возрасте уже не ассоциировано с развитием АтД в дальнейшем [77, 78].

Низкое содержание в микробиоте бактерий семейств *Bacteroidaceae* и *Ruminococcaceae* у детей с пищевой сенсibilизацией, выявленное в исследовании М. Azad [74], согласуется с результатами других работ. Представители этих семейств участвуют в выработке и деградации муцина, который является важнейшим защитным фактором кишечного барьера [78]. Дефицит *Bacteroidetes* в раннем возрасте описан у детей, в дальнейшем развивших пищевую аллергию и АтД [73, 77, 79], и является частым у детей после кесарева сечения [80].

Интересно, что прогноз формирования толерантности к пищевым белкам у детей, уже имеющих аллергию, также может быть завязан на ранние этапы формирования кишечной микробиоты. Так, в проспективном наблюдательном исследовании, в которое были включены 226 детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока, было проведено изучение кишечной микробиоты в 3 и 16 мес жизни методом секвенирования 16S *r*PHK. Уровень специфических IgE к белкам коровьего молока определялся в 6 и 12 мес и затем ежегодно до 8 лет. К возрасту 8 лет 128 (56,6%) из 226 детей сформировали толерантность к молочным белкам. Было показано, что для детей, сформировавших толерантность к белкам коровьего молока к 8 годам, характерно более высокое содержание в кишечной микробиоте на первом году жизни бактерий родов *Clostridia* и *Firmicutes* ($\eta^2=0,43$; ANOVA $p=0,034$) [81].

ПРОБИОТИКИ

Термин «пробиотики», буквально означающий «за жизнь», возник как альтернатива термину «антибиотики», буквально означая «против жизни». Современное определение пробиотиков было дано рабочей группой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2001 г. и до сих пор сохраняет свою актуальность [82]: «пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина». Важно, что это определение включает главные требования, предъявляемые к препаратам и штаммам, которые претендуют на то, чтобы быть отнесенными к пробиотикам: сохранность живых микробов, их достаточное количество и доказанная эффективность. Большинство пробиотиков — это микроорганизмы, являющиеся продуцентами молочной кислоты, относящиеся к типичным представителям нормальной микрофлоры человека: лактобактерии, которые являются факультативными анаэробами, и бифидобактерии — облигатные анаэробы [83–85], а также представители субдоминирующих видов — *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*. К микроорганизмам с доказанным пробиотическим эффектом относят также грибы *Saccharomyces boulardii* [86, 87].

При отборе пробиотических штаммов используются четкие критерии безопасности, в соответствии с которыми штаммы должны быть фенотипически классифицируемыми, безопасными, без патогенных свойств, кислотоустойчивыми, либо бактерии должны быть заключены в кислотоустойчивую капсулу, а также проявлять способность к адгезии к кишечному эпителию и колонизации кишечника [83–85]. К пробиотикам, обладающим доказанной безопасностью и эффективностью, относятся представители рода *Lactobacillus* (*L. acidophilus* — штамм *L. gasseri*; *L. rhamnosus* — штамм *L. rhamnosus* GG; *L. plantarum* — штамм *L. plantarum* 299 v; *L. reuteri*; *L. fermentum* — штамм *L. fermentum* KLD; *L. lactis*; *L. casei* — штамм *L. shirota*; *L. bulgaricum*); рода

Bifidobacterium (*B. longum* — штамм *B. infantis*; BB536; *B. bifidum*; *B. breve*; *B. adolescentis*; *B. animalis* — штамм *B. lactis* Bb 12); рода *Streptococcus* (*S. thermophilus*); рода *Enterococcus* (*E. faecium* — штамм *Enterococcus* SF68); рода *Saccharomyces* (*S. boulardii*) [87].

Искусственно вводимые пробиотические штаммы не способны приживаться в кишечнике на длительный срок, так как состав индигенной флоры, как уже отмечалось, во многом определен генетически и основан на тонких иммунных взаимодействиях с макроорганизмом. Однако изучены и доказаны следующие основные механизмы положительных эффектов пробиотиков [88], которые осуществляются на разных уровнях воздействия: **в просвете кишечника** — за счет антимикробной активности, продукции органических кислот, бактерицидных веществ и конкурентного ингибирования адгезии патогенов; на **эпителиальном уровне** — за счет повышения продукции муцина, снижения проницаемости кишечного барьера путем укрепления межклеточных соединений, повышения секреции IgA; на **уровне иммунного ответа** — за счет влияния на продукцию цитокинов (TNF α , IFN γ , IL12, IL4, IL10), модулирования функции дендритных клеток и моноцитов, увеличения экспрессии Foxp3+ Treg клеток. При этом направленность влияния на иммунный ответ различна для разных пробиотиков [84, 88, 89], что диктует необходимость создания доказательной базы по каждому пробиотику.

Использование пробиотиков для профилактики аллергии

В согласительном документе Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO) проанализирована доказательная база по использованию пробиотиков с целью профилактики аллергии и дан ряд рекомендаций [90].

Использование пробиотиков у беременных женщин с целью профилактики аллергии у ребенка

Для ответа на вопрос об эффективности использования пробиотиков у беременных женщин с целью профилактики аллергии у ребенка группой экспертов были проанализированы несколько систематических обзоров, в которых оценивались аллергические проявления у ребенка (атопический дерматит в младенчестве), развитие астмы/свистящих хрипов, а также основное — безопасность применения пробиотиков во время беременности.

По мнению экспертов, недостаточность доказательной базы по применению пробиотиков у женщин во время беременности иллюстрируется тем, что из 21 проанализированного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) лишь в одном непосредственно оценивалось применение пробиотиков, назначенных женщинам только во время беременности (прямые доказательства) [91]. В 4 из 20 оставшихся исследований пробиотики были назначены женщинам во время беременности, а затем во время грудного вскармливания; в 8 исследованиях пробиотики использовались во время беременности, а затем у детей; еще в 8 исследованиях пробиотики были использованы во время беременности и лактации и у детей. Риск экземы был снижен у детей, чьи матери получили пробиотик *Lactobacillus* GG во время беременности, по сравнению с плацебо (ОР 0,72; 95% CI 0,61–0,85) [91]. Однако в отношении частоты респираторной аллергии (астмы/свистящих хрипов), а также общей аллергической заболеваемости профилактиче-

ского эффекта приема пробиотиков по сравнению с плацебо не отмечалось [90].

Не было обнаружено различий (ОР 1,14; 95% CI 1,91–1,42) в частоте нежелательных реакций [91–93] между пробиотиком и плацебо. Однако авторы анализа отмечают, что нежелательные эффекты плохо документировались; кроме того, нельзя исключить риска предвзятости [90].

WAO [90]: Рекомендация 1

Рассмотрев всю доказательную базу, группа экспертов WAO предлагает «использовать пробиотики у беременных женщин с высоким риском развития аллергии у их детей, поскольку есть доказательства снижения риска развития атопического дерматита (экземы) (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)».

Использование пробиотиков у кормящих матерей

Авторами документа проанализировано 13 рандомизированных контролируемых исследований, которые изучали использование пробиотиков у матерей на фоне грудного вскармливания, хотя только в одном из них оценивалось добавление пробиотика исключительно во время грудного вскармливания [94]. В других 12 исследованиях пробиотики также были назначены во время беременности и детям. Несмотря на отмеченные экспертами риск предвзятости, косвенность доказательств и неточность оценок, авторы анализа пришли к заключению, что использование пробиотиков в период грудного вскармливания уменьшало частоту экземы у пациентов по сравнению с плацебо (ОР 0,61; 95% CI 0,50–0,64). Астма/хрипы, анализ которых проводили в 4 исследованиях, пищевая аллергия (в 2 исследованиях) и аллергический ринит (в 3 исследованиях) не отличались по частоте в группах, получавших пробиотик и плацебо. Однако с учетом низкой частоты их выявления достоверный интервал не исключал значительного эффекта или значительного вреда (ОР 1,05; 95% CI 0,59–1,87) [90].

WAO [90]: Рекомендация 2

Группа экспертов WAO предлагает «использовать пробиотики у женщин, которые кормят грудью младенцев с высоким риском развития аллергии, потому что с учетом критического анализа исследований существует некоторый положительный эффект от приема пробиотиков, связанный с профилактикой экземы (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)».

Использование пробиотиков у здоровых детей с целью профилактики аллергии

Авторами проанализированы 5 систематических обзоров, в которых оценивалось использование пробиотиков у младенцев в отношении профилактики аллергии в дальнейшем, и 23 рандомизированных контролируемых исследования, которые были включены в метаанализ. Длительность наблюдения в проанализированных исследованиях составила от 4 до 36 мес. Несмотря на довольно большое число исследований, авторы анализа указывают на высокие риски предвзятости, косвенности доказательств и неточности оценок [90]. Единственный результат, для которого имеющиеся данные обеспечивают умеренную уверенность в эффективности пробиотиков — это развитие экземы. Развитие пищевой аллергии

оценивалось в 5 исследованиях, и не было отмечено разницы между группами, получавшими пробиотик и плацебо (ОР 0,95; 95% CI 0,57–1,41). В 4 исследованиях, в которых оценивалось развитие аллергического ринита, не было продемонстрировано влияние пробиотиков на развитие аллергического ринита у детей (ОР 0,83; 95% CI 0,39–1,79). Также в 4 рандомизированных исследованиях, оценивавших развитие «любой аллергии», не обнаружено различий между группами, получавшими пробиотик и плацебо (ОР 0,97; 95% CI 0,85–1,12).

WAO [90]: Рекомендация 3

На основании проведенного анализа доказательной базы группа экспертов WAO предлагает использовать пробиотики у младенцев с высоким риском развития аллергии, поскольку даже с учетом всех критических замечаний есть данные в отношении положительного эффекта, связанного с профилактикой экземы (условная рекомендация, данные с очень низким качеством).

Использование пробиотиков для лечения аллергических заболеваний

В актуальных клинических рекомендациях по ведению пищевой аллергии и анафилаксии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI) пробиотики не рекомендованы к использованию в лечении пищевой аллергии из-за недостаточной доказательной базы [95]. Кроме того, поскольку пробиотические препараты содержат следы молочных сред, они должны с осторожностью применяться у больных с аллергией на белки коровьего молока. Так, при исследовании 11 коммерческих пробиотических препаратов в 10 были обнаружены значимые количества молочного белка (выше 2,5 мг/кг; до 112 мг/кг в разных образцах), в 3 — белок куриного яйца (но лишь в одном образце количество его превышало 2,5 мг/кг, достигая 47 мг/кг). При этом ни на одном из препаратов не было маркировки о возможном содержании молочного или яичного белка [96].

Несмотря на убедительные экспериментальные данные об эффективности пробиотиков в терапии аллергических заболеваний, клинические исследования не всегда дают такие же результаты, и в настоящее время накапливаются данные о влиянии на иммунный ответ и эффективности различных штаммов [97–99], а также схемах их применения в клинической практике [89, 100, 101].

Однако накапливаемые данные об иммуномодулирующих эффектах пробиотических штаммов позволяют говорить о перспективах применения их при АТД и респираторной аллергии в качестве дополнения к основному лечению, в том числе при специфической иммунотерапии [88, 89, 102].

ПРЕБИОТИКИ

Пребиотики и профилактика аллергии

Согласно определению, пребиотики — это «селективно ферментируемый ингредиент, который вызывает специфические изменения как в составе, так и в функциональной активности микробиоты желудочно-кишечного тракта, оказывающий положительное влияние на здоровье организма хозяина» [103–105]. Чтобы вещество считалось пребиотиком, оно должно

обладать следующими свойствами: не подвергаться воздействию соляной кислоты желудка, лизиса ферментами и абсорбции в желудочно-кишечном тракте; подвергаться ферментации кишечной микробиотой; селективно стимулировать рост и/или активность бактерий, которые могут быть связаны со здоровьем и благополучием человека [105].

До недавнего времени в качестве компонентов детского питания использовали такие углеводы, как фруктаны (инулин, олигофруктоза и фруктоолигосахариды). Такие вещества, как изомальтоолигосахариды, олигосахариды сои, гентиоолигосахариды, галактоолигосахариды и ксилоолигосахариды, получают в основном из растений (лук, артишок).

Данные о возможности использования пребиотиков растительного происхождения для профилактики аллергии проанализированы и обобщены в документе, опубликованном группой экспертов WAO в 2016 г. [103].

Использование пребиотиков у беременных женщин с целью профилактики аллергии у ребенка

На основании анализа результатов проведенных исследований группа экспертов WAO пришла к заключению, что существующая доказательная база не позволяет дать рекомендации по использованию пребиотиков у беременных женщин с целью профилактики аллергии у младенцев. Необходимы исследования в следующих направлениях:

- 1) сравнить эффект естественных пребиотиков пищи и пребиотиков, внесенных в пищевые продукты;
- 2) изучить, есть ли дополнительный положительный эффект от внесения пребиотиков в продукт в дополнение к естественным пребиотикам;
- 3) сравнить эффект различных пребиотических компонентов [103].

WAO [103]: Рекомендация 1

В связи с отсутствием доказательной базы пребиотики не могут быть рекомендованы к использованию у беременных женщин в качестве добавки с целью профилактики аллергии у детей.

Использование пребиотиков у кормящих матерей с целью профилактики аллергии у детей

Анализ публикаций, проведенный группой экспертов WAO, не обнаружил систематических обзоров или отдельных рандомизированных или обсервационных исследований, посвященных этому вопросу [103].

WAO [103]: Рекомендация 2

В связи с отсутствием доказательной базы в настоящее время невозможно сделать обоснованное суждение о балансе потенциально желательных и нежелательных последствий использования пребиотических добавок у матерей, кормящих грудью, и дать конкретные рекомендации относительно использования пребиотиков у матерей, кормящих грудью.

Использование пребиотиков у здоровых детей с целью профилактики аллергии

В согласительном документе WAO [103] проведен анализ существующей доказательной базы, а именно трех систематических обзоров [106–108] и в общей

сложности 18 рандомизированных исследований, посвященных этому вопросу. Исследования были проведены у детей, получавших искусственное вскармливание, от периода новорожденности; наблюдения составляли до 3 лет. Пребиотики использовались либо в составе молочной смеси (15 исследований), либо были добавлены к кашам (2 исследования), либо назначались в виде пероральной капсулы (1 исследование).

Анализ проведенных исследований показывает, что саплементация пребиотиками на первом году жизни уменьшала риск развития астмы или рецидивирующих свистящих хрипов (OR 0,37; 95% CI 0,17–0,80) и риск развития пищевой аллергии (OR 0,28; 95% CI 0,08–1,00). Пребиотики также, вероятно, уменьшают риск развития экземы у младенцев, однако доверительный интервал не исключает отсутствие эффекта (OR 0,57; 95% CI 0,30–1,08). Исследования, оценивающие нутритивный статус, не обнаружили различий в массе тела детей, получавших пребиотики, и детей групп сравнения (стандартизованная средняя разница, SMD, — 0,06; 95% CI 0,02–0,15). В то же время в документе подчеркивается, что в целом достоверность этих результатов низкая из-за серьезного риска сомнительной объективности и/или неточности оценок [103]. Все описанные побочные эффекты были признаны незначительными. Риск побочных эффектов не отличался среди тех, кто принимал пребиотики, и тех, кто получал плацебо (OR 1,03; 95% CI 0,93–1,14).

В отношении профилактического использования смесей с пребиотиками WAO сделано принципиальное замечание: «Несмотря на положительное влияние, смеси с добавлением пребиотиков не должны рассматриваться в качестве заменителя грудного молока, поэтому наличие таких формул не должно влиять на решение о грудном вскармливании и/или продолжительности грудного вскармливания» [103].

WAO [103]: Рекомендация 3

Согласительный документ WAO рекомендует саплементацию пребиотиками детям, получающим искусственное или смешанное вскармливание, как при высоком*, так и при низком риске развития аллергии (условная рекомендация, низкая достоверность доказательств).

Нет данных, позволяющих рекомендовать клиницистам использование пребиотических добавок у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании (условная рекомендация, низкая достоверность доказательств).

* — высокий риск развития аллергии у ребенка: биологический родитель или родной брат с существующим или историей аллергического ринита, астмы, экземы или пищевой аллергии.

Группа экспертов WAO определила следующие дополнительные вопросы для дальнейших исследований:

- 1) является ли эффект естественных пребиотиков в пище отличным от пищевых добавок;
- 2) есть ли дополнительное преимущество от пребиотических добавок в дополнение к естественным пребиотикам;
- 3) существуют ли различия в эффективности между различными типами пребиотиков.

Помимо того, отмечено, что необходимо формирование инструментов для более точной оценки группы риска по развитию аллергии, с опорой не только на наследственную предрасположенность [103].

Введение смеси галакто- и фруктоолигосахаридов в состав молочных формул стало еще одним шагом, приближающим смесь для искусственного вскармливания к составу «золотого стандарта» — женского молока. Показано, что смесь пребиотиков избирательно стимулирует рост бифидобактерий и лактобацилл в кишечнике и сокращает рост патогенных бактерий [109, 110]. Большая часть эффектов пребиотиков опосредована через кишечную микробиоту: под воздействием пищевых галакто- и фруктоолигосахаридов уровень pH кала и профиль содержания в нем короткоцепочечных жирных кислот становятся схожими с аналогичными показателями, характерными для детей, находящихся на грудном вскармливании. Помимо профилактического эффекта в отношении аллергической патологии, который оказывает применение пребиотиков в составе молочной смеси в группах детей, не относящихся к «группе риска» [19], показано, что добавление олигосахаридов в детскую смесь на основе умеренно гидролизованного молочного белка позволяет повысить ее профилактический эффект и у детей с высоким риском развития аллергопатологии [110, 111].

В завершившемся недавно многоцентровом масштабном исследовании PATCH (Primary Allergy Prevention Trough Cow's Milk Protein Hydrolysates) с участием 1047 детей из группы риска по развитию аллергии из 3 географических регионов (Великобритания и Ирландия, Сингапур, Австралия) показано, что применение обогащенной олигосахаридами смеси на основе умеренно гидролизованного белка позволяет снижать частоту экземы у детей [112], при этом отмечается как влияние на микробиом [113], так и непосредственно на иммунный ответ: у детей основной группы наблюдались более высокое процентное содержание $CD4+CD25^{hi}Foxp3^{hi}$ T-регуляторных клеток по сравнению с контрольной группой ($p=0,03$), а также более высокий уровень $CD11^{clo}CD123^{whi}$ плазматических дендритных клеток по сравнению с контрольной группой ($p=0,006$) [112].

Вероятно, введение олигосахаридов, структурно полностью идентичных олигосахаридам грудного молока [114], может в дальнейшем открыть новые перспективы в профилактике и лечении ранних проявлений аллергии у детей.

ПРОБЛЕМЫ И ТЕКУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Многие международные экспертные организации, включая Американскую академию педиатрии, Национальный институт аллергологии и инфекционных заболеваний, Европейскую академию аллергологии и клинической иммунологии, Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания, Продовольственную и сельскохозяйственную Организацию Объединенных Наций / Всемирную организацию здравоохранения, не являются сторонниками использования пробиотиков или пребиотиков для первичной профилактики аллергических заболеваний [115]. С другой стороны, руководства WAO рекомендуют пробиотики для первичной профилактики экземы во время беременности и грудного вскармливания при высоком риске развития аллергических заболеваний (при наличииотяяженного семейного анамнеза). Опираясь на недавние метаанализы и данные других экспертных организаций, группа экспертов по руководящим принципам WAO признала, что рекомендации в отношении как пробиотиков, так и пребиотиков носят условный характер и основаны на доказательствах

очень низкого уровня. На сегодняшний день нет практических рекомендаций по наиболее эффективным штаммам, дозировкам или оптимальной продолжительности лечения. Однако существуют многочисленные данные о безопасности про- и пребиотиков [90, 103, 116], и, по мнению экспертов, если семьи предпочитают использовать пре- или пробиотики, они вряд ли смогут причинить вред в долгосрочной перспективе. Тем не менее, семьи должны знать, что полезные эффекты ограничены и не всегда гарантируют положительные результаты в отношении аллергии [115].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений то, что микробиоценоз человека вносит огромный вклад в здоровье человека, влияя на все процессы, происходящие в организме. Новые данные о микробиоценозах, населяющих различные экологические ниши человека, позволяют обсуждать их влияние на все виды обмена веществ, функционирование нервной и эндокринной системы, которые реализуются как непосредственно, так и через метаболиты человека. Вопрос заключается лишь в том, насколько велики наши возможности влияния на формирование микробиоценоза человеческого тела.

Важно, что воздействие на ребенка микробного фактора начинается задолго до рождения. Поэтому на сегодняшний день очевидно, что определенные особенности формирования иммунного ответа и микробиоценоза кишечника дети имеют еще до рождения. Помимо отклонений в здоровье матери, неблагоприятной окружающей среды, осложненного течения беременности в дальнейшем могут присоединяться такие неблагоприятные факторы, как недоношенность, оперативное родоразрешение, позднее прикладывание к груди или искусственное вскармливание с рождения, антибиотикотерапия. Все эти нарушения, возникшие в антенатальном и постнатальном периодах, имеют отдаленные последствия, влияя на здоровье детей в старшем и взрослом возрасте.

Возможности корректировать процесс формирования микробиоты достаточно ограничены, однако показано, что раннее (в течение первых часов жизни) прикладывание к груди, грудное вскармливание в течение как минимум первых 6 мес жизни, использование пребиотиков в составе детских молочных смесей, а также применение пробиотиков с доказанной эффективностью, могут давать положительный эффект.

Несмотря на большой научный и практический интерес к проблеме использования пробиотиков, авторы метаанализов указывают на недостаточное количество клинических исследований, проведенных с соблюдением принципов доказательной медицины. Эффекты пробиотиков, как правило, штаммовозависимы даже в пределах одного вида. Соответственно, некорректно говорить об эффективности пробиотиков вообще, а необходимо проведение хорошо спланированных доказательных исследований по биологическим и клиническим эффектам каждого определенного штамма. Результатом таких исследований должна стать возможность индивидуального подбора штаммов с определенными свойствами с целью персонализированной оптимизации микробиоты. Исследования о влиянии на микробиоту ребенка различных олигосахаридов также служат основой для разработки методов целенаправленной коррекции биоценоза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804–810. doi: 10.1038/nature06244.
2. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
3. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486(7402):215–221. doi: 10.1038/nature11209.
4. Belda-Ferre P, Alcaraz LD, Cabrera-Rubio R, et al. The oral metagenome in health and disease. *ISME J*. 2012;6(1):46–56. doi: 10.1038/ismej.2011.85.
5. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J Nutr*. 2007;137(1 Suppl):259S–266S. doi: 10.1093/jn/137.1.259S.
6. Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome — a potential controller of wellness and disease. *frontiers in microbiology*. *Front Microbiol*. 2018;9:1835. doi: 10.3389/fmicb.2018.01835.
7. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474(7351):327–336. doi: 10.1038/nature10213.
8. Payne MS, Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front Immunol*. 2014;5:595. doi: 10.3389/fimmu.2014.00595.
9. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178–184. doi: 10.1038/nature11319.
10. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–180. doi: 10.1038/nature09944.
11. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105–108. doi: 10.1126/science.1208344.
12. Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW, Shanahan F. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nature Rev Microbiol*. 2012;10(9):591–592. doi: 10.1038/nrmicro2859.
13. Урсова Н.И. Основные физиологические функции интестинальной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей // *Вопросы практической педиатрии*. — 2006. — Т. 1. — №1. — С. 51–57. [Ursova NI. Basic physiological functions of intestinal microflora and the formation of microbiocenosis in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2006;1(1):51–57. (In Russ).]
14. Feng T, Elson CO. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunol*. 2011;4(1):15–21. doi: 10.1038/mi.2010.60.
15. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т.1: Микрофлора человека и животных и ее функции. — М.: ГРАНТЪ; 1998. — 288 с. [Shenderov BA. *Meditinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noe pitanie*. T.1: Mikroflora cheloveka i zhivotnykh i ee funktsii. Moscow: GRANT"; 1998. 288 p. (In Russ).]
16. Bäckhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann Nutr Metab*. 2011;58 Suppl 2:44–52. doi: 10.1159/000328042.
17. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28(8):1221–1238. doi: 10.1210/me.2014-1108.
18. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718–15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101.

ORCID

С.Г. Макарова

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

О.А. Ерешко

<https://orcid.org/0000-0002-1650-652X>

Д.С. Ясаков

<http://orcid.org/0000-0003-1330-2828>

П.Е. Садчиков

<https://orcid.org/0000-0001-5915-6219>

19. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5. *Science*. 2010;328(5975):228–231. doi: 10.1126/science.1179721.
20. Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, et al. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr*. 2010;104(6):919–929. doi: 10.1017/S0007114510001303.
21. Lyte M. The microbial organ in the gut as a driver of homeostasis and disease. *Med Hypotheses*. 2010;74(4):634–638. doi: 10.1016/j.mehy.2009.10.025.
22. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 2017;66(4):515–522. doi: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
23. Wesemann DR, Nagler CR. The microbiome, timing, and barrier function in the context of allergic disease. *Immunity*. 2016;44(4):728–738. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.002.
24. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1:4578–4585. doi: 10.1073/pnas.1000081107.
25. Romano-Keeler J, Weitkamp J-H. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res*. 2015;77(0):189–195. doi: 10.1038/pr.2014.163.
26. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):2–11. doi: 10.1016/j.siny.2011.10.001.
27. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intraamniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:58. doi: 10.3389/fcimb.2013.00058.
28. Perez PF, Doré J, Leclerc M, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007;119(3):e724–732. doi: 10.1542/peds.2006-1649.
29. Rescigno M, Rotta G, Valzasina B, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells shuttle microbes across gut epithelial monolayers. *Immunobiology*. 2001;204(5):572–581. doi: 10.1078/0171-2985-00094.
30. Lelouard H, Fallet M, de Bovis B, et al. Peyer's patch dendritic cells sample antigens by extending dendrites through M cell-specific transcellular pores. *Gastroenterology*. 2012;142(3):592–601.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.039.
31. McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, et al. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. *Nature*. 2012;483(7389):345–349. doi: 10.1038/nature10863.
32. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(27):12204–12209. doi: 10.1073/pnas.0909122107.
33. Dingle BM, Liu Y, Fatheree NY, et al. FoxP3+ regulatory T cells attenuate experimental necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8(12):e82963. doi: 10.1371/journal.pone.0082963.
34. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JL. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15451–15455. doi: 10.1073/pnas.202604299.
35. Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4(3):203–214. doi: 10.1017/S2040174412000712.
36. Макарова С.Г., Болдырева М.Н., Лаврова Т.Е., Петровская М.И. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №3. — С. 21–29.

- [Makarova SG, Boldyreva MN, Lavrova TE, Petrovskaya MI. Intestinal microbiocenosis, food tolerance and food allergy. Current state of a problem. *Current pediatrics*. 2014;13(3):21–29. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1024.
37. Huurre A, Kalliomaki M, Rautava S, et al. Mode of delivery — effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology*. 2008;93(4):236–240. doi: 10.1159/000111102.
38. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185(5):385–394. doi: 10.1503/cmaj.121189.
39. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–11985. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
40. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, et al. Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis and sensitization during the first year of life. *Arch Dis Child*. 2004;89:993–997. doi: 10.1136/adc.2003.043265.
41. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(11):1466–1472. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02356.x.
42. Thavagnanam S., Fleming J., Bromley A., et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):629–633. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x.
43. Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):587–590. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.040.
44. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;56(1):80–87. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x.
45. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5811–5820. doi: 10.1128/AAC.00789-12.
46. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. *J Pediatr*. 2014;165(1):23–29. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.010.
47. Moore AM, Ahmadi S, Patel S, et al. Gut resistome development in healthy twin pairs in the first year of life. *Microbiome*. 2015;3:27. doi: 10.1186/s40168-015-0090-9.
48. Hall MA, Cole CB, Smith SL, et al. Factors influencing the presence of faecal lactobacilli in early infancy. *Arch Dis Child*. 1990;65(2):185–188. doi: 10.1136/adc.65.2.185.
49. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C. Long term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1(1):56–66. doi: 10.1038/ismej.2007.3.
50. Hanson LA, Korotkova M, Telemo E. Breast-feeding, infant formulas, and the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(6 Suppl 3):59–63.
51. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: a review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*. 2015;91(11):629–635. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013.
52. Martin R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028.
53. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jiménez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4(1):17–30. doi: 10.3920/BM2012.0040.
54. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol*. 2011;31 Suppl 1:S29–34. doi: 10.1038/jp.2010.172.
55. Heinig MJ. Host defense benefits of breastfeeding for the infant. Effect of breastfeeding duration and exclusivity. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(1):105–23, ix. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70288-1.
56. Sharon M, Wang DM, Li M, et al. Host microbe interactions in the neonatal intestine: role of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr*. 2012;3(3):450–455. doi: 10.3945/an.112.001859.
57. Azad MB, Robertson B, Atakora F, et al. Human milk oligosaccharide concentrations are associated with multiple fixed and modifiable maternal characteristics, environmental factors, and feeding practices. *J Nutr*. 2018;148(11):1733–1742. doi: 10.1093/jn/nxy175.
58. Turroni F, Milani C, van Sinderen D, Ventura M. Genetic strategies for mucin metabolism in *Bifidobacterium bifidum* PRL2010: an example of possible human-microbe co-evolution. *Gut Microbes*. 2011;2(3):183–189. doi: 10.4161/gmic.2.3.16105.
59. Sela DA, Chapman J, Adey A, et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(48):18964–18969. doi: 10.1073/pnas.0809584105.
60. Ayechu-Muruzabal V, van Stigt AH, Mank M, et al. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development. *Front Pediatr*. 2018;6:239. doi: 10.3389/fped.2018.00239.
61. Donovan SM, Comstock SS. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity. *Ann Nutr Metab*. 2016;69 Suppl 2:42–51. doi: 10.1159/000452818.
62. Frei R, Lauener RP, Cramer R, O'Mahony L. Microbiota and dietary interactions — an update to the hygiene hypothesis? *Allergy*. 2012;67(4):S451–461. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02783.x.
63. Russel FD, Burgin-Maunders CS. Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Mar Drugs*. 2012;10(11):2535–2559. doi: 10.3390/md10112535.
64. Miliku K, Robertson B, Sharma AK, et al. Human milk oligosaccharide profiles and food sensitization among infants in the CHILD Study. *Allergy*. 2018;73(10):2070–2073. doi: 10.1111/all.13476.
65. Doherty AM, Lodge CJ, Dharmage SC, et al. Human milk oligosaccharides and associations with immune-mediated disease and infection in childhood: a systematic review. *Front Pediatr*. 2018;6:91. doi: 10.3389/fped.2018.00091.
66. Prescott SL, Noakes P, Chow BW, et al. Presymptomatic differences in Toll-like receptor function in infants who have allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):391–399, 399.e1–5. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.042.
67. Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.011.
68. Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JL. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe*. 2007;2(5):328–339. doi: 10.1016/j.chom.2007.09.013.
69. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, et al. Regulatory T-cell reprogramming toward a Th2-cell-like lineage impairs oral tolerance and promotes food allergy. *Immunity*. 2015;42(3):512–523. doi: 10.1016/j.immuni.2015.02.004.
70. Lee JB, Chen CY, Liu B, et al. IL-25 and CD4(+) TH2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1216–1225.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.019.
71. Cahenzli J, Köller Y, Wyss M, et al. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell Host Microbe*. 2013;14(5):559–570. doi: 10.1016/j.chom.2013.10.004.
72. Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med*. 2012;18(4):538–546. doi: 10.1038/nm.2657.
73. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434–440, 440.e1–2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.025.
74. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al.; CHILD Study Investigators. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):632–643. doi: 10.1111/cea.12487.
75. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, et al. Tang reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(7):674–681. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01328.x.
76. Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, et al. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(4):518–526. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03156.x.
77. Nylund L, Satokari R, Nikkilä J, et al. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic disease. *BMC Microbiol*. 2013;13:12. doi: 10.1186/1471-2180-13-12.

78. Ling Z, Li Z, Liu X, et al. Altered fecal microbiota composition for food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(8):2546–2554. doi: 10.1128/AEM.00003-14.
79. McGuckin MA, Linden SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):265–278. doi: 10.1038/nrmicro2538.
80. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559–566. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249.
81. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):1122–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.041.
82. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: Report of a Joint FAO WHO Expert Consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba; 2001. 34 p. Available from: www.fao.org.
83. Collins JK, Thornton G, Sullivan GO. Selection of probiotic strains for human application. *Int Dairy J.* 1998;8(5–6):487–490. doi: 10.1016/S0958-6946(98)00073-9.
84. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2002;82(1–4):279–289. doi: 10.1023/a:1020620607611.
85. Gorbach SL. Probiotics in the third millennium. *Digest Liver Dis.* 2002;34(Suppl 2):S2–S7. doi: 10.1016/S1590-8658(02)80155-4.
86. McFarland. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(4):812–822. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x.
87. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // *Детские инфекции.* — 2007. — Т.6. — №3. — С. 64–69. [Kornienko EA. Modern principles of selecting suitable probiotics. *Detskie infektsii.* 2007;6(3):64–69. (In Russ).]
88. Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr.* 2010;140(3):671–676. doi: 10.3945/jn.109.113779.
89. Hajavi J, Esmaeili SA, Varasteh AR, et al. The immunomodulatory role of probiotics in allergy therapy. *J Cell Physiol.* 2019;234(3):2386–2398. doi: 10.1002/jcp.27263.
90. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization – McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2.
91. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, et al. Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy.* 2011;66(4):509–516. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02507.x.
92. Dotterud CK, Storro O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):616–623. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09889.x.
93. Huurre A, Laitinen K, Rautava S, et al. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(8):1342–1348. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03008.x.
94. Ortiz-Andrellucchi A, Sanchez-Villegas A, Rodriguez-Gallego C, et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with Lactobacillus casei DN114001 in lactating mothers and their children. *Br J Nutr.* 2008;100(4):834–845. doi: 10.1017/S0007114508959183.
95. Food allergy and anaphylaxis guidelines. EAACI. 2014. 278 p. [updated 2016 Oct 1; cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html>.
96. Martín-Muñoz MF, Fortuni M, Caminoa M, et al. Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(8):778–784. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01338.x.
97. Sharma G, Im SH. Probiotics as a potential immunomodulating pharmacobiotics in allergic diseases: current status and future prospects. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(6):575–590. doi: 10.4168/aaair.2018.10.6.575.
98. Prakoeswa CR, Herwanto N, Prameswari R, et al. Lactobacillus plantarum IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Benef Microbes.* 2017;8(5):833–840. doi: 10.3920/BM2017.0011.
99. Zhang J, Ma JY, Li QH, et al. Lactobacillus rhamnosus GG induced protective effect on allergic airway inflammation is associated with gut microbiota. *Cell Immunol.* 2018;332:77–84. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.08.002.
100. Das RR, Singh M, Shafiq N. Probiotics in treatment of allergic rhinitis. *World Allergy Organ J.* 2010;3(9):239–244. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181f234d4.
101. Marcinkowska M, Zagorska A, Fajkis N, et al. Probiotic supplementation and topical application in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(10):827–838. doi: 10.2174/1389201019666181008113149.
102. Fassio F, Guagnini F. House dust mite-related respiratory allergies and probiotics: a narrative review. *Clin Mol Allergy.* 2018;16:15. doi: 10.1186/s12948-018-0092-9.
103. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, et al. World Allergy Organization – McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2016;9:10. doi: 10.1186/s40413-016-0102-7.
104. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(5):465–73. doi: 10.1097/00005176-200411000-00003.
105. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev.* 2004;17(2):259–275. doi: 10.1079/NRR200479.
106. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation in preterm neonates: Updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr.* 2013;32(6):958–965. doi: 10.1016/j.clnu.2013.05.009.
107. Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA Dermatol.* 2013;149(3):350–355. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1495.
108. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3):CD006474. doi: 10.1002/14651858.CD006474.pub3.
109. Rao S, Srinivasjois R, Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(8):755–764. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.94.
110. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr.* 2008;138(6):1091–1095. doi: 10.1093/jn/138.6.1091.
111. Schouten B, Van Esch BC, Kormelink TG, et al. Non-digestible oligosaccharides reduce immunoglobulin free light-chain concentrations in infants at risk for allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(5):537–542. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01132.x.
112. Boyle RJ, Tang ML, Chiang WC, et al.; PATCH study investigators. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy.* 2016;71(5):701–710. doi: 10.1111/all.12848.
113. Wopereis H, Sim K, Shaw A, et al. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: effects of prebiotics and role in eczema development. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1334–1342.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.054.
114. Макарова Е.Г., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2018. — Т.97. — №4. — С. 152–160. [Makarova EG, Netrebenko OK, Ukraintsev S.E. Breast milk oligosaccharides: the history of discovery, structure and protective functions. *Pediatr.* 2018;97(4):152–160. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403x-2018-97-4-152-160.
115. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy: role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int.* 2017;66(4):529–538. doi: 10.1016/j.allit.2017.08.001.
116. Lundelin K, Poussa T, Salminen S, Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention: evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(2):170–175. doi: 10.1111/pai.12675.

К.А. Луцевич, О.В. Решетько

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,
Москва, Российская Федерация

Фармакологическая безопасность при беременности: современные знания, практика и фармакоэпидемиологические подходы к изучению и признанию лекарственных средств с тератогенным риском

Контактная информация:

Решетько Ольга Вилоровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Адрес: 410071, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7 (8452) 51-15-32, e-mail: reshetko@yandex.ru

Статья поступила: 25.01.2019 г., принята к печати: 27.02.2019 г.

Одним из ключевых вопросов в акушерской практике остается отсутствие или фрагментарность информации о тератогенности большинства используемых беременными женщинами лекарственных средств (ЛС). Неопределенность в отношении тератогенных рисков существенно влияет на качество информации о препаратах, тем не менее консультирование пациенток позволяет прийти к более сбалансированному решению относительно их риска при беременности. Определение наиболее часто принимаемых ЛС (рецептурных или безрецептурных) в первом триместре гестации и повышение знаний об их эмбриофетальных рисках позволяют оптимизировать фармакотерапию во время беременности. Характеристика и эпидемиологический анализ возможных факторов, в частности ЛС, связанных с возникновением врожденных аномалий, имеют решающее значение для разработки профилактических мероприятий, оказывающих воздействие на распространенность дефектов.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, беременность, лекарственные средства, безопасность, онтогенетическая токсичность, тератогенный риск, врожденные аномалии.

(Для цитирования): Луцевич К.А., Решетько О.В. Фармакологическая безопасность при беременности: современные знания, практика и фармакоэпидемиологические подходы к изучению и признанию лекарственных средств с тератогенным риском. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (1): 19–29. doi: 10.15690/pf.v16i1.2000

Konstantin A. Lutsevich, Olga V. Reshetko

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

Pharmacological Safety in Pregnancy: Modern Knowledge, Practice and Pharmacoepidemiological Approaches to the Studying and Recognizing of Drugs with Teratogenic Risk

One of the key issues in obstetric practice remains the lack or incompleteness of information on the teratogenicity of most drugs used by pregnant women. Uncertainty regarding teratogenic risks significantly affect the quality of information on drugs; nevertheless, counseling patients allows arriving at a more balanced solution regarding their risk in pregnancy. Determination of the most commonly taken drugs (prescription or OTC) in the first trimester of gestation and increase of knowledge on their embryofetal risks optimizes pharmacotherapy during pregnancy. Characteristics and epidemiological analysis of possible factors, including drugs, associated with the occurrence of congenital anomalies, are crucial for the development of prevention activities that have an impact on the incidence of defects.

Keywords: pharmacoepidemiology, pregnancy, drugs, safety, developmental toxicity, teratogenic risk, congenital anomalies.

(For citation): Lutsevich Konstantin A., Reshetko Olga V. Pharmacological Safety in Pregnancy: Modern Knowledge, Practice and Pharmacoepidemiological Approaches to the Studying and Recognizing of Drugs with Teratogenic Risk. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (1): 19–29. doi: 10.15690/pf.v16i1.2000

ВВЕДЕНИЕ

Беременные женщины, как и небеременные, могут страдать от целого ряда заболеваний, требующих постоянного или кратковременного лечения. На протяжении последних 50 лет активно ведется изучение фармакологической безопасности при беременности, однако, несмотря на прилагаемые усилия, достигнутый прогресс незначителен [1]. Одним из ключевых вопросов остается отсутствие или неполнота информации о тератогенности большинства используемых беременными лекарственных средств (ЛС) [2, 3]. Вызываемые ими внутриутробные повреждения еще не рожденного ребенка являются уникальной и вдвойне значимой проблемой общественного здравоохранения, поскольку затрагивают одновременно две популяции — будущих младенцев и их матерей [4]. Показано, что для 97,7% препаратов, утвержденных для маркетинга в США с 2000 по 2010 г., отсутствуют данные относительно тератогенного риска, для определения которого требуется в среднем 27 лет присутствия препарата на фармацевтическом рынке [5]. Несмотря на неопределенность в отношении тератогенности многих ЛС, от 40 до 80% беременных употребляют по крайней мере один препарат [6, 7], наиболее часто — в первом триместре [6, 8]. При этом фармакоэпидемиологические исследования среди беременных в экономически развитых странах свидетельствуют о высоком уровне использования ЛС с известным тератогенным потенциалом [9, 10]. Следует отметить, что предлагается признать тератогенез (возникновение врожденных аномалий у ребенка внутриутробно под воздействием тератогена) в качестве важной категории побочных реакций ЛС, затрагивающих исключительно организм будущего ребенка («невинного свидетеля») [11].

Подтверждение способности вызывать врожденные аномалии у младенцев позволяет достоверно утверждать, что воздействие конкретного ЛС в организме человека является тератогенным [12]. Отнесенные к группе пациентов со статусом «терапевтических сирот» беременные по этическим соображениям из-за возможного эмбриофетального риска обычно не допускаются к участию в клинических испытаниях новых фармацевтических продуктов. В то же время выполненные на животных тератологические исследования с целью получения регуляторного одобрения новых ЛС не позволяют прогнозировать риски, происходящие во время беременности в организме человека [13, 14].

В рамках данной публикации, в продолжение ранее опубликованных работ [15, 16], обсуждены существующие знания о тератогенной опасности ЛС наряду с практикой их использования беременными и анализом фармакоэпидемиологических подходов к изучению и признанию препаратов с тератогенным потенциалом.

КОНЦЕПЦИЯ ТЕРАТОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ И КРИТЕРИИ ТЕРАТОГЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

На протяжении последних десятилетий в клинической тератологии сформировалось относительно новое направление — концепция тератогенного воздействия. Дискурс, обращенный к сути понятия «тератоген», выявил неточности и вариативность этого термина, принятого для обозначения главным образом ЛС и химических веществ и реже материнских состояний или заболеваний, связанных с развитием врожденных аномалий у потомства [17, 18]. Предложено не требующее получения широкого консенсуса определение тератогена: это «чужеродный, негенетический агент, который индуцирует

структурные дефекты и/или функциональные изменения в организме в период пренатального развития» [18]. В то же время признак «тератогенный» относится к факторам, повышающим риск врожденных аномалий развития, будь они генами или агентами внешней среды (т.е. негенетические). В отличие от термина «тератоген» более широкое понятие «тератогенное воздействие» включает не только фактор (химический, радиационный, биологический), но также уровень (дозу) и время (гестационный срок) экспозиции [17].

Сформулированные на рубеже 1960–1970-х годов главные принципы тератологии не потеряли и сегодня своей актуальности, и находятся в основе критериев признания новых тератогенов у человека. Систематическая оценка причинной связи в медико-биологических дисциплинах построена на предложенных А. Хилла критериях, которые рассматривают прочность и последовательность ассоциации, ее специфичность, временную связь, согласованность, биологический градиент и достоверность [19]. Однако, критерии Хилла редко используются в тератологии, так как прежде чем может быть установлена причинно-следственная связь, предполагается проведение многочисленных высококачественных эпидемиологических исследований, из-за чего риск большинства лекарственных воздействий во время беременности до сих пор должным образом не оценен [5, 12]. При этом главным ограничением использования критериев Хилла в тератологических исследованиях остается недостаток внимания у исследователей к рецидивирующим отличительным особенностям врожденных аномалий наподобие фетального алкогольного синдрома или талидомидной эмбриопатии, позволивших распознать большинство тератогенных воздействий у человека.

В области тератологии заметный вклад в изучение причинности внесли работы Т. Shepard [20] и Р. Brent [13], в которых представлены содержащие видоизмененные применительно к тератологии составляющие перечня критериев Хилла. Предложенные Шепардом критерии [20] обеспечивают полезную основу для экспертного консенсуса о причинности ассоциации, наблюдаемой между тератогенной экспозицией матери во время беременности и возникновением врожденных аномалий у новорожденного [12]. Но их не следует рассматривать в качестве диагностического алгоритма, а, скорее, как набор соображений для оценки имеющихся доказательств [12].

Современная оценка информации о тератогенном воздействии ЛС учитывает следующее [21]:

- 1) наблюдается ли взаимосвязь между «дозой» или количественным уровнем воздействия и результатом;
- 2) существует ли порог воздействия для внутриутробного ребенка, ниже которого отсутствует вредное влияние;
- 3) есть ли критический период во время беременности, когда воздействие является более опасным;
- 4) имеется ли экспериментальное подтверждение тератогенности на животных;
- 5) имеет ли возможный тератогенный эффект биологически приемлемое объяснение;
- 6) существует ли генетически более восприимчивая группа лиц.

Беременность, заканчивающаяся рождением ребенка, представляет физиологический процесс, который при нормальном течении от оплодотворения до родов продолжается в среднем 280 дней (40 нед) и, как правило, состоит из трех последовательных триместров, каждый продолжительностью 3 мес.

Гестационный возраст является мерой возраста беременности, определяемой последним менструальным периодом у женщины или оцененной более точным методом, если таковой имеется. Плохое здоровье и дефицит питания матери, мутации и экологические воздействия или сочетание этих факторов могут отрицательно сказаться на нормальном развитии эмбриона, его оболочек и плаценты. Происходящие в течение гестации явления могут быть описаны как этапы или периоды и стадии, во время которых происходят ключевые процессы развития будущего ребенка [22]. Кроме использования триместров, в пренатальном развитии, длящемся в среднем 38 нед, традиционно выделяют три основных периода — гериональный, или собственно зародышевый (около 2 нед), эмбриональный (со 2-й по 8-ю нед) и фетальный (с 9-й нед до рождения). Эти периоды развития на разных этапах (первичный морфогенез, органо-генез и рождение) беременности в широком смысле определяют структуру развивающегося организма. В то же время основные процессы развития (гамето-генез; оплодотворение, дробление и бластуляция; имплантация; гастрюляция) обуславливают происходящие в это время уникальные стадии развития (зигота, бластоциста, гастрюла) [22]. Клетки-прекурсоры, независимо от срока их развития, восприимчивы к тератогенным воздействиям, которые могут изменить их выживание, скорость пролиферации, миграционную активность, способность дифференцироваться или функционировать должным образом. Одним из наиболее широко распространенных принципов тератологии является феномен «все или ничего», который относится к концепции, что имевшее место до органо-генеза воздействие в результате может оказаться либо без неблагоприятного эмбрионального исхода, либо привести к гибели зародыша [23]. Так как в процессе дробления эмбрионы не прошли дифференцировку, и все еще находятся на стадии стволовых клеток, теоретически следует, что агенты, под действием которых происходит гибель клеток, приведут к феномену «все или ничего», в то время как агенты, которые главным образом повреждают клетки, могут вызывать долгосрочные последствия [13]. Общепринято, что в первый период пренатального развития нарушение хода ранних процессов (гамето-генез, оплодотворение, дробление и бластуляция) приводит к потере зародыша (выкидыш, часто до того, как женщина осознает, что беременна). Хотя имеются критические периоды, в которые зародыш весьма восприимчив к тератогенному воздействию (на самом деле, он может быть восприимчив к воздействию до и на протяжении всего внутриутробного развития и даже постнатально).

Тератогены действуют на развивающиеся клетки и ткани специфическими механизмами, приводящими к четырем типам нарушения развития (смерть, порок развития, замедление роста и функциональные расстройства). В исследованиях на животных определены шесть возможных тератогенных механизмов, связанных с использованием различных ЛС, среди которых наиболее важными признаны антагонизм с фолиевой кислотой, сосудистое нарушение и окислительный стресс [15].

ВНУТРИУТРОБНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ТЕРАТОГЕННАЯ ОПАСНОСТЬ РЕПРОДУКТИВНЫХ И ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТОКСИКАНТОВ

Важным аспектом профиля безопасности ЛС является предохранение развивающегося потомства от возможных нежелательных последствий внутриутроб-

ного воздействия, среди которых наиболее значимым является риск врожденных аномалий. Безопасность большинства ЛС во время беременности остается *terra incognita* с отсутствием или недостаточностью имеющейся информации для определения тератогенного риска [3, 5]. Вместе с тем, как известно, некоторые препараты, демонстрируя вследствие длительной внутриутробной экспозиции эмбриофетотоксичность, не рассматриваются тератогенными. Одним из таких примеров является алкоголь как причина фетального алкогольного синдрома, прием которого на ранних сроках беременности может вызвать структурные дефекты, а при частом использовании на протяжении всей беременности оказывает неблагоприятные долгосрочные эффекты на развитие будущего ребенка. В этой связи важно выявить и классифицировать репродуктивный риск для новых фармацевтических продуктов, предназначенных для хронического использования пациентами детородного возраста. В целом этот риск подразделяется на два типа токсичности — репродуктивную и онтогенетическую. Репродуктивная токсичность (reproductive toxicity) связана с вмешательством или влиянием на такие процессы, как фертильность (мужская и женская), роды и период лактации. В то же время онтогенетическая токсичность (developmental toxicity) относится к нежелательным эффектам на развивающийся организм в результате воздействия до зачатия, в пренатальный период или постнатально вплоть до половой зрелости, и включает смертность, дисморфогенез (структурные аномалии), изменение в росте и функциональные нарушения [24].

Беременные могут подвергаться лекарственному воздействию одним из трех способов: до зачатия и длящемся в период гестации (1); женщина не знает (2) или знает (3) о своей беременности. В любой из этих ситуаций оцениваемый риск основан:

- 1) на имеющемся опыте использования препарата во время беременности;
- 2) гестационном сроке воздействия;
- 3) дозе;
- 4) проникновении через плаценту;
- 5) результатах исследования репродуктивной безопасности на животных и оценке риск/польза;
- 6) риске от отсутствия лечения или недолеченной болезни [25].

Если первые три фактора являются наиболее важными для точной оценки риска онтогенетической токсичности, но часто недоступны или доступны только частично, то остальные, напротив, обычно доступны или могут быть оценены, однако их прогностическая ценность невелика [25].

Большинство структурных врожденных дефектов развития формируется в начале эмбриогенеза — в течение первых 10 нед гестации, с пространственно-временной последовательностью действий, когда требуется сложная координация миграции, пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, что в конечном итоге определяет трехмерные события в созревании и развитии эмбриона. При этом вовлеченные в сложную историю эмбрионального развития множественные гены и биологические пути восприимчивы к экзогенным воздействиям или состоянию материнского организма. Заявленная в 2009 г. Комитетом по научным исследованиям Организации специалистов по тератологической информации США (Research Committee of the Organization of Teratology Information Specialists, OTIS) согласованная позиция относительно предоставления в регистрах беременности, а также и в других информационных

источниках более конкретной информации о гестационном сроке и дозе воздействия позволяет улучшить оценку риска индуцированной ЛС эмбриофетальной токсичности. Гестационный срок воздействия в сочетании с точным гестационным возрастом является наиболее важным фактором для определения того, имело ли воздействие потенциал, чтобы вызвать онтогенетическую токсичность. При этом срок воздействия должен быть указан в днях и неделях гестации, а доза — в специфических для пациента терминах, например с учетом веса (мг/кг) или площади поверхности (мг/м²) тела, а не просто в виде количества действующего вещества [25].

Восприимчивость к тератогенам зависит от стадии пренатального развития с периодом максимальной чувствительности в 15–56-й дни (3–8-я нед) развития, во время которого происходит органогенез. Хотя критический период органогенеза (20–55-й дни после зачатия, или 34–69-й дни от первого дня последней менструации) представляет собой наиболее уязвимый период, онтогенетическая токсичность может произойти в любое время беременности с единственным условием, что токсическое воздействие совпадает с событием критического развития.

Гестационный срок формирования структурных аномалий также измеряется в днях и неделях, но с условием, что аномалии должны иметь место до конца указанного периода. Произошедшее после этого периода воздействие препарата не может привести к дефекту. Примерами ряда аномалий и дней после зачатия, перед которыми должно произойти причинное событие или воздействие, являются дефекты межжелудочковой перегородки (6-я нед), транспозиция магистральных сосудов (34-й день), расщелина губы (36-й день), расщелина нёба (8-я нед), пупочная грыжа (10-я нед), диафрагмальная грыжа (6-я нед) и гипоспадия (12-я нед) [25]. Вследствие того, что плод, в отличие от эмбриона, менее подвержен морфологическим изменениям, поскольку процесс развития большинства органов завершен, наиболее распространенными аномалиями, связанными с тератогенными воздействиями в фетальный период, являются замедление роста (задержка внутриутробного развития) и незначительные ошибки морфогенеза (аномалии фенотипа). Крупные аномалии, однако, также могут формироваться в этот период, главным образом в мочеполовой и центральной нервной системах. Это делает внутриутробного ребенка чувствительным к поздним тератогенным воздействиям, что может привести к структурным или функциональным аномалиям.

В некоторых ситуациях принятый задолго до зачатия препарат может оставаться в организме и причинить вред во время беременности. Например, пациенткам, принимавшим ретиноид этретинат, рекомендуется не беременеть после прекращения его приема в течение двух лет. Однако в большинстве случаев ЛС быстро выводятся из организма. Постулируются очень специфические периоды наибольшей чувствительности для трех тератогенов — талидомида (между 20–34-м днями после зачатия), варфарина и метотрексата (6–9 нед и 6–8 нед после последнего менструального периода соответственно) [21]. В этой связи в эпидемиологических исследованиях вместо концепции первого триместра рекомендуется рассматривать лекарственное воздействие в определенные критические периоды гестации, относящиеся к формированию конкретных пороков развития [26]. Как представляется, это более чувствительный и обоснованный подход в отличие от использования второго или третьего месяцев гестации, позволяющий

отказаться от ненормальной разницы между гестационным (40 нед) и постконцептуальным (около 38 нед) возрастом при родах. Однако, широкого распространения данный подход не получил.

Использование ЛС как матерью, так и отцом до зачатия может повлиять на формирование яйцеклеток или сперматозоидов и привести к аномальному развитию зародыша после зачатия. Прямое повреждение яйцеклеток или спермы — наиболее вероятная причина генных мутаций или хромосомных аномалий. Это может быть связано главным образом с использованием ЛС, известных своими мутагенными эффектами, в частности онкологических препаратов или иммунодепрессантов. Мутаген является агентом или воздействием, влияющим на основе стохастических причин неблагоприятных последствий (за исключением гибели клетки и стерильности), обычно на уровне ДНК. Этот тип воздействия может привести к болезни вследствие нарушения нормального хода развития только одной клетки. Как концептуальная, так и практическая граница между тератологией и мутагенезом представлена ранним эмбриогенезом, включающим процессы между оплодотворением и гастрულიей [27]. Большинство мутагенов тератогенны, но не у всех тератогенов обнаруживается мутагенность. Если тератогены обычно демонстрируют пороговый эффект, распространенность и тяжесть которого возрастает с увеличением дозы, то мутагены, такие как, например, рентгеновские лучи и гамма-излучение, проявляют как стохастические, так и пороговые эффекты. Повышенные дозы мутагена могут увеличивать риск заболевания, однако характер и степень тяжести отрицательного исхода остаются неизменными. Этим агентам типичен некоторый риск негативного исхода беременности во всех дозах, хотя при низких дозах он может быть меньше фонового риска [13, 23, 27]. Мутагены имеют способность действовать на половые клетки до оплодотворения, и к ним, таким образом, феномен «все или ничего» теоретически неприменим. Патогенез большинства сформированных до оплодотворения дефектов остается неясным, но их ограниченный диапазон свидетельствует не в пользу анеуплоидии, и, следовательно, потенциальные мутагенные эффекты во время гаметогенеза у человека требуют первоочередного изучения [23].

Совместную основу для исследований направленно-сти мутагенеза и тератогенеза, несмотря на отсутствие при воздействии общих клеток (зародышевая клетка против соматической клетки), общих конечных точек и клинических сходств, а также различные механизмы действия, представляют прегастрულიонные стадии развития [27]. У потомства животных, получавших мутагены на стадии зародышевых клеток, риск развития пороков увеличивается примерно на 1–5%. Наряду с замедлением роста наиболее распространены экзенцефалия, расщепление нёба и скелетные аномалии, однако этот набор дефектов отличался от обычно наблюдаемого после воздействия того же агента на ранних стадиях развития эмбриона [27]. Хотя воздействие на зиготу и эмбрион при введении химических веществ и облучении, как правило, имеет эмбриональную природу, использование техники переноса мышинных эмбрионов показало, что негативное воздействие иногда может иметь материнское происхождение, когда наиболее пораженными тканями становятся плацента и имплантационный участок, а продуктом токсического влияния матери — пороки развития. Однако, до настоящего времени децидуально-плацентарные и децидуально-маточные локальные

среды не стали традиционной целью при исследовании тератогенных агентов [23].

Наблюдаемые случайные типы аномалий и зависимость от стадии развития чувствительность эффекта ряда изученных агентов на ранних стадиях эмбриогенеза у млекопитающих привели к выводу, что в случае прегаструляции эффект обусловлен генетическим повреждением [27]. Предполагается, что некоторые мутагены могут повлиять на геномный импринтинг или вызвать другие характерные генетические изменения, что, в свою очередь, может вызвать изменения в экспрессии генов, ведущие к конкретным дефектам в зависимости от определенной стадии эмбрионального развития во время экспозиции [27]. Специфика наблюдаемых дефектов также свидетельствует в пользу неслучайного механизма, оказывающего влияние на определенный путь развития. Первые этапы эмбрионального развития животных происходят при отключенном геноме и контролируются продуктами материнских генов (белками и мРНК). У млекопитающих гены эмбриона включаются весьма рано — после первого деления зиготы, на стадии двух клеток у мыши. В организме человека первые три дня после оплодотворения характеризуются относительной транскрипционной тишиной, в то время как геном зародыша проходит эпигенетическое репрограммирование [28]. За этим немедленно следует активация генома зародыша с последующей транскрипционной активностью на стадии 4–8 клеток, что соответствует 26–29 ч после оплодотворения у мыши [29]. Видовые различия в сроках активации генома, паттернов генной экспрессии и характера эпигеномной модификации в ранний период после оплодотворения ограничивают применимость у человека данных, полученных на животных. Каждая стадия от зародышевой клетки до гаструляции, по-видимому, уникальна по отношению к индуцированным структурным дефектам. Эти дефекты как своим существованием, так и в некоторых отношениях уникальной морфологией предполагают, что ранний эмбриогенез может служить инструментом для изучения некоторых типов врожденных аномалий у человека [27]. Влияние мутагенов и тератогенов на развивающийся эмбрион и плод, зависящее не только от дозы, но и от стадии развития, подразумевает существование в процессе развития нескольких критических периодов, которые могут привести к разнообразным порокам или фенотипам. Стадии развития имеют разную степень уязвимости к повреждающим агентам, и, как правило, стадия зародышевых клеток менее восприимчива, чем стадия зиготы, которая, в свою очередь, менее восприимчива, чем период органогенеза. Хотя количество изученных агентов ограничено, многие генотоксические агенты, по-видимому, обладают способностью производить изменения в зиготе, ведущие к опасному влиянию на эмбрион [27]. Вместе с тем некоторые тератогены неактивны на стадии зиготы, и по крайней мере это предположение поддерживается единственным эпидемиологическим исследованием у человека [30]. Таким образом, на современном этапе результативность изучения ранних прегаструляционных эффектов мутагенов и тератогенов на модельных системах не позволяет прояснить и конкретизировать понимание патологии эмбриогенеза. Наряду с этим неточности в определении гестационного срока для имевшего место воздействия по отношению к специфичности эффектов в период кратковременных конкретных стадий развития в модельных системах делают практически невозможной экстраполяцию полученных данных на человека [23, 27].

Повреждение спермы, ведущее к бесплодию, вызывают некоторые препараты, например метотрексат и финастерид. Такие эффекты обычно временные и после прекращения лечения исчезают. Однако препарат может вызывать мутации в сперматозоидах, участвующих в зачатии. Другая предполагаемая в экспериментах на животных возможность, что препарат может вызывать эпигенетические изменения [31]. Если наиболее критический период для мутаций в сперматозоидах составляет примерно 3 мес до зачатия, то мутации в яйцеклетках могут произойти в любое время с момента рождения женщины. Однако повышенный риск пороков развития у потомства не наблюдался в исследованиях с участием женщин, лечившихся потенциально мутагенными препаратами и позднее становившихся беременными. Воздействия таких ЛС, как азатиоприн/6-меркаптопурин по отцовской линии, также не было связано с повышенным риском развития врожденных пороков [32]. Обсуждался вопрос, что при коитусе тератогенные препараты могут передаваться от мужчины к женщине, достигая и повреждая зародыш на ранних сроках беременности, и существуют рекомендации, как избежать зачатия во время мужского лечения изотретиноином — препаратом с высокой тератогенностью [33]. Однако, как показано, перенесенное количество препарата относительно невелико, чтобы нанести эмбриональный вред.

В процессе разработки новых ЛС с целью продолжения клинических исследований и регистрации требуются эмбриофетальные исследования онтогенетической токсичности, т.е. тератологические исследования. В токсикологии развития (developmental and reproductive toxicology, DART) разработаны строгие процедуры и стандарты качества для тестирования тератологической безопасности ЛС *in vivo* с использованием грызунов (как правило, крыс и мышей) и не грызунов (обычно кроликов). Однако, из-за присущих различий в анатомии, физиологии, биохимии, фармакологии, плацентации и эмбрионального развития, которые существуют между людьми и лабораторными животными, тератологические исследования *in vivo* часто не прогнозируют риски, которые могут происходить у человека [13]. Иногда результаты также не могут быть транслированы непосредственно в риск у человека из-за значительных видовых вариаций в тератогенных эффектах [21].

Широко признанный принцип тератологии заключается в том, что существует взаимосвязь зависимости доза–эффект с онтогенетической токсичностью, когда для каждой новой фармацевтической субстанции имеется пороговая доза, ниже которой отсутствуют неблагоприятные эффекты для будущего ребенка, а выше — растут тяжесть и частота онтогенетической токсичности [25]. В токсикологии пороговая доза известна как доза, не вызывающая эффекта (no observed effect level, NOEL) или побочных эффектов (no observed adverse effect level, NOAEL), и обычно определяется в исследованиях на животных. Хотя редко указывается как таковая вызывающая аномальное развитие самая низкая доза, она известна как наименьший наблюдаемый уровень неблагоприятного воздействия (lowest observed adverse effect level, LOAEL). При этом следует соблюдать определенные требования, чтобы полученные в исследованиях на животных результаты могли быть экстраполированы на человека. Так, исследуемый препарат не должен проявлять токсичность у животных в дозе менее или равной десятикратной дозе у человека; между двумя видами животных путь введения и метаболизм должны быть сходными; должна отсутствовать генетическая предрас-

положенность у тестируемых видов для конкретного врожденного дефекта [34]. Кроме того, видовые различия фармакокинетики, механизма действия и процессов развития могут повлиять на исход. Отмечено, что большинство признанных у человека тератогенов являются также в терапевтических дозах тератогенами у животных, хотя существуют исключения (например, талидомид). С другой стороны, многие тератогены у животных не являются таковыми в терапевтических дозах у человека, что также может излишне ограничивать терапевтические возможности для беременных [34].

Уменьшить количество непредвиденных тератогенных эффектов, возникающих после нормативного утверждения препарата, поможет совершенствование методов доклинического тестирования тератогенности посредством моделей на основе механизма возникновения врожденных аномалий развития; включение исследований генной экспрессии, метаболомики или других новаторских подходов [35]. Учитывая вероятность, что редкие фенотипы представляют незначительную долю всех индуцированных ЛС врожденных дефектов, идентификация мутаций и полиморфизмов соответствующих генов находится в центре современного инновационного анализа тератогенного риска до наступления беременности [36]. Такие исследования нацелены на определение профиля генной экспрессии, что может быть потенциально использовано в сигнализации о препаратах, которые являются мишенью этих генных продуктов. Целевые генные сигнатуры ЛС, обогащенные известными генами развития, могут обеспечить ценной доклинической прогностической информацией относительно клинического риска используемых препаратов при беременности [4]. Еще одним подходом служат модели развивающихся систем (developmental model systems), применяемые для скрининга тератогенности *in vitro* и демонстрирующие потенциал для эффективной идентификации опасности или решения проблем на уровне характеризующих тератогенный механизм [37]. Тем не менее, в обозримом будущем маловероятно разработать надежные подходы к доклиническому распознаванию эмбриофетального риска ЛС, и по крайней мере еще несколько десятилетий тератологическое тестирование новых фармацевтических субстанций будет проводиться на беременных лабораторных животных [38].

ПЕРЕДАЧА ЗНАНИЙ И ТРАНСЛЯЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ТЕРАТОГЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ИСТОЧНИКИ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ, ВОСПРИЯТИЕ И КОММУНИКАЦИЯ РИСКА

Талидомидная трагедия стала отправной точкой изменения регуляторного процесса регистрации новых фармацевтических продуктов и ключевым драйвером современной эволюции правил предоставления доказательств их безопасности [39]. Полученные в доклинических исследованиях на животных сведения для оценки тератогенного риска и лежащие в основе рекомендаций об использовании ЛС во время беременности зачастую являются единственно доступной информацией по данному вопросу [14, 39]. Разработанные фармацевтической компанией и одобренные регулирующим органом данные об использовании препарата во время беременности являются частью его общей маркировки, изменения которой в дальнейшем становятся частью многопланового подхода с привлечением экспертов и заинтересованных сторон.

Несмотря на большие усилия по улучшению маркировки ЛС для использования при беременности и лактации, показано долгое отсутствие внесения новой информации и/или значительное запаздывание обновления данных о тератогенном риске [5]. В обзоре результатов относительно маркировки 213 новых фармацевтических препаратов, утвержденных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration, FDA) между 2003 и 2012 г., в разделе «применение при беременности» только 5,2% из них включали данные, полученные в исследованиях с участием человека, в то время как большинство (92,9%) основывались на экспериментальных показателях [40].

В июне 2015 г. FDA были введены новые правила маркировки ЛС для использования при беременности и лактации (Pregnancy Lactation Labeling Rule, PLLR), заменив ранее распространенную и вводящую в заблуждение буквенную оценку их опасности (т.е. A, B, C, D или X) [41]. Как считает регулятор, новая система маркировки, основанная на интерпретационных подходах к риску, должна лучше обеспечить врачей и пациенток информацией при использовании ЛС. Однако ключевым вопросом остается нехватка информации об их тератогенном риске у человека [42].

В последние годы появились многочисленные литературные источники (обзоры, справочники, руководства), во многих странах созданы тератологические информационные службы, и разными авторами предложены списки хорошо установленных ЛС с тератогенным потенциалом [8, 13, 16, 21, 43–45]. Накопленная в области тератологии информация позволяет утверждать, что вызванные ЛС, химическими и физическими факторами дефекты суммарно представлены небольшим, но значимым процентом всех врожденных аномалий (2–3%) [13]. Считается, что формирование менее 1% всех случаев врожденных отклонений обусловлено применением ЛС [46]. К началу 2000-х годов тератогенный эффект у человека доказательно продемонстрирован менее чем для 20 отдельных или подгрупп препаратов, и для большинства из них (за исключением талидомида и изотретиноина) установлено, что более 90% беременностей, подвергнутых в первом триместре их воздействию, в результате приводят к рождению здорового ребенка [47]. Талидомид и изотретиноин относятся к «тератогенам высокого риска», влияя на одного из каждых четырех подвергшихся внутриутробному воздействию плодов. В то же время большинство тератогенов характеризуются как «тератогены умеренного риска», увеличивающие риски конкретных дефектов примерно в 5–20 раз (например, воздействие карбамазепина и формирование дефектов нервной трубки) [2]. Тератогены высокого риска можно определить в малой выборке подвергшихся их внутриутробному воздействию детей. Однако нужны большие когорты для выявления широко распространенных тератогенов умеренного риска, и даже более значительные когорты требуются, чтобы продемонстрировать относительную безопасность ЛС. Отмечается также необходимость исследований о «тератогенной нагрузке» (teratogenic burden) ЛС с целью получения информации, связанной с тяжестью вызываемых ими аномалий развития нерожденного ребенка [2].

На основании имеющихся данных сделан вывод, что многие врожденные аномалии, если не все, можно отнести к категории потенциально предсказуемых и подверженных профилактике [48]. В акушерско-гинекологической практике для пациенток и врачей важное значение

приобретает распространение научно обоснованной информации о тератогенности ЛС, что в эпоху доказательной медицины дает возможность принять правомочные решения относительно их риска при беременности [49]. Новая в медицине концепция «передачи и трансляции знаний» (knowledge transfer and translation; KT) от научного сообщества в клиническую практику представляет значимый компонент эффективного менеджмента в здравоохранении. С целью достижения оптимальных клинических решений не менее важен и соответствующий когнитивный фрейм (frame), т.е. каким образом сформулирована информация, ее смысловая рамка; понятие, используемое для понимания различных явлений и процессов и для действий в соответствии с этим пониманием [50]. Недавние исследования восприятия тератогенного риска показали, что женщины, а с ними часто и их лечащие врачи склонны переоценивать масштабы риска, не соответствующего реальной действительности [51].

Вместе с тем плохо изучены обмен информацией между различными заинтересованными сторонами и природа коммуникационного риска. Считается очевидным, что связанная с предоставлением информации о тератогенности ЛС концепция КТ требует совершенствования стратегий обеспечения принятия обоснованных клинических решений. Если оптимизация управления рисками (risk management) для беременной включает рост возможностей и доверие к употреблению ЛС, то для врачей — это поиск источников информации о конкретных препаратах с тератогенным потенциалом. Неопределенность в отношении тератогенных рисков значительно влияет на качество информации о ЛС, и консультирование позволяет прийти к более сбалансированному решению о применении ЛС во время беременности.

Согласно результатам ежегодных опросов в США (HealthStyles survey), в 2001–2006 гг. половина опрошенных женщин репродуктивного возраста искали и находили медицинскую информацию в интернете [52], которая часто оказывалась непроверенной и ошибочной [8, 43], когда наличие препарата в одном из «безопасных» списков предполагает отсутствие в результате воздействия повышенного риска врожденных дефектов, несмотря на то, что для этого нет доказательной базы.

Определение наиболее часто используемых ЛС в первом триместре гестации и увеличение знаний об их эмбриофетальных рисках позволяют оптимизировать фармакотерапию во время беременности [8, 9]. Справочные списки потенциально тератогенных ЛС чаще всего сформированы на основании общепринятых буквенных классификационных систем США (US FDA), Австралии (Australian Drug Evaluation Committee, ADEC) и Швеции (Swedish Catalogue of Approved Drugs, FASS) [8, 9, 16, 44] или согласно системе *ad hoc*, либо сгруппированы в пределах специфического механизма тератогенности [16, 53]. Кроме того, для более точной оценки тератогенного риска с постоянно появляющимися новыми доказательствами возможно использование ряда авторитетных справочных руководств и источников информации [5, 21]. В США электронным источником профессиональной информации относительно эмбриофетального риска ЛС служит REPRORISK System, включающая базы данных Shepard's Catalog of Teratogenic Agents и Teratogen Information System (TERIS) [16, 20]. Имеющиеся в литературе списки тератогенных препаратов показывают значительные расхождения и обладают рядом недостатков, однако имеют важное значение в эпидемиологических и клинических исследованиях.

С другой стороны, такие списки часто, даже при наличии соответствующих ссылок и цитировании статей из авторитетных журналов, порождают серьезные сомнения в достоверности исследования [9, 45, 53].

ПРИЗНАНИЕ ТЕРАТОГЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ИНСТРУМЕНТАРИЙ СБОРА ДАННЫХ И РЕСУРСЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Беременные женщины редко участвуют в рандомизированных контролируемых исследованиях ЛС и почти никогда — в первом триместре. Таким образом, понимание методологических трудностей получения доказательств, следующих из обсервационных исследований использования ЛС во время беременности, имеет решающее значение в оценке тератогенной опасности для консультирования подвергшихся медикаментозному воздействию женщин репродуктивного возраста. При этом для выявления тератогенов и в связи с трудностью в объяснении, что врожденные аномалии вызваны именно их воздействиями, необходимы исследования с несколькими типами дизайна редких исходов [54].

Мониторинг фармакологической безопасности может быть выполнен в дизайне как описательных (сообщения о случае или серии случаев), так и аналитических (когортные проспективные и ретроспективные и типа случай-контроль ретроспективные) исследований. Также полезным инструментом являются фармакоэпидемиологические исследования (кросс-секционные и лонгитудинальные) использования ЛС среди беременных с целью понимания, какие препараты и как часто назначаются во время беременности. Вместе с тем исследования, опирающиеся на спонтанные сообщения о врожденных дефектах, подвержены серьезным систематическим ошибкам, и отсутствие надежного критерия измерения препятствует объективной интерпретации результатов. Для распространенных тератогенов у человека (например, противосудорожных препаратов или производных кумарина) доказательство наличия уникальной или характерной модели основных или незначительных пороков развития помогает установить причинность между тератогенным воздействием и аномальным исходом у младенца [54].

Исторически в основе признания многих ЛС тератогенами лежит концепция «модели проницательного врача-клинициста или оповещения (astute or alert clinician model)» с определением ассоциативной связи между редким событием у внутриутробного ребенка и экстраординарным воздействием вещества из окружающей среды [16, 55]. Наблюдение отдельных случаев позволяет выдвинуть причинно-следственную связь тератогенного воздействия, подтверждением которой становятся серии случаев и доказательства их биологического правдоподобия и/или данные исследований типа случай-контроль [55, 56].

Несмотря на то, что метод проницательного врача-клинициста является относительно чувствительным в обнаружении исходного сигнала, данный подход ограничивает неспособность выявить большинство распространенных тератогенов. Для многих используемых при беременности препаратов эффекты на внутриутробного ребенка остаются неизвестными и относительно незаметными, что усложняет их идентификацию в клинической практике [16], и крайне сложно оценить тератогенность ЛС, в частности любым проспективным способом. Нормальная репродукция человека в результате может

вести к небольшой естественной обычности врожденных аномалий, и в процессе изучения возникновения риска необходимо определение его базовой распространенности.

На протяжении более полувека хронология признания известных, хорошо установленных тератогенных ЛС свидетельствует, что уже в 1950-е годы к таковым были отнесены аминоптерин и метотрексат. Ознакомление со списками устоявшихся тератогенов в рамках всеобъемлющих обзоров позволяет заключить, что первоначально в соответствии с моделью проникающего клинициста среди ЛС были признаны тератогенами аминоптерин, метотрексат, варфарин, талидомид, карбамазепин, фенобарбитал, пеницилламин, мизопростол, диэтилстильбэстрол, тиамазол и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Тератогенность других препаратов была обнаружена через регистры беременности (литий, ламотриджин, топирамат, микофенолата мофетил), региональные регистры врожденных дефектов (вальпроевая кислота) или систему спонтанных сообщений о неблагоприятных событиях FDA (изотретиноин) [3, 13, 17]. Превентивная роль фолиевой кислоты в предотвращении дефектов нервной трубки была установлена в 1990-е годы, однако требует дальнейшего изучения связанное с повышенным риском аномальных исходов у новорожденного использование матерью следующих подгрупп или отдельных ЛС: противоастматических средств и препаратов для лечения гипертонии, бупропиона, кломифена, антагонистов фолиевой кислоты, препаратов, преобразуемых в организме матери в N-нитрозамины, опиоидов, ингибиторов протонного насоса и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, статинов, венфлаксина, комбинированного препарата фентермин/топирамат для лечения ожирения и других средств для снижения массы тела [18]. По мнению специалистов, для решения многолетней проблемы поиска и установления тератогенного эффекта ЛС может стать краудсорсинг (crowdsourcing), когда нахождение и доказательство наблюдаемой ассоциации достигается совместными усилиями клиницистов и представителей научного сообщества, фарминдустрии и регуляторных органов [3].

Если целевая популяция применения нового препарата включает женщин репродуктивного возраста, или после выхода на рынок возникает проблема безопасности с его использованием во время беременности, регулирующие органы требуют от фармацевтической компании собирать сведения о фармакологической безопасности при беременности в пострегистрационной фазе. Пострегистрационные исследования безопасности ЛС включают наблюдательные исследования и программы мониторинга, имеющие как сильные стороны, так и ограничения в способности обнаруживать тератогенные сигналы [57]. Таким образом, в процессе постмаркетингового надзора, когда невозможна рандомизация, основным инструментом для изучения потенциальных тератогенных эффектов ЛС являются эпидемиологические исследования, качество которых в высокой мере основывается на валидности наблюдательных баз данных [58]. Отмечается, что регистры беременности и наблюдательные исследования могут служить единственно этически используемыми методами для изучения тератогенности ЛС [59].

Оценка связи между использованием ЛС матерью во время беременности и исходами беременности или младенчества часто полагается на регистры беременности (pregnancy registries) [57] и на исследования

с использованием административных баз данных [1, 9], регистрирующих выписываемые терапевтами рецепты (prescription databases; prescription records; prescription registries) или аптечный отпуск рецептурных препаратов (pharmacy databases). Регистры беременности часто создаются фармацевтическими компаниями в соответствии с пострегистрационными нормативными требованиями, которые определяют таковой как «проспективное наблюдательное исследование, которое активно собирает информацию о связи воздействия лекарственного продукта во время беременности и исходах беременности» [60]. Регистры беременности документально подтверждают врожденные дефекты и другие осложнения во время беременности, подвергшейся воздействию конкретных ЛС или заболеваний. Проспективное внесение данных является их методологическим преимуществом, так как полученные ретроспективными методами результаты, например спонтанные сообщения о неблагоприятных событиях или регистры врожденных дефектов (birth defects registries), могут быть смещены в сторону неблагоприятных исходов [61].

Высокий уровень достоверности полученной информации является важным фактором в используемых для исследовательских целей медицинских регистрах. Часто регистрация использования ЛС во время беременности в регистрах родов/рождений (birth registries) бывает неадекватной, хотя широко используется для изучения тератогенных эффектов [62, 63]. В исследованиях использования ЛС во время беременности чаще всего информация может быть получена либо через опрос пациенток (интервью и анкетирование), или из медицинской документации (медицинские файлы или данные аптечного отпуска и медицинского страхования) [64]. Поскольку аптечные данные все шире используются в исследованиях для изучения ассоциации между использованием ЛС во время беременности и врожденными аномалиями, важна приверженность пациенток в отношении приема предписанного препарата. Несоблюдение комплаентности может привести к неправильной классификации воздействия, ведущей к предвзятости в исследовании аномальных исходов. Также показано, что улучшала качество информации об использовании матерью ЛС во время беременности, особенно для групп препаратов с недостаточно полным занесением в регистр, связь между базами данных назначения рецептурных препаратов и регистров врожденных дефектов [65].

Подробный обзор M. van Gelder и соавт. англоязычных публикаций исследований, изучавших связь между воздействием отдельных препаратов и конкретными врожденными дефектами, подтвердил недостаток знаний о доказательности тератогенного риска у большинства ЛС, предположительно связанных с тератогенными механизмами и отпускаемых значительной доле женщин в первом триместре гестации [53]. Из отобранных в базах данных Medline и Embase с момента их создания по декабрь 2012 г. 14 406 источников на предмет приемлемости были оценены 556 полнотекстовых статей, из которых 250 отвечали критериям включения. Для повышения достоверности данной работы включенные исследования были разделены на четыре категории согласно их структуре (дизайну). Эпидемиологические исследования, оценивающие тератогенные риски, выявлены менее чем у половины включенных в обзор препаратов (в общей сложности 103 и 59 отдельных или групп ЛС из когортных исследований и типа случай-контроль соответственно). Отмечены существенные различия в дизайне исследований и методах сбора данных,

когда в случае сомнительной достоверности последнего могло существенно пострадать качество исследования. В когортных исследованиях только для 15 интересующих ЛС были оценены врожденные дефекты по крайней мере у 1000 новорожденных, и 13 препаратов были связаны с одним или более конкретными дефектами. В когортных, популяционно ориентированных исследованиях с наибольшим числом младенцев такими препаратами были парацетамол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства и прогестерон. Наиболее часто изучались четыре противозастывающих препараты — фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и вальпроевая кислота. В когортных исследованиях на основе регистров большинство младенцев были подвержены воздействию ламотриджина, карбамазепина, вальпроевой кислоты и флуоксетина. Интересом изучения воздействия в четырех исследованиях, включавших в общей сложности 60 живорожденных младенцев, был изотретиноин. Большинство наблюдаемых в исследованиях типа случай-контроль ассоциаций остаются пока еще неподтвержденными. Однако, для большинства препаратов и групп ЛС количество подвергшихся воздействию младенцев было слишком мало, чтобы сделать какие-либо выводы относительно их тератогенного риска у человека [53]. При этом обращается внимание, что чаще всего используемыми в первом триместре гестации препаратами были не обязательно те, для которых изучались тератогенные риски. Предлагается в будущих исследованиях сосредоточить интерес на препаратах, которые наиболее часто используются во время беременности и тератогенные риски для которых неизвестны. К таким ЛС отнесены препараты железа и средства, используемые при лечении бесплодия, агонисты или антагонисты рецепторов серотонина, ингибиторы дигидрофолатредуктазы [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неопределенность касательно тератогенных рисков значительно влияет на качество информации о ЛС,

тем не менее периконцептуальное консультирование пациенток позволяет прийти к более сбалансированному решению в отношении их применения при беременности. Определение наиболее часто принимаемых препаратов (рецептурных или безрецептурных) в первом триместре гестации и повышение знаний об их эмбриофетальных рисках позволяют оптимизировать фармакотерапию во время беременности. Оценка фактической причины порока развития в контексте воздействия тератогенного агента может быть проведена на основании эпидемиологических исследований и исследований онтогенетической токсичности на животных. В этой связи крупномасштабные, эпидемиологические, хорошо разработанные когортные и типа случай-контроль исследования, экспериментальные тератологические и фундаментальные научные исследования дадут возможность лечащим врачам принимать основанные на фактических данных решения о том, превосходят ли положительные эффекты лечения возможные риски для развивающегося ребенка.

В будущем, наряду с улучшением необходимой платформы для быстрого выявления и устранения причин дефектов, междисциплинарное сотрудничество и более тесное объединение усилий научных и практических работников здравоохранения в разработке персонализированных и популяционно ориентированных превентивных стратегий должны способствовать уменьшению глобального бремени врожденных аномалий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

О.В. Решетько

<http://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Charlton RA, Neville AJ, Jordan S, et al. Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(6):586-594. doi: 10.1002/pds.3613.
- Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects: a new opportunity. *N Engl J Med.* 2003;349(26):2556-2559. doi: 10.1056/NEJMs031395.
- Friedman JM. ABCDXXX: the obscenity of postmarketing surveillance for teratogenic effects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(8):670-676. doi: 10.1002/bdra.23043.
- Schachter AD, Kohane IS. Drug target-gene signatures that predict teratogenicity are enriched for developmentally related genes. *Reprod Toxicol.* 2011;31(4):562-569. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.11.008.
- Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(3):175-182. doi: 10.1002/ajmg.c.30313.
- Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):51.e1-51.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.029.
- Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004365. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004365.
- Thorpe PG, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, et al. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(9):1013-1018. doi: 10.1002/pds.3495.
- Andrade SE, Raebel MA, Morse AN, et al. Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):546-554. doi: 10.1002/pds.1235.
- Daw JR, Mintzes B, Law MR, et al. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006). *Clin Ther.* 2012;34(1):239-249.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.11.025.
- Mitchell AA. Research challenges for drug-induced birth defects. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(1):26-28. doi: 10.1002/cpt.374.
- Friedman JM. Editorial in bed with the devil: recognizing human teratogenic exposures. *Birth Defects Res.* 2017;109(18):1407-1413. doi: 10.1002/bdr2.1134.
- Brent RL. Counseling women and men regarding exposures to reproductive and developmental toxicants before conception or women during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(3):139-152. doi: 10.1016/j.siny.2013.09.008.
- Daston GP. Laboratory models and their role in assessing teratogenesis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(3):183-187. doi: 10.1002/ajmg.c.30312.

15. Решетько ОВ, Луцевич КА, Клименченко НИ. Фармакологическая безопасность при беременности: принципы тератогенеза и тератогенность лекарственных средств // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №2. — С. 105–115. [Reshetko OV, Lutsevich KA, Klimenchenko NI. Pharmacological safety during pregnancy: the principles of teratogenesis and teratogenicity of drugs. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016;13(2):105-115. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i2.1551.
16. Решетько ОВ, Луцевич КА, Санина ИИ. Фармакологическая безопасность при беременности: систематический обзор применения потенциально тератогенных лекарственных средств // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т.14. — №2. — С. 127–141. [Reshetko OV, Lutsevich KA, Sanina II. Pharmacological safety in pregnancy: a systematic review on the use of potentially teratogenic drugs. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(2):127–141. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i2.1727.
17. Obican S, Scialli AR. Teratogenic exposures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C(3):150-169. doi: 10.1002/ajmg.c.30310.
18. Feldkamp ML, Botto LD, Carey JC. Reflections on the etiology of structural birth defects: established teratogens and risk factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(8):652-655. doi: 10.1002/bdra.23392.
19. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
20. Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 13th ed. Baltimore, Md.: Johns Hopkins University Press, 2010.
21. Holmes LB. Human teratogens: update 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(1):1-7. doi: 10.1002/bdra.20748.
22. Bleyl SB, Schoenwolf GC. What is the timeline of important events during pregnancy that may be disrupted by a teratogenic exposure? In: Hales B, Scialli A, Tassinari MS, eds. *Teratology primer: Teratology society*. 2nd ed. 2010. pp. 3-5.
23. Adam MP. The all-or-none phenomenon revisited. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(8):664-669. doi: 10.1002/bdra.23029.
24. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Reproductive and developmental toxicities — integrating study results to assess concerns [Accessed 25.10.2018]. September, 2011. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079240.pdf>.
25. Briggs GG, Polifka J; Research Committee, Organization of Teratology Information Specialists. Better data needed from pregnancy registries. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(2):109-111. doi: 10.1002/bdra.20551.
26. Czeizel AE. Specified critical period of different congenital abnormalities: a new approach for human teratological studies. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2008;48(3):103-109. doi: 10.1111/j.1741-4520.2008.00189.x.
27. Rutledge JC. Developmental toxicity induced during early stages of mammalian embryogenesis. *Mutat Res*. 1997;396(1-2):113-127. doi: 10.1016/S0027-5107(97)00178-4.
28. Saitou M, Kagiwada S, Kurimoto K. Epigenetic reprogramming in mouse pre-implantation development and primordial germ cells. *Development*. 2012;139(1):15-31. doi: 10.1242/dev.050849.
29. Vassena R, Boué S, González-Roca E, et al. Waves of early transcriptional activation and pluripotency program initiation during human preimplantation development. *Development*. 2011;138(17):3699-3709. doi: 10.1242/dev.064741.
30. Siffel C, Czeizel AE. Study of developmental abnormalities and deaths after human zygote exposure. *Mutat Res*. 1995;334(3):293-300. doi: 10.1016/0165-1161(95)90066-7.
31. Curley JP, Mashoodh R, Champagne FA. Epigenetics and the origins of paternal effects. *Horm Behav*. 2011;59(3):306-314. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.018.
32. Hoeltzenbein M, Weber-Schoendorfer C, Borisch C, et al. Pregnancy outcome after paternal exposure to azathioprine/6-mercaptopurine. *Reprod Toxicol*. 2012;34(3):364-369. doi: 10.1016/j.reprotox.2012.05.001.
33. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatol Ther*. 2013;26(4):337-346. doi: 10.1111/dth.12069.
34. Scialli AR, Buelke-Sam JL, Chambers CD, et al. Communicating risks during pregnancy: a workshop on the use of data from animal developmental toxicity studies in pregnancy labels for drugs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(1):7-12. doi: 10.1002/bdra.10150.
35. Knudsen TB, Kavlock RJ, Daston GP, et al. Developmental toxicity testing for safety assessment: new approaches and technologies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2011;92(5):413-420. doi: 10.1002/bdrb.20315.
36. Van Dyke DC, Ellingrod VL, Berg MJ, et al. Pharmacogenetic screening for susceptibility to fetal malformations in women. *Ann Pharmacother*. 2000;34(5):639-645. doi: 10.1345/aph.19218.
37. Augustine-Rauch KA. Predictive teratology: teratogenic risk-hazard identification partnered in the discovery process. *Curr Drug Metab*. 2008;9(9):971-977. doi: 10.2174/138920008786485137.
38. Friedman JM. How do we know if an exposure is actually teratogenic in humans? *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2011;157C(3):170-174. doi: 10.1002/ajmg.c.30302.
39. Eichler HG, Abadie E, Baker M, Rasi G. Fifty years after thalidomide; what role for drug regulators? *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(5):731-733. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04255.x.
40. Mazer-Amirshahi M, Samiee-Zafarghandy S, Gray G, van den Anker JN. Trends in pregnancy labeling and data quality for US-approved pharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):690.e1–690.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.013.
41. Food and Drug Administration, HHS. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *Fed Regist*. 2014;79(233):72063–72103.
42. Ramoz LL, Patel-Shori NM. Recent changes in pregnancy and lactation labeling: retirement of risk categories. *Pharmacotherapy*. 2014;34(4):389-395. doi: 10.1002/phar.1385.
43. Peters SL, Lind JN, Humphrey JR, et al. Safe lists for medications in pregnancy: inadequate evidence base and inconsistent guidance from Web-based information, 2011. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2013;22(3):324-328. doi: 10.1002/pds.3410.
44. Zomerdijs IM, Ruiter R, Houweling LM, et al. Dispensing of potentially teratogenic drugs before conception and during pregnancy: a population-based study. *BJOG*. 2015;122(8):1119-1129. doi: 10.1111/1471-0528.13128.
45. Eltonsy S, Martin B, Ferreira E, Blais L. Systematic procedure for the classification of proven and potential teratogens for use in research. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016;106(4):285-297. doi: 10.1002/bdra.23491.
46. Fisher B, Rose NC, Carey JC. Principles and practice of teratology for the obstetrician. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51(1):106-118. doi: 10.1097/GRF.0b013e318161d2c8.
47. Miller MT, Stromland K. Teratogen update: thalidomide: a review, with a focus on ocular findings and new potential uses. *Teratology*. 1999;60(5):306-321. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199911)60:5<306::AID-TERA11>3.0.CO;2-Y.
48. Chan M, Wong IC, Sutcliffe AG. Prescription drug use in pregnancy: more evidence of safety is needed. *Obstetrician Gynaecologist*. 2012;14(2):87-92. doi: 10.1111/j.1744-4667.2012.00096.x.
49. Shahin I, Einarson A. Knowledge transfer and translation: examining how teratogen information is disseminated. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(11):956-961. doi: 10.1002/bdra.22851.
50. Conover EA, Polifka JE. The art and science of teratogen risk communication. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2011;157C(3):227-233. doi: 10.1002/ajmg.c.30308.
51. Widnes SF, Schjøtt J. Risk perception regarding drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):375-378. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.007.
52. Petersen EE, Rasmussen SA, Daniel KL, et al. Prescription medication borrowing and sharing among women of reproductive age. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008;17(7):1073-1080. doi: 10.1089/jwh.2007.0769.
53. van Gelder MM, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part II: a literature review

of the evidence on human risks. *Hum Reprod.* 2014;29(1):168-183. doi: 10.1093/humrep/det370.

54. Chambers CD. Value of the small cohort study including a physical examination for minor structural defects in identifying new human teratogens. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2011;51(1):16-20. doi: 10.1111/j.1741-4520.2010.00310.x.

55. Carey JC, Martinez L, Balken E, et al. Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85(1):63-68. doi: 10.1002/bdra.20533.

56. Вишнева Е., Намазова-Баранова Л. Применение будесонида у кормящих грудью матерей, страдающих бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология.* 2009;6(5):110-112.

57. Howard TB, Tassinari MS, Feibus KB, Mathis LL. Monitoring for teratogenic signals: pregnancy registries and surveillance methods. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(3):209-214. doi: 10.1002/ajmg.c.30304.

58. Pedersen LH, Petersen OB, Nørgaard M, et al. Linkage between the Danish National Health Service Prescription Database, the Danish Fetal Medicine Database, and other Danish registries as a tool for the study of drug safety in pregnancy. *Clin Epidemiol.* 2016;8:91-95. doi: 10.2147/CLEPS98139.

59. Ehrenstein V, Sorensen HT, Bakketeig LS, Pedersen L. Medical databases in studies of drug teratogenicity: methodological issues. *Clin Epidemiol.* 2010;2:37-43. doi: 10.2147/CLEPS9304.

60. U.S. Department for Health Human Services, Food Drug Administration, Center for Drug Evaluation Research, Center for

Biologics Evaluation Research. Guidance for industry: Establishing pregnancy exposure registries. Rockville [Accessed 25.10.2018]. August, 2002. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/UCM133332.pdf>.

61. Gelperin K, Hammad H, Leishear K, et al. A systematic review of pregnancy exposure registries: examination of protocol-specified pregnancy outcomes, target sample size, and comparator selection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(2):208-214. doi: 10.1002/pds.4150.

62. Espnes MG, Bjørge T, Engeland A. Comparison of recorded medication use in the Medical Birth Registry of Norway with prescribed medicines registered in the Norwegian Prescription Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(3):243-248. doi: 10.1002/pds.2085.

63. Завидова С., Намазова-Баранова Л., Тополянская С. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология.* 2010;7(1):6-14.

64. de Jonge L, de Walle HE, de Jong-van den Berg LT, et al. Actual use of medications prescribed during pregnancy: a cross-sectional study using data from a population-based congenital anomaly registry. *Drug Saf.* 2015;38(8):737-747. doi: 10.1007/s40264-015-0302-z.

65. de Jonge L, Garne E, Gini R, et al. Improving information on maternal medication use by linking prescription data to congenital anomaly registers: a EUROmedICAT Study. *Drug Saf.* 2015;38(11):1083-1093. doi: 10.1007/s40264-015-0321-9.

О.Н. Игнатович¹, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, Т.В. Маргиева¹, Н.В. Журкова¹,
К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушков¹

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

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

³ Центральная клиническая больница РАН, Москва, Российская Федерация

VI тип несовершенного остеогенеза. Наблюдение редкого случая

Контактная информация:

Игнатович Ольга Николаевна, аспирант ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-07-43, e-mail: next81@yandex.ru

Статья поступила: 11.01.2019 г., принята к печати: 27.02.2019 г.

Несовершенный остеогенез — генетически гетерогенная группа заболеваний, отличительной чертой которых являются хрупкость костей и переломы, возникающие, как считалось долгое время, вследствие мутаций в генах коллагена. Однако, в течение последнего десятилетия скачок в области генетических открытий обусловил появление новой парадигмы понимания этиологии несовершенного остеогенеза, где большинство случаев связано с наличием дефекта в коллагеновых генах, в то время как редкие, в основном рецессивные формы связаны с дефектами генов, влияющих на посттрансляционную модификацию коллагена. В 2011 г. мутации в гене *SERPINF1* были идентифицированы в качестве молекулярной причины развития VI типа несовершенного остеогенеза, и тем самым, была выявлена новая патофизиология заболевания. Дети с несовершенным остеогенезом VI типа имеют высокую частоту переломов, несмотря на проведение стандартной терапии бисфосфонатами, т.к. площадь минерализованного остеоида кости при данном типе заболевания значительно уменьшена.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез VI типа, ген *SERPINF1*, фактор пигментного эпителия, дети.

(Для цитирования: Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Журкова Н.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А. VI тип несовершенного остеогенеза. Наблюдение редкого случая. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (1): 30–35. doi: 10.15690/pf.v16i1.2001)

ВВЕДЕНИЕ

Несовершенный остеогенез (НО) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся хрупкостью костей, проявляющуюся частыми переломами, низкой костной массой, а также другими клиническими симптомами, такими как низкий рост, голубые склеры и несовершенный дентиногенез [1, 2]. Классификация НО, согласно D. Sillence и колл., осно-

вывается на клинических проявлениях [3]. В данной классификации описаны четыре типа:

- I тип — легкая форма болезни, характеризуется редкими переломами и отсутствием или незначительными деформациями костей;
- II тип — наиболее тяжелая форма со смертельными исходами в неонатальном периоде, характеризуется крайней хрупкостью костей;

Olga N. Ignatovich¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}, Tea V. Margieva¹, Natalia V. Zhurkova¹,
Kirill V. Savostyanov², Alexander A. Pushkov¹

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

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

³ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Clinic Case of Rare Type VI Osteogenesis Imperfecta

*Osteogenesis imperfecta is genetically heterogeneous group of diseases which are characterized by bone brittleness and fractures. It was thought for a long time that this is happening due to mutations in collagen genes. However, within past decade the understanding of osteogenesis imperfecta etiology has changed as a result of genetics development. The majority of all cases is related to mutations in collagen genes whereas rare mostly recessive forms are related to mutations in genes encoding collagen post-translational modification. Mutations in *SERPINF1* gene were chosen as molecular cause of osteogenesis imperfecta type VI in 2011. Thus the new pathophysiology of this disease was revealed. Children with osteogenesis imperfecta type VI have high-frequency of fractures despite the management with bisphosphonates because mineralized bone osteoid is considerably reduced*

Key words: Osteogenesis imperfecta type VI, *SERPINF1* gene, pigment epithelium-derived factor (PEDF), children.

(For citation: Ignatovich O.N., Namazova-Baranova L.S., Margieva T.V., Zhurkova N.V., Savostyanov K.V., Pushkov A.A. Clinic Case of Rare Type VI Osteogenesis Imperfecta. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (1): 30–35. doi: 10.15690/pf.v16i1.2001)

- III тип — тяжелая форма, характерны множественные переломы, значительные деформации костей и низкий рост;
- IV тип — средняя степень тяжести заболевания с высокой клинической вариабельностью, характерны как редкие, так и множественные переломы костей, приводящие к деформации скелета [3–5].

Указанные типы болезни чаще других описаны в литературе и встречаются на практике. Преобладающее большинство (90%) пациентов с НО имеют мутации в генах *COL1A1* и *COL1A2*, кодирующих коллаген I типа, обуславливая при этом формирование одного из четырех основных типов болезни [6]. Мутации, которые приводят к нулевым аллелям (уменьшение продукции структурно нормального коллагена I типа), способствуют формированию менее тяжелого типа заболевания, в отличие от мутаций, которые приводят к структурной аномалии коллагена при его нормальном количестве. Кроме того, поскольку коллаген I типа состоит из двух $\alpha 1$ -цепей и одной $\alpha 2$ -цепи, мутации в гене *COL1A1*, как правило, характеризуются более тяжелыми клиническими проявлениями, чем в *COL1A2*, так как коллагеновые цепи $\alpha 1$ составляют 2/3 каждой фибриллы, входящей в коллаген [4, 7].

Обновленная классификация выделяет три дополнительных типа со специфическими гистологическими проявлениями (V–VII) [4, 8]. В настоящее время генетическая классификация включает типы I–XVII, т.к. каждый ген, приводящий к формированию НО, рассматривается как отдельный тип [4, 9, 10]. При этом для клинической картины VI типа, как и для других типов НО, наиболее характерным является повышенная хрупкость костей. Уникальной особенностью данного типа является дефект минерализации костной ткани [11], который приводит к увеличению количества неминерализованного остеоида в трабекулярном и кортикальном участках костей (т.е. остеомаляции), несмотря на нормальный уровень кальция и фосфора в сыворотке крови и нормальную минерализацию ростовых пластинок (т.е. отсутствие рахита) [12]. НО VI типа имеет аутосомно-рецессивное наследование и вызван биаллельными мутациями в гене *SERPINF1* (ингибирование пептидазы серпина, ветви F, элемента 1), который кодирует циркулирующий белковый производный фактор пигментного эпителия (pigment epithelium-derived factor, PEDF) [13, 14]. Выработка PEDF, ингибирующего дифференцировку остеокластов и, следовательно, резорбцию кости через остеопротегерин и лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-би (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), при этом типе болезни снижена. Именно поэтому у пациентов с VI типом НО неэффективна терапия бисфосфонатами [15, 16], представляющими собой «золотой стандарт» лечения несовершенного остеогенеза [17–19]. В настоящее время, для лечения пациентов с остеопорозом, в том числе и при НО, предложено использование препарата деносумаб, который, блокируя антитела к RANKL, предотвращает чрезмерное образование остеокластов и деградацию костной ткани вследствие снижения остеокластической активности. Впервые для лечения остеопороза препарат был одобрен в 2010 г. [20].

Представляем клиническое наблюдение пациента с НО VI типа с выявленными гетерозиготными мутациями (нуклеотидная замена с.185G>T, приводящая к аминокислотной замене p.G62V, и инсерция с.992_993insCA, приводящая к сдвигу рамки считывания p.E331Nfs*3) в гене *SERPINF1*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

Мальчик Д., возраст 17 лет 9 мес.

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза беременных в I триместре, а также на фоне угрозы прерывания на всем протяжении беременности, от первых самостоятельных родов в срок в ягодичном предлежании. Раннее психомоторное развитие по возрасту (начал держать голову с возраста 1 мес, сидит — с 6 мес, ходит — с 10 мес). Прорезывание зубов — с 6 мес. Прибавка в массе тела и росте на первом году жизни согласно возрастным нормам. К 12 мес жизни рост ребенка составлял 74 см, масса тела — 11,2 кг. Признаков рахита по представленной медицинской документации не отмечалось, и, со слов матери, препараты витамина D на первом году жизни не получал. Наличие отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям костной ткани родители отрицают.

Первый перелом (бедренной кости) отмечен с момента начала самостоятельной ходьбы (в возрасте 1 года 1 мес жизни) без какой-либо предшествующей травмы (падение с высоты собственного роста).

В дальнейшем до возраста 6 лет у ребенка было отмечено около 50–60 переломов костей конечностей без предшествующей травмы, на этом фоне с возраста 3 лет отмечено прогрессирующее формирование деформаций длинных трубчатых костей, однако с момента вертикализации и до 6 лет ребенок передвигался самостоятельно. При наблюдении в динамике, к возрасту 6 лет у пациента отмечено отставание в физическом развитии (рост 112 см, масса тела 18,2 кг, что соответствует 3–10-му перцентилю). С возраста 6 лет передвижение было возможно лишь с поддержкой (за руку, с помощью ходунков, костылей). Результаты обследования в динамике (клинические анализы крови и мочи, содержание в крови кальция, фосфора, креатинина, сывороточной щелочной фосфатазы, 25-гидроксивитамина D, паратиреоидного гормона и биохимического анализа мочи) были в пределах нормы.

Проводимая терапия

С возраста 7 лет (2007 г.) была назначена бисфосфонатная терапия препаратом 2-го поколения — памидроновой кислотой (Аредиа, Помега, Памидронат медак) внутривенно в дозе 1,0 мг/кг на введение в течение последовательных 3 дней. В дальнейшем терапия бисфосфонатами проводилась регулярно каждые 4 мес, на фоне чего частота переломов костей сократилась с 9–10 до 6–7 в год.

Рис. 1. Пациент Д., 17 лет 9 мес, с несовершенным остеогенезом: телескопический штифт в правой (А) и левой (Б) бедренной кости

Fig. 1. Patient D., 17 years 9 months with osteogenesis imperfecta: telescopic rods in right (A) and left (B) femurs

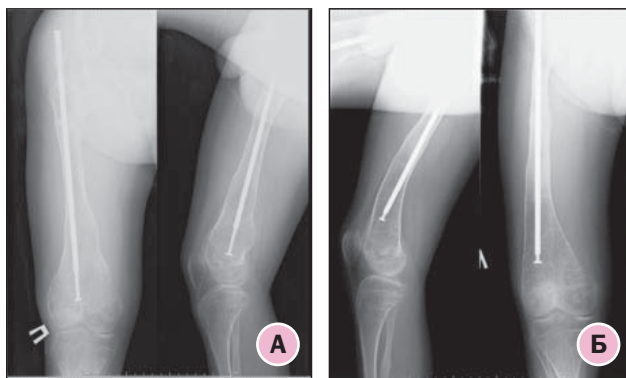


Таблица 1. Биохимические показатели крови пациента на момент первой госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Table 1. Blood chemistry values of patient during his first hospitalization in NMRCCH

Биохимический показатель крови	Единица измерения	Референтные значения	Результаты исследования
Кальций (общий)	ммоль/л	2,1–2,55	2,38
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	Ед/л	60–500	300
Костная фракция ЩФ	%	30,6–85,4	77,6
Креатинин	мкмоль/л	44–88	21
Мочевина	ммоль/л	2,5–6,4	2,6
Мочевая кислота	мкмоль/л	262–452	255
Фосфор	ммоль/л	1,25–1,78	1,39
Витамин D	нг/мл	5,9–59,8	30
Паратгормон	пг/мл	10–65	40,9

В возрасте 12 лет (сентябрь 2012) был выполнен остеосинтез обеих бедренных костей с внедрением телескопических штифтов (в Германии) (рис. 1) После операции ребенок мог ходить с помощью ходунков, однако в связи с многократными переломами костей верхних конечностей за текущий год передвижение посредством ходунков стало невозможным, и с 13 лет ребенок вынужден передвигаться с помощью инвалидного кресла.

Терапия бисфосфонатами возобновлена через 11 мес после остеосинтеза (август 2013), однако повторных введений препарата до ноября 2014 г. не проводилось.

С декабря 2014 г. ребенок наблюдался в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, диагноз несовершенного остеогенеза был подтвержден клинически; по лабораторным данным показатели костного обмена без особенностей (табл. 1), однако в динамике отмечалось повышение активности общей щелочной фосфатазы до 184 Ед/л (норма 55–149 Ед/л) и снижение уровня витамина D в крови до 10,22 нг/мл (норма 30–100 нг/мл).

Возобновлена терапия бисфосфонатами, введения проводились нерегулярно: в декабре 2014 г., затем в апреле 2015 г., марте и июле 2016 г.

В августе 2016 и декабре 2017 г. выполнены корригирующие остеотомии левой и правой плечевых костей с установкой TEN, после чего терапия памидроновой кислотой вновь была возобновлена.

По данным проведенного молекулярно-генетического обследования путем секвенирования нового поколения были выявлены характерные для VI типа несовершенного остеогенеза гетерозиготные мутации (с.185G>T, p.G62V и с.992_993insCA, p.E331Nfs*3) в гене *SERPINF1*, подтвержденные методом прямого автоматического секвенирования. Терапия бисфосфонатами была отменена.

Последний перелом отмечался в 16 лет 7 мес (май 2017) — перелом левой бедренной кости в результате падения с инвалидного кресла.

Динамика и исходы

В связи с тяжелым сколиозом (рис. 2) в феврале 2018 г. (в возрасте 17 лет 4 мес) была проведена корригирующая реконструктивная операция с многоуровневой вертебротомией, резекцией позвонка, межпозвонкового диска и связочных элементов сегмента позвоночника из вентрального или заднего доступа, а также репозиционно-стабилизирующий спондилосинтез с использованием костной пластики (спондилоде-



Рис. 2. Пациент Д., 17 лет 9 мес, с несовершенным остеогенезом: левосторонний S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника

Fig. 2. Patient D., 17 years 9 months with osteogenesis imperfecta: S-shape left-side scoliosis in thoracic spine



Рис. 3. Пациент Д., 17 лет 9 мес, с несовершенным остеогенезом: состояние после оперативного лечения

Fig. 3. Patient D., 17 years 9 months with osteogenesis imperfecta: after surgery

за), погружных имплантатов и стабилизирующих систем (рис. 3). Отмечается гипермобильность суставов. Юноша, как указывалось выше, с возраста 6 лет передвигался с поддержкой (за руку, с помощью костылей, ходунков) и с помощью инвалидного кресла, с возраста 13 лет —

Таблица 2. Минеральная плотность костной ткани на фоне проводимой терапии бисфосфонатами (памидроновой кислотой)

Table 2. Bone mineral density on bisphosphonates therapy (pamidronic acid)

Возраст пациента	Двухэнергетическая абсорбционная денситометрия поясничного отдела позвоночника	
	Минеральная плотность костной ткани, г/см ²	Z-критерий, SD
14 лет 2 мес (12.2014)	0,538	-2,6
15 лет 9 мес (07.2016)	0,622	-2,5
16 лет 10 мес (08.2017)	0,683	-2,5
17 лет 4 мес (02.2018)	0,592	-3,1

исключительно в инвалидном кресле. Клинических признаков нарушения слуха, зрения, сердечных шумов, затрудненного дыхания, неврологических проблем или несовершенного дентиногенеза не наблюдается, когнитивно ребенок сохранен. На протяжении всего времени наблюдения у мальчика отмечался остеопороз без положительной динамики на фоне проводимой терапии бисфосфонатами (табл. 2).

В настоящее время мальчику 18 лет, имеет выраженную задержку физического развития (рост 134 см, масса тела 29,5 кг, что значительно ниже 3-го перцентиля), деформации верхних и нижних конечностей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тип VI НО, характеризующийся тяжестью клинических проявлений от умеренной до тяжелой, был идентифицирован как отдельный тип заболевания около десяти лет назад [11, 21, 22]. На сегодняшний день выявлено 20 уникальных вариантов последовательностей в гене *SERPINF1* у пациентов с НО VI [13, 14, 22–28]. Большинство ранее описанных вариантов мутаций являлись нонсенс-мутациями или мутациями вследствие сдвига рамки считывания, которые, как считается, вызывают нестабильность мРНК и приводят к полной потере экспрессии PEDF [23].

Описанные до сих пор мутации в гене *SERPINF1* характеризуют нормальный синтез, посттрансляционную модификацию и секрецию коллагена I типа [23]. Считается, что PEDF играет роль в гомеостазе костей как ингибитор резорбции костей, поскольку регулирует остеопротегерин, который ингибирует созревание остеокластов [16]. Дальнейшие исследования на роль PEDF в патогенезе НО типа VI должны быть продолжены.

Хотя и предполагается, что снижение секреции PEDF приводит к продукции неминерализованной костной ткани, механизм, с помощью которого это происходит, до конца неизвестен.

Склеры, зубы и орган слуха остаются не задействованы при данном типе заболевания, пациенты здоровы при рождении, а переломы обычно возникают в возрасте старше 6 мес жизни. Вормиевые кости отсутствуют [11, 13, 29, 30], как и у пациента в представленном клиническом случае.

Патогномоничной гистологической картиной биоптата костной ткани при НО VI типа является большое количество неминерализованной остеонной ткани, участки остеомалации и дезорганизации костного матрикса, где

пластинчатая структура приобретает вид «рыбьей чешуи» [13, 30]. Выявление повышенного количества неминерализованной остеонной поверхности в кости не является специфичным для НО типа VI, т.к. также может встречаться при НО I, III и IV типов [31], однако, в этих случаях количество остеонной поверхности повышено вследствие высоких обменных процессов в костной ткани, в то время как толщина остеоида является нормальной, а сам процесс минерализации не нарушается, в отличие от такового при НО VI. Напротив, нет никаких признаков того, что активность костного ремоделирования увеличивается при НО VI типа. Дефект минерализации вызывает увеличение как поверхности остеоида, так и его толщины. Таким образом, гистологические характеристики VI типа НО явно отличаются от таковых при других типах НО.

В представленном клиническом случае у ребенка не наблюдалось никаких физических отклонений при рождении, однако в возрасте старше 1 года отмечались частые переломы, остеопения и плохой ответ на терапию бисфосфонатами. На момент последней госпитализации пациенту исполнилось 17 лет 9 мес; из-за частых переломов нижних конечностей, приводящих к тяжелым деформациям, мальчик не может ходить самостоятельно. Не отмечено клинических признаков нарушения слуха, голубых склер или несовершенного дентиногенеза.

У пациентов с НО VI типа нет отличительных рентгенологических признаков, а параметры обмена кальция и фосфора находятся в пределах нормы. На фоне стандартных биохимических показателей костного и минерального обмена у пациента Д. наблюдалось умеренное повышение уровня щелочной фосфатазы в динамике, что согласуется с дефектом минерализации. По данным рентгенологического обследования также было выявлено нарушение костной минерализации в виде выраженного повышения прозрачности костной ткани в длинных трубчатых костях, позвонках и ребрах. Однако у пациентов с НО VI типа рентгенологических признаков поражения ростовых пластинок не отмечается [11], как и в случае с нашим пациентом.

Учитывая патогенез, отсутствие эффекта от терапии, предположительно вследствие того, что бисфосфонаты связываются с минерализованной поверхностью кости, количество которой при VI типе НО критически мало, и индуцируют апоптоз остеокластов при резорбции, остается дискуссионным вопрос о целесообразности применения описанной группы препаратов при подтверждении данного типа болезни. В настоящее время имеются данные об эффективности применения деносумаба у пациентов с описанным типом заболевания, который действует на остеокласты посредством иного механизма: через ингибирование системы *RANK/RANKL/остеопротегерин* препарат предотвращает созревание и активацию остеокластов до того, как они адгезируются на костном матриксе [32]. Этот терапевтический эффект характеризуется независимостью от состояния минерализации кости, объясняя наблюдение, описанное ранее, что деносумаб более эффективно снижает резорбцию кости у пациентов с НО VI типа, чем бисфосфонаты [15, 33].

Исследование эффективности данного препарата при VI типе заболевания продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при наличии у пациента переломов, не соответствующих силе травмы, отставании в физическом развитии, формировании деформаций длинных трубчатых костей, позвоночника и некоторых

других внекостных проявлениях требуется обследование ребенка на наличие несовершенного остеогенеза с последующим определением показаний к антирезорбтивной терапии препаратом из группы бисфосфонатов. Для установления диагноза и начала лечения проведение молекулярно-генетического анализа не является обязательным. Однако при отсутствии значимого эффекта от проводимой терапии бисфосфонатами данное исследование позволит уточнить тип болезни и решить вопрос о дальнейшей тактике ведения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

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).

Т.В. Маргиева — участие в клиническом исследовании компании Bionorica, чтение лекций для компаний Bionorica и Alexion.

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

CONFLICT OF INTERESTS

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

Tea V. Margieva — clinical research participation in Bionorica, gives lectures for Bionorica and Alexion.

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

ORCID

О.Н. Игнатович

<https://orcid.org/0000-0002-6265-7281>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Т.В. Маргиева

<https://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

Н.В. Журкова

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

К.В. Савостьянов

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

А.А. Пушков

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(9):540–557. doi: 10.1038/nrendo.2011.81.
- Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3607–3613. doi: 10.1007/s00198-016-3709-1.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16(2):101–116. doi: 10.1136/jmg.16.2.101.
- Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:1470–1481. doi: 10.1002/ajmg.a.36545.
- Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development what's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3095–3103. doi: 10.1210/jc.2013-1505.
- Bodian DL, Chan T-F, Poon A, et al. Mutation and polymorphism spectrum in osteogenesis imperfecta type II: implications for genotype–phenotype relationships. *Hum Mol Genet*. 2009;18(3):463–471. doi: 10.1093/hmg/ddn374.
- Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(6):1243–1245. doi: 10.1016/j.pcl.2014.08.010.
- Fratzl-Zelman N, Misof BM, Roschger P, Klaushofer K. Classification of osteogenesis imperfecta. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(13–14):264–270. doi: 10.1007/s10354-015-0368-3.
- Home/OMIM/NCBI. [Accessed 18 Feb 2015] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
- Shapiro JR. *Clinical and genetic classification of osteogenesis imperfecta and epidemiology*. In: Shapiro JR, Byers PH, Glorieux FH, Sponseller PD, eds. Osteogenesis Imperfecta: a translational approach to brittle bone disease. Elsevier; 2014. pp. 15–22. doi: 10.1016/B978-0-12-397165-4.00002-2.
- Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *Bone Miner Res*. 2002;17(1):30–38. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.1.30.
- Trejo P, Rauch F, Ward L. Hypercalcemia and hypercalciuria during denosumab treatment in children with osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2018;18(1):76–80.
- Homan EP, Rauch F, Grafe I, et al. Mutations in SERPINF1 cause osteogenesis imperfecta type VI. *J Bone Miner Res*. 2011;(26):2798–2803. doi: 10.1002/jbmr.487.
- Becker J, Semler O, Gilissen C, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2011;(88):362–371. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.015.
- Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, et al. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfect type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2012;12(3):183–188.
- Akiyama T, Dass CR, Shinoda Y, et al. PEDF regulates osteoclasts via osteoprotegerin and RANKL. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;391:789–194. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.11.139.
- Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfect. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(5–6):485–491. doi: 10.1515/jpem-2012-0016.
- Bishop N, Adami S, Faisal S, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2013;382 (Issue 9902):1424–1432. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61091-0.
- Letocha AD, Cintas HL, Treondle JF, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res*. 2005;20:977–986. doi: 10.1359/JBMR.050109.
- Iqbal J, Sun L, Zaidi M. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8:163–167. doi: 10.1007/s11914-010-0034-z.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363:1377–1385. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16051-0.
- Rauch F, Hussein A, Roughley P, et al. Lack of circulating pigment epithelium-derived factor is a marker of osteogenesis imperfecta type VI. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):E1550–1556. doi: 10.1210/jc.2012-1827.
- Venturi G, Gandini A, Monti E, et al. Lack of expression of SERPINF1, the gene coding for pigment epithelium-derived factor, causes progressively deforming osteogenesis imperfecta with

normal type I collagen. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3):723–728. doi: 10.1002/jbmr.1480.

24. Caparrós-Martin JA, Valencia M, Pulido V, et al. Clinical and molecular analysis in families with autosomal recessive osteogenesis imperfecta identifies mutations in five genes and suggests genotype-phenotype correlations. *Am J Med Genet.* 2013;161A(6):1354–1369. doi: 10.1002/ajmg.a.35938.

25. Cho SY, Ki CS, Sohn YB, et al. Osteogenesis imperfecta type VI with severe bony deformities caused by novel compound heterozygous mutations in *serpinf1*. *J Korean Med Sci.* 2013;28(7):1107–1110. doi: 10.3346/jkms.2013.28.7.1107.

26. Al-Jallad H, Palomo T, Moffatt P, et al. Normal bone density and fat mass in heterozygous SERPINF1 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):E2446–2450. doi: 10.1210/jc.2014-2505.

27. Minillo RM, Sobreira N, de Faria Soares M, et al. Novel deletion of SERPINF1 causes autosomal recessive osteogenesis imperfecta type VI in two Brazilian families. *Mol Syndromol.* 2014;5(6):268–275. doi: 10.1159/000369108.

28. Stephen J, Girisha KM, Dalal A, et al. Mutations in patients with osteogenesis imperfecta from consanguineous Indian families. *Eur J Med Genet.* 2015;58(1):21–27. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.001.

29. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genet Med.* 2009;11(6):375–385. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181a1ff7b.

30. Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160C(3):175–189. doi: 10.1002/ajmg.c.31334.

31. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2000;26(6):581–589. doi: 10.1016/s8756-3282(00)00269-6.

32. Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone.* 2007;40:638–644. doi: 10.1016/j.bone.2006.10.010.

33. Яхяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. Новые аспекты генетической основы, классификации и лечения несовершенного остеогенеза: литературный обзор // *Педиатрическая фармакология.* — 2015. — Т.12. — №5. — С. 579–588. [Yakhyayeva GT, Namazova-Baranova LS, Margieva TV. New aspects of genetic basis, classification and treatment of osteogenesis imperfecta: literature review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2015;12(5):579–588. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i5.1461.

Н.И. Зрячкин¹, Т.Н. Бучкова¹, Г.И. Чеботарёва¹, Т.И. Кулешова²¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация² Орловский детский дом-интернат для умственно отсталых детей, с. Орловское, Российская Федерация

Синдром Крузона: клинический случай

Контактная информация:

Зрячкин Николай Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112, тел.: +7 (8452) 51-15-32, e-mail: nizryach@yandex.ru

Статья поступила: 01.02.2019 г., принята к печати: 27.02.2019 г.

Обоснование. Синдром Крузона — краниостеноз, обусловленный сочетанием недоразвития костей черепа и преждевременным зарастанием черепных швов, что проявляется изменением формы мозгового и лицевого черепа. Развитие деформаций лицевого скелета при данном заболевании обуславливает развитие экзофтальма, роговично-конъюнктивального ксероза и может привести к спонтанному вывиху глазных яблок из орбит. **Описание клинического случая.** Представлен клинический пример двустороннего вывиха обоих глазных яблок у пациентки (правого — в возрасте 1 года 2 мес, левого — в 1 год 4 мес) в связи с несвоевременной первоначальной реконструктивной операцией. В 3 года 2 мес выполнены блефарорафия, остеотомия лобно-орбито-скуло-верхнечелюстного комплекса с установкой двух коррекционно-дистракционных аппаратов на верхнюю челюсть и двух — на лобную кость, дистракционный остеогенез, ремоделирование лобно-височных областей. **Заключение.** Синдром Крузона — неизлечимое заболевание, требующее своевременной функциональной и косметической коррекции. Прогноз заболевания неблагоприятный. В настоящее время ребенку 8 лет: отмечаются выраженная задержка физического развития и дальнейшее прогрессирование умственной отсталости, а также психоневрологических нарушений.

Ключевые слова: клинический случай, синдром Крузона, вывих глазного яблока, блефарорафия, остеотомия, дистракционный остеогенез.

(Для цитирования: Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарёва Г.И., Кулешова Т.И. Синдром Крузона: клинический случай. Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (1): 36–43. doi: 10.15690/pf.v16i1.2002)

ОБОСНОВАНИЕ

Генетические заболевания в последнее время становятся серьезной проблемой современного мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, 6% детей страдают наследственными заболеваниями. Синдром Крузона — краниостеноз, обусловленный сочетанием недоразвития костей черепа и прежде-

временным зарастанием черепных швов, что проявляется изменением формы мозгового и лицевого черепа. Частота заболевания оценивается как 1:10 000 новорожденных. Синдром Крузона составляет около 4,8% всех случаев краниосиностозов [1–3]. Патология впервые описана французским педиатром О. Крузоном (Ostave Crouzon) в 1912 г. [4].

Nikolai I. Zryachkin¹, Tatyana N. Buchkova¹, Galina I. Chebotareva¹, Tatyana I. Kuleshova²¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation² Orlovsky residential care facility for mentally retarded children, village Orlovskoe, Russian Federation

Crouzon Syndrome: Clinical case

Relevance. Crouzon syndrome is a craniostenosis due to combination of cranial bones hypoplasia and premature ectocranial sutures fusion resulting in deformation of cerebral and facial cranium. Deformations of facial cranium are responsible for exophthalmos and corneoconjunctival xerosis and can lead to spontaneous eyeball dislocation. **Clinical case description.** The clinical case of bilateral eyeball dislocation in a patient (right eye at the age of 1 year 2 months, left — at 1 year 4 months) due to untimely original reconstructive surgery is presented. The blepharorrhaphy and osteotomy of cranio-orbital-zygomaxillary complex with installation of two distraction correction instruments on maxillary bone and two on frontal bone, distance osteogenesis, fronto-temporal region remodelling were performed at the age of 3 years 2 months. **Conclusion.** Crouzon syndrome is incurable illness that demands timely functional and cosmetic correction. Prognosis for this disease is unfavourable. These days the child is 8 years old: physical development delay and mental retardation progression as well as psychoneurological disorders are recorded.

Key words: clinical case, Crouzon syndrome, eyeball dislocation, blepharorrhaphy, osteotomy, distance osteogenesis.

(For citation: Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Chebotareva G.I., Luleshova T.I. Crouzon Syndrome: Clinical case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (1): 36–43. doi: 10.15690/pf.v16i1.2002)

К синдрому Крузона приводят мутации в гене рецептора фактора роста фибробластов-2 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) [5–8].

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу. Тщательное обследование на этапе планирования беременности позволяет повысить шанс рождения здорового малыша [5, 9, 10].

Генетические нарушения происходят в сперматозоидах и яйцеклетках здоровых родителей [7, 11].

К факторам, способствующим развитию болезни, относятся наличие патологии в семейном анамнезе, возраст отца старше 60 лет в период зачатия ребенка [5, 12–14].

Основным этиопатогенетическим фактором синдрома Крузона является нарушение структуры соединительной ткани, костей и хрящей [5].

Клинические признаки синдрома Крузона весьма специфичны: они становятся заметными сразу после рождения. Выраженность проявлений достигает своего максимума к 3–4 годам [2, 15, 16].

Основной симптом болезни — краниостеноз, при котором прочно срастаются кости черепа по венечному или стреловидному шву. При этом рост головы останавливается, и внешний вид ребенка приобретает характерные черты: дистальный прикус, большое расстояние между глазами, клювовидный нос, низкое расположение ушей, выступающий большой язык, укороченная и низко расположенная губа, недостаточное смыкание челюстей, редкие кривые зубы, неполное смыкание зубов, высокое и узкое твердое нёбо, выступающий вперед подбородок, также имеет место расщелина твердого нёба и язычка [2, 5, 17–21].

Другие возможные виды деформации черепной коробки:

- скафокефалия — ладьевидная форма головы с удлинённым низко посаженным черепом и узким лбом;
- брахицефалия — короткоголовость или слишком широкая голова при укороченной длине черепа;
- дефект Kleeblattschädel — гидроцефалоидная деформация черепа в форме трилистника.

Синдром Крузона — неизлечимое заболевание, требующее функциональной и косметической коррекции, которая достигается лишь оперативным путем. Хирургическое вмешательство направлено на восстановление формы черепа и устранение синостозов. Такие операции проводятся до остановки роста черепной коробки, начиная с рождения [2].

Представляем клинический случай синдрома Крузона со своевременно установленным диагнозом и поздно выполненной хирургической коррекцией.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Представлен клинический пример пациентки Б., 8 лет. Дата рождения — 17.01.2011.

Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне зутиреоза (struma I–II степени), острой респираторной инфекции в 39 нед. Роды первые, срочные, в головном предлежании при сроке гестации 41 нед. Оценка по шкале APGAR — 7–8 баллов. Масса тела при рождении — 4150 г, длина тела — 54 см, окружность головы — 39 см, окружность груди — 37 см.

Из роддома девочка переведена в ГУЗ «Детская городская больница № 4» г. Саратова (мама отказалась от ребенка), где находилась до трехмесячного возраста, затем — в ГУЗ «Марковский дом ребенка психоневрологический» Саратовской области.

С 4 лет пациентка находится в ГБУ СО «Орловский детский дом-интернат для умственно отсталых детей».

Перенесенные заболевания: церебральная ишемия 2-й степени, родовая травма шейного отдела спинного мозга (дислокация C1–C2), неонатальная желтуха, отек диска зрительных нервов, врожденная аномалия мочевыводящих путей (подозрение на удвоение почек), инфекция мочевых путей, постнатальная гипотрофия 1-й степени. Во время пребывания в доме ребенка: ежемесячно острые респираторные инфекции, острый ларинготрахеобронхит, острый гнойный конъюнктивит, двусторонний тубоотит, хронический отит.

Физикальная диагностика

У ребенка при рождении множественные стигмы эмбриогенеза:

- череп деформирован («башенный череп») за счет сращения черепных швов;
- лицо уплощенное;
- лоб высокий, деформированный;
- нос — уплощенная переносица;
- глаза — двусторонний экзофтальм;
- ушные раковины — диспластичные;
- гипоплазия нижней челюсти;
- большой язык, рот приоткрыт.

Физиологические отправления не контролирует. Отмечаются дневное и ночное недержание мочи, энкопрез.

Физическое развитие низкое, резко дисгармоничное: масса тела — 12 250 г, рост — 93 см, окружность головы — 52 см, окружность груди — 52 см.

Нервно-психическое развитие низкое, резко дисгармоничное, положительной динамики в нервно-психическом развитии с возрастом не отмечается.

Обследования и консультации

Нейросонограмма от 24.03.2011: дилатация боковых желудочков и 3-го желудочка. Лентикюлостриарная васкулопатия легкой степени.

Эхокардиография (ЭхоКГ) от 26.01.2011: врожденный порок сердца, вторичный дефект межпредсердной перегородки (диаметр, d, 0,7 см). Размер правого желудочка на верхней границе нормы. Аномальная хорда в левом желудочке.

ЭхоКГ от 23.06.2012: вторичный дефект межпредсердной перегородки (d 0,5 см). Размеры полостей в норме. Аномальная хорда в левом желудочке.

ЭхоКГ от 07.05.2013: данных за врожденный порок сердца не выявлено. Открытое овальное окно — d 0,36 см.

Генетик (18.02.2011; 07.02.2014): черепно-лицевой дизостоз (синдром Крузона), кариотип 46, XX.

Окулист (03.05.2011): экзофтальм обоих глаз.

Аудиоскрининг в роддоме (21.01.2011): левое и правое ухо не слышат.

Сурдолог (07.05.2013): на момент осмотра данных за нарушение функций слуха не выявлено.

Отоларинголог (02.03.2011; 07.05.2013; 07.02.2014): неполная атрезия левой хоаны.

Невролог (02.03.2011; 07.05.2013): врожденная генетическая патология; черепно-лицевой дизостоз (синдром Крузона); энцефалопатия; задержка этапов развития.

Психиатр (07.05.2013): выраженная задержка психоречевого развития.

Кардиолог (16.05.2012; 11.08.2012): врожденный порок сердца; дефект межпредсердной перегородки, НКО. 31.05.2013: МАРС; открытое овальное окно.

Эндокринолог (16.05.2012): недостаточность питания неуточненная.

Дифференциальная диагностика

Проводился дифференциальный диагноз с другими синдромальными краниосиностозами: синдромом Альперта, отличительным признаком которого является полная синдактилия кистей и стоп; синдромом Пфайффера с типичными пороками развития конечностей, такими как широкие большие пальцы рук и ног, синдактилией и брахидактилией; синдромом Джексона–Вейса, одним из характерных признаков которого являются утолщение и девиация больших пальцев стоп; синдромом Карпентера, типичными признаками которого являются полисиндактилия стоп, ожирение, низкий рост.

Клинический диагноз

Основной диагноз: Врожденная генетическая патология. Черепно-лицевой дизостоз (синдром Крузона), кариотип 46, XX. Двусторонний экзофтальм, неполная атрезия левой хоаны, двусторонняя сенсоневральная тугоухость.

Сопутствующий диагноз: Энцефалопатия уточненная. Родовая травма шейного отдела спинного мозга, дислокация C1–C2. Врожденный порок сердца, вторичный дефект межпредсердной перегородки (d 0,7 см). Аномальная хорда левого желудочка. Тимомегалия I степени. Пупочная грыжа. Постнатальная гипотрофия I степени. Транзиторная дисплазия тазобедренных суставов.

Основной диагноз в возрасте 4 лет при переводе в детский дом: Врожденная генетическая патология. Черепно-лицевой дизостоз (синдром Крузона). Вывих глазных яблок. Состояние после блефарорафии. Неполная атрезия левой хоаны. Атрофия зрительных нервов.

Сопутствующий диагноз: Энцефалопатия уточненная. Малая аномалия развития сердца (открытое овальное окно). Дисплазия тазобедренных суставов. Выраженная задержка физического и нервно-психического развития (низкое, резко дисгармоничное).

Медицинские вмешательства

В возрасте 1 года 2 мес на фоне острой респираторной вирусной инфекции произошел вывих правого глазного яблока (рис. 1).

Проведен консилиум в клинике глазных болезней ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». Поставлен диагноз: «Вывих правого глазного яблока,

Рис. 1. Пациентка Б. в возрасте 1 года 2 мес: вывих правого глазного яблока

Fig. 1. Patient B, 1 year 2 months: right eyeball dislocation



Рис. 2. Пациентка Б. в возрасте 1 года 4 мес: вывих обоих глазных яблок

Fig. 2. Patient B, 1 year 4 months: both eyeballs dislocation



экзофтальм обоих глаз». Назначено консервативное лечение. Оперативное вмешательство невозможно ввиду тяжелого состояния ребенка по основному заболеванию и по заключению анестезиолога.

Через 2 мес (в 1 год 4 мес) произошел вывих левого глазного яблока (рис. 2).

Проведен повторный консилиум в клинике глазных болезней ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского».

Локальный статус (status localis): Оба глазных яблока значительно выступают из орбит. Все мягкие ткани ущемлены, гиперемизованы, с синюшным оттенком. Роговица тусклая, серого цвета на протяжении всей ее толщи, глубокие среды не видны. Реакции на свет нет.

Диагноз уточненный: Двусторонний экзофтальм по типу вывиха обоих глазных яблок. Ксероз. Атрофия зрительных нервов.

Рекомендации:

- хирургическому вмешательству и оперативному лечению не подлежит;
- постоянное применение антибактериальных препаратов в виде инстилляций и мази;
- кератопротекторы на фоне общего лечения по назначению педиатра и невролога.

Осмотрена детским челюстно-лицевым хирургом 3-й клинической больницы имени Р.В. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» Минздрава России. Диагноз: Прогрессирование ксерофтальма и конъюнктивита.

Заключение: выполнение реконструктивной операции — сшивание век в условиях клиники хирургии детского возраста невозможно из-за отсутствия оборудования и опыта проведения таких операций.

В 3 года 2 мес проведена операция в отделении челюстно-лицевой хирургии ФГБУ «Российская детская клиническая больница» (Москва). 18.03.2014 выполнена блефарорафия; 21.03 и 24.03.2014 — повторная блефарорафия в связи с несостоятельностью швов. 30.04.2014 — расхождение шва на правом веке.

Операция: остеотомия лобно-орбито-скуло-верхнечелюстного комплекса с установкой двух коррекционно-дистракционных аппаратов (КДА) на верхнюю челюсть и двух КДА — на лобную кость, дистракционный остеоген-

Рис. 3. Пациентка Б. после операции в возрасте 3 лет 8 мес

Fig. 3. Patient B, 3 years 8 months, after surgery



нез. На 21-е послеоперационные сутки отмечен перелом скуловой кости. 21.04.2014 по срочным показаниям выполнены мобилизация верхней челюсти и установка RED-аппарата. 30.04.2014 закончена дистракция.

06.05.2014 произошла дестабилизация RED-аппарата с пролапсом скуловой кости (раскрутился аппарат). Выполнена рефиксация аппарата, начато вытяжение релапса. 08.05.2014 закончена дистракция по поводу релапса. 26.05.2014 возник повторный релапс, выполнена рефиксация. Удаление аппаратов КДА со свода черепа, ревизия лобной области с устранением назальной ликворореи, ремоделирование лобно-височных областей (протокол операции 224). В связи с тяжестью состояния ребенок переведен в реанимационное отделение.

Течение послеоперационного периода было гладкое. Проводилась необходимая симптоматическая терапия; профилактика внутрисерпной гипертензии в раннем послеоперационном периоде.

С 27.06.2014 по 13.08.2014 — плановая госпитализация для контроля состояния: подтверждена стабилизация состояния (рис. 3).

В настоящее время девочке 8 лет, живет в Орловском доме-интернате (рис. 4).

Нервно-психическое развитие соответствует V группе развития:

- разумному контакту не доступна, но возможен поверхностный вербальный контакт;
- обращенную речь слушает, понимает минимум на примитивном бытовом уровне;
- знает свое имя, но не всегда реагирует на него;
- положительно реагирует на ласковый тон голоса взрослого и звучащие предметы, поворачивает голову в сторону источника звука;
- самостоятельной речи нет, лепечет, характер лепета произвольный;
- положительно реагирует на тактильные ощущения;
- контакт с детьми и взрослыми пассивный;
- сенсорными навыками не владеет;
- к игрушкам стала проявлять более стойкий интерес: удерживает длительное время в руках, исследует, ощупывает игрушку, производит с ней простые манипуляции;
- восприятие не сформировано из-за патологии развития глаз;
- внимание на уровне кратковременного сосредоточения;
- мыслительные функции и функции памяти выявить не удастся из-за отсутствия речи и непонимания словесных инструкций;

- ориентировка всех видов нарушена;
- познавательная деятельность снижена;
- мимика крайне бедная, однообразная, улыбка неадекватная;
- эмоциональная сфера стабильно устойчивая, преобладает положительное настроение и поведение.

Общая моторика ограничена: самостоятельно сидит; переворачивается, ползает; стоит с поддержкой и у опоры; ходит с поддержкой и направлением движения в пространстве взрослым; девочка двигательнo расторможена, на одном месте долго не удерживается; в манеже постоянно передвигается на ощупь, переползает через других воспитанников, ощупывает их.

Культурно-гигиеническими навыками и навыками самообслуживания не владеет, полностью обслуживается персоналом учреждения.

Физиологические отправления не контролирует.

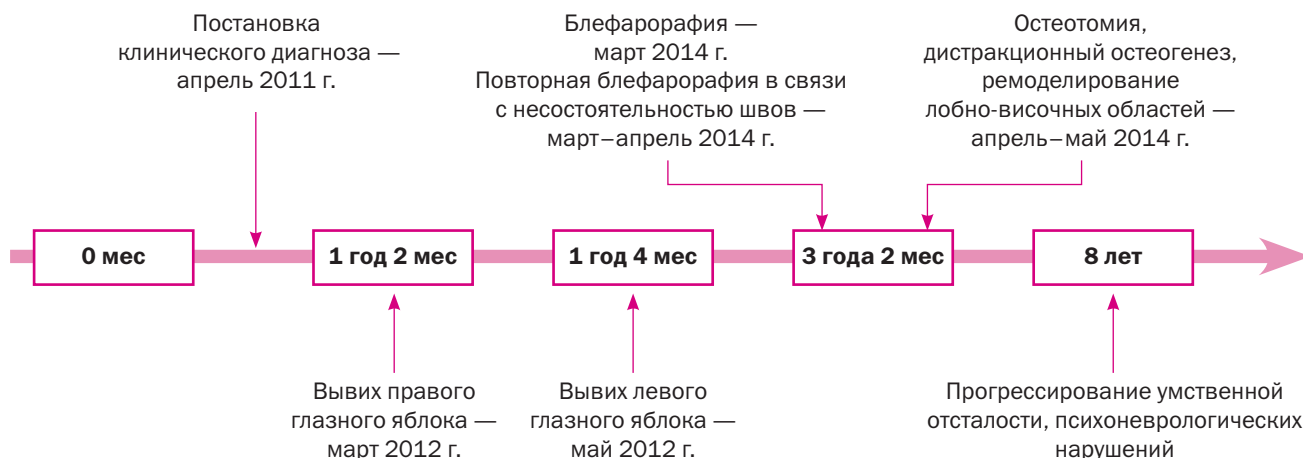
Рис. 4. Пациентка Б. в возрасте 8 лет

Fig. 4. Patient B, 8 years



Рис. 5. Пациентка Б., 8 лет: хронология развития болезни, ключевые события

Fig. 5. Patient B, 8 years: illness timeline, key points



Хронология развития болезни, ключевые события для пациентки Б. представлены на рис. 5.

Прогноз

Прогноз при синдроме Крузона неоднозначный. Он зависит от выраженности деформации черепа и состояния мозговой ткани. Первоначальная реконструктивная операция проводится на первом году жизни. По мере роста ребенка она дополняется новыми вмешательствами на костях и мягких тканях лица.

Даже при поддерживающей терапии в полном объеме у больных прогрессирует расходящееся косоглазие, развиваются глухота и гипоплазия лица. Причинами инвалидности являются нарушения зрения и слуха, а также умственная отсталость. Со временем дефекты костей становятся все более выраженными.

В связи с несвоевременной первоначальной реконструктивной операцией (3 года 2 мес) у данного ребенка развились двусторонний вывих глазных яблок, ксеротические изменения со стороны роговицы; наблюдается дальнейшее прогрессирование умственной отсталости и психоневрологических нарушений. Прогноз заболевания неблагоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Крузона, обусловленный мутацией в гене *FGFR2*, проявляется изменениями формы костей мозгового и лицевого черепа вследствие их недоразвития и преждевременного зарастания черепных швов. Когда в одной родительской хромосоме присутствует мутировавший ген, дети не всегда наследуют заболевание: в таких семьях риск рождения ребенка с синдромом Крузона составляет 50% [5, 9, 10]. Известны случаи ненаследственного характера заболевания, развившегося на фоне спонтанной мутации в гене. Чаще всего такие нарушения встречаются по отцовской линии [7, 11].

K. Reddy и соавт. [16] описали 4 пациентов в возрасте от 2 до 9 лет с «отсроченным голокалварияльным синостозом». G. Cinalli и соавт. [22] изучили нейрохирургические осложнения синдрома Крузона у 68 пациентов и выявили прогрессирующую гидроцефалию, межпозвоночную грыжу, синингомиелию и остановку дыхания. Дополнительными признаками были синдактилия пальцев, атрезия хоан, сколиоз, лордоз, мигрень и акантоз. При пальпации определялись уплощенные края швов.

Поражение органа зрения проявляется первичным или вторичным экзофтальмом, расходящимся косоглазием, нистагмом, гипертелоризмом, эктопией, колобомой и мегалокорнеа. У 80% больных выявляют частичную атрофию зрительного нерва, до 6–7-летнего возраста значительно снижается острота зрения, а затем стабилизируется [17, 23, 24].

Нарушения слуха вплоть до полной глухоты происходит при поражении пирамиды височной кости, фиксации и деформации слуховых косточек. Характерно, что при этом не наблюдается нарушения вестибулярного аппарата. У больных изменяется форма внутреннего слухового канала, понижается звуковая проводимость костей, развивается атрезия внешнего слухового хода. Иногда может наблюдаться нарушение обоняния. Тяжелая деформация лицевых костей сопровождается нарушением носового дыхания. У новорожденных детей возможно появление ночного апноэ [25, 26].

Поражения нервной системы — умственная отсталость, задержка речи, судороги, нарушение интеллекта — сохраняются на протяжении всей жизни, затрудняя межличностное общение в социуме [25].

Нередко деформация черепа сочетается с аномалиями отдельных структур опорно-двигательного аппарата — межпозвоночных сочленений, крупных суставов конечностей: локтевого, плечевого и коленного [25].

Дифференциальный диагноз проводят с синдромом Аперта, Сетре–Чотзена, Пфайффера, Карпентера и краниостенозом, микроцефалией, опухолями головного мозга [12, 19, 27–29]. Описаны случаи сочетания синдрома Крузона с врожденными пороками сердца [30].

Синдром Крузона с черным акантозом является очень редкой, клинически гетерогенной формой фацио-краниостеноза с крузоноподобными проявлениями в виде преждевременного синостоза черепных швов (синдром Крузона) и черного акантоза. По оценкам, распространенность достигает порядка 1:1 000 000 новорожденных. Менее 70 случаев заболевания были описаны в медицинской литературе на настоящий момент. Соотношение девочек/мальчиков — 2,4/1 [26, 31, 32]. Синдром Крузона с черным акантозом характеризуется изменениями со стороны лица и черепа. При этом некоторые исследователи отмечают, что данная форма заболевания протекает в целом тяжелее и характеризуется повышенной частотой осложнений. Так, атрезия

хоан в случае синдрома Крузона с черным акантозом регистрируется почти у половины больных. Кроме того, у пациентов наблюдаются сильно выраженные кожные нарушения — гиперкератоз (разрастание бородавок, гипертрофия кожи), а также обнаруживают бархатистую гиперпигментацию кожи (черный акантоз) в течение первого десятилетия жизни, в основном в складках на шее, подмышечных впадинах, веках, периоральной, паховой и перианальной областях, невусы (родинки), часто развиваются гипертрофические слабопигментированные рубцы и шрамы [26, 31, 32].

Диагностика синдрома заключается в тщательном визуальном осмотре больного, проведении рентгенологического и молекулярно-генетических исследований. Диагностика патологии включает следующие методики:

- общий осмотр позволяет обнаружить характерные признаки синдрома;
- сбор семейного анамнеза: выявление случаев заболевания в роду;
- рентгенологическое исследование: оценка формы черепа и наличия сращений швов; расширение ямок гипофиза, уплощение глазницы со своеобразными вдавлениями;
- магнитно-резонансная или компьютерная томография: гиперостозы, аномалии слуховых косточек, отсутствие полости среднего уха; опущение миндалин мозжечка;
- генетическое обследование и молекулярная диагностика методом полимеразной цепной реакции: выявление мутации в экзонах 7 и 9 гена 10-й хромосомы;
- осмотр офтальмологом: определение остроты зрения, рефрактометрия;
- консультация ЛОР-врача и аудиометрия;
- работа с психотерапевтом или неврологом: определение уровня психического развития больного [31].

Для поддержания жизни больных на оптимальном уровне проводят симптоматическую терапию и хирургическое лечение. Хирургическое вмешательство направлено на восстановление формы черепа и устранение синостозов, что позволяет снизить уровень внутричерепного давления, исправить костно-мышечные деформации и предотвратить дальнейшее прогрессирование психоневрологических нарушений. Для этого раскрывают рано заращенные швы черепа и исправляют форму лица. В настоящее время в хирургическую практику внедряются дистракционные методики коррекции деформаций лицевых костей с помощью специальных аппаратов для смещения участка черепа и исправления костных дефектов [2, 32–38].

Своевременно выполненная временная блефарорафия позволяет избежать повторного вывиха глазного яблока, предотвращая тем самым серьезные ксеротические изменения со стороны роговицы, и успешно провести жизненно необходимые корригирующие операции [17].

Ежегодное увеличение числа пациентов с различными формами краниосиностозов, вторичными деформациями, развившимися в результате методологически неверно проведенного хирургического лечения, а также большое число послеоперационных осложнений делают проблему лечения таких больных весьма актуальной. Особую сложность представляет лечение пациентов с синдромальными краниосиностозами вследствие большой вариативности клинических проявлений заболевания [19, 39].

Мультидисциплинарный подход с рождения подразумевает совместную работу педиатров, черепно-лице-

вых пластических хирургов, нейрохирургов, отоларингологов, офтальмологов, ортодонтон, анестезиологов, психологов, логопедов и генетиков [39, 40].

Прогноз при синдроме Крузона зависит от выраженности черепной деформации и состояния мозговой ткани. Первоначальная реконструктивная операция проводится на первом году жизни, и по мере роста ребенка дополняется новыми вмешательствами на костях и мягких тканях лица.

В представленном клиническом случае у ребенка с периода новорожденности выявлены характерные для синдрома Крузона проявления черепно-лицевого дизостоза с поражением зрительного, слухового анализаторов на фоне общей соматической патологии с явным общим физическим и психоэмоциональным недоразвитием.

В связи с особенностями соматического и социального статуса ребенка первоначальная реконструктивная операция деформации черепа проведена несвоевременно, что привело к развитию двустороннего вывиха глазных яблок, ксеротических изменений со стороны роговицы, дальнейшему прогрессированию умственной отсталости, а также психоневрологических нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Крузона возникает достаточно редко, протекает тяжело и сопровождается аномальным преждевременным заращением швов между черепными и лицевыми костями. Раннее закрытие черепных швов способствует ограниченному объему черепа и изменению формы головы.

Порок сопровождается выраженной гипоплазией средней трети лица с очевидным окулярным проптозом. Значительный проптоз может осложниться кератитом: у отдельных пациентов экзорбитизм настолько сильный, что может произойти вывих глазных яблок.

В представленном клиническом случае несвоевременное проведение первоначальной реконструктивной операции привело к двустороннему вывиху глазных яблок, ксеротическим изменениям со стороны роговицы.

Информированное согласие

По причине отказа матери от ребенка в родильном доме согласие на публикацию изображений пациента получено от сотрудника детского дома, который является его законным представителем.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н.И. Зрячкин

<http://orcid.org/0000-0003-1953-0389>

Т.Н. Бучкова

<http://orcid.org/0000-0002-5196-9562>

Г.И. Чеботарёва

<http://orcid.org/0000-0002-5783-5354>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Топольницкий О.З., Васильев А.Ю. *Атлас по детской хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии: учебное пособие*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. — 264 с. [Topol'nikskiy OZ, Vasiliev AYU. *Atlas po detskoj khirurgicheskoy stomatologii chelyustno-litsevoj khirurgii: uchebnoye posobiye*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 264 p. (In Russ).]
2. Ясонов С.А. Синдромальные краниосиностозы: основные клинические проявления и современные возможности реабилитации // *Педиатрия*. — 2012. — Т.91. — №5. — С. 108–116. [Yasonov SA. Sindromal'nyye kraniosinostozy: osnovnyye klinicheskiye proyavleniya i sovremennyye vozmozhnosti reabilitatsii. *Pediatrya*. 2012;91(5):108–116. (In Russ).]
3. Kaushik A, Bhatia H, Sharma N. Crouzon's syndrome: a rare genetic disorder. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2016;9(4):384–387. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1395.
4. Crouzon O. La dysostose cranio-faciale hereditaire. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1935;6(4):41–45. doi: 10.3406/bmsap.1935.9331.
5. Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, et al. Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet*. 2000;66(3):768–777. doi: 10.1086/302831.
6. Никифоров А.С., Гусев Е.И. *Общая неврология*. 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 704 с. [Nikiforov AS, Gusev EI. *Obshchaya nevrologiya*. 2th ed. revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 704 p. (In Russ).]
7. Shiller JG. Craniofacial dysostosis of Crouzon: a case report and pedigree with emphasis on heredity. *Pediatrics*. 1959;23(1 Pt 1):107–112.
8. Reardon W, Winter RM, Rutland P, et al. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet*. 1994;8(1):98–103. doi: 10.1038/ng0994-98.
9. Franceschetti A. Dysostose cranienne avec calotte cerebriiforme (pseudo-Crouzon). *Confin Neurol*. 1953;13(3):161–166. doi: 10.1159/000105411.
10. Goriely A, Lord H, Lim J, et al. Germline and somatic mosaicism for FGFR2 mutation in the mother of a child with Crouzon syndrome: implications for genetic testing in 'paternal age-effect' syndromes. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(8):2067–2073. doi: 10.1002/ajmg.a.33513.
11. Rollnick BR. Germinal mosaicism in Crouzon syndrome. *Clin Genet*. 2008;33(3):145–150. doi: 10.1111/j.1399-0004.1988.tb03429.x.
12. Колтунов Д.Е. Синдром Крузона: этиология и клинические проявления // *Вопросы практической педиатрии*. — 2011. — Т.6. — №5. — С. 49–52. [Koltunov DE. Crouzon syndrome: etiology and clinical manifestations. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2011;6(5):49–52. (In Russ).]
13. Wilkie AO. Bad bones, absent smell, selfish testes: the pleiotropic consequences of human FGF receptor mutations. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(2):187–203. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.03.001.
14. Jones KL, Smith DW, Harvey MA, et al. Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders. *Obstet Gyn Survey*. 1975;30(10):672–674. doi: 10.1097/00006254-197510000-00015.
15. Kumar GR, Jyothsna M, Ahmed SB, Lakshmi KS. Crouzon's syndrome: a case report. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2013;6(1):33–37. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1183.
16. Reddy K, Hoffman H, Armstrong D. Delayed and progressive multiple suture craniosynostosis. *Neurosurgery*. 1990;26(3): 442–448. doi: 10.1227/00006123-199003000-00011.
17. Калинина Т.М., Арикулова И.В. Глазные проявления у ребенка с синдромом Крузона (случай из практики). *Точка зрения* // *Восток-Запад*. — 2016. — №1. — С. 193–195. [Kalinina TM, Aritkulova IV. Glaznyye proyavleniya u rebenka s sindromom Kruzona (sluchay iz praktiki). *Tochka zreniya. Vostok-Zapad*. 2016;(1):193–195. (In Russ).]
18. Лисоцкий С.С., Гизитдинова Л.В. Синдром Крузона (случай из практики) // *Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей*. — 2013. — №S3. — С. 129–130. [Lisockij SS, Gizitdinova LV. Kruzon's syndrome (a case from practice). *Vestnik AGIUV*. 2013;(S3):129–130. (In Russ).]
19. Колтунов Д.Е., Бельченко В.А. Характеристика скелетных деформаций у пациентов с синдромами Аперта, Крузона, Пфайффера // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т.7. — №6. — С. 57–62. [Koltunov DE, Bel'chenko VA. A characteristic of skeletal deformities in patients with Apert, Crouzon and Pfeiffer syndromes. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012;7(6):57–62. (In Russ).]
20. Conrady CD, Patel BC. Crouzon Syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. [last update: October 27, 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518998/>.
21. Coll G, Arnaud E, Selek L, et al. The growth of the foramen magnum in Crouzon syndrome. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(9):1525–1535. doi: 10.1007/s00381-012-1805-x.
22. Cinalli G, Renier D, Sebag G, et al. Chronic tonsillar herniation in Crouzon's and Apert's syndromes: the role of premature synostosis of the lambdoid suture. *J Neurosurg*. 1995;83(4):575–582. doi: 10.3171/jns.1995.83.4.0575.
23. Cohen SR, Dauser RC, Gorski JL. Insidious onset of familial craniostenosis. *Cleft Palate Craniofac J*. 1993;30(4):401–405. doi: 10.1597/1545-1569_1993_030_0401_ioofc_2.3.co_2.
24. Asaad V, Goyal S, Klement KA, Denny AD. Improvement of color vision following posterior cranial vault distraction for Crouzon syndrome. *J Craniofac Surg*. 2018;29(4):868–870. doi: 10.1097/SCS.0000000000004353.
25. Ярцева Н.С., Барер Г.М., Гаджиева Н.С. *Синдромы с одновременным поражением органа зрения, полости рта и зубочелюстной системы*. — М.; 2003. — 96 с. [Yarceva NS, Barer GM, Gadzhieva NS. *Sindromy s odnovremennym porazheniyem organa zreniya, polosti rta i zubo-chelyustnoy sistemy*. Moscow; 2003. 95 p. (In Russ).]
26. Ефименко О.В., Княжева Е.Д. Синдром Крузона // *NOVAINFO.RU*. — 2018. — Т.1. — №90. — С. 253–260. [Efimenko OV, Knyazheva ED. Sindrom Kruzona. *NOVAINFO.RU*. 2018;1(90):253–260. (In Russ).]
27. Колтунов Д.Е. Синдром Апера: клинические проявления и этиология // *Лечащий врач [Медицинский научно-практический портал]*. — 2006. — №5–6. — С. 16–20. [Koltunov DE. Sindrom Apera: klinicheskiye proyavleniya i etiologiya. *Lech. vrach* [Internet]. 2006;(5–6):16–20. (In Russ).] Доступно по: <http://www.lvrach.ru/2006/05/4533844/>. Ссылка активна на 12.12.2018.
28. Джонс Кеннет Л. *Наследственные синдромы по Дэвиду Смит: атлас-справочник*. / Пер. с англ. А.Г. Азова и др. — М.: Практика; 2011. — 997 с. [Jones Kenneth Lyons. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. Ed by AG. Azov. Moscow: Praktika; 2011. 997 p. (In Russ).]
29. Khong JJ, Anderson P, Gray TL, et al. Ophthalmic findings in Apert syndrome prior to craniofacial surgery. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(2):328–330. doi: 10.1016/j.ajo.2006.02.046.
30. Chen QR, Dai QQ, Zou J, Zheng H. [Crouzon syndrome coupled with OSAHS and congenital heart disease a case report (Article in Chinese)]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(10):787–788. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.10.015.
31. Козлова С.И., Демикова Н.С. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник: учебное пособие для студентов медицинских вузов и последиplomного образования*. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Товарищество науч. изд. КМК: Авт. акад.; 2007. — 448 с. [Kozlova SI, Demikova NS. *Nasledstvennyye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie: atlas-spravochnik: uchebnoye posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov i poslediplomnogo obrazovaniya*. 3rd ed. revised and updated. Moscow: Tovarishchestvo nauch. izd. KMK: Avt. akad.; 2007. 448 p. (In Russ).]
32. Бельченко В.А., Притыко А.Г., Климчук А.В., Филиппов В.В. *Черепно-лицевая хирургия в формате 3D [электронный ресурс]: атлас*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. — 224 с. [Belchenko VA, Prityko AG, Klimchuk AV, Filipov VV. *Cherepno-litsevaya khirurgiya v formate 3D* [Internet]: atlas. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ).]

Russ).] Доступно по: <http://lib.knigi-x.ru/23meditsina/316384-1-cherepno-licevaya-hirurgiya-formate-atlas-moskva-udk-6167141-07375-089-0353-084121-bbk-5.php>. Ссылка активна на 2.12.2018.

33. Ясонов С.А., Лопатин А.В., Васильев И.Г. Устранение синостотических деформаций свода черепа у детей методом дистракционного остеогенеза // *Детская хирургия*. — 2010. — №4. — С. 7–13. [Yasonov SA, Lopatin AV, Vasil'ev IG. Ustraneniye sinostoticheskikh deformatsiy svoda cherepa u detey metodom distraktsionnogo osteogeneza. *Detskaya khirurgiya*. 2010;(4):7–13. (In Russ).]

34. Лопатин А.В., Ясонов С.А., Васильев И.Г., и др. Хирургическое лечение изолированных форм краниосиностозов у детей: восьмилетний опыт лечения // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2004. — №2. — С. 48–55. [Lopatin AV, Yasonov SA, Vasiliev IG, et al. Khirurgicheskoye lecheniye izolirovannykh form kraniosinostozov u detey: vosmiletniy opyt lecheniya. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2004;(2):48–55. (In Russ).]

35. Sicard L, Hounkpevi M, Tomat C, et al. Dental consequences of pterygomaxillary dysjunction during fronto-facial monobloc advancement with internal distraction for Crouzon syndrome. *J*

Craniomaxillofac Surg. 2018 Sep;46(9):1476–1479. doi: 10.1016/j.jcms.2018.06.003.

36. Fernandes M, Eufrásio A, Bonifácio J, Marcelino J. Airway management in a patient with Crouzon syndrome proposed to orthognathic surgery. *BMJ Case Rep*. 2018;2018. pii: bcr-2017-219371. doi: 10.1136/bcr-2017-219371.

37. Laure B, Moret A, Joly A, et al. Orbitofrontal monobloc advancement for Crouzon syndrome. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(6):e335–338. doi: 10.1016/j.jcms.2014.01.030.

38. Hariri F, Cheung LK, Rahman ZA, et al. Monobloc le fort III distraction osteogenesis for correction of severe fronto-orbital and midface hypoplasia in pediatric Crouzon syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. 2016;53(1):118–125. doi: 10.1597/14-210.

39. Taylor JA, Bartlett SP. What's new in syndromic craniosynostosis surgery? *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(1):82e–93e. doi: 10.1097/PRS.0000000000003524.

40. Колтунов Д.Е., Бельченко В.А. Особенности реабилитации пациентов с синдромальными краниосиностозами // *Московская медицина*. — 2017. — №S2. — С. 68. [Koltunov DE, Bel'chenko VA. Osobennosti reabilitatsii patsiyentov s sindromalnymi kraniosinostozami. *Moskovskaya meditsina*. 2017;(S2):68. (In Russ).]

В рамках XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 15–17 февраля 2019 г.) традиционно прошел Конкурс научных работ молодых ученых. Поздравляем победителей!

1-е место

Т.С. Соколова, В.А. Петров, Ю.Б. Дорофеева

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты и его клиническое значение на фоне инвазии *Opisthorchis Felineus* у детей

44

Актуальность. В соответствии с «гигиенической гипотезой», рост распространенности аутоиммунных и аллергических болезней связан с изменением стиля жизни и снижением воздействия на иммунную систему человека микроорганизмов и паразитов [Rook, 2011]. Представляет актуальность изучение модификации микробиоты на фоне инвазии *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) у детей в эндемичном регионе.

Цель — изучить состав микробиоты кишечника и его клиническое значение у детей на фоне инвазии *O. felineus*.

Пациенты и методы. Выполнено проспективное исследование «случай-контроль» (одобрение ЛЭК СибГМУ, № 4981 от 24.10.16). В исследование включены дети в возрасте 7–15 лет с инвазией *O. felineus* ($n=50$, средний возраст $11\pm3,4$ лет) и без нее ($n=50$, $10,3\pm2,8$ лет). Больным описторхозом проведена дегельминтизация препаратом празиквантел (60 мг/кг). Проспективное наблюдение составило 3 мес. Паразитологическое исследование проводили при включении и по завершении периода наблюдения (Parasep, Diasys Ltd). У пациентов до и после лечения, а также в контрольной группе забирали образцы стула. Выделение бактериальной ДНК из образцов выполняли с использованием FastDNA SPIN Kit for Soil. Секвенирование по фрагменту V4 16S rRNA проводили на приборе Illumina MiSeq в режиме 2*150 п.о. Таксономический анализ прочтений осуществляли с использованием программного обеспечения QIIME2. Статистический анализ выполнен с использованием языка R.

Результаты. У большинства детей развиваются клинически выраженная форма описторхоза (болевого синдром — 98%, боль в правом подреберье — 58%), диспептические проявления (тошнота и рвота — 52%).

Через 3 мес после дегельминтизации снижалась частота болевого синдрома ($p<0,01$) и диспепсии ($p<0,01$).

Инвазия *O. felineus* оказывает значимый вклад в β -разнообразие микробиоты кишечника детей ($R^2=0,034$, $p=0,004$), превышающий таковой для межвозрастной вариации состава микробиомов ($R^2=0,03$, $p=0,012$). Терапия празиквантелом не приводила к значимым сдвигам в β -разнообразии кишечной флоры через 3 мес. При этом инвазия не оказывала влияния на α -разнообразие микробиоты.

На уровне родов инвазия *O. felineus* ассоциирована с ростом содержания *Lachnobacterium*, *Lachnospira* и *Parabacteroides* и уменьшением представленности *Blautia* и *Lactococcus*, протективного относительно бронхальной астмы [Debarry, 2007]. После терапии у пациентов снижалась представленность *Megasphaera*, ассоциированная со склерозирующим холангитом [Tabibian, 2018].

Также у детей с описторхозом зарегистрировано высокое содержание *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides uniformis*, снижение которых показано при целиакии [Sánchez, 2012]. У больных описторхозом возрастала представленность *Parabacteroides distasonis*, наличие которой также отмечалось в желчи у взрослых пациентов с желчнокаменной болезнью [Saltykova, 2018]. Вероятно, данный микроорганизм вовлечен в формирование гепатобилиарной патологии на фоне инвазии *O. felineus*.

Заключение. Инвазия *O. felineus* влияет на состав кишечной микробиоты, в том числе изменяет представленность бактерий, ассоциированных с иммунозависимыми болезнями. Полученные данные будут важны для разработки новых подходов к профилактике хронических неинфекционных заболеваний у детей.

2-е место

Ж.К. Иманалиева

АО «Медицинский Университет Астана», Астана, Республика Казахстан

Особенности развития посттрансплантационной анемии у детей после пересадки почки

Актуальность. Несмотря на успехи трансплантологии, на сегодняшний день, посттрансплантационная анемия (ПТА) остается актуальной проблемой, являясь одним из частых осложнений после пересадки почки. По данным литературы, ПТА обнаруживается у 60–80% взрослых реципиентов с функционирующим трансплантатом как в раннем, так и позднем периоде трансплантации. Результаты исследования ПТА в детской популяции установлено, что 67% реципиентов почечного трансплантата были анемичными на момент трансплантации, а через 1 мес после трансплантации распространенность анемии выросла до 84,3%.

Цель — изучить распространенность и факторы риска развития ПТА у детей после пересадки почки.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 65 пациентов в возрасте от 3 до 18 лет после пересадки почек в клинике ФКФ УМС «Национальный научный центр материнства и детства» г. Астаны. Диагностика ПТА проводилась путем интерпретации данных общего анализа крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, биохимического анализа крови с определением сывороточного железа, ферритина, общей железосвязывающей способности, коэффициента насыщения трансферрина, С-реактивного

белка, а также подсчетом скорости клубочковой фильтрации.

Результаты. В ходе исследования установлено, что среди детей, которым проводилась трансплантация почки, мальчиков было 37 (59,92%), девочек — 28 (43,07%). Из 65 обследованных детей ПТА отмечалась у 87,6% реципиентов почечного трансплантата. Наиболее частыми причинами развития ПТА были железодефицитная анемия (36,9%), инфекции мочевыводящих путей (33,8%) и снижение функции почек (32,3%).

Развитие ранней ПТА (до 6 мес после трансплантации почки) выявлено у 53 (84,6%) детей. Мы наблюдали анемию через 3 и через 6 мес после пересадки почки. Через 3 мес после трансплантации анемия диагностирована у 30 реципиентов, через 6 мес — у 23. Поздняя анемия (через 6 мес и более после трансплантации) диагностирована у 28 детей из 65, из них через 9 мес после пересадки были анемизированы 16, через 1 год — 12 человек.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что анемия в посттрансплантационный период — распространенное явление у детей. Также самой частой причиной анемии после пересадки почки является железодефицит. Распространенность ранней посттрансплантационной анемии выше по сравнению с поздней.

Ю.А. Иваненкова

Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова

Особенности ретикулоцитарных показателей у глубоконедоношенных детей в динамике неонатального периода

Актуальность. Ретикулоциты — это молодые формы эритроцитов, образуемые из нормобластов после потери ими ядра, созревание которых происходит в течение 24–48 ч после выхода в периферическую кровь из костного мозга. Ретикулоциты отражают регенеративную способность костного мозга. Исследование фрак-

ции незрелых ретикулоцитов помогает раньше оценить состояние эритропоэтической активности костного мозга. Кроме того, преимущество изучения показателей ретикулоцитов заключается в том, что они обеспечивают прямую меру гемоглобинизации в реальном времени.

Цель — изучить в динамике неонатального периода показатели ретикулоцитов у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении и выявить их значение в характеристике эритропоэза у глубоконедоношенных детей.

Материалы и методы. Обследованы 103 глубоконедоношенных новорожденных ребенка (гестационный возраст — 24–32 нед включительно) с массой тела при рождении <1500 г. Выполнялся развернутый анализ эритроцитарных показателей венозной крови с определением популяции ретикулоцитов на 3–5-е сут и в 1 мес жизни на гематологическом анализаторе ADVIA 2120i. Статистический анализ данных выполняли с помощью методов непараметрической статистики.

Результаты. У глубоконедоношенных новорожденных высокие значения абсолютных показателей незрелых популяций ретикулоцитов, выявленные на 3–5-е сут жизни, к 1 мес жизни достоверно снижались, относительные показатели созревания различных популяций ретикулоцитов существенно не изменялись. Показатели индекса зрелости ретикулоцитов (IRF m+H), высокие при рождении, к 1 мес жизни достоверно не изменялись, что доказывает сохранение эритропоэтической активности костного мозга. Показатель Retic% коррелировал с гестационным возрастом ($p<0,01$) и массой тела

($p<0,05$), популяция H-Ret% — с показателями pH крови ($p<0,0001$). У детей уровень гемоглобина ретикулоцитов (CHr) был достоверно выше при рождении, что объясняется интенсивным эритропоэзом при усиленном потреблении железа, к 1 мес жизни показатели падали за счет снижения доступности железа для эритропоэза. Уровни дельта-гемоглобина в первые дни имели отрицательные величины, что свидетельствует о неэффективном эритропоэзе, и только к 1 мес жизни имели положительное значение, что связано с замедлением его темпов, улучшением состояния детей. Выявлены позитивные корреляции между CHr и оценкой по шкале APGAR ($r=0,34$, $p<0,05$) и негативные — между уровнями дельта-гемоглобина и С-реактивного белка ($r=-0,52$, $p<0,05$), что свидетельствует о влиянии гипоксии и инфекционно-воспалительной патологии на эритропоэз у новорожденного.

Выводы.

1. Ретикулоцитарные параметры у глубоконедоношенных новорожденных при рождении зависят от гестационного возраста, массы тела, наличия гипоксических и инфекционно-воспалительных состояний.
2. Выявлено снижение активности эритропоэза и гемоглобинизации ретикулоцитов у детей к 1 мес жизни, что обуславливает формирование ранней анемии недоношенных.

3-е место

И.Г. Гордеева

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

Диагностика гиполактазии и оценка генотипа полиморфного маркера rs182549 гена *mcm6* у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Актуальность. У детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) часто присутствует лактазная недостаточность, в связи с чем из их рациона исключаются молочные продукты. Однако большинству детей безмолочная диета назначается необоснованно, являясь причиной неполноценности их рациона.

Цель — оптимизация диетотерапии у детей с ВЗК.

Материал и методы. В исследование были включены 176 детей с ВЗК (88 детей с болезнью Крона и 88 — с неспецифическим язвенным колитом, НЯК) в возрасте от 1 года до 17 лет 11 мес. Диагностику лактазной недостаточности осуществляли при помощи экспресс-теста на лактазную недостаточность (Lactose Intolerance quick

test, LIQT), являющегося в настоящее время «золотым стандартом» диагностики гипо- и алактазии. Всем пациентам был проведен анализ генотипов полиморфного маркера rs182549 гена *MCM6* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Результаты. По результатам LIQT, у детей с болезнью Крона нормолактазия отмечалась в 29 (33%) случаях, умеренная — в 34 (39%), тяжелая гиполактазия (ГЛ) — в 25 (28%). У детей с НЯК нормолактазия отмечалась в 34 (39%) случаях, умеренная — в 31 (35%), тяжелая ГЛ — в 23 (26%). В целом в группе детей с ВЗК нормолактазия выявлена у 63 (36%), умеренная ГЛ — у 65 (37%), тяжелая ГЛ — у 48 (27%).

Выявлена ассоциация исследуемого полиморфного маркера с ГЛ. Генотип *CC* rs182549 гена *MCM6* встречался значительно чаще в подгруппе детей с умеренной и тяжелой ГЛ ($p=0,030$; OR 2,72; 95% ДИ 1,08–6,87).

Аллергия на белки коровьего молока (АБКМ), по данным клинико-лабораторного обследования, была выявлена и подтверждена у 9 (5%) из 176 детей.

В соответствии с полученными данными обследования скорректирована диета: 9 (5%) детям с АБКМ назначена безмолочная диета; 48 (27%) детям с болезнью Крона и НЯК, тяжелой гиполактазией без АБКМ назначена безлактозная диета; 65 (37%) пациентам с болезнью Крона и НЯК с умеренной гиполактазией рекомендована диета с низким содержанием лактозы. У 63 (36%) детей с болезнью Крона и НЯК и нормолактазией диетический рацион включал коровье молоко.

Обсуждение. Гиполактазия наблюдалась у 113 (64%) из 176 детей с ВЗК: у 59 (67%) пациентов с болезнью Крона и 54 (61%) с НЯК. При этом наличие гиполактазии сопряжено с определенной генетической предрасположенностью и ассоциировано с генотипом *CC* полиморфного маркера rs182549 гена *MCM6* ($p=0,030$; OR 2,72; 95% ДИ 1,08–6,87). Таким образом, сочетание двух методов обследования на лактазную недостаточность позволяет не только выявить наличие гипо- или алактазии у ребенка с ВЗК, но и прогнозировать формирование толерантности к лактозе и давать долгосрочные рекомендации по диете.

Заключение. Диагностика гиполактазии методом LIQT и оценка генотипа полиморфного маркера rs182549 гена *MCM6* позволяет оптимизировать рацион питания детей с ВЗК.

П.Р. Гринчик

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

Анализ вакцинального анамнеза детей и подростков по данным городской поликлиники

Актуальность. В последние годы отмечается тенденция роста отказов от вакцинации. Эта проблема касается не только России, но и всего мира.

Цель — оценка вакцинального анамнеза по данным детской муниципальной поликлиники.

Материалы и методы — выборка из форм 112 и 063-у детей, регулярно наблюдающихся в детской поликлинике. Выделены 4 группы, разделенные относительно критической точки вакцинации по Национальному календарю профилактических прививок (НКПП): (1) 2017–2018, (2) 2014–2016, (3) 2010–2012, (4) 2003–2004 года рождения (г.р.).

Результаты и обсуждение. При анализе вакцинального анамнеза у детей и подростков 4 возрастных групп с 2003 по 2018 г. выявлена тенденция к увеличению отказов от вакцинации на 30%; количество медицинских отводов остается на прежнем уровне — 3–4%. Нарушение сроков вакцинации выявлено у 50% всех детей. Дети, рожденные в 2003–2010 гг., в 100% случаев вакцинированы БЦЖ, в отличие от детей 2014–2018 г.р., где число полностью вакцинированных составляет не более 90%. В эти же возрастные периоды также отмечается тенденция к снижению вакцинации против гепатита В — с 90 (дети 2003–2010 г.р.) до 13% (2018 г.р.).

Соответствие НКПП против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита выявлено у 27% детей 2003–2004 г.р. и 85% детей 2010–2012 г.р., а в младших возрастных группах (2014–2018 г.р.) — не превышает 15%. Процент вакцинированных детей против пневмококковой инфекции, которая введена с 2014 г., в младших возрастных группах (2014–2018 г.р.) не превышает 7%. Если же говорить о детях 2003–2010 г.р., то наблюдается катастрофическая ситуация — 100% отсутствие вакцинации против пневмококка, против гриппа соответствие НКПП не превышает 2% во всех возрастных группах. Против кори, краснухи, эпидемического паротита привито менее 50% детей до 4-летнего возраста и 83% подростков.

Выводы

1. За последние 15 лет среди детского населения, наблюдаемого в городской поликлинике, отмечается тенденция к росту отказов от вакцинации.
2. Отмечена тенденция снижения вакцинации против всех инфекций, включенных в НКПП.
3. Критически низкие показатели вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа.
4. Необходима разработка комплекса мер по улучшению работы с населением и повышению вакцинальной активности.

Ранние и поздние осложнения пупочной катетеризации у новорожденных детей

Актуальность. Постановка пупочного катетера у новорожденных — неотъемлемая часть профессиональной деятельности неонатолога. Будучи технически нелегкой манипуляцией, она может приводить к развитию ранних и отсроченных осложнений. Выявление и анализ возможных осложнений будут способствовать уменьшению количества последних.

Материалы и методы. В работе представлены клинические случаи развития ранних и отсроченных осложнений как результат длительного стояния пупочного венозного катетера, встретившиеся при ретроспективном анализе архивных данных.

Пациент Х., масса при рождении 4360 г, рост 55 см.

После рождения установлен пупочный катетер (24.10.2018). Через день после установки при проведении УЗИ брюшной полости обнаружены изменения со стороны печени: структура неоднородная, размеры увеличены, сосудистый рисунок усилен, «газ» в системе портальной вены.

На 4-е сут после рождения катетер удален.

1.11.2018 проведено контрольное УЗИ: обнаружены однородная структура, увеличение размеров печени. Сосудистый рисунок не изменен.

Пациент У., 3 года 1 мес (дата рождения 02.09.2015).

Из анамнеза: после рождения ребенку установлен пупочный катетер на 8-е сут.

При амбулаторном проведении УЗИ брюшной полости (3.10.2018) у пациента обнаружили диффузные изменения печени, увеличение размеров, УЗ-признаки синдрома портальной гипертензии.

Проведено дуплексное сканирование сосудов печени. Установлены извитой ход воротной вены, перипортальный фиброз. Печеночные вены расширены. Кровоток со сниженной пульсацией. Данные признаки подтверждают наличие синдрома портальной гипертензии у пациента У.

Результаты. Изменения со стороны печени у пациента Х обусловлены увеличением сроков стояния катетера и представляют собой пример ранних осложнений данной манипуляции.

Изменения со стороны печени у пациента У обусловлены наличием синдрома портальной гипертензии и диффузных изменений структуры: вариант отсроченных осложнений после длительного размещения (8 сут) пупочного катетера в неонатальном периоде.

Выводы. Правильность техники постановки пупочного катетера, длительность его размещения напрямую определяют состояние организма новорожденного в раннем и более позднем периодах его жизни.

Специальный диплом

Р.Р. Баязитов, М.А. Рустамов

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация

Цифровая аускультация как метод диагностики в педиатрии

Цель — изучить метод цифровой аускультации с помощью электронного стетофонендоскопа в практике врача-педиатра.

Задачи: сравнить методы классической и цифровой аускультации в практике врача педиатра.

Материалы и методы. Электронный стетофонендоскоп, сконструированный в лаборатории Ижевской государственной медицинской академии, позволяет усиливать звуковые аускультативные явления, дает возможность выбирать частотные режимы работы для более эффективной диагностики, а также имеет возможность записывать получаемые данные на

электронные носители. Методом цифровой аускультации обследовали группу пациентов ($n=80$) хирургического, пульмонологического отделений и отделения патологии новорожденных РДКБ г. Ижевска. Цифровая аускультация проводилась в стандартных топографических областях, при этом использовался электронный стетофонендоскоп собственного производства. Классическая аускультация, согласно пропедевтическим постулатам, проводилась обычным врачебным стетофонендоскопом. Каждый ребенок был обследован дважды — электронным и стандартным стетофонендоскопом.

Результаты. При использовании электронного прибора аускультативные признаки прослушивались отчетливо, и их проще было дифференцировать от других звуковых явлений. В результате сравнения двух методов аускультации подтвержден лучший эффект цифровой аускультации. У 68,7% пациентов классическая аускультация была недостаточно информативна: не прослушивались аускультативные шумы — их заглушали другие звуковые явления.

Выводы

1. Метод цифровой аускультации более чувствительный, чем стандартная аускультация.

2. Трудности, возникающие при аускультации, могут быть компенсированы с помощью цифровой аускультации.
3. Метод цифровой аускультации может быть использован для диагностики при патологии органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и острой хирургической патологии.
4. Библиотека аускультативных данных может быть использована в образовательных целях и практической медицине.

А.А. Козловский, Е.О. Козловская

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

Современные аспекты состояния здоровья новорожденных Гомельской области

Актуальность. Перинатальное здоровье демографически значимо: оно создает условия для оптимального физического и умственного развития. Наличие какой-либо патологии может привести в будущем к повышению заболеваемости, снижению трудоспособности, сокращению продолжительности жизни, а следовательно, к значительным прямым и косвенным экономическим потерям. В связи с этим изучение медико-социальных аспектов формирования здоровья новорожденных имеет как общемедицинскую, так и социально-экономическую значимость.

Цель — оценить состояние здоровья новорожденных и выявить факторы риска развития перинатальной патологии в Гомельской области.

Материалы и методы. Проанализированы 200 обменных карт беременности и родов, историй родов и историй развития новорожденного. Выделены 2 группы: дети с перинатальной патологией — 67 (33,5%); здоровые дети — 133 (66,5%).

Результаты. Средняя масса тела при рождении мальчиков была достоверно выше, чем девочек ($3523,26 \pm 75,79$ и $3316,83 \pm 36,46$ г соответственно). Отмечено рождение 6 (3,0%) детей (3 мальчика и 3 девочки) с массой тела до 2500 г и 21 (10,5%) ребенка (17 мальчиков и 4 девочки) с массой свыше 4000 г. Средние показатели длины тела, окружности головы и грудной клетки тоже достоверно выше у мальчиков. Средний показатель индекса Кетле соответствовал нор-

ме: у мальчиков был достоверно выше, чем у девочек ($64,51 \pm 1,02$ и $62,18 \pm 0,59$ соответственно). Врожденная гипотрофия диагностирована у 22 (23,2%) мальчиков и 27 (25,7%) девочек.

Перинатальная заболеваемость составила 31,5%, недоношенными родилось 2,0% детей. В структуре заболеваемости отмечены неонатальная желтуха — 11,5%, внутриматочная гипоксия и асфиксия при родах — 7,5%, врожденные пневмонии и инфекции кожи и подкожной клетчатки — по 3,0%, врожденные аномалии — 1,5%, родовая травма — 1,0%. На развитие неонатальной патологии на современном этапе значимое влияние оказывают как социальные, так и медицинские факторы. Наибольший риск рождения больного ребенка отмечен у женщин, страдающих заболеваниями ЛОР-органов, пищеварительной, сердечно-сосудистой, кроветворной и мочевыделительной систем, сочетанием инфекционной и соматической патологии, а также при материальном неблагополучии.

Выводы. В Гомельском регионе физическое развитие новорожденных соответствует общепринятым нормативным показателям, что свидетельствует о достаточной стабильности социально-экономического развития общества. Однако сохраняющийся уровень неонатальной заболеваемости, высокая частота определенных медико-социальных факторов риска развития патологии диктуют необходимость усиления санитарно-просветительной работы среди будущих родителей.

Компания «ВТБ Медицинское страхование» приняла участие в крупнейшем конгрессе по педиатрии

С 15 по 17 февраля 2019 года в Центре международной торговли в Москве состоялось масштабное мероприятие — XXI Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», **собравший более 6,5 тыс. участников и более 30 тыс. онлайн-просмотров**. В работе конгресса приняла участие компания «ВТБ Медицинское страхование».

Организатором конгресса выступил Союз педиатров России совместно с Министерством здравоохранения Российской Федерации. Мероприятие было направлено на обсуждение острых проблем современной педиатрии, вопросов совершенствования качества при оказании медицинской помощи застрахованному по полису обязательного медицинского страхования (ОМС) детскому населению РФ, в том числе при выявлении онкологических заболеваний, а также на обмен клиническим, научным и преподавательским опытом, выработку резолюции.

На мероприятии присутствовали представители органов законодательной и исполнительной власти, политические и общественные деятели, эксперты и ученые, преподаватели высшей школы, детские врачи из России, стран СНГ и дальнего зарубежья. **Впервые для организации I Всероссийского семинара «Страховая медицина в оказании медицинской помощи детям России» были приглашены представители крупных страховых медицинских организаций и Федерального фонда ОМС.**

На протяжении трех дней конгресса, который прошел в формате симпозиумов, лекций, пленарных заседаний и круглых столов, участники обсуждали научные и практические проблемы развития педиатрии, результаты аудита качества оказания медицинской помощи детям, вопросы оказания медицинской помощи детям в образовательных организациях, развития международного сотрудничества в области детского здравоохранения и многие другие.

В работе конгресса принял участие топ-менеджмент компании «ВТБ Медицинское

страхование» в лице генерального директора Елены Белоусенко и ее заместителей Эльмиры Глубоковской и Михаила Фарбера, а также экспертов компании. В своих выступлениях они рассказали о роли страховых медицинских организаций при выявлении болезней у детей, а также об экспертной деятельности как одном из инструментов управления качеством при оказании медицинской помощи детскому населению. Елена Белоусенко, в частности, прокомментировала: «С 2018 года компания «ВТБ Медицинское страхование» принимает активное участие в пилотных проектах, разработанных в рамках реализации национального проекта «Здравоохранение». Наша основная цель — обеспечить застрахованным по ОМС, в том числе детям, доступную и качественную специализированную медицинскую помощь. Это означает соблюдение условий ее предоставления, включая сроки ожидания оказания медицинской помощи, маршрутизацию пациентов. Одна из главных наших задач — выявление проблемных точек в части своевременного проведения диагностических исследований, ранней постановки диагноза у детей, что увеличивает вероятность полного выздоровления. На круглом столе мы также поделились с коллегами результатами совместного проекта ВТБ МС, Территориального фонда ОМС и Минздрава по внедрению циклической межведомственной модели управления качеством медицинской помощи, когда каждая экспертиза является контрольной и нацелена как на оценку выполнения рекомендаций предыдущих контрольно-экспертных мероприятий, так и на предупреждение новых нарушений и дефектов».

Отвечая на вызовы современности: российские детские врачи обсудили актуальные проблемы педиатрии*

Очередной XXI Конгресс педиатров России прошел с большим успехом, приковав к себе внимание более 40 тыс. детских врачей (свыше 6,5 тыс. непосредственных и более 34 тыс. онлайн-участников, которые посредством телетрансляций имели возможность задавать вопросы и получать ответы). Таким образом, более половины педиатров страны пополнили багаж знаний. Столь большой интерес к форуму объясняется не только 12 кредитами в копилку непрерывного последиplomного образования (в том числе за счет онлайн-участия), но и возможностью обсудить острые организационные проблемы детского здравоохранения.

ЛИСТАЯ КНИГУ ПАМЯТИ

Открывая конгресс, Председатель Исполкома Союза педиатров России, главный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, академик РАН Лейла Намазова-Баранова предложила вспомнить памятные даты нынешнего года: 250 лет со дня рождения К. Грум-Гржимайло — основателя и издателя популярной медицинской газеты «Друг здоровья»; 150 лет Санкт-Петербургской детской больницы им. К.А. Раухфуса; 125 лет организации производства противодифтерийной сыворотки в России Г. Габричевским и применения ее в клинике Н. Филатовым; 125 лет со дня рождения выдающегося российского ученого-педиатра А. Тура; 100 лет со дня рождения замечательного детского хирурга С. Долецкого; 50 лет со дня смерти Г. Сперанского.

— Мы благодарны нашим замечательным предшественникам, из рук которых получили эстафету, — сказала лидер педиатрического сообщества и призвала коллег чаще рассказывать молодежи о заслугах великих медиков.

В рамках конгресса многое в этом году было впервые: I Всероссийский форум «Волонтеры-медики — детям России», I Национальная ассамблея «Защищенное поколение», I Всероссийский семинар «Страховая медицина в охране здоровья детей». Впервые соорганизаторами конгресса помимо Союза педиатров России выступили разные ведомства и профессиональные организации, продемонстрировав пример плодотворного взаимодействия: так, участниками составления научной программы стали 12 профессиональных ассо-



На церемонии открытия конгресса зал был полон

циаций, 7 федеральных университетов, 7 федеральных научно-исследовательских центров, 2 учреждения другой ведомственной принадлежности, что, конечно же, отразилось на тематике мероприятия. И без того грандиозное, оно приобрело еще большую значимость, удовлетворяя интересы самых широких кругов педиатрического сообщества — и рядовых докторов, и руководителей органов здравоохранения, и ученых.

Пленарные заседания, постерные сессии, совещание главных специалистов, «круглые столы», лекции — всего не перечислить: одних только симпозиумов состоялось полторы сотни. При этом от желающих представить свои доклады на форуме, как говорится, отбоя не было. К слову, руководитель Росздравнадзора Михаил Мурашко первым попросил предусмотреть возможность организации семинара по безопасности детей в больнице, который могли бы провести его коллеги на конгрессе педиатров в 2020 г.



Участников конгресса приветствуют студенты Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева (Саранск)

Из приветствия Министра науки и высшего образования России **Михаила Котюкова**:

— В последнее время интенсивно развиваются научные и практические связи в области педиатрии. Совместная работа позволяет находить пути и решения важных задач по укреплению детского здоровья. Уверен, что фундаментальные научные исследования, внедренные в клиническую практику, позволят достичь не только высокого уровня развития педиатрии, но и выполнить задачи, поставленные Президентом страны.

* Публикуется с разрешения правообладателя (ООО «Медицинская газета»). Источник: Евланова В. Отвечая на вызовы современности [6 марта 2019] // Медицинская газета: электронный журнал. — 2019. — №9. [Evlanova V. Otvechaya na vyzovy sovremennosti [6 March 2019]. Meditsinskaya gazeta: elektronnyj zhurnal. 2019;(9). (In Russ).] Доступно по: <http://www.mgz.ru/9-ot-0603-2019-g/otvechaya-na-vyzovy-sovremennosti>.

Елена Байбарина, директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России:

— Конгресс — это реальный праздник духовного единства, праздник нашей команды. Вижу огромное количество участников, горящие глаза и желание совершенствоваться.

ВАКЦИНАЦИЯ, СТРАХОВАЯ МЕДИЦИНА, ВОЛОНТЕРСКОЕ ДВИЖЕНИЕ И МНОГОЕ ДРУГОЕ

Невероятным успехом на конгрессе пользовалась ассамблея «Защищенное поколение», посвященная вакцинации и борьбе с антивакцинальным лобби. На ассамблее были представлены не только последние данные по эффективности и безопасности современных вакцин, но и дано много новой информации прикладного характера. Касаясь профилактики инфекций, академик РАН Александр Румянцев заметил, что в Национальный календарь прививок должны быть включены вакцины против ротавируса, гемофильной инфекции, ветряной оспы, менингококковой инфекции, гепатита А, коклюша (ревакцинация), папилломавирусной инфекции. Необходимо провести массовую кампанию по повышению приверженности медицинских работников и населения вакцинации. Между прочим, такое число академиков и членов-корреспондентов, которое собрал симпозиум по профилактике ВПЧ-обусловленных онкологических болезней человека, можно было встретить разве что на сессии РАН. Судите сами: академики А. Каприн и И. Стилиди, В. Краснопольский и В. Поляков, Ю. Лобзин и Н. Брико, А. Румянцев и Н. Володин, директора институтов А. Беляев и С. Иванов, а еще представители законодательной (Т. Кусайко, А. Фаррахов) и исполнительной (И. Коробко, Н. Костенко, Е. Богородская) власти, ряд известных профессоров (Д. Заридзе, С. Харит, Н. Зароченцева, Г. Минкина) и просто участников обсуждали эту актуальнейшую проблему здоровья нации.

Большую популярность снискали традиционные Евразийский форум по редким болезням, Форум детских медицинских сестер и Международный форум детских хирургов. Хирурги, кстати, начали работать еще за несколько дней до начала конгресса на базе Московского НИИ неотложной детской хирургии и травматологии. Большой интерес вызвала научно-практическая конференция «Здоровый смысл в неотложной детской хирургии», посвященная 100-летию со дня рождения С. Долецкого, на которой помимо российских докторов присутствовали специалисты из Казахстана, Белоруссии, Узбекистана, Израиля.

— С каждым годом растет интерес к конференции, — отметила профессор Светлана Валиуллина. — Стало хорошей традицией проводить ее в рамках конгресса педиатров России.

А на заседаниях по детской ревматологии и детской онкологии, организованных НИИ ревматологии, РОНЦ им. Н.И. Блохина и Центром им. Дмитрия Рогачёва, педиатры не просто заполнили все сидячие места, но и стояли в проходах. А как иначе? Ведь только на конгрессе педиатров можно в один день послушать блестящие выступления лучших ревматологов и онкологов страны — академиков Е. Насонова, В. Полякова, А. Румянцева, профессоров И. Никишиной, А. Щербины.

Первый Всероссийский семинар «Страховая медицина в охране здоровья детей» проходил утром в воскресе-



Симпозиум по профилактике онкопатологии собрал ведущих специалистов страны

нье, и у представителей фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) и страховых компаний накануне появилось сомнение по поводу заполняемости зала, но они были приятно удивлены тем, какое количество слушателей собралось в зале и какими активными участниками они оказались! Детские врачи с представителями Федерального фонда ОМС, страховыми компаниями (ВТБ-страхование и др.) обсудили имеющиеся проблемы и пришли к обоюдному согласию открыть на сайте Союза педиатров России окно для вопросов, связанных со страховой медициной, активно вовлекая в ответы компетентных экспертов.

Форум волонтеров, который открыл директор Федерального центра поддержки добровольчества и наставничества в сфере охраны здоровья Минздрава России Г. Надарейшвили, судя по количеству онлайн-просмотров, также оказался востребованным. Обсуждение теоретических вопросов на сессии чередовалось с демонстрацией практических навыков.

— Мы как профессиональная организация, традиционно поддерживающая молодежь, можем сказать, что к нам присоединилась очень большая и активная группа молодых коллег, которая поможет справиться с некоторыми проблемами в педиатрии за счет внутренних резервов, — отметила Л. Намазова-Баранова.

— Санитарно-профилактическое просвещение населения, сопровождение массовых мероприятий, помощь медицинским организациям, популяризация здорового образа жизни — направления, где добровольцы уже громко о себе заявили, — подчеркнула декан педиатрического факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова профессор Л. Ильенко.

«Не бойтесь пускать нас в больницы — это обоюдовыгодное сотрудничество: вам — подспорье, а нам — практика», — мысль, которая звучала в ряде выступлений волонтеров. Кстати, ими отработано в больницах уже свыше 2 млн часов.

Из приветствия руководителя Роспотребнадзора **Анны Поповой:**

— Проводя большую научную и практическую работу, Союз педиатров России вносит существенный вклад в совершенствование нормативной, правовой и методической базы в области профилактики инфекционных болезней, в том числе Национального календаря профилактических прививок и Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Людмила Деньгуб, заведующая лечебно-профилактическим отделением № 3 Братской детской городской больницы Иркутской области; стаж работы участковым педиатром свыше 30 лет:

— Приезжаю сюда каждый год. Беру очередной отпуск (все обычно стараются отдыхать летом, а я подгадываю так, чтобы он был в феврале) и отправляюсь в Москву. Меня конгресс воодушевляет. Я вижу здесь всех наших лидеров: А. Баранова, Л. Рошалья, Л. Намазову-Баранову. Слушаю лекции ведущих специалистов. Смотрю, кто стал победителем конкурса «Педиатр года». Приобретаю массу нужной литературы. И чувствую себя счастливой. У меня отпуск получается красочным.

Здесь все интересно, одновременно работает 10 залов. Выбираю то, что наиболее актуально в поликлинической работе. Больше всего понравилась сессия по вакцинации. Посетила симпозиумы по нефрологии, перинатальным поражениям нервной системы, реабилитации детей с ДЦП и другой патологией.

Побывала на совещании главных специалистов, где обсуждались вопросы первичной медицинской помощи. Интересный опыт представили Оренбург, Тюмень. Были показаны результаты реализации проекта «Бережливая поликлиника». У нас тоже появилась такая поликлиника благодаря усилиям главного врача Галины Андреевой. Вот только бы нам врачей побольше. К сожалению, испытываем кадровый дефицит. Укомплектованность участковыми педиатрами не превышает и половину. Правда, в этом году к нам прибыло 3 молодых специалиста, чему мы очень рады.

ПАРАДИГМА МЕНЯЕТСЯ

Директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России Елена Байбарина, выступая с докладом «Задачи педиатрической службы по реализации национального проекта «Здравоохранение», отметила, что проект направлен на улучшение качества, доступности и комфортности медицинской помощи. Одна из целей — снижение младенческой смертности с 5,6 в 2017 г. до 4,5 в 2024. По предварительным данным, за 12 мес минувшего года показатель по стране в целом составил 5,1.

— Низкий вам поклон! — выразила благодарность детским врачам Е. Байбарина. — Уже 44 региона имеют показатель ниже 4,5. Считаем, что цель вполне достижима, чему способствуют многие факторы, в том числе развитие сети перинатальных центров (их уже 93), которые связаны со всеми акушерскими подразделениями каждого региона и фактически в режиме реального времени отслеживают тяжело больных женщин и детей.

Пренатальная диагностика позволила существенно снизить смертность от врожденных пороков развития. Только благодаря неонатальному скринингу по 5 опасным заболеваниям ежегодно выявляются порядка тысячи детей с серьезной патологией, профилируются умственные нарушения и ранняя смертность.

Начаты строительство и реконструкция 40 детских больниц. И это первый шаг. Дальше развитие получат городские и центральные районные больницы. По 10 млрд рублей в год направляется на приобретение дорогого современного оборудования для дооснащения детских поликлиник. Выделяются средства и на так называемые архитектурно-планировочные решения: крытую



Специалисты из Якутска и Санкт-Петербурга рады встрече на конгрессе

колясочную, открытую регистратуру и многое другое для построения комфортной внутренней среды, удобной и понятной навигации, высвобождения времени у врача на общение с ребенком.

Многие регионы за свои деньги реконструируют, дооснащают лечебные учреждения. Параллельно идет внедрение принципов бережливого производства. В тех учреждениях, где им следуют, время ожидания в очереди у регистратуры сократилось в 3,8 раза (было 27 мин, стало 7), время дозвона в регистратуру — в 5 раз, время ожидания пациентом приема врача у кабинета — в 3,3 раза (было 43 мин, стало 13), время работы врача непосредственно с пациентом за счет сокращения временных затрат на бумажную документацию возросло до 9 мин (было 7 мин).

Совершенствование медицинской помощи напрямую связано с квалификацией кадров и их наличием.

— На тысячу человек увеличилась обеспеченность первичного звена педиатрами. И эта тенденция будет развиваться. Ваша задача — заинтересовать этих людей, организовать наставничество, чтобы они закрепились на рабочих местах, — напутствовала Е. Байбарина.

Она также обратила внимание присутствующих на необходимость соблюдения клинических рекомендаций и тесное взаимодействие научных медицинских исследовательских центров (НМИЦ), которые оказывают помощь, осуществляют аудит, проводят телемедицинские консультации. Е. Байбарина призвала к увеличению охвата профилактическими осмотрами и повышению качества их проведения, отметив сложности с осмотрами детей акушерами-гинекологами и урологами-андрологами (имеется колоссальное количество отказов родителей).

— Важно, чтобы и педиатры обращали на это внимание. Даже напоминание вскользь о необходимости посетить детского гинеколога сыграет свою роль, — заметила руководитель Департамента. — Необходимо поменять парадигму здравоохранения, поднять роль человека в сохранении здоровья. Вы должны смотреть на себя и свое предназначение шире: не просто как на людей, которые могут лечить маленьких детей, а как на членов сообщества, способных проводить линию на формирование здорового образа жизни, внедрение новых правильных идей.

По словам Е. Байбарина, траектория развития здравоохранения будет меняться от просто лечения уже запущенных проблем к всеобщей диспансеризации, раннему выявлению и профилактике факторов риска, постоянно-му мониторингу здоровья в фоновом режиме. Подвижки

уже есть как на уровне регионов, так и на уровне федерального центра. Например, вносятся коррективы в программы обучения школьников, чему во многом способствовало совместное совещание министров здравоохранения и просвещения России. Вводятся, как сказала Е. Байбарина, «по-новому сформулированные, не вызывающие оскомины сведения о здоровье» во все практические предметы.

О новом подходе к формированию здоровья говорили и на заседаниях, организованных совместно с Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (руководитель секции — академик Н. Володин) и посвященных здоровью и развитию новорожденных и детей первых месяцев жизни.

Жамиля Иманалиева, магистрант Медицинского университета Астана (Республика Казахстан):

— Я приехала сюда как молодой ученый для участия в постерной сессии. Кстати, моя работа «Особенности развития посттрансплантационной анемии у детей после пересадки почки» заняла здесь второе место и получила высокую оценку жюри конкурса научных работ, что меня очень обрадовало. Но так как я практикующий врач-педиатр городской поликлиники, то старалась посетить все симпозиумы, где рассматривались наиболее актуальные вопросы современной педиатрии и, конечно же, нефрологии, поскольку основной предмет моих интересов — дети после трансплантации почки. Особое внимание привлекли темы «Микроаспирационный синдром», «Отоскопия в практике врача-педиатра», «Недостаточность витамина D». О конгрессе узнала из интернета. Приехала за свой счет, пригласив с собой коллегу.

ПРОТИВОСТОЯТЬ И ВЫСТОЯТЬ

Напоминая о вызовах современности, среди которых постоянное уменьшение доли детей до 18 лет в структуре населения, массовая урбанизация и миграция населения, ухудшение физического, репродуктивного и когнитивного состояния здоровья детей, смещение взрослых болезней в детский возраст (инсульты, инфаркты и даже ранний дебют болезни Альцгеймера), Л. Намазова-Баранова сделала акцент на совершенствовании помощи

детям и решении ряда научных проблем. Прежде всего, нужно решить вопрос о границах педиатрии, поскольку повозрастная градация сильно разнится в международных и отечественных документах.

В последние годы много говорится о значимости программирования здоровья в первые тысячу дней жизни. Но предстоит понять, ограничивается ли этот период именно тысячей дней. По мнению Л. Намазовой-Барановой, новое окно программирования

должно охватывать как минимум год преемственной подготовки, а также все детство, отрочество и юность.

Неинфекционные хронические болезни начинают проявляться уже у детей первых пяти лет жизни. В связи с этим закономерен вопрос, когда следует начинать профилактические программы? Вообще здоровье продолжает формироваться до 24 лет. Концентрация на вопросах физического, соматического здоровья не совсем правильна, следует думать в целом о развитии ребенка, шире внедрять в педиатрию экономически обоснованные подходы к профилактике наиболее распространенных неинфекционных болезней, присущих взрослому населению.

— Сегодня наибольшие финансовые средства тратятся на наименьшее количество пациентов — на тех, кто уже болен хроническими, прогрессирующими, инвалидизирующими болезнями. Безусловно, пациенты нуждаются в помощи. Но это сомнительный путь с точки зрения здоровьесбережения. Многие более богатые страны, например США, давно идут по нему. Однако улучшения многих показателей, которых можно было бы достичь, направив деньги на профилактические программы, не наблюдается. Поэтому особенно откровенно, что в национальном проекте «Здравоохранение» важная роль отводится как раз профилактике.

— Мы должны основные инвестиции вкладывать в детей, в предупреждение развития болезни, — считает Л. Намазова-Баранова. — Российская педиатрическая модель «Лечить не болезнь, а больного» включает холистический компонент, приоритет профилактики, универсальный охват, соблюдение принципов равенства и справедливости. Этот подход был заложен в начале XX века и сохранялся многие десятилетия. Страховая медицина заставила педиатров подвинуться в сторону зарубежной модели, более прагматичной, когда надо лечить не больного, а болезнь, когда врачебная тактика основывается исключительно на жалобах, а не на попытках что-то профилактить. Сегодня мы в этом сравнялись с зарубежными странами. Насколько это лучше, чем было, не знаю. Но могу сказать, что Всемирная организация здравоохранения во всех документах последнего времени ставит холистический подход на первое место, подчеркивая важность междисциплинарности. А это означает, что нам предлагают обратиться к традиционным ценностям. Может быть, в будущем мы вновь вернемся к тому, чем гордились.

Екатерина Медведева, участковый педиатр Советской районной больницы Ханты-Мансийского автономного округа — Югры:

— Нахожусь под большим впечатлением от конгресса. Массу всего полезного почерпнула. Очень понравилось выступление Л. Намазовой-Барановой по вакцинации. Многие родители сейчас отказываются от прививок. На симпозиумах мы получили практические советы, как грамотно общаться с такими мамами, как их убедить сделать прививки. На заседании, посвященном вакцинации против гриппа, выступала мама двоих детей и на своем примере рассказывала, как быть.

Такие форумы очень важны, как и возможность телемедицинских консультаций. Для нас, работающих в районе, это большая помощь.



Выступает Л. Намазова-Баранова

ТОЧКА РОСТА

«Что бы мы ни делали, какие бы деньги ни вкладывали, не получится с помощью организационных мер и всех возможных ухищрений добиться полного снижения младенческой, детской и материнской смертности. Мы должны искать другие пути», — заявил А. Румянцев и остановился на значении фундаментальных исследований в медицине, которые заставляют по-иному взглянуть на многие вещи. Так, оказалось, что в основе иммунодефицитов, ряда заболеваний, связанных с пороками развития, лежит расстройство клеточной регуляции.

Академик привел новые данные о микробиоте, попытках ее восстановления с помощью фекальной трансплантации. Мир пошел по этому пути, и сегодня даже в России разработаны специальные желатиновые капсулы, в которых отобраны микроорганизмы, полученные от здоровых лиц.

«Нужны клинические исследования в области педиатрии. Наша наука имеет колоссальные перспективы», — сказал А. Румянцев, подчеркнув, что точкой роста специальности «педиатрия» является биология развития, ее новое понимание.

ВЫЗОВ НА ДОМ ИЛИ ВИЗИТ В ПОЛИКЛИНИКУ?

Залы, где выступает профессор Владимир Таточенко, всегда переполнены. Не протолкнуться даже в амфитеатр с его внушительными размерами. Казалось бы, обсуждается банальная проблема — острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), а интерес колоссальный, ведь респираторные инфекции отнимают у участкового педиатра более 50% рабочего времени.

«Диагноз «ОРВИ» неприемлем, он должен быть нозологическим, — считает В. Таточенко. — Существующий уровень антибиотикотерапии ОРВИ также неприемлем».

По мнению профессора, следует прекратить полипрагмазию, ограничиваясь при ОРВИ жаропонижающими препаратами, элиминационной терапией и домашними средствами. Необходимо внедрять экспресс-методы выявления гриппа и бета-гемолитического стрептококка группы А. Своевременное выявление и лечение бактериальных инфекций требует изменения схемы обслуживания остро заболевших детей. Помощь на дому привлекательна, но неэффективна, ведь у участкового врача в руках кроме фонендоскопа ничего нет. Боясь пропустить более серьезную патологию, он предпочитает госпитализировать ребенка в стационар, в результате дети с ОРВИ занимают значительную часть коечного фонда. Необходимы изменения в организации первичной помощи детям.



Доклады вызвали неподдельный интерес

— Вместо того чтобы привести ребенка в поликлинику, сделать анализ крови, мочи, рентген, с тем чтобы исключить бактериальную инфекцию, мы заставляем педиатра на дому у пациента почесывать затылок, — выразил неудовлетворение существующим положением дел В. Таточенко.

Екатерина Гусакова, врач-педиатр приемного инфекционного отделения детской городской клинической больницы № 9 имени Г.Н. Сперанского (Москва):

— На конгрессе не впервые, стараюсь посещать каждый год. Нахожусь здесь полноценные три дня и очень довольна. Как практикующий врач обнаружила в программе очень много значимых для меня тем, начиная от аллергологии и заканчивая инфекционной патологией, неотложными состояниями. Поскольку имею небольшой опыт работы, то мне очень интересны клинические разборы старших коллег. Полученные новые знания попробую применить на практике.

ОСТРАЯ ДИСКУССИЯ

Конгресс стал не просто источником новых знаний, местом повышения квалификации, но и площадкой для обсуждения острых проблем, где, не боясь, можно высказать свою точку зрения и быть уверенным, что тебя услышали, ведь здесь лицом к лицу встречаются педиатры и представители властных структур, причем последние приходят не только с приветствиями, поздравлениями и отчетами на церемонию торжественного открытия, а реально участвуют в работе симпозиумов, совещаний, отвечают на вопросы, делятся планами. Так, Е. Байбарина практически постоянно присутствовала на конгрессе, несмотря на выходные дни. Находилась в активном диалоге с докторами. В качестве подтверждения сказанному можно привести совещание главных специалистов, посвященное нерешенным вопросам. Одним из таких вопросов профессор Николай Ваганов считает несовершенство гинекологической помощи детям, о чем откровенно заявил в выступлении «Нужен ли России детский гинеколог?», обосновав посредством данных официальной статистики необходимость такого специалиста. Дискуссия разгорелась нешуточная.

— Почему специальность детского уролога-андролога в стране есть, а детского гинеколога нет? — поставил вопрос ребром Н. Ваганов.

На это Е. Байбарина ответила, что, дескать, имеются опасения, что введение специальности детского гинеколога ухудшит доступность помощи девочкам и лишит врача, окончившего такую ординатуру, возможности перейти во взрослую гинекологию.

— Считаю, что детский гинеколог необходим, — высказал свое мнение почетный Председатель Исполкома Союза педиатров России академик РАН Александр Баранов. — Давайте смотреть на проблему и с позиции охраны репродуктивного здоровья детей, и с позиции демографии, а не с позиций того, как будет расти гинеколог, в зависимости от того как он будет называться.

— Поднят сложный вопрос, и однозначно ответить на него нельзя. Подумаем и посчитаем, — пообещала Е. Байбарина.

Бурное обсуждение состоялось и по поводу ситуации с оказанием помощи детям, страдающим болезнями кожи и подкожной клетчатки, которые вышли на одно из лидирующих мест. По словам заведующего отделением дерматологии с группой лазерной хирур-

гии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Николая Мурашкина, взрослые дерматовенерологи, имеющие общую подготовку, не способны оказывать квалифицированную помощь детям с дерматозами. А педиатр не разбирается в особенностях кожных болезней, что приводит к ятрогенным осложнениям. Низкая осведомленность дерматологов общего профиля о показаниях и правилах назначения иммуносупрессивной и биологической терапии в детском возрасте — причина ранней инвалидизации детей.

«Детская дерматология — самая запущенная отрасль в охране здоровья детей. И мириться с этим нельзя. Минздрав России должен обратить внимание на эту проблему, подготовить приказ о состоянии службы, наметить конкретные пути», — полагает А. Баранов.

Ольга Гуменюк, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Саратовского государственного медицинского университета:

— Конгресс посещаю регулярно с 2005 г. и каждый раз нахожу для себя немало полезной информации. Поскольку я преподаю в университете госпитальную педиатрию, то меня интересовали гастроэнтерология, педиатрия раннего возраста, пульмонология, нефрология, кардиология. Была на симпозиуме, посвященном модернизации высшего медицинского образования, — любопытно, что нас ждет в плане цифрового образования. Посетила симпозиум по витамину D. Вместе с заведующим нашей кафедрой участвовала в подготовке национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации». Наиболее обсуждаемый вопрос — новые дозировки.

Мои научные интересы лежат в области маммологии. В нашем регионе очень мало исследований проводится в данной сфере. Пробел сейчас восполняем. Уже обследовали более 2 тыс. девочек-подростков в возрасте от 10 до 18 лет и выявили большой процент заболеваний молочных желез. Возникновению интереса к маммологии я обязана Марине Травиной из НМИЦ здоровья детей. Неоднократно была у нее на мастер-классах, симпозиумах, лекциях. В сложных случаях всегда с ней консультируюсь и очень признательна за помощь.

НЕ СНИМАЯ С СЕБЯ ВИНУ

Не менее острое обсуждение состоялось на секции, посвященной медико-социальным проблемам инвалидности детского населения. По словам профессора Анатолия Симаходского из Санкт-Петербурга, Россия находится на третьем месте в мире по количеству инвалидов.

— Мы все говорим о профилактике инвалидизации, — горячо произнес он. — Какая профилактика, если много истоков инвалидизации исходит из нас: наше недопонимание, невыполнение, недодиагностика приводят к плачевным результатам. В 2010 г. в стране было 519 тыс. детей-инвалидов, в 2016 — уже 617 тыс. За короткий период — увеличение на 100 тыс. Мы должны просто кричать, что растет инвалидность. Это отнимает огромное количество сил и средств.

Конечно же, недоработка врачей — лишь одна из причин роста детской инвалидности. Здесь очень много других причин. Но, по мнению А. Баранова, необходимо пристальное внимание к этой проблеме, выдвижение ее в приоритетные, смещение акцента в здравоохранении с младенческой смертности (она уже снижена до европейских цифр) на предупреждение инвалидности,



Диплом победителя конкурса «Детский врач-2018» в номинации «За верность профессии» получает Ирина Ершова

в структуре которой доминируют болезни нервной системы, психические расстройства, врожденные аномалии.

Не случайно и Председатель Комитета Совета Федерации Федерального Собрания РФ Валерий Рязанский, приветствуя участников конгресса, акцентировал внимание на необходимости усилить профилактику детской инвалидности:

— Эксперты говорят, что в половине случаев истоки детской инвалидности лежат в перинатальном периоде, поэтому важно разработать комплексную программу по раннему выявлению и коррекции нарушений в развитии ребенка.

Затронул сенатор и проблему сбережения здоровья детей в образовательных организациях:

— Именно школа должна стать той средой, где прививается культура здорового образа жизни. Пока мало что делается. Переломить ситуацию можно только совместными усилиями педагогов, врачей и родителей.

Конечно же, речь на форуме шла и о клинических рекомендациях. В числе тем, весьма актуальных для педиатрии и нуждающихся в прояснении деталей, — цитомегаловирусная инфекция, в том числе врожденная, и установление диагноза детского церебрального паралича (показатель ДЦП в России в 2 раза выше, чем за рубежом). Была достигнута договоренность о создании двух новых программ, которые потом перерастут в клинические рекомендации, чтобы дать педиатрам реальные инструменты для работы.

Алла Кузнецова, профессор кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; Светлана Петрова, доцент этой же кафедры; Яна Мунхалова, заведующая кафедрой педиатрии и детской хирургии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова (Якутск):

— Я постоянный участник конгресса, приезжаю ежегодно и получаю немало нового для себя: лекции очень разнообразны. Много интересных симпозиумов: например, по редким заболеваниям, по нефрологии, питанию. Во всем присутствует новизна, и это привлекает.

— А я пульмонолог, поэтому меня в большей мере интересуют пульмонологические проблемы, патология раннего детства. Очень содержательным оказался симпозиум по первичным иммунодефицитам.

— Первичные иммунодефициты — тема весьма и весьма актуальная. У нас организовано отделение, которое занимается этой проблемой. Выявляемость патологии возросла, в чем немалую роль сыграли настороженность докторов и повышение уровня знаний.



Соратники в деле охраны здоровья детей Н. Ваганов и А. Баранов (справа)

ЕСТЬ НА КОГО ОРИЕНТИРОВАТЬСЯ

Официальный уполномоченный при Президенте России по правам ребенка Анна Кузнецова, кстати, мама 6 детей, приветствуя делегатов конгресса, сказала:

— Сегодня есть различные программы по охране здоровья детей, объявлено Десятилетие детства, намечены многочисленные мероприятия по улучшению подходов, совершенствованию помощи детям, но самый главный ключ к успеху — люди.

Каждый педиатр оставляет след в жизни конкретных пациентов — тех, кого наблюдал, лечил, реабилитировал. Так, А. Кузнецова высказала слова благодарности врачу, который спас ее жизнь, когда ей было всего несколько месяцев от роду.

— Помощь конкретному человеку — это немало. Однако всегда в педиатрическом сообществе были люди, которые брали на себя смелость заботиться не только о конкретных пациентах, но и о здоровье целого поколения, принимая судьбоносные, порой нелегкие решения. К таким государственным с полным правом можно отнести А. Баранова, спасшего, как сказал академик РАН Геннадий Онищенко, педиатрию. В трудные для страны годы он сумел объединить детских докторов, организовать конгрессы педиатров, отстоять специальность и многое сделать для ее развития, будучи лидером профессиональной организации и одновременно главным педиатром Минздрава России. Говорят, выдающийся детский врач, ученый, лауреат Ленинской премии академик Александр Тур, 125-летие со дня рождения которого отмечается в нынешнем году, больше всего гордился званием главного педиатра блокадного Ленинграда. Не знаю, гордится ли А. Баранов званием главного специалиста страны, но коллеги высоко оценили его вклад в дело охраны здоровья детей.

Долго не смолкающими аплодисментами приветствовал академика весь зал, демонстрируя уважение и признание, когда ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Дмитрий Иванов вручал А. Баранову памятную медаль Юлии Менделевой «За достижения в организации здравоохранения».

Президент Международной ассоциации детских фондов, председатель Российского детского фонда, известный детский писатель Альберт Лиханов вспомнил, как в советское время совместно с А. Барановым три года подряд отправлял медицинский десант в регионы Средней Азии, благодаря чему младенческая смертность в большой тогда стране — СССР — сократилась на 16%:

— Одного этого факта достаточно, чтобы имя А. Баранова было вписано в историю отечественной педиатрии крупными буквами.

Геннадий Онищенко, Первый заместитель Председателя Комитета Госдумы РФ по образованию и науке:

— Конгресс является ярким примером того, как корпорация педиатров проносит через трудные периоды в истории государства великие традиции, заложенные предшественниками досоветского и советского периодов. Вы не забыли традиции, выпестовали их, адаптировали к нынешнему времени.

СОХРАНИТЬ ЕДИНСТВО...

Наверное, было бы неправильным не упомянуть о вопросе, который буквально витал в кулуарах конгресса и волновал подавляющее большинство присутствующих — сможет ли педиатрическое сообщество сохранить единство в свете появившихся намеков на раскол. Почувствовав тревогу детских врачей, президент Национальной медицинской палаты Леонид Рошаль выразил эту обеспокоенность с трибуны:

— Произошла смена руководства НМИЦ здоровья детей. Не потерять бы в этой ситуации педиатрию. Мы должны быть вместе, так как за нашей спиной дети.

Л. Намазова-Баранова продолжила:

— Союз педиатров России — профессиональная организация, и у нас не может быть никакой конкуренции внутри профессиональной среды. За что бороться? За лидирующие позиции в каком-то учреждении? Это не наша задача. Наша задача — правильно, эффективно, грамотно лечить пациентов, оказывать им медицинскую помощь наивысшего качества. Вот за это профессиональная ассоциация в ответе. А за какие-то административные решения и назначения пусть несут ответственность те, кто их совершает. Мы готовы работать все вместе на благо детей.

А. Румянцев высказал предложение ко всем ассоциациям пересмотреть графики ежегодных профессиональных мероприятий в сторону совмещения, чтобы организовать более крупные и значимые педиатрические форумы, которые могли бы на своих площадках собирать заинтересованных лиц, избегая нынешнего дробления и попыток внести раскол в педиатрические ряды. Поддержал мысль о единстве, приветствуя педиатров, и В. Стародубов — академик-секретарь медицинского отделения РАН: «Союз педиатров России — самое хорошо организованное профессиональное медицинское сообщество страны».



Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2019 г.

Мероприятие	Дата проведения	Основные организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
Школа педиатра: Орфанные заболевания	28 февраля	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Красноярск	Хомич Анна: info@ormiz.ru
XII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2019». Посвящается памяти проф. И.М. Воронцова	1–2 марта	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: Орфанные заболевания	5 марта	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Уфа	Хомич Анна: info@ormiz.ru
Конференция «Сохранение и укрепление здоровья детей», Улан-Удэ	14 марта	Министерство здравоохранения Республики Бурятия ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», региональное отделение Союза педиатров России	Улан-Удэ	Гомбоева Наталья Батовна: natalyagom@yandex.ru
Школа педиатра: Орфанные заболевания	29 марта	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Сыктывкар	Хомич Анна: info@ormiz.ru
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	28–29 марта	Министерство здравоохранения Республики Коми, ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина», региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблёва Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан в десятилетия детства 2018–2027гг.», посвященная 100-летию образования Республики Башкортостан	3 апреля	Союз педиатров России, Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана»	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	6 апреля	Департамент здравоохранения Приморского края, Институт педиатрии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, Приморское отделение Союза педиатров России, Российская академия педиатрии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» г. Хабаровска	Владивосток	Шуматова Татьяна Александровна: shumatov@mail.ru
Конференция «Питание и здоровье детей»	Апрель	Министерство здравоохранения Республики Бурятия, Министерство образования и науки Республики Бурятия, ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», региональное отделение Союза педиатров России	Улан-Удэ	Жданова Лариса Владимировна: l.zhdanova@mail.ru Гомбоева Наталья Батовна: natalyagom@yandex.ru
XIII Российский форум с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально значимых заболеваний»	19–20 апреля	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru

Всероссийская конференция с международным участием «Вакцинопрофилактика актуальных инфекций у детей»	24–25 апреля	ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России»	Иркутск	Петрова Алла Германовна: rudial75@gmail.com
IV Российский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи-2019»	21–22 июня	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке полномочного представителя Президента Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе, Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» и Четвертый конгресс педиатров Урала с международным участием	Сентябрь	Министерство здравоохранения Свердловской области, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Свердловское отделение Союза педиатров России при поддержке аппарата полномочного представителя Президента Российской Федерации	Екатеринбург	Бородулина Татьяна Викторовна: usma@usma.ru
Научно-практическая конференция, посвященная 45-летию образования педиатрического факультета Северо-Осетинской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы в педиатрии»	Сентябрь	МЗ РСО-Алания, ФГБОУ ВО «СОГМА» Минздрава России, региональное общество Союза педиатров России	Владикавказ	Бораева Татьяна Темирболатовна: 23510krok@mail.ru
Школа для практикующих врачей-педиатров «Школа по детской гастроэнтерологии»	18 сентября	Департамент здравоохранения Приморского края, Институт педиатрии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, Приморское отделение Союза педиатров России, Российская академия педиатрии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» г. Хабаровска	Владивосток	Ламара Артуриковна Григорян: lamara_grig@mail.ru
XI Российский форум с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»	27–28 сентября	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области, Комитета по образованию Санкт-Петербурга; ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена», ФГБОУ ДПО «Санкт-Петербургская академия постдипломного педагогического образования»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
XIV Российский форум «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии»	1–2 ноября	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области; Управление социального питания Санкт-Петербурга, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Республиканская научно-практическая конференция «Здоровье ребенка и современные подходы к его сохранению»	Ноябрь	Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ РБ, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана»	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
XI Российская научно-практическая конференция «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века»	13–14 декабря	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России», Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению Ленинградской области	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru

Светлана Владимировна Ильина



22 января 2019 года ушла из жизни выдающийся педиатр, талантливый ученый и педагог, профессор Иркутского государственного медицинского университета, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ИГМУ доктор медицинских наук Светлана Владимировна Ильина.

Решение стать врачом пришло к Светлане Владимировне в школьном возрасте, и этот выбор был большим везением для всех: она была талантливым педиатром, блестящим диагностом с энциклопедической начитанностью по профессии, вдумчивым ученым и опытным преподавателем. Несмотря на тяжелую болезнь, Светлана Владимировна не переставала работать: ее последняя консультация состоялась 21 января.

Светлана Владимировна Ильина родилась 27 августа 1962 г. в пос. Двуреченск Сысертского района Свердловской области. В 1985 г. с отличием закончила лечебный факультет Иркутского государственного медицинского института. После окончания вуза и интернатуры три года отработала врачом-педиатром в детском отделении Заларинской центральной районной больницы. Началу преподавательской деятельности предшествовала ординатура в Иркутском государственном медицинском университете. В 2000 г. Светлана Владимировна успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-эпидемиологические особенности вирусных инфекций у детей в районах с разным уровнем техногенного загрязнения окружающей среды», в 2008 г. — докторскую диссертацию на тему «Влияние техногенного загрязнения окружающей среды на эффективность вакцинопрофилактики у детского населения».

Основавшую работу Светлана Владимировна успешно сочетала с преподавательской деятельностью: занималась подготовкой врачебных кадров как для Иркутской области, так и для Республики Бурятия, в том числе отвечала за последипломную подготовку профильных специалистов. Ею был разработан и запущен в учебный процесс уникальный авторский курс «Вакцинопрофилактика», который в конечном счете стал ступенью к написанию двух учебных пособий, ставших настоящими настольными книгами не только для наших коллег — врачей-педиатров, но и для родителей, бабушек и дедушек, а также всех тех, кто интересуется достижениями современной иммунопрофилактики: «Вакцинация для всех: простые ответы на непростые вопросы» и более популярное издание «Вакцинация для всех: пособие для родителей». В общей сложности Светлана Владимировна опубликовала 150 печатных работ, из них 10 — на английском языке; 9 монографий, в том числе в центральных научных издательствах, издательстве «ПедиатрЪ», из них многие стали настоящими бестселлерами.

Профессиональные и деловые качества Светланы Владимировны Ильиной снискали заслуженное уважение коллег и студентов. Ее ценили, к ней обращались за помощью коллеги по работе, аспиранты, практические работники.

Профессор С.В. Ильина выполняла большую учебно-методическую, педагогическую, воспитательную, лечебную, консультативную, научно-исследовательскую и общественную работу, пользовалась заслуженным авторитетом среди сотрудников университета, врачей, студентов и пациентов. Ею внесен значительный вклад как в теоретическую науку, так и в практическое здравоохранение г. Иркутска.

Светлана Владимировна являлась членом Ученого совета педиатрического факультета, Ученого совета ИГМУ, проблемных комиссий по педиатрии и инфекционным болезням, эпидемиологии и микробиологии ИГМУ, членом правления общественной организации «Ассоциация детских врачей Иркутской области» и редакционной коллегии журнала «Здоровье детей Сибири»; куратором научного общества молодых ученых и студентов на педиатрическом факультете ИГМУ. Принимала непосредственное участие в организации съездов педиатров Иркутской области, Школы детского инфекциониста и вакцинолога для врачей г. Иркутска, ежегодных олимпиад по педиатрии для студентов. За ее плечами — многочисленные выступления и стендовые доклады на всероссийских и зарубежных конференциях. Многократно награждалась грамотами ректора ИГМУ, Департамента здравоохранения г. Иркутска, Министерства здравоохранения Иркутской области, Министерства здравоохранения республики Бурятия.

Светлана Владимировна любила жизнь во всех ее проявлениях. Помимо того, что ей удалось всесторонне реализовать в профессиональной деятельности, Светлана Владимировна прожила яркую, насыщенную, богатую интересными событиями и полную путешествий жизнь. К ней всегда тянулись люди, любили коллеги, друзья и ученики. Внимательная и отзывчивая, Светлана Владимировна была «человеком нарасхват»: в ее помощи и советах нуждались постоянно. Несмотря на свою занятость, она обладала удивительной способностью успевать помогать всем и всегда. Светлана Владимировна часто повторяла фразу, лаконично отражающую ее подлинное отношение к профессии, пациентам и жизни: «Врачи не отключают телефон».

Прекрасная мать двоих детей, любящая жена и заботливая бабушка, Светлана Владимировна с легкостью успевала делать свою жизнь и жизнь близких ей людей яркой, разнообразной и радостной. Щемящее чувство боли от утраты смешано с благодарностью быть причастным к ней, ее личности, ее талантам и ощущением огромной удачи, что такой человек был частью нашей жизни.

Память о Светлане Владимировне Ильиной навсегда сохранится в наших сердцах.